

Kanser ve İmmünoterapi

Cancer and Immunotherapy

Tarık SALMAN^a,
 Çiğdem DİNÇKAL^a

^aİzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:

Tarık SALMAN
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye
drtariks Salman@gmail.com

ÖZET Tümör immünojisinin anlaşılmasıyla kanserin tedavisinde spesifik pek çok yeni tedavi basamakları gündeme gelmektedir. İmmün sistemde olan bozukluklar kanser hücrelerinin yok edilememesine, kontrolsüz çoğalmasına, yayılmasına ve ölüme neden olur. Buradan yola çıkılarak yapılan araştırmalar sonucunda immünoterapi günümüzde kanser tedavisinde ilk sırada yer alan ilaçlardan olmuştur. Pratikte kullanılan en önemli immünoterapi örnekleri; monoklonal antikorlar, immün kontrol noktası inhibitörleri, bazı sitokinler, onkolitik virüs tedavisi, adoptif immünoterapi ve kanser aşılardır. Bu makalede güncel literatür ışığında kanser immünoterapisine dair bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kanser; immünoterapi; tümör immünojis

ABSTRACT With the understanding of tumor immunology, many specific new treatment steps in the treatment of cancer come to the fore. Defects in the immune system cause cancer cells to not be destroyed, to multiply uncontrollably, to spread, and to death. As a result of research carried out based on this, immunotherapy has become one of the first drugs in cancer treatment today. The most important examples of immunotherapy used in practice are; monoclonal antibodies, immune checkpoint inhibitors, some cytokines, oncolytic virus therapy, adoptive immunotherapy and cancer vaccines. In this article, information on cancer immunotherapy has been compiled in the light of current literature.

Keywords: Cancer; immunotherapy; tumor immunotherapy

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

İmmün sistem (bağışıklık sistemi) organizmada yabancı olanı tanıma ve hafızaya aldığı bu yabancı antijeni tekrar gördüğünde daha hızlı olarak yok etme yeteneğine sahip olan sistemdir. Yaşam sürecinde oluşan kanser hücrelerinden bu mekanizma ile korunulur. İmmün sistemi oluşturan organlar santral (merkezi) lenfoid organlar olan kemik iliği, timüs ile periferik lenfoid organlar olan lenf bezi, dalak ve mukoza ilişkili lenfoid dokudur. İmmün sistemde olan bozukluklar kanser hücrelerinin yok edilememesine, kontrolsüz çoğalmasına, yayılmasına ve ölüme neden olur.¹ Buradan yola çıkılarak yapılan araştırmalar sonucunda immünoterapi günümüzde kanser tedavisinde ilk sırada yer alan ilaçlardan olmuştur.

İmmün sistem iki ana başlıkta incelenebilir. Birincisi “doğal immünite” doğuştan gelen diğeri ise “kazanılmış immünite” sonradan edinilen immünitedir. Kazanılmış immünitede kendi arasında hücrel ve hormonal immünite olarak ikiye ayrılmaktadır. Doğal immünitede daha önce tanınmamış olan yabancı antijenlere karşı çok hızlı bir yanıt gelişir. Burada rol alan ana hücreler nötrofil, lökosit, makrofaj, fagosit, NK (natural killer) ve dendritik hücrelerdir. Hedefin kendisi veya yüzeyinde eksprese edilen moleküller tanımlar ve fagosite edilen hedef kompleman veya lektin sistem ile yıkılır. Kazanılmış

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Salman T, Dinçkal Ç. Kanser ve immünoterapi. Koçdor H, Pabuççuoğlu A, Zihnioğlu F, Sağın F, editörler. Sağlık Biyoteknolojisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.78-84.

(edinsel) immünitede ise antijene özgüdür. Yanıt hızı daha yavaştır ama hafızaya alınan antijenle sonraki karşılaşmalarda daha hızlı yanıt alınır. Rol alan ana hücreler B ve T lenfositlerdir. Edinsel immünite 2 başlıkta incelenir. Hücresel immünitede antijene özgü T lenfositler görev alırlar ve bunlar kanser immünoterapisinde başat hücrelerdir. Diğeri ise humoral immünite olup B lenfositlerin antijen spesifik olarak antikor sentezlemesi ile karakterizedir.²

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

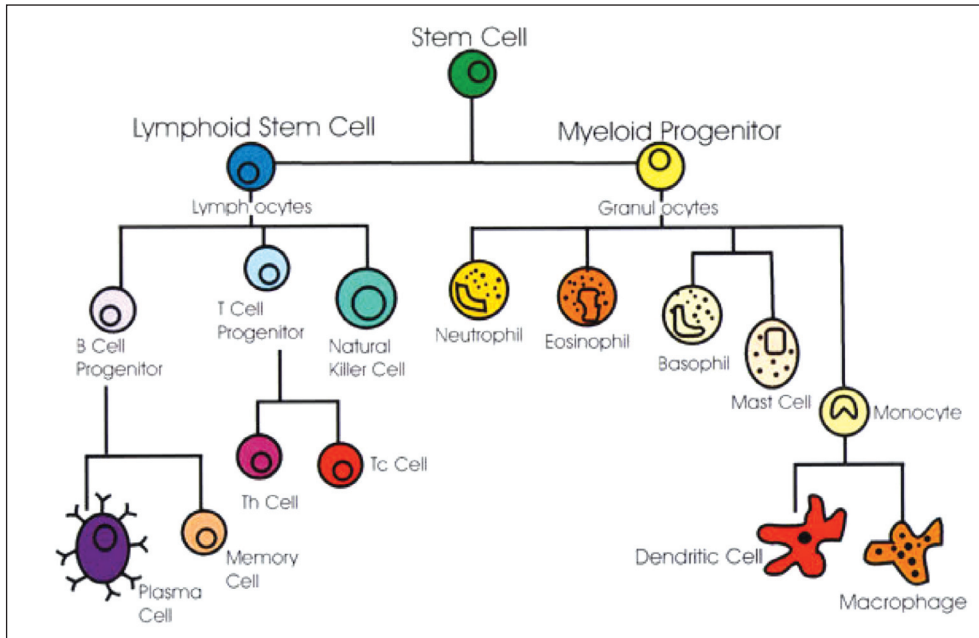
Lenfoid öncül hücrelerden T, B, NK lenfositler oluşur, kemik iliği myeloid öncül hücrelerden nötrofil lökositler, dendritik hücreler ve makrofajlar meydana gelir (Şekil 1).

Timüsten kaynaklandığı için T lenfosit olarak adlandırılan bu hücreler hücresel tip immüniteden sorumludur. T hücre reseptör (TCR) aracılığı ile antijen sunan hücre (APC) yüzeyindeki Majör Histokompatibilite Kompleksi ile etkileşime girerek antijeni tanıyıp aktive olur (Şekil 2). Kanser hücrelerinden salgılanan spesifik tümör antijenleri sayesinde T hücreleri kanser hücrelerini tanıyabilmektedirler. Tüm nükleuslu hücrelerde bulunan MHC sınıf 1 molekülleri CD8 (+) T lenfositler tarafından tanınabilirken APC yüzeyinde yer alan MHC sınıf 2 antijenler CD4 (+) T hücreler tarafından tanınırlar. T hücreler iki yolla aktive olurlar. İlk yol TRC-MHC kompleksi oluşmasıdır. İkinci yol ise kostimülasyon olarak adlandırılır. T hücre yüzeyinde bulunan CD28 ile APC üzerindeki CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2) etkileşimi ilk aşama (priming phase) olarak

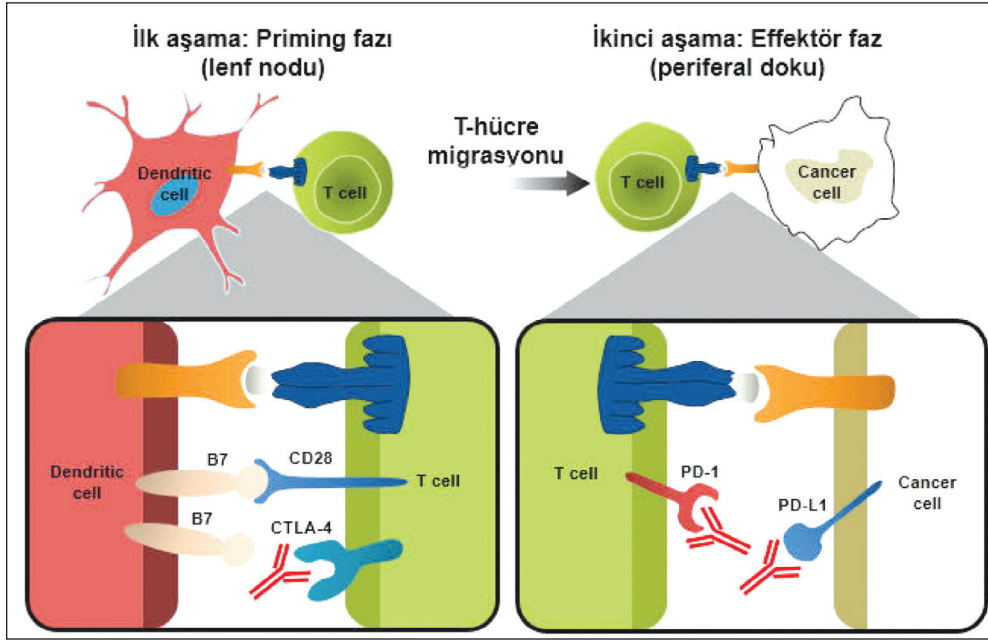
adlandırılır ve lenf nodlarında gerçekleşir. Aktive T lenfositlerin yüzeyinde sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA4) ve programlanmış hücre ölümü 1 (PD1) gibi negatif düzenleyici hücre yüzey reseptörleri ekspres edilirler. PD1'in tümör ve tümör mikroçevresinde olan ligandı (PDL-1) ile bağlanması 2. fazı, CD80 ve CD86 ile CTLA4'ün bağlanması ise 1.fazı inhibe eder. İmmünoterapide kullanılan immün kontrol nokta inhibitörleri bu aşamalarda etkilerini göstermektedirler (Şekil 2).³

CD4 (+) T lenfositler interlekin 2 (IL2) ve interferon (IF) salgılayan T helper 1 (Th1) ve IL4, IL5, IL13 salgılayan T helper 2 (Th 2) olarak ikiye ayrılırlar. İmmün sistem fonksiyon düzenlenmesinde önemlidirler. CD8 (+) T hücreleri sitotoksik T lenfositler olarak da adlandırılırlar. Kanser hücrelerini normal hücreden ayırıp onları apoptoz mekanizmasını başlatan granüller ile yok ederler.⁴

B lenfositler kemik iliği (bone marrow) kökenlidir ve spesifik veya nonspesifik antikor üretimi ile immün sistemde görev alırlar. NK hücreler antijen sunumu veya hücre yüzey Ig ihtiyaç duymadan antikor bağımlı sitotoksite ile öldürebilme yeteneğine sahip hücrelerdir. Kanser hücrelerinde MHC sınıf 1 aktivasyonu azalırsa NK hücreler IFN, TNF aracılığı ile lizisi sağlar. NK hücreler metastaz yapan kanser hücrelerinin ilk karşılaştıkları hücreler olarak kabul edilmekte olup kanser hücrelerinin NK inhibisyonu yaparak metastaz yaptıkları bilinmektedir. Makrofajlar organizmadaki hasarlı, ölü, mutant hücreleri yok eden ve çoğunlukla dokuda yer alan hücrelerdir. Toksik



ŞEKİL 1: İmmün sistemde görev alan hücreler.



ŞEKİL 2: İmmün kontrol noktaları. (Ribas A. *Tumor Immunotherapy Directed at PD-1*. *N Engl J Med* 2012; 366:2517-9).

oksijen radikalleri ve TNF ile kanser hücrelerini yok ettikten sonra antijenlerini T hücrelerine sunarlar. Kanser hücreleri antifagositik 'beni yeme' sinyaller aracılığı ile bu yoldan kaçınabilirler. Makrofajların yüzeyinde yer alan SIRPα ile tümör hücre yüzeyindeki CD47 etkileşimi sonrası fagositoz inhibe olmaktadır. Dendritik hücreler en gelişmiş antijen sunan hücre (APC) olarak kabul edilmiştir. Taşıdıkları MHC sınıf 2 ile T hücre aktivasyonu yaparlar.⁵

İMMÜNOTOLERANS VE İMMÜNSURVELANS

İmmünotolerans sağlıklı bir immün sistemde organizmanın kendi antijenlerine karşı yanıtsızlık durumudur. Bu doğal olarak olabildiği gibi dışarıdan immün sistemin indüklenmesiyle de oluşabilir.

İmmün sistem hücrelerinde bu özellik iki şekilde gelişir. Birincisi merkezi yolla kemik iliği ve timüste hücrelerin gelişim aşamasında olurken, ikinci olarak da olgun T ve B lenfositlerin yerleştikleri periferik doku ve lenf nodlarında immünotolerans gelişir. Bu durumun bozulması durumunda kişinin kendi immün sistemi kendi hücrelerine saldırır ve otoimmün hastalıklara, alerji ve organ nakli reddine sebep olur.

İmmün sürveyans immün sistemin kanser veya prekanseröz hücreyi spesifik antijenleri veya sentezi artan moleküller aracılığı ile tanıması ve yok etmesidir. İmmün sistemin kanser oluşumunu önlemek için diğer iki yol ise virüslerin eliminasyonu ile etyolojisinde virüslerin yer al-

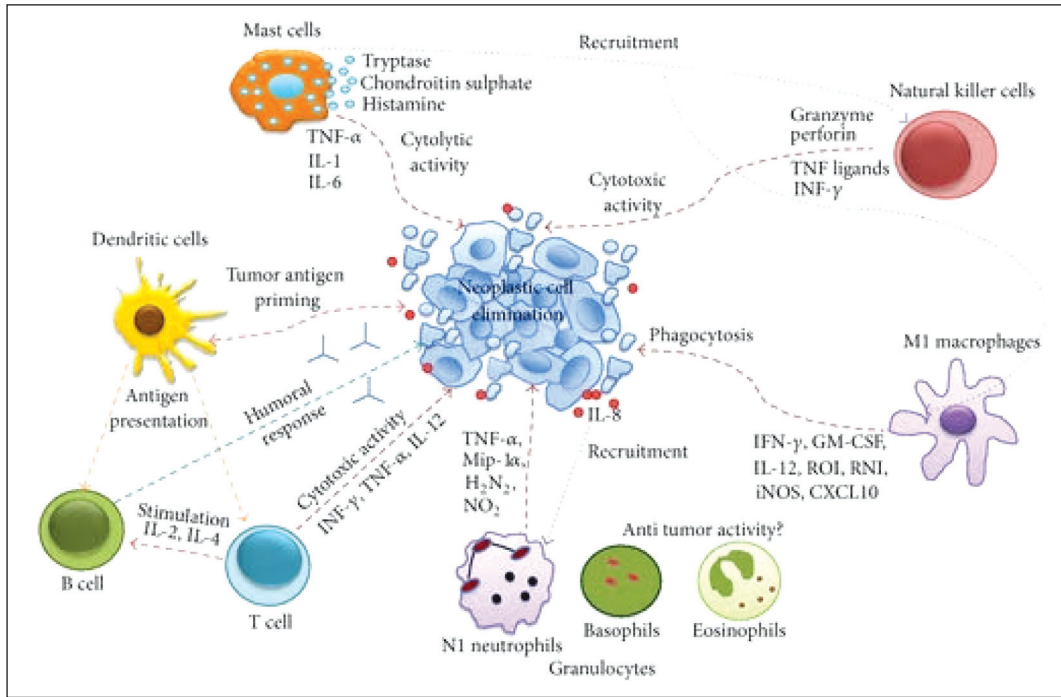
dığı tümör gelişimini engellemek ve patojenlerin ortadan kaldırılması ile tümör oluşumunu hızlandıran inflamatuvar sürecin kısılmasıdır (Şekil 3).⁶

TÜMÖR İMMÜN-DÜZENLEME (İMMÜNEDİTING)

İmmün sistemin kanser gelişimini engellemede etkinliği gösterildikten sonra immün sistemin kanser gelişimine katkısının da bulunması üzerine immün sistemin kanser gelişimi sürecindeki oynadığı rolü daha geniş anlamda ifade etmek için tümör immün-düzenleme terimi tercih edilmektedir. Bu üç aşamadan oluşan bir süreçtir. Tümör immünolojisinin 3 E'si olarak adlandırılır. Bu süreci oluşturan fazlar *eliminasyon* (eleme) immün gözetim kavramı ile benzerdir. *Equilibrium* (denge) immün sistem tarafından yok edilemeyen tümör hücrelerinin sessiz dönemidir. *Escape* (kaçış) ise denge döneminde durdurulabilen tümör hücrelerinin immün sistemden kurtularak kontrolsüz çoğalma ve büyüme dönemidir.⁷

KANSER TEDAVİSİNDE İMMÜNOTERAPİ

Tarihsel olarak bakıldığında ilk immünoterapi girişimleri 18. yy.'da başlamıştır. 1866'da Wilhelm Busch tümörlerin üzerindeki ciltte streptokok etkenli cilt enfeksiyonu geliştiğinde tümörlerin küçüldüğünü gözlemlemiş ve kanser hastalarında enfeksiyon geliştirerek tümör tedavisini denemiştir.⁵ 1891 yılında Coley inaktif *Streptococcus pyogenes* ve *Serratia Marcescens* bakterilerinde elde ettiği aşığı



ŞEKİL 3: Kanser oluşumunda immün gözetim etkinliği. (Chimal-Ramirez GK, Espinoza-Sánchez NA, Fuentes-Panana EM. Protumor Activities of the Immune Response: Insights in the Mechanisms of Immunological Shift, Oncotraining, and Oncopromotion. J Oncol. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/835956>).

intratümöral uygulayarak yumuşak doku tümörlerini tedavi etmiştir.⁸

KLİNİK PRATİKTE KULLANILAN İMMÜNÖTERAPİ İLAÇLARI

Monoklonal Antikorlar

Kanser tedavisinde en çok onaylanan ve yaygın kullanılan ilaçlardır. Monoklonal antikorlar hücre yüzeyindeki reseptörlerine

bağlanmak yoluyla immün aktiviteyi başlatırlar. Bunlar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epitelyal büyüme faktörü (EGFR), human epidermal reseptör (HER2) gibi kanseri destekleyen büyüme faktörlerine veya CD52 ve CD20 gibi kanser hücrelerinde spesifik olarak üretilen antijenlere yönelik geliştirilmişlerdir (Tablo 1). Son yıllarda immün kontrol noktalarına göre (PD1, PDL-1 ve CTLA4) geliştirilen ilaçlar kanser hastalarında immünoterapi konusunda yeni bir çağ açmıştır.

TABLO 1: Kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar.

Monoklonal Antikor	Monoklonal Antikor	Hedef Antijen	Antikoron Tipi	Kullanıldığı Başlıca Kanserler
Rittuximab	Rittuximab	CD20	Kimerik, IgG1	B hücreli non-Hodgkin lenfoma
Trastuzumab	Trastuzumab	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)	Humanize, IgG1	Meme kanseri
Alemtuzumab	Alemtuzumab	CD52	Humanize, IgG1	B hücreli lösemisi
Cetuximab	Cetuximab	EGFR	Kimerik, IgG1	Metastatik kolorektal kanser Skvamöz hücre kanserleri
Bevacizumab	Bevacizumab	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	Humanize, IgG1	Metastatik kolorektal kanser, Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri Over kanseri
Panitumumab	Panitumumab	Epidermal büyüme faktörü Reseptörü (EGFR)	İnsan, IgG2	Metastatik kolorektal kanser

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Güncel kanser tedavisinde son 10 yıl içinde başat noktaya yerleşen ilaçlar bu grupta yer almaktadır. Bu alanda tedavide kullanılan ilaçlar için hedef olarak PD1 (programmed death receptor), PDL-1 (PD1 bağlanma ligandı) ve CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) seçilmiştir. Bu üç molekül immün kontrol noktası olarak görev almakta ve aktifleşmeleri durumunda T hücre aracılı anti-tümör etkinlik inhibe edilmektedir (Şekil 2). Bu sürecin blokajı ile tümör hücrelerine karşı artmış bir immün yanıt oluşturulabileceği düşüncesi ile yapılan çalışmalardan olumlu sonuçlar alınmıştır.^{9,10}

Anti PD-1 Monoklonal Antikorlar

Pembroluzumab: Anti PD-1 monoklonal antikor olarak pek çok kanser tipinde sağ kalım oranlarında önemli kazançlar elde edilmiştir.¹¹ En sık görülen ve kansere bağlı ölümden birinci sırada yer alan akciğer kanserinde uygun hastalarda şu an ilk sırada tercih edilen ilaçtır.¹² Bir cilt tümörü olan malign melanom hastalarında yaygın evre ve opere edilen vakalarda adjuvant olarak hastalığın tekrar nüks etmesine kadar geçen süreyi ve sağ kalım sürelerini anlamlı olarak arttırmıştır.¹³ Lenfoma, özofagus, mide, kolon, mesane, böbrek, serviks, endometriyum kanserlerinde etkindir. PD-1 ekspresyonunun varlığı ve derecesinin bir biyobelirteç olarak kullanılması hala net olarak kabul edilmemiştir. Mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) olan tümörlerde organ ve bölge gözetilmeksizin (tümör agnostik) kullanılması ile kanser tedavisinde bir ilk başarılmıştır.¹⁴

Nivolumumab: Kullanılan ikinci anti PD-1 monoklonal antikordur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, melanoma, böbrek hücreli kanser, baş boyun kanserleri, lenfoma başta olmak üzere pek çok kanser tipinde başarı ile kullanılmakta olup MSI-H tümörlerde de anatomik yerleşimden bağımsız olarak tedavide etkindir.¹⁵⁻¹⁷

Anti PDL-1 Monoklonal Antikorlar

Atezololumab: Triple negatif meme kanserinde kemoterapi ile birlikte kullanımı ile prognozu kötü olan bu meme kanserinde önemli avantaj elde edilmiştir.¹⁸ İleri evre küçük hücreli akciğer kanseri ve mesane kanserinde kullanılmaktadır.^{19,20}

Avelumumab: Metastatik merkel hücreli karsinom ve mesane kanserinde kullanılmaktadır.^{21,22}

Durvalumumab: İleri evre küçük hücreli akciğer kanseri ve mesane kanserinde etkinliği gösterilmiş onaylanmış ilaçtır.²³

Anti CTLA-4 Monoklonal Antikorlar

İplimumab: İlk bulunan CTLA-4 hedefli ilaçtır. Melanoma tedavisinde etkin bulunmuş, kullanılmaya başlanmıştır ama yan etki çokluğu ve anti PD-1 hedefli ilaçların daha etkin olması nedeniyle tek başına kullanılmamaktadır. Günümüzde diğer immünoterapi ilaçları ile kombine olarak kullanılmaktadır.^{24,25}

Tremilimumab: Mezotelyoma ve hepatosellüler karsinomada kullanılmakla beraber farklı kanser tiplerinde henüz araştırma aşamasındadır.²⁶

Başka immün kontrol noktalarına yönelik çalışmalar devam etmekte olup bunların arasında T hücre immünglobülin ITIM bölgesi (TIGIT), lenfosit aktivasyon gen 3 (LAG-3), V bölge immünglobülin baskılayıcı T hücre aktivasyonu (VISTA), T hücre immünglobülin (TIM), OX40, olumlu sonuçlar alınan hedefler olarak göze çarpmaktadır.²⁷

SİTOKİNLER

Hücre sinyalizasyonunda önemli bir yer alan sitokinler immün sistem hücrelerinin gelişmesini, organize olmasını ve uzak bölgeler arasında iletişimi sağlayan proteinlerdir. Tümör hücrelerinde de yüksek düzeyde sitokin varlığı vardır.¹ En yaygın kullanılanları interlökin2 ve interferonlardır. IL2 böbrek hücreli kanserde, interferonlar da melanom ve böbrek hücreli kanserde kullanılmışlardır. Fakat artık daha etkin tedaviler geliştiği için günümüz tedavi planlarında yer almamaktadırlar.²⁸

ADOPTİF İMMÜNÖTERAPİ

Laboratuvar ortamında immünojenik olarak aktive edilmiş ve çoğaltılmış T hücrelerinin (tümör infiltrating T cell/TILs, CAR-T hücreleri, BITE/bispecific T cell enganger) tekrar hastaya verilerek tümör için spesifikleşmiş güçlü bir immün yanıt elde edilmesi amaçlanır. Toksikitesi yüksek ve uygulama zorlukları olan bir yöntemdir.²⁹ Prostat kanseri tedavisinde kullanılabilir ama maliyet ve uygulama zorluğu nedeniyle tercih edilmemektedir.³⁰ CAR-T ve BITE ile yapılan tedavilerde özellikle hematolojik malignitelerde iyi sonuçlar alınmış ve klinik kullanıma girmiştir.^{31,32}

ONKOLİTİK VİRÜS TEDAVİSİ

Onkolitik virüsler tümör hücrelerinde yaşayabilen ve çoğalabilen doğal veya tasarlanmış virüslerdir. Bu virüsler tarafından başlatılan etki ile dentritik hücrelere gönderilen güçlü sinyaller anti tümör immün yanıtı güçlendirir ve tümör hücre lizisi hızlanır. Fakat damar yolu ile verilince humoral sistem tarafından yok edilme, tümör içi veya çev-

resine verilmesinde de yeterli viral replikasyon olmaması sorunu vardır. GM-GCSF eksprese eden onkolitik herpes simpleks virüs 1 (talimogen laherparepvec/T-Vec) metastatik malin melanomda kullanılmaktadır.³³

KANSER AŞILARI

İmmün yanıtın oluşması antijen sunumu ile başlayan bir süreçtir. Kanser aşılı edinsel immüniteyi aktifleştirmek veya var olan yanıtı daha güçlendirmek için kullanılırlar. Kanser aşılı antijen bazlı (tümöre özgü veya tümör ilişkili antijenler) olabilir. Tümöre özgü antijenler, antitümör tedavisi için ideal hedeflerdir. Bunlar mutasyona uğramış normal hücre genlerinin protein ürünleridir ve sadece kanser hücreleri tarafından üretilirler. Bağışıklık sistemine yabancıdır ve bu nedenle yüksek afiniteli antitümör T-lenfosit cevaplarını ortaya çıkarırlar. Antijen aşılı, protein-peptid ve gangliozid yapıda olan antijenlerdir. Bu antijenler hastanın kanserli bölgesine enjekte edilir ve bağışıklık sistemi tarafından antikor veya sitotoksik T hücrelerinin üretimi artırılır.³⁴ Tümör hücre bazlı aşılı immünojenitesi düşük olan tümör hücrelerinin immünojenitesini artırıp anti tümör yanıtı güçlendirmeyi hedefler.³⁵

Dezavantajları otoimmünite ve T hücre allerjisi artışıdır. Dentritik hücreler (DC), antijen sunan hücreler (APC) arasında T hücrelerini uyaran en önemlisi ve güçlüsüdür. DC bazlı kanser aşı çalışmaları geçmişte en çok melanomlu hastalar üzerinde yapılmıştır. Fakat günümüzde tek onaylı kullanım prostat kanserindeki sipuleucel-T olmuştur. DC aşılılarının etkisinin kısıtlı olmasında uygulamada kullanılan DC kaynak ve gücü, DC lenf nodlarına göç yeteneğinin derecesi yer almaktadır.³⁶ Genetik bazlı aşı olarak DNA ve RNA bazlı aşılı vardır. Hücre transfeksiyonunu takiben bakteriyel plazmidler kodlanmış olan proteinlerini eksprese ederler ve bu antijenik proteinler edinsel ve doğal immünite sürecini başlatır veya hızlandırır. DNA bazlı aşılılarda henüz istenilen sonuçlar alınamamıştır.³⁷ RNA bazlı aşılı ise vücutta çabuk bozularak otoimmün reaksiyonlara daha az sebep olması ve immün yanıtların daha iyi olması nedeniyle ümit vermektedir.³⁸ Anti-idiotipik kanser aşılı hücre reseptörlerine bağlanabilen üç boyutlu immünojenik idiyotoplara sahip antikorlardan oluşur. İdiyotipik aşılılarda antijen olarak B-lenfosit membran immünglobulinin değişken bölgesi antijen olarak kullanılmaktadır. Daha deneysel aşamada olup klinik kullanımı yoktur.³⁹

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Immunotherapy. 2019.
2. Abbas AK. Cellular and Molecular Immunology. 10th ed. 2021.
3. Zhou J. Advances and prospects in cancer immunotherapy. New Journal of Science. 2014;1:1-13. doi:10.1155/2014/745808
4. Huppa JB, Davis MM. T-cell-antigen recognition and the immunological synapse. Nat Rev Immunol. 2003;3(12):973-83. doi: 10.1038/nri1245.
5. Curiel TJ. Cancer Immunotherapy: Paradigms, Practice and Promise. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p.5.
6. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. Immunology. 2007;121(1):1-14. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x.
7. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004;21(2):137-48. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
8. Eskander RM, Tewari KS. Immunotherapy: an evolving paradigm in the treatment of advanced cervical cancer. Clinical Therapeutics. 2015;37(1):20-38. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.11.010.
9. Goldrath AW, Bevan MJ. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. Nature. 1999;402(6759):255-62. doi: 10.1038/46218.
10. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. Front Immunol. 2016;7:550. doi: 10.3389/fimmu.2016.00550.
11. Fu J, Wang F, Dong LH, Zhang J, Deng CL, Wang XL, et al. Preclinical evaluation of the efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity of JS-001, a programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody. Acta Pharmacol Sin. 2017;38(5):710-18. doi: 10.1038/aps.2016.161.
12. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
13. Deeks ED. Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma. Drugs. 2016;76(3):375-86. doi: 10.1007/s40265-016-0543-x.
14. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang F. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2018;26(2):e15-e21. doi: 10.1097/PAI.0000000000000575.
15. Gomes F, Serra-Bellver P, Lorigan P. The role of nivolumab in melanoma. Future Oncol. 2018;14(13):1241-52. doi: 10.2217/fon-2017-0484.
16. Chen R, Tao Y, Xu X, Shan L, Jiang H, Yin Q, et al. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer. Discov Med. 2018;26(143):155-66.
17. Ansell SM. Nivolumab in the treatment of Hodgkin lymphoma. Clin Cancer Res. 2017; 23(7):1623-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1387.
18. Heimes AS, Schmidt M. Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer. Expert Opin Investig Drugs. 2019;28(1):1-5. doi: 10.1080/13543784.2019.1552255.
19. Inman BA, Longo TA, Ramalingam S, Harrison MR. Atezolizumab: A PD-L1-Blocking Antibody for Bladder Cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(8):1886-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1417.
20. Calles A, Aguado G, Sandoval C, Álvarez R. The role of immunotherapy in small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2019;21(8):961-76. doi: 10.1007/s12094-018-02011-9.

21. Gaiser MR, Bongiorno M, Brownell I. PD-L1 inhibition with avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(4):345-59. doi: 10.1080/17512433.2018.1445966.
22. Rodriguez-Vida A, Bellmunt J. Avelumab for the treatment of urothelial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(5):421-9. doi: 10.1080/14737140.2018.1448271.
23. Alvarez-Argote J, Dasanu CA. Durvalumab in cancer medicine: a comprehensive review. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(9):927-35. doi: 10.1080/14712598.2019.1635115.
24. Specenier P. Ipilimumab in melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(8):811-26. doi: 10.1080/14737140.2016.1211936.
25. Gao X, McDermott DF. Ipilimumab in combination with nivolumab for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(9):947-57. doi: 10.1080/14712598.2018.1513485.
26. Comin-Anduix B, Escuin-Ordinas H, Ibarrodo FJ. Tremelimumab: research and clinical development. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1767-76. doi: 10.2147/OTT.S65802.
27. Andrews LP, Yano H, Vignali DAA. Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: breakthroughs or backups. *Nat Immunol*. 2019;20(11):1425-34. doi: 10.1038/s41590-019-0512-0.
28. Conlon KC, Mijlkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the Treatment of Cancer. *J Interferon Cytokine Res*. 2019;39(1):6-21. doi: 10.1089/jir.2018.0019.
29. Harris TJ, Drake CG. Primer on tumor immunology and cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2013;1:12. doi: 10.1186/2051-1426-1-12.
30. Handy CE, Antonarakis ES. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. *Future Oncol*. 2018;14(10):907-17. doi: 10.2217/fon-2017-0531.
31. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies-BiTEs and beyond. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(7):418-34. doi: 10.1038/s41571-020-0347-5.
32. Sermer D, Brentjens R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1:95-100. doi: 10.1002/hon.2591.
33. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):140. doi: 10.1186/s40425-018-0458-z.
34. Frank M, Ihan A. Tumor vaccines. *Radiol Oncol*. 2006;40(4):219-29.
35. Sheikhi A, Jafarzadeh A, Kokhaei P, Hojjat-Farsangi M. Whole Tumor Cell Vaccine Adjuvants: Comparing IL-12 to IL-2 and IL-15. *Iran J Immunol*. 2016;13(3):148-66.
36. Sabado RL, Bhardwaj N. Cancer immunotherapy: dendritic-cell vaccines on the move. *Nature*. 2015;519(7543):300-1. doi: 10.1038/nature14211.
37. Menaria J, Kitawat S, Verma V. Cancer vaccine: an overview. *Sch J App Med Sci*. 2013;1(3):161-71.
38. Guo C, Manjili MH, Subjectk JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Adv Cancer Res*. 2013;119:421-75. doi: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
39. Kohler H, Pashov A, Kieber-Emmons T. The Promise of Anti-idiotypic Revisited. *Front Immunol*. 2019;10:808. doi: 10.3389/fimmu.2019.00808.