

# Kanser ve İmmün Sistem: Sistemik Derleme

## Cancer and Immune System: Systematic Review

<sup>1b</sup> Ali AYTAÇ<sup>a</sup>, <sup>1b</sup> Sabri BARUTCA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, Aydın, Türkiye

**ÖZET** İmmün sistem hücreleri, bir yandan kanser hücrelerine karşı antitümörül etkinlik gösterirken diğer yandan kronik inflamasyon zemininde tümör gelişimi ve progresyonunda rol alırlar. Yani inflamasyon, tümör hücrelerini ortadan kaldırdığı gibi karsinogeneze katkı da sağlayabilir. İnflamasyonun bu ikili rolü, immün yetmezliği olan hastalarda daha çok kanser gelişimi yönünde kendini gösterir. Kronik inflamasyon kanserde önemli bir role sahipken, akut inflamasyonun tümör ilerlemesi üzerindeki etkisi hakkında daha az şey bilinmektedir. İlginç bir şekilde, uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı sonucu kronik inflamasyonun baskılanması, özellikle kolorektal kanserler için risk azalımı sağlamaktadır. Dolayısıyla inflamatuvar yanıtı terapötik olarak ayarlayabilmek, kansere karşı mücadelede çok önemli olacaktır. Adaptif T hücrelerini ve antikorları içeren pasif immünoterapilerle son zamanlarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Ancak doğuştan gelen (innate) immün sistemin, endojen olarak ortaya çıkan kanseri nasıl tanıdığı, moleküler düzeyde yeterince anlaşılmamıştır ve bu, aktif kanser immünoterapisinin geliştirilmesinde önemli bir engel teşkil etmektedir. Kanser hücreleri ve doğuştan gelen (innate) immün sistem hücrelerinin doğrudan veya dolaylı yollarla etkileşim mekanizmalarını aydınlatmak, mevcut immünoterapilerin de etkisini potansiyelize edecektir. Güncel literatür daha çok immün hücrelerin aktivasyonunun kanser hücreleri ile savaşta önemli role sahip olduklarından bahsetmektedir. Bu derlemede, kanserin gelişiminden son evresine dek olan süreçte, özellikle doğal (innate) immün sistem elemanlarının kronik inflamasyon zemininde kanser oluşumu ve progresyonundaki rollerini değerlendirmeye çalıştık.

**ABSTRACT** Immune system cells show antitumoral activity against cancer cells but they also play a role in tumor development and progression on the basis of chronic inflammation. In other words, inflammation can both eliminate tumor cells and contribute to carcinogenesis. This dual role of inflammation is more evident in the development of cancer in immunocompromised patients. Although chronic inflammation has an important role in cancer, the effect of acute inflammation on tumor progression is less known. Suppression of chronic inflammation as a result of long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs interestingly provides a reduced risk, especially for colorectal cancers. Therefore therapeutically adjusting the inflammatory response will be crucial in the fight against cancer. Promising results have been obtained with passive immunotherapy including adaptive T cells and antibodies, recently. However, how the innate immune system recognizes endogenous cancer is poorly understood at the molecular level, and this still represents a major obstacle to the development of active cancer immunotherapy. Illuminating the interaction mechanisms of cancer cells and innate immune system cells directly or indirectly will potentiate the effect of exist immunotherapies. Current literature generally mentions that the activation of immune cells has an important role in the fight against cancer cells. In this review, we tried to evaluate the role of innate immune system elements in the formation and progression of cancer in the context of chronic inflammation, from the development of cancer to its final stage.

**Anahtar Kelimeler:** Karsinogenez; bağışıklık sistemi; doğal bağışıklık; kazanılmış bağışıklık

**Keywords:** Carcinogenesis; immune system; innate immunity; adaptive immunity

İnsan tümörlerinin pek çoğunda inflamasyon ve tümörü infiltre eden immün hücrelerin varlığına rağmen tümörün progrese olması ve metastaz yapması, klinik onkolojide bazı soruları akla getirmektedir: İmmün sistem kanseri neden kontrol altına alamamakta veya ortadan kaldıramamaktadır? En başından

itibaren, kanser gelişim sürecinde immün sistem nasıl bir etki oluşturmaktadır?

Prencip olarak, tümör gelişimi sitotoksik doğal (innate) ve spesifik veya kazanılmış (adaptif) immün hücreler tarafından kontrol edilebilir; bununla birlikte, tümör hücresi neoplazik değişimden klinik ola-

**Correspondence:** Ali AYTAÇ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, Aydın, Türkiye

**E-mail:** dr\_aliaytac@hotmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

**Received:** 03 Mar 2022

**Received in revised form:** 09 Mar 2022

**Accepted:** 10 Mar 2022

**Available online:** 14 Mar 2022

2458-8733 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



rak saptanabilir tümöre doğru geliştikçe kanser hücreleri, tümörisidal saldırıdan kaçınmak için periferik immün toleransı taklit eden farklı mekanizmalar geliştirir.

Öncelikle immünsüpresif sitokin ve prostaglandinleri salgılayarak, humoral antitümör yanıtın düşmesine neden olurlar. Böylece tümör mikroçevresinde immün sistemin aktivasyonunda kritik rol oynayan interlökin-2 (IL-2) seviyesi düşer. Bu durum, doğal öldürücü [natural killer (NK)] hücrelerin, yardımcı T hücrelerinin (T helper) ve sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonlarının bloke olması ile sonuçlanır. Bu da kanser gelişimi ve tümör hücrelerinin proliferasyonuna zemin hazırlar.

Bu derlemede, güncel tıbbi literatür bilgileri göz önünde bulundurularak, immün sistemin iyi tanımlanmış antitümöral etkinliğinden ziyade, kanser gelişimi ve progresyonundaki rolünü değerlendirerek farklı bir perspektif sunmayı amaçladık.

## İMMÜN SİSTEM

İmmün sistemin genel işlevi, enfeksiyonları önlemek veya sınırlamaktır. İmmün sistem tehlike ile ilişkili moleküler patern adı verilen çeşitli ipuçlarını tanıyarak normal sağlıklı hücreler ile sağlıklı hücreler arasında ayırım yapabilir. Hücreler enfeksiyöz ya da enfeksiyöz-dışı (güneş yanığı, kanser gibi) nedenlerle hasar görebilirler. Virüsler ve bakteriler gibi bulaşıcı etkenler, immün sistem tarafından tanınan, patojenle ilişkili moleküler patern adı verilen başka bir sinyal dizisi salgılar.<sup>1</sup> İmmün sistem bu sinyalleri alınca aktive olur, ancak yeterli yanıt verilemez ise sistemik enfeksiyon, bakteremi ve sepsis gibi sorunlar oluşur. Bu immün yanıtın gerektiğinden geniş boyutta veya uzun süreli olması da alerjik ve otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olabilir.

Tüm immün hücreler, kemik iliğinde kök/öncül hücrelerden köken alır ve vücudun farklı bölgelerinde bir seri değişiklikler sonucu diferansiye olurlar. Kemik iliğindeki miyeloid progenitör hücrelerden doğal immün sistem hücreleri olan nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, monositler, dendritik hücreler (DH) ve makrofajlar oluşur. Bu hücreler enfeksiyon etkenlerine karşı ilk yanıtı verirler. Adaptif immün yanıtın hücreleri olan T ve B hücreleri ise kemik iliğinde lenfoid progenitör kök hücrelerden köken alırlar.

releri ise kemik iliğinde lenfoid progenitör kök hücrelerinden köken alırlar.

Kanser mikroçevresi, tümör hücrelerinin proliferasyonu, ölümü, invazyon, metastaz ve anjiyogenezde kritik role sahiptir. Bir tümörün gelişmesi ve büyümesi için genetik ve epigenetik değişimlere ihtiyaç vardır. Doğal immün sistem hücreleri, tümör gelişimi ve progresyonunda 2 yönlü rol oynarlar. Bir yandan malign transformasyon ve tümör progresyonunu indükleyebilirken diğer yandan da önleyebilirler.<sup>2</sup> Kronik inflamasyonun kanser gelişimi ve progresyonu ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir.

Dünya çapındaki tüm kanserlerin yaklaşık %25'i mikroorganizmalar tarafından indüklenen kronik inflamasyonlarla ilişkilidir. Uterin serviks kanserleri, kadınlarda en sık görülen 3. kanser türüdür ve bu kanserlerin %90-100'ü insan papilloma virüsüne bağlı kronik enfeksiyon zemininde gelişir. Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile ilişkili inflamasyon, hepatoselüler karsinom riskini artırır. *Helicobacter pylori*'nin sebep olduğu kronik enfeksiyon, mide kanserlerinin ve mukozayla ilişkili lenfoid doku [mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)] lenfomanın başlıca nedenidir. İlave, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığında görülen immün deregülasyon, kolorektal kanserlerin insidansını artırır.<sup>3,4</sup>

Kırmızı ette sialik asidin non-humanize formu olan N-glikolilnöroaminik asit (Neu5Gc) inflamatuvar hücreleri toplayabilir. Bu anlamda diyet, kansere bağlı inflamasyonun indüksiyonunda nedensel bir rol oynayabilir.<sup>5</sup> Her ikisi de düşük dereceli kronik inflamasyona neden olan tütün ve obezite, kanser riskinin artmasına neden olur.<sup>6</sup> Tüm bu örnekler, kronik inflamasyon ve kanser arasındaki ilişkiye işaret etmektedir.

Primer ve metastatik tümörler, neoplastik hücreler, hücre dışı matriks [ekstraselüler matriks (extracellular matrix "ECM")] ve non-neoplastik aksesuar hücreleri (mezenkimal destek hücreleri, endotelial hücreler ve infiltre olan inflamatuvar immün hücreler gibi) içeren karmaşık ekosistemlerdir. Kanser hücreleri ve aksesuar hücreler arasındaki karşılıklı ilişki, tümör gelişimini destekler ve şekillendirir. Tümör oluşumu esnasında anormal bir ECM ve kro-

nik inflamasyonun eşlik ettiği tümör mikroçevresi meydana gelir. Tümörögenезin farklı aşamalarında bulunan kanserle ilişkili inflamasyon, genomik instabilite, epigenetik modifikasyon, kanser hücre proliferasyonunun indüksiyonu, anti-apoptotik yolların aktivasyonu, anjiyogenez ve nihayetinde invazyon ve metastaza katkı sağlar.<sup>2</sup> Son 20 yılda yapılan çalışmalar, inflamatuvar immün hücrelerin, kansere bağlı inflamasyonun temel oyuncularını olduğunu göstermiş ve bu hücrelerin hastalığın farklı aşamalarındaki rollerine işaret etmiştir. İlk kez 1863 yılında Virchow, kanserin henüz mekanizması anlaşılmamış bir inflamasyon sonucu geliştiği hipotezini savunmuştur ve bu hipotez, günümüzde kanser gelişimi ve kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi anlamının temelini oluşturmuştur (Tablo 1).<sup>7</sup>

Kronik inflamasyon, kanserde önemli bir role sahipken, akut inflamasyonun tümör ilerlemesi üzerindeki etkisi hakkında daha az şey bilinmektedir. Örneğin zayıflatılmış *Mycobacterium bovis* suşu uygulaması ile mesanede lokal akut inflamasyonun indüklenmesi, mesane kanserinde başarılı bir tedavi seçeneğidir. Kasa invaze olmayan mesane kanserinin tedavisinde Bacillus Calmette-Guérin (BCG) uzun süredir kullanılmaktadır. BCG'nin anti-tümör etkisinin, adaptif immün sistemin aktivasyonu ve akut bir inflamatuvar yanıtın indüksiyonu aracılığıyla ortaya çıktığı fark edildi. Fare mesane kanseri modelinde, BCG'nin atimik çıplak farelere uygulandığında hiçbir terapötik etkiye sahip olmadığı gösterildi.<sup>8</sup> Fare modelinde, CD4 (+) veya CD8 (+) lenfositlerinin tükenmesi, BCG aracılı antitümör aktivitenin kaybına

neden olur. Tüm bunlar, adaptif immünitenin kanseri tedavi etmede ve kanser progresyonunu önlemede ne kadar etkin rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle inflamasyon, tümör gelişimini uyarabildiği gibi ortadan kaldırılmasına da katkı sağlayabilir. Ancak bunun aksine, doğal (innate) immünitenin neden olduğu kronik inflamasyon kanser gelişimi ve progresyonunu tetikleyebilir. Örneğin *Schistosoma haematobium* enfeksiyonu veya idrar sondasının uzun süre kullanımına bağlı mesanede oluşan kronik inflamasyon metaplaziye neden olur. Bu da mesanede görülen yassı (skuamoz) hücreli karsinom gelişimine zemin hazırlar. Burada, inflamasyonun karsinogenezde ikili rolünden bahsetmek mümkündür.

Konak immün sisteminin insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 [human epidermal growth factor receptor (HER2) pozitif meme kanserinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. HER2 (+) meme kanseri, genellikle hormon reseptörü pozitif/HER2 negatif meme kanserinden daha fazla stromal tümör infiltrate eden lenfosit içerdiğinden daha immünojenik olarak kabul edilir ve spesifik moleküler HER2 (+) alt grupları (örneğin HER2 enrich subgrup) diğerlerinden (örneğin Luminal A veya B) daha immünojeniktir. Bu nedenle immün sistem HER2 (+) meme kanserinde önemli rol oynar ve trastuzumabın terapötik etkilerine katkıda bulunur.<sup>9</sup>

Terapötik kullanımlar için HER2'ye karşı konakçı immün tepkisini indüklemeye girişiminde aşılarda tasarlanmıştır. Bir dizi HER2 türevli peptid araştırılmış ve bazılarının immün yanıtı indükleyebildiği gösterilmiştir.

**TABLO 1:** Kanser gelişimi ve inflamasyon.

Etiyoloji	Tümör başlangıcı	İleri kanser
DNA hasarı	Inflamasyonla ilişkili karsinogenez	<b>Kronik inflamasyon</b>
- Kimyasallar		- İnflamatuvar hücrelerin toplanması
- Radyasyon		- Genomik instabilite
Hereditör		- İmmün kaçınma
Bilinmeyen		- Anti-apoptotik yollar
- Kronik inflamasyon	Inflamasyonla ilişkili karsinogenez	- Anjiyogenez
- İmmün disregülasyon	- Bozulmuş apoptozis	- Ekstraselüler matriks remodelingi
- Mikrobiyal enfeksiyonlar	- Onkogen aktivasyonu	- Fibrozis
- Kimyasalların indüklediği inflamasyonlar (tütün, alkol, hava kirliliği)	- Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu	- Proliferasyon
- Otoimmünite		- Metastaz

Bununla birlikte, Faz I-II denemelerinde bazı olumlu sonuçlara rağmen Faz III çalışmalarda meme kanseri aşılı ile etkinlik kanıtlanmamıştır.<sup>10</sup>

Anti-HER2 tedavide kullanılan trastuzumabın birkaç etki mekanizması vardır. HER2'nin hücre dışı alanına (ekstraselüler domain) bağlanarak, reseptör dimerizasyonunu önler ve hücre içine doğru sinyalizasyonu inhibe eder; antikora bağımlı hücreler sitotoksitesiteyi aktive eder, NK hücreleri, DH'leri temel olarak sitotoksik CD8 (+) T hücrelerine tümör antijen sunumunu ve CD4 (+) T hücrelerinin bir anti-tümör T-yardımcı tip 1 (Th1) fenotipine doğru polarizasyonunu artırır; trastuzumab bağımlı NK hücre aktivasyonu, miyeloid ve T hücrelerinin toplanmasına ve fonksiyonel polarizasyonuna katkıda bulunan sitokin sekresyonuna yol açar.<sup>11</sup> Böylece trastuzumab, hem doğal (innate) immünite hem de adaptif immüniteyi kullanarak antitümör etkinlik göstermiş olur. HER2 hedefli ajanların etkinliğini artırmak veya direnci geri döndürmek için immün sistemi kullanan yeni terapötik yaklaşımlar gerekmektedir.

## KANSER VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Kanser ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki çift yönlüdür. Otoimmün hastalıklarda solid ve hematolojik kanser gelişme riskinde artış olabileceği gibi bazı kanser türlerinin klinik izleminde otoimmün hastalıklar da gelişebilmektedir. Örneğin marjinal zon lenfoma hastalarının yarısında immün trombositopeni (ITP), otoimmün hemolitik anemi (OİHA), Hashimoto tiroiditi ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklar görülebilmektedir.<sup>12</sup> Yine çeşitli kanserlere bağlı gelişen paraneoplastik pemfigus, Eaton-Lambert sendromu, paraneoplastik poliartrit, hipertrofik osteoartropati ile ilişkili periostitis ve palmar fasiit paraneoplastik otoimmün sendromlara örneklerdir.

İsveç Kanser Kayıtları'ndan elde edilen bilgilere göre özellikle OİHA, ITP, sistemik lupus eritomatosis (SLE), polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM) gibi otoimmün hastalıkların seyrinde Hodgkin dışı lenfoma [non-Hodgkin lenfoma (NHL)] gelişme sıklığında artış görülmüştür. Bu risk genç hastalarda daha belirgindir. Bu örnekler genel olarak, otoimmünitenin kanser gelişme riskini artırıyor olabileceğini düşündürmektedir.<sup>13</sup>

**RA** patogeneğinde, kanser gelişiminde rol oynayan sitokin ve hücreler de dâhil olmak üzere innate immün sistemin disregülasyonunun proonkogenik etkisi yer alır. Aynı zamanda, tedavide kullanılan hastalık modifiye edici ilaçların ve biyolojik ajanların da kanser riskini artırdığı bilinmektedir.<sup>14</sup>

Kanser gelişen hastalarda, RA aynı zamanda azalmış sağkalım ile de ilişkili bulunmuştur. Popülasyon bazlı bir çalışmada, meme veya prostat kanseri gelişen yaşlı RA hastalarında mortalite sırasıyla %40 ve %50 oranlarında artmıştır. Ancak bu ilişki, sağkalımı daha kısa olan kolorektal veya akciğer kanserlerinde görülmemiştir.<sup>15</sup>

**Primer Sjögren sendromunda (pSS)** NHL riskinin 10 kat arttığı (özellikle de MALT lenfoma) rapor edilmiştir.<sup>14</sup> Toplam 14.523 pSS hastasının dâhil olduğu, 14 çalışmayı içeren bir metaanalizde, hastalarda over kanseri [risk oranı (risk ratio "RR") 1,53; %95 güven aralığı "GA" 1,17-1,88], NHL (RR 13,76; %95 GA 8,53-18,99) ve tiroid kanserinin (RR 2,58; %95 GA 1,14-4,03) önemli derecede arttığı gözlenmiştir. Bu olgularda vaskülit, parotit ve lenfadenopati gibi kronik inflamasyonların varlığı NHL gelişimi için en güçlü risk faktörleri olarak saptanmıştır.<sup>16</sup>

**SLE**, hematolojik maligniteler ve diğer organa özgü tümörler dâhil olmak üzere farklı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir.<sup>14</sup> Bu hastalarda kanser riskini değerlendiren bir sistematik derlemede (Asya, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden 18 derlemenin metaanalizi), özellikle kadınlarda ve Asya ırkında SLE'de kanser gelişiminin arttığı gözlenmiştir. Hematolojik malignitelerin yanı sıra vajina, vulva, serviks, baş-boyun, tiroid, karaciğer, safra kesesi, böbrek, anal kanal, akciğer, pankreas ve özofagus kanserleri artarken; over, kolon ve rektum kanserlerinin azaldığı saptanmıştır.<sup>17</sup>

**Sistemik skleroz (SS)** hastalarında, özellikle meme ve akciğer kanseri riskinin arttığı ileri sürülmüştür.<sup>14</sup>

**DM** tanısı olan, 246 hastayı içeren bir çalışmada, takipte 2003-2012 yılları arasında hastaların 60'ında (%24,4) kanser gelişmiştir. Nazofarengeal karsinom (%35) ve over karsinomu (%15) bunlar arasında en yaygın kanser türü olarak tanımlanmış; bunları akciğer ve kolon kanserleri izlemiştir. Ancak kanser türleri

coğrafi olarak değişiklik göstermiş olabilir. Örneğin nazofarengeal kanser Çin ve Koreli popülasyonlar arasında yaygın gibi görünmektedir. SS veya PM/DM hastalarında spesifik otoantikörlerin (anti-topoizomera, anti-PM/Scl vb.) varlığı, kanser gelişimi için artan risk ile ilişkilendirilmiştir.<sup>18</sup>

## KANSER VE ENFEKSİYÖZ AJANLAR

Moleküler biyoloji ve epidemiyoloji alanındaki gelişmeler, karsinogenezin moleküler temeline ilişkin önemli bilgiler vermiştir.

Genel olarak enfeksiyonlar 3 ana mekanizmadan herhangi biriyle karsinogenez başlatabilirler: (Tablo 2)<sup>19</sup>

1. Enfeksiyöz ajanın konakta uzun süreli varlığı sonucu kronik inflamasyona bağlı reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri oluşur. Bunlar, konağın DNA'sını etkileyerek karsinogeneze yol açabilir.

2. HBV ve HCV gibi onkogenik virüslerin konakçı genomlarına yerleşmesi.

3. İmmüno-supresyon bağlı azalmış immünsürveyans, insan bağışıklık yetmezliği virüsü sonrası

NHL, Hodgkin lenfoma ve Kaposi sarkomu gelişmesi gibi.

Örneğin *S. Haematobium*'un skuamöz hücreli mesane kanserindeki rolünü açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Şistozom yumurtalarına bağlı gelişen fibrozisin, proliferasyon, hiperplazi ve metaplazi gibi prekanseröz lezyonlara neden olması, kronik bakteriyel enfeksiyona bağlı kronik inflamasyon, mesane için karsinojen olduğu bilinen nitrozaminlerin üretilmesi ve üriner staz sonucu mesane epitelinin hasarı oluşması, *Schistosoma* tarafından indüklenen aşırı siklooksijenaz 2 ekspresyonuna bağlı p53, retinoblastom (Rb), epidermal büyüme faktörü reseptörü ve c-erbB-2 proteinleri gibi bazı onkogenlerde çoklu mutasyonların oluşması şeklinde açıklanmaktadır.<sup>20</sup>

## KANSER PROGRESYONUNDA İNFLAMATUAR HÜCRELERİN ROLÜ

İnflamatuar hücreler, insan tümörlerinde ilk olarak saptanmalarından bu yana bu hücrelerin kanserdeki rollerini daha iyi anlamak için çok çaba sarf edilmiştir. Günümüzde, anormal bir doğal (innate) ve kaza-

**TABLO 2:** Enfeksiyöz ajanlar ve ilişkili kanserler.

Kronik inflamasyon	Onkogenik insersiyon	İmmüno-supresyon
<b><i>Helicobacter pylori</i></b> - Mide adenokarsinomu - MALT lenfoma - Kolanjiyokarsinom	<b>Hepatit B virüsü</b> - Hepatoselüler karsinom	- Hodgkin lenfoma - Non-Hodgkin lenfoma - Kaposi sarkomu
<b>Epstein-Barr virüsü</b> - Servikal karsinom	<b>Hepatit C virüsü</b> - Hepatoselüler karsinom	
<b><i>Opisthorchis viverrini</i></b> -Kolanjiyokarsinom	<b>Epstein-Barr virüsü</b> - Burkitt lenfoma	
<b><i>Clonorchis sinensis</i></b> - Nazofarinks karsinomu	<b>İnsan lenfotrofik virüsü tip 1</b> - Kaposi sarkomu	
<b>İnsan papilloma virüsü</b> - Servikal karsinom - Anogenital karsinom - Penil karsinom		
<b>Herpes simpleks 2 virüsü</b> -Servikal karsinom		
<b><i>Chlamydia gonococcus</i></b> - Servikal karsinom		



nılmış (adaptif) immün yanıtın, agresif klonları seçip, immüno-supresyonu indükleyerek kanser hücresi proliferasyonu ve metastazı uyardığı ve böylece tümör oluşumuna katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Tümör gelişiminin erken aşamalarında, NK ve CD8 (+) T hücreleri gibi sitotoksik bağışıklık hücreleri, daha immünojenik kanser hücrelerini tanıyıp ortadan kaldırırlar.<sup>21</sup> Bu ilk aşama, daha az immünojenik olan ve immün hücreler tarafından tespit edilemeyen kanser hücresi varyantlarının proliferasyonuna neden olur. Neoplastik doku, klinik olarak saptanabilir bir tümöre dönüşürken, farklı inflamatuvar hücre alt kümelerinin varlığı tümörün kaderini etkiler. Örneğin tümör infiltrate eden T hücrelerinin yüksek seviyeleri, birçok solid kanserde iyi prognosis ile ilişkilidir.<sup>22,23</sup> Öte yandan, yüksek seviyelerde makrofaj infiltrasyonu daha kötü bir prognosisla ilişkilidir.<sup>24</sup>

**Makrofajlar:** İnate immün sistem hücreleridir, dokulara ekstrasözasyon ardından dolaşımdaki klasik monositlerden farklılaşır. Farklılaşma üzerine makrofajlar, doku homeostazı ve onarımında anahtar rol oynayarak, enfeksiyonları ve doku yaralanmalarını algılamak ve bunlara yanıt vermek üzere donatılır.<sup>25</sup> Kanserle ilişkili kronik inflamasyonun kritik sürücü (driver) hücreleri olup, kanserin erken evresinden itibaren progresyona, metastatik evreye ve tedavi direncine kadar bütün aşamalarda görev alırlar. Onkolojik hastalarda ve preklinik deneysel modellerde, tümör dokusunda tümörle ilişkili makrofajların [tumor associated macrophages, (TAMs)] yüksek düzeyde bulunması, kötü prognosis ve azalmış genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.<sup>24</sup>

Aktive makrofajlar, proinflamatuvar ["M1 tipi", lipopolisakkarit ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) aracılığıyla] veya anti-inflamatuvar ("M2 tipi", IL-4 veya IL-13 aracılığıyla) olarak adlandırılır.<sup>26</sup> Tümör ilişkili makrofajlar, anjiyogenez ve lenfanjiyogenezin uyarılması, kanser hücresi proliferasyonu ve epitelyal-mezenkimal geçişin uyarılması, tedavilerin etkinliğinin sınırlandırılması, ECM yeniden modellenmesi, metastazın indüklenmesi ve antitümör efektör immün hücrelerin immüno-supresyonunun indüklenmesi gibi farklı şekillerde tümör progresyonunu destekler.<sup>27</sup> Ayrıca TAMs'ler, IL-10 ve tümör büyüme faktörü-beta [tumor growth factor-beta (TGF-beta)] gibi sitokinler salgılayarak efektif T hücrelerinin aktivitesinin bozulmasına,

DH'lerin matürasyonunun inhibisyonuna ve böylece immüno-supresyona neden olurlar.<sup>28</sup> Yine TAMs'ler, epidermal büyüme faktörü salgılanması yoluyla doğrudan kanser hücre proliferasyonunu, vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endotelial growth factor (VEGF)] salgılanmasıyla da anjiyogenez teşvik eder ve matris metalloproteinazların (MMP) salgılanması yoluyla ECM'yi yeniden modellendirirler.<sup>29,30</sup> Örneğin makrofajdan türetilen MMP-9, tümör oluşumunu ve anjiyogenez teşvik eder. Çoğunlukla primer tümörlerde TAMs varlığı tanımlanmıştır, metastatik tümörlerdeki rolleri ise araştırma konusudur.

Malign mezotelyoma gelişiminde de makrofajların etkin rol oynadığı bilinmektedir. Makrofajlar tarafından TGF-beta üretimi, antitümör immünitinin baskılanmasına, tümör progresyonuna ve asbest maruziyetini takiben akciğerde fibrozis gelişimine neden olur. Makrofajlar, vücutta solunan asbest ile etkileşime giren ilk immün hücre grubudur. Alveolar makrofajların asbest inhalasyonunu takiben, inflamasyonda rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bu etkileşim, reaktif oksijen türlerinin, reaktif nitrojen türlerinin ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi inflamatuvar sitokinlerin oluşumunu içerir. Solunan asbest akciğerlerde birikerek makrofajlarca kronik TNF- $\alpha$  üretimine neden olur. Bunun sonucunda, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından TGF-beta ve ECM'nin aşırı üretimi indüklenir. Kronik inflamasyon sonucu akciğer fibrozisi gelişir.<sup>31,32</sup> Tüm bunlar, asbeste sekonder malign mezotelyoma gelişiminde doğal (innate) immünitinin tetikleyici rol oynadığını göstermektedir.

**Nötrofiller:** İnflamasyonun kilit oyuncuları olarak kabul edilir. Hasarlı dokuda fagositoz, antibakteriyel proteinlerin salgılanması, proteaz içeren granüllerin ekzositozu gibi mekanizmalarla patojenleri ortadan kaldırıp inflamasyonu modüle ederler. Kanser hastalarında, yüksek düzeyde tümör ilişkili nötrofiller [tumor associated neutrophils (TANs)], yüksek düzeyde nötrofil ve/veya yüksek nötrofil/lenfosit oranları, farklı tümörlerde kötü prognosisla ilişkilendirilmiştir.<sup>33</sup> TANs'nin kanserin başlangıcı ve ilerlemesi sırasında oluşan inflamasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Akciğer adenokarsinomlu, K-Ras driver mutasyonu bulunan fare modelinde, IL-17'ye duyarlı TANs'nin tümör gelişimini destekle-

diği gösterilmiştir.<sup>34</sup> Ayrıca nötrofil elastaz, bir inflamasyon bölgesinde salgılandığında tümör hücresi istilasını, anjiyogenezi ve kanser hücresi çoğalmasını teşvik eden güçlü bir elastolitik enzim görevi görür.<sup>35</sup> Pankreas ve kolon kanserinin genetik fare modellerinde TANs, MMP9 ve VEGF'nin salgılanmasıyla tümör anjiyogenezine katkıda bulunur. Bakteriler, mantarlar ve parazitlere karşı önemli bir doğal (innate) immün sistem mekanizması olan nötrofil hücre dışı tuzaklarının [neutrophil extracellular traps (NETs)] tümör mikroçevresinde varlığı, hayvan modellerinde ve kanser hastalarında kanserin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>36</sup> İçerik olarak NETs, nötrofiller tarafından salgılanan çoğunlukla kromatin, proteazlar (elastaz, katepsin G ve MMP9 gibi) ve hücre içi proteinlerden oluşan ağlardır ve patojenleri (bakteri, mantar, parazit), eliminasyonlarını kolaylaştırmak için hareketsiz hâle getirirler. Opere kolorektal kanser hastalarında NETs oluşumundaki artış, metastatik hastalığa ilerleme ile ilişkilendirilmiştir.<sup>37</sup>

Nötrofiller, dolaşımında en fazla bulunan immün hücrelerdir ve kanser progresyonunun farklı aşamalarında görev alırlar. Bu nedenle kanser ilişkili nötrofillerin fenotipik heterojenitesinin ve plastisitesinin daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır. Bunların protümör ve/veya antitümör özelliğinin nerede ve nasıl programlandığının bilinmesi, hedefli tedavilerin ilerlemesinde yol gösterici olabilir.

**NK hücreler:** Büyük granüler lenfositler olarak da bilinir ve dolaşımdaki lenfositlerin %5-20'sini oluştururlar. Enfekte veya transforme olmuş hücrelere yanıt olarak, hızlı ve güçlü sitolitik aktivite sergileyen doğuştan gelen (innate) immün sistem hücreleridir.<sup>38</sup> Bu hücreler, yüzeylerinde bağışıklık gözetimi için kullanılan çok çeşitli inhibe edici ve uyarıcı reseptörlere sahiptir. İnhibitör reseptörler, majör histokompatibilite kompleksi sınıf I [majör histocompatibility class I (MHC-I)] olmayan kanser hücrelerini hedef alır ve onları programlanmış hücre ölümü için işaretler.<sup>39</sup> Bu rol çok önemlidir, çünkü yüzeylerinde MHC-I belirteçleri eksik olan zararlı hücreler, T lenfosit hücreleri gibi diğer bağışıklık hücreleri tarafından tespit edilemez ve yok edilemezler. Sağlıklı hücrelerde bulunan MHC-I molekülleri, NK hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve NK hücre fonksiyonunu inhibe ederler. NK hücrelerinin antitü-

mör etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Kolorektal ve mide tümörlerinde NK hücre infiltrasyonunun varlığı, olumlu prognozla ilişkilendirilmiştir.<sup>40,41</sup> Bu nedenle yeni başlayan tümör transformasyonu ile doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin onu tanıma yeteneği arasında karmaşık bir bağlantı var gibi görünmektedir.

Karaciğer karsinomunun fare modelinde, kanser hücrelerinde tümör baskılayıcı p53'ün restorasyonunun, yaşlanan hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol aldığı gösterilmiştir.<sup>42</sup> Aktivasyon üzerine NK hücreleri, esas olarak sitotoksik perforin ve granzim salgılayarak tümörün öldürülmesine aracılık eder, tümör hücrelerini ortadan kaldırır.<sup>43</sup> Tümör tarafından üretilen IL-15 aracılığıyla NK hücreleri içeren yoğun granüller büyük solid tümör içinde toplanarak tümörün elimine edilmesini sağlar. Doğal sitotoksikite reseptörü NKp46 ve NK hücrelerindeki inhibitör reseptör Ly49'un, melanom, akciğer ve fibrosarkom modellerinde metastatik büyümeyi önlediği gösterilmiştir.<sup>44,45</sup>

Bu veriler, NK hücrelerinin kanser progresyonunu kontrol etme işlevinin önemini vurgulamaktadır. Bu hücreler tarafından tümörün öldürülmesiyle sonuçlanan innate ve adaptif bağışıklığın düzenleyici rollerini tanımlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**DH:** Antijen sunan özel hücrelerdir. Doğuştan gelen (innate) ve kazanılmış (adaptif) immün sistem arasındaki arayüzü temsil ederler, MHC molekülleri aracılığıyla T hücrelerine endojen ve ekzojen antijenler sunarlar. Beyin parankimi haricinde vücuttaki her dokuda bulunurlar.<sup>46</sup> Tümörü infiltre eden DH'ler birçok kanser türünde tanımlanmıştır, ancak kanser progresyonunda rolleri iyi bilinmemektedir.<sup>47</sup>

Kemoterapi ile indüklenen antitümör immün yanıtları sırasında, nekrotik hücreler tarafından salınan adozin trifosfat ve hasar sinyalleri, miyeloid hücrelerin toplanmasını indükler; bunu, tümör antijenlerini yerinde etkin bir şekilde fagosite eden ve antitümör efektör T hücresi yanıtını hazırlayan DH'lere lokal farklılaşma izler.<sup>48</sup> Yakın zamanda, 39 melanom hastasında yapılan bir Faz II çalışmada, CTLA-4 blokajı ile birleştirilmiş bir intradermal DH aşısı kombinasyonunun, 8 tam ve 7 kısmi terapötik

yanıtla sonuçlandırdığı gösterildi.<sup>49</sup> Bu şekilde DH aşırı ve kontrol noktası blokajının kombinasyonu ile bağışıklığın güçlendirilmesi geliştirilmeye değer bir stratejidir.

Melanom, meme ve kolorektal fare modellerinde, tümör hücrelerinin prostaglandin E2 salgılamasıyla DH'lerin tümör mikroçevresine alınımının bozulduğu, bunun da tümör ile ilişkili NK hücrelerinin işlevini bozduğu gösterilmiştir.<sup>50</sup> Genel olarak DH'ler, antitümör adaptif immün yanıtta anahtar bir rol oynarlar. Bu tür mekanizmaların daha iyi anlaşılması, antitümör T hücrelerinin tümör gelişimini neden ortadan kaldırıp kontrol altına alamadığına ışık tutabilir.

**T hücreleri:** Adaptif immün sistem hücreleridir. İnsan tümörlerinde TAMs'nin yanı sıra en sık bulunan 2. immün hücre tipidir ve çeşitli kanser türlerinde incelenmiştir. Tümör gelişiminin erken aşamalarında, yeterli immünojenik antijen üretilirse naif T hücreleri lenf düğümlerinde hazırlanır ve aktive olarak tümör mikroçevresine göç ederler.

Tümörlerdeki yüksek T hücresi infiltrasyonu; melanom, akciğer, over, kolorektal, böbrek, prostat ve mide kanserlerinde olumlu prognoz ile ilişkili bulunmuştur.<sup>22,23,51-55</sup>

T hücresi infiltrasyonu ile karakterize sıcak tümörlerde elde edilen, programlanmış ölüm proteini 1 (PD-1), protein ölüm ligandı 1 ve sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) gibi immün kontrol noktası inhibitörleri ile terapötik inhibisyonunun başarısı, T hücresi infiltrasyonu olmayan soğuk tümörlerde kalıcı bir fayda sağlamamıştır. Doğuştan gelen doğal (innate) immün sistemin tümörögeneze katkısı veya antitümör yanıtındaki eksiklik burada önemli bir rol oynayabilir. Bu yolları modüle ederek, hem doğuştan hem de adaptif immün yanıtı etkinleştirmek daha rasyonel immüno-onkoloji kombinasyon stratejileri geliştirilebilir. Bu yaklaşım, özellikle de immüno-lojik olarak "soğuk" tümörleri olanlarda immünoterapi sonuçlarını iyileştirme potansiyeli taşır. Günümüzde kullanılan kanser immünoterapi ajanlarının çoğu, antitümör adaptif immün yanıtı güçlendirmeye yöneliktir. Ancak bu tedavilerle tümör alt tiplerine bağlı olarak yaklaşık %20'lik bir toplam yanıt elde edilmiştir.

En belirgin antitümör hücreler, CD8 (+) T hücreleridir. Antijen sunan hücrelerin hazırlanması ve aktivasyonu sonucu CD8 (+) T hücreleri, sitotoksik T lenfositler (STLs) olarak farklılaşırlar. Böylece perforin ve granzim içeren granüllerin ekzositozu yoluyla hedef hücrelerin doğrudan yok edilmesiyle sonuçlanan etkili bir antitümör saldırları başlatılır. Bu arada CD4 (+) T yardımcı 1 (Th-1) aracılı antitümör yanıt ile yüksek miktarda proinflatuar IL-2, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinler salgılanır. T hücresi hazırlığı ve aktivasyonu ile STLs'nin sitotoksitesi yanında, makrofaj ve NK hücrelerinin antitümör aktivitesinde ve tümör antijenlerinin sunumunda genel bir artış gerçekleşir.<sup>56</sup> Pek çok kanserde tümör infiltrate eden CD8 (+) T hücrelerinin ve Th-1 sitokinlerinin varlığı, genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından iyi prognozla ilişkilidir.

T hücreleri, malign hücrelerin eliminasyonunda oldukça etkiliyse bazı kanser hücreleri bu efektör T hücrelerinden kaçınmayı nasıl başarabilir? İnsan ve fare modellerinde yapılan çalışmalarda malign hücrelerin, antitümör T hücrelerinin tümöre infiltrate olma, proliferasyon, sitotoksikite gibi efektör fonksiyonlarını bozarak immünsupresif özelliklerinden yararlandığını göstermiştir.<sup>57</sup> Yüksek oranda immünojenik antijenleri eksprese eden çoğu neoplastik hücrenin, tümör gelişiminin erken aşamalarında T hücreleri tarafından fark edileceği ve öldürüleceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Daha az immünojenik kanser hücreleri, T hücrelerinin immün kontrolünden kaçınır ve hayatta kalır, bu süreç "kansere immün düzenlemesi" olarak adlandırılır.<sup>58</sup> Canlı kalan kanser hücreleri immün rezistan bir fenotipe dönüşür ve T hücrelerinin yanı sıra TAMs, NK hücreleri ve TANs gibi diğer hücrelerin lokal sitotoksik tepkisini önleyebilen mekanizmalar geliştirirler.<sup>21</sup> Bağışıklık homeostazı sırasında, periferik toleransın önemli bir mekanizması, dokuyu inflammatuar hasardan korumak için sitotoksik T lenfositler ve aktive CD4 (+) T hücreleri üzerindeki immün kontrol noktaları aracılığıyla efektör T-hücresi tepkisinin düzenlenmesidir. İyi tanımlanmış 2 kontrol noktası molekülü olan CTLA-4 ve PD-1, T hücre fonksiyonunun negatif düzenleyicileri olarak hareket eder ve kanser hücrelerinin immün sistemin sitotoksik etkisinden kaçmasına neden olurlar. PD1'in kanser hücrelerindeki PDL-1



reseptörüne bağlanması T hücrelerinin antitümör aktiviteleri için (T hücre migrasyonu, proliferasyonu, sitotoksik mediyatörlerin salgılanması, hücre ölümünün kısıtlanması) inhibitör etki gösterir.<sup>59</sup>

Regülatuar CD4 (+) T hücreleri (Tregs), efektör immün hücreler olan Th1 CD4 (+) T hücreleri, sitotoksik T hücreleri, makrofajlar, NK hücreleri ve nötrofillerin hazırlanmasını, aktivasyonunu ve sitotoksitesini baskılamaktan sorumludur.<sup>60</sup> Hem hücre temasına bağımlı (PDL-1, LAG-3, CD39/73, CTLA4 veya PD1'in ekspresyonu) hem de bağımsız (IL-2'nin sekestrasyonu ve IL-10, TGF, prostaglandin E2, ade-nozin ve galektin-1 gibi) immün baskılayıcı moleküllerin üretimi aracılığıyla immünosupresyona neden olurlar. Meme ve akciğer adenokarsinomunda Tregs, T hücre aktivasyonunu ve antitümör immün cevabı baskılar. Aksine Tregs tükenmesi, tümör hücresi ölümüne ve IFN- $\gamma$  üretiminin artmasına neden olur.<sup>61</sup> Meme kanserinde Tregs infiltrasyonu son zamanlarda daha kötü hasta sonuçlarıyla ilişkilendirildi.<sup>62</sup> Bir başka çalışmada, dolaşımda yüksek düzeyde bulunan Tregs, küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanılı hastalarda daha yüksek metastaz riski ile ilişkilendirilmiştir.<sup>63</sup> Benzer ilişki, kolorektal kanser ve hepatoselüler kanser metastazlarında da bulunmuştur.<sup>64,65</sup>

**B hücreleri:** Bu hücreler, lenfoid organlardaki germinal merkezlerin aktivasyonu üzerine yüksek afiniteli antikörleri eksprese eden plazma hücrelerine ve patojenlere karşı humoral bağışıklığa aracılık eden hafıza B hücrelerine farklılaşırlar.<sup>66</sup> Tümör mikroçevresinde B hücrelerinin varlığı, farklı karsinomlarda (melanom, meme, over, prostat kanserleri gibi) tanımlanmış olsa da kanser progresyonundaki rolleri T hücrelerinden çok daha az anlaşılmıştır.<sup>67,68</sup>

B hücrelerinin tümör büyümesini tetiklediğini ve desteklediğini gösteren veriler mevcuttur. Örneğin de Visser ve ark., epitelyal karsinogenezin bir transgenik fare modelini kullanılarak olgun B hücrelerinin yokluğunun tümör progresyonunu azalttığını göstermişlerdir.<sup>69</sup> Özellikle B hücrelerinin adaptif transferi, kronik inflamasyonu, anjiyogenez ve tümör büyümesini tetikler. Protümör B hücreleri, IL-10 ve TGF beta salgılanması yoluyla immünosupresyona neden olur.<sup>70,71</sup> Ayrıca IL-35 aracılığıyla insanlarda ve K-Ras mutasyonu (+) olan farelerde, pankreas tümörle-

rinde hücre proliferasyonunu doğrudan uyardığı gösterilmiştir.<sup>72</sup>

İmmünosupresyonu indükleyen B hücrelerinin alt kümeleri, işlevlerinden dolayı düzenleyici B hücreleri olarak adlandırılır. Ancak Tregs'deki FoxP3 ve CD25 gibi belirli markırların bulunmamasından dolayı bu sınıflandırma hakkında net bir fikir birliği yoktur.

## SONUÇ

İnnate immün sistem hücreleri, inflamatuvar yanıtı ayarlama ve kansere bağlı inflamasyonda anahtar bir role sahiptir. Protümör bir mikroçevre oluşturarak kronik inflamasyon zemininde tümör gelişimine ve progresyonuna katkıda bulunurlar. İnnate immün sistem hücrelerinin dengesi, kanser gelişiminin kaderini belirler ve bunları, immün sistemin antitümör hücrelerinden ayırmak gerekir.

Bir yandan otoimmün hastalıkların kanser için artan bir risk oluşturabileceğine diğer yandan kanserin de farklı mekanizmalarda otoimmüniteye neden olabileceğine dair kanıtlar, tüm bu hadiselerin kronik inflamasyon aracılığıyla geliştiğini göstermektedir. Bu mekanizmaların açıklığa kavuşturulması, hem kanseri hem de otoimmün hastalıkları saptamak ve tedavi etmek için yararlı olabilir. Bu nedenle inflamatuvar yanıtı terapötik olarak ayarlayabilmek, kansere karşı mücadelede çok önemli olacaktır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Sabri Barutca, Ali Aytaç; **Tasarım:** Sabri Barutca, Ali Aytaç; **Denetleme/Danışmanlık:** Sabri Barutca; **Analiz ve/veya Yorum:** Sabri Barutca, Ali Aytaç; **Makalenin Yazımı:** Ali Aytaç; **Eleştirel İnceleme:** Sabri Barutca.

## KAYNAKLAR

1. Monica Escamilla-Tilch, Georgina Filio-Rodriguez, Rosario García-Rocha, Macilla-Herrera I, Mitchison NA, Ruiz-Pacheco JA, et al. The interplay between pathogen-associated and danger-associated molecular patterns: an inflammatory code in cancer? *Immunol Cell Biol.* 2013;91(10):601-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature.* 2009;457(7225):36-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Bosch FX, Lorincz A, Mu-oz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol.* 2008;14(25):3937-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Samraj AN, Pearce OM, Läubli H, Crittenden AN, Bergfeld AK, Banda K, et al. A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(2):542-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(22):6074-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357(9255):539-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Ratliff TL, Gillen D, Catalona WJ. Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *J Urol.* 1987;137(1):155-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1354-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Ladjemi MZ, Jacot W, Chardès T, Pèlegri A, Navarro-Teulon I. Anti-HER2 vaccines: new prospects for breast cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59(9):1295-312. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. *Ann Oncol.* 2001;12(Suppl 1):S35-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Dasanu CA, Bockorny B, Grabska J, Codreanu I. Prevalence and pattern of autoimmune conditions in patients with marginal zone lymphoma: a single institution experience. *Conn Med.* 2015;79(4):197-200. [[PubMed](#)]
13. Fallah M, Liu X, Ji J, Forst A, Sundquist K, Hemminki K. Hodgkin lymphoma after autoimmune diseases by age at diagnosis and histological subtype. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1397-404. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Ehrenfeld M. Cancer and autoimmunity. In: Anaya JM, Cervera R, Levy RA, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y, eds. *Autoimmunity: From Bench to Bedside.* 1st ed. Bogota, Colombia : Center for Autoimmune Diseases Research, School of Medicine and Health Sciences, El Rosario University; 2013. p.683-9.
15. Nayak P, Luo R, Elting L, Zhao H, Suarez-Almazor ME. Impact of rheumatoid arthritis on the mortality of elderly patients who develop cancer: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(1):75-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1151-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(1):253-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2017;16(10):1049-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med.* 2000;248(3):171-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Lucas SB. Squamous cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis. *East Afr Med J.* 1982;59(5):345-51. [[PubMed](#)]
21. Palucka AK, Coussens LM. The basis of oncoimmunology. *Cell.* 2016;164(6):1233-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, Zurrada S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 1996;77(7):1303-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, Heudes D, Wislez M, Poulot V, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4410-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Zhang QW, Liu L, Gong CY, Shi HS, Zeng YH, Wang XZ, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. *PLoS One.* 2012;7(12):e50946. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Lavin Y, Mortha A, Rahman A, Merad M. Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(12):731-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002;23(11):549-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Qian BZ, Zhang H, Li J, He T, Yeo EJ, Soong DY, et al. FLT1 signaling in metastasis-associated macrophages activates an inflammatory signature that promotes breast cancer metastasis. *J Exp Med.* 2015;212(9):1433-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Rubtsov YP, Rasmussen JP, Chi EY, Fontenot J, Castelli L, Ye X, et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity.* 2008;28(4):546-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Shojaei F, Zhong C, Wu X, Yu L, Ferrara N. Role of myeloid cells in tumor angiogenesis and growth. *Trends Cell Biol.* 2008;18(8):372-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell.* 2010;141(1):52-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Kamp DW, Graceffa P, Pryor WA, Weitzman SA. The role of free radicals in asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med.* 1992;12(4):293-315. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Iguchi H, Kojo S, Ikeda M. Nitric oxide (NO) synthase activity in the lung and NO synthesis in alveolar macrophages of rats increased on exposure to asbestos. *J Appl Toxicol.* 1996;16(4):309-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(3):200-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Chang SH, Mirabolfathinejad SG, Katta H, Cumpian AM, Gong L, Caetano MS, et al. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(15):5664-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

35. Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, Gregory AD, Egea EE, Metz HE, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med.* 2010;16(2):219-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Cools-Lartigue J, Spicer J, Najmeh S, Ferri L. Neutrophil extracellular traps in cancer progression. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(21):4179-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Tohme S, Yazdani HO, Al-Khafaji AB, Chidi AP, Loughran P, Mowen K, et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress. *Cancer Res.* 2016;76(6):1367-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Perera Molligoda Arachchige AS. Human NK cells: From development to effector functions. *Innate Immun.* 2021;27(3):212-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Marcus A, Gowen BG, Thompson TW, Iannello A, Ardolino M, Deng W, et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells. *Adv Immunol.* 2014;122:91-128. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Coca S, Perez-Piqueras J, Martinez D, Colmenarejo A, Saez MA, Vallejo C, et al. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1997;79(12):2320-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Che X, Iwashige H, et al. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. *Cancer.* 2000;88(3):577-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Iannello A, Thompson TW, Ardolino M, Lowe SW, Raulet DH. p53-dependent chemokine production by senescent tumor cells supports NKG2D-dependent tumor elimination by natural killer cells. *J Exp Med.* 2013;210(10):2057-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(12):940-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Andrews DM, Sullivan LC, Baschuk N, Chan CJ, Berry R, Cotterell CL, et al. Recognition of the nonclassical MHC class I molecule H2-M3 by the receptor Ly49A regulates the licensing and activation of NK cells. *Nat Immunol.* 2012;13(12):1171-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Glasner A, Ghadially H, Gur C, Stanietzky N, Tsukerman P, Enk J, et al. Recognition and prevention of tumor metastasis by the NK receptor Nkp46/NCR1. *J Immunol.* 2012;188(6):2509-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cell subsets. *Immunity.* 2014;40(5):642-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Tran Janco JM, Lamichhane P, Karyampudi L, Knutson KL. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis. *J Immunol.* 2015;194(7):2985-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Ma Y, Adjemian S, Mattarollo SR, Yamazaki T, Aymeric L, Yang H, et al. Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells. *Immunity.* 2013;38(4):729-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Wilgenhof S, Corthals J, Heirman C, van Baren N, Lucas S, Kvistborg P, et al. Phase II Study of Autologous monocyte-derived mRNA electroporated dendritic cells (TriMixDC-MEL) plus ipilimumab in patients with pre-treated advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1330-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, Bleses H, Cabeza-Cabrero M, Sammiceli S, et al. NK cells stimulate recruitment of cdc1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control. *Cell.* 2018;172(5):1022-37.e14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Kusuda T, Shigemasa K, Arihiro K, Fujii T, Nagai N, Ohama K. Relative expression levels of Th1 and Th2 cytokine mRNA are independent prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2005;13(6):1153-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Tosolini M, Kirilovsky A, Mecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2011;71(4):1263-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Osaka Y, Futatsuyama K, et al. Favorable prognosis of renal cell carcinoma with increased expression of chemokines associated with a Th1-type immune response. *Cancer Sci.* 2006;97(8):780-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Vesalainen S, Lipponen P, Talja M, Syrjänen K. Histological grade, perineural infiltration, tumour-infiltrating lymphocytes and apoptosis as determinants of long-term prognosis in prostatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 1994;30A(12):1797-803. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, Nagata H, Konishi S, Tabuchi T. Evaluations of interferon- $\gamma$ /interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol.* 2010;102(7):742-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature.* 2001;410(6832):1107-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Teng MW, Galon J, Fridman WH, Smyth MJ. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3338-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Ward-Hartstonge KA, Kemp RA. Regulatory T-cell heterogeneity and the cancer immune response. *Clin Transl Immunology.* 2017;6(9):e154. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Bos PD, Plitas G, Rudra D, Lee SY, Rudensky AY. Transient regulatory cell ablation deters oncogene-driven breast cancer and enhances radiotherapy. *J Exp Med.* 2013;210(11):2435-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Allaoui R, Hagerling C, Desmond E, Warfvinge CF, Jirstrom K, Leandersson K. Infiltration of  $\gamma\delta$  T cells, IL-17+ T cells and FoxP3+ T cells in human breast cancer. *Cancer Biomark.* 2017;20(4):395-409. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Erfani N, Mehrabadi SM, Ghayumi MA, Haghshenas MR, Mojtahedi Z, Ghaderi A, et al. Increase of regulatory T cells in metastatic stage and CTLA-4 over expression in lymphocytes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2012;77(2):306-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Wang Q, Feng M, Yu T, Liu X, Zhang P. Intratumoral regulatory T cells are associated with suppression of colorectal carcinoma metastasis after resection through overcoming IL-17 producing T cells. *Cell Immunol.* 2014;287(2):100-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Ye LY, Chen W, Bai XL, Xu XY, Zhang Q, Xia XF, et al. Hypoxia-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma induces an immunosuppressive tumor microenvironment to promote metastasis. *Cancer Res.* 2016;76(4):818-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(3):137-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

67. Chin Y, Janseens J, Vandepitte J, Vandenbrande J, Opdebeeck L, Raus J. Phenotypic analysis of tumor-infiltrating lymphocytes from human breast cancer. *Anticancer Res.* 1992;12(5):1463-6. [[PubMed](#)]
68. Yang C, Lee H, Jove V, Deng J, Zhang W, Liu X, et al. Prognostic significance of B-cells and pSTAT3 in patients with ovarian cancer. *PLoS One.* 2013;8(1):e54029. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. de Visser KE, Korets LV, Coussens LM. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell.* 2005;7(5):411-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Schioppa T, Moore R, Thompson RG, Rosser EC, Kulbe H, Nedospasov S, et al. B regulatory cells and the tumor-promoting actions of TNF- $\alpha$  during squamous carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(26):10662-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, Gress RE, Sen R, Wejksza K, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4<sup>+</sup> T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res.* 2011;71(10):3505-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Pylayeva-Gupta Y, Das S, Handler JS, Hajdu CH, Coffre M, Koralov SB. IL35-producing B cells promote the development of pancreatic neoplasia. *Cancer Discov.* 2016;6(3):247-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]