

Derleme

Kanser immünoterapisinde güncel yaklaşımlar ve immünoterapinin sınırlayıcı etkilerine genel bakış

Overview of current approaches in cancer immunotherapy and limiting effects of immunotherapy

Gül KOCA¹ , Sakou SEYDOU² , Özlem YILDIRIM^{3*} 

¹Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Hastanesi, Kemik İliği Nakil Ünitesi Ankara/TÜRKİYE

²Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Ankara/TÜRKİYE

³Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

ÖZ

Günümüzde ileri evre kanserlerin tedavisindeki güçlükler henüz aşılanamamıştır. Kemoterapi ve radyoterapdeki ilerlemelere rağmen, geleneksel kanser tedavisi, tümör ilerlemesini kontrol etmede yetersiz kalmakta ve tümör hücrelerinin ilaç direnci geliştirmesi ile tedavinin başarısı sınırlanmaktadır. Bu durum daha iyi tedavi seçeneklerinin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. İmmün kontrol noktası sinyallerini hedefleyen ilaçlar, immün sistem ile tümör arasındaki etkileşimlerin klinik önemini güçlendirerek, immün sistemin anti kanser aktivite göstermesini sağlanmaya çalışarak, kanser tedavisine yeni bir yaklaşım getirmiştir. İmmün sistem ve kanserle ilgili temel mekanizmaları hakkındaki bilgiler hızla artmaktadır. İmmün sistem, kendini ve kendinden olmayanı ayırt edecek şekilde tasarlanmıştır ve genetik rekombinasyon yoluyla tanıyabileceği antijen sayısı neredeyse sınırsızdır. Bu nedenle kanser hücrelerindeki mutasyonel olaylar, anormallikler ve farklılıklar kanserin gelişmesini veya ilerlemesini önlemede önemli bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, tümörler immünsürvayanstan kaçmak için çeşitli mekanizmalar kullanabilir. İmmünoterapinin gelişimi büyük umut vadetse de, hastaların bir kısmında primer direnç gelişebilmekte ve bu hastalar immünoterapiden fayda görmemektedirler. Ayrıca, tedaviye yanıt veren hastalarda da klinik ilerlemede ortaya çıkabilen kazanılmış direnç, immünoterapinin başarısını sınırlayabilmektedir. Direnç mekanizmaları arasında, tümör mikro çevresindeki (TME) immün hücrelerinin işlevinin ve infiltrasyonunun azalmasına yol açan tümöre özgü yollar vardır. Direnç başlangıcını önlemek ve üstesinden gelmek için kemoterapi, radyoterapi ve yeni immünomodülatör ajanlarla kombinasyon tedavilerini öngören yeni stratejiler umut vericidir. Bu derlemede, immünoterapötik yaklaşımlar (İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICI), Lenfosit- Düzenleyici Sitokinler, Kanser Aşıları, CAR T ve T Hücre Reseptörü (TCR), Kostimülatör Reseptörler), kanser immünoterapisi ile ilgili mevcut bilgiler ve immunoterapiye verilen hasta yanıtlarının incelenmesi hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: kanser immünoterapi; immün kontrol noktası inhibitörleri; lenfosit- düzenleyici sitokinler; kanser aşıları; CART ve T hücre reseptörü

Sorumlu yazar*: Özlem Yıldırım, Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: yildirim@science.ankara.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1018-0335

Gönderim: 20.12.2021 kabul: 8/3/2022

Doi: 10.18663/tjcl.1038881

ABSTRACT

Today, the difficulties in the treatment of advanced cancers have not been overcome yet. Despite advances in chemotherapy and radiotherapy, conventional cancer treatment remains insufficient to control tumor progression, and the success of treatment is limited by the tumor cell's development of drug resistance. This situation necessitates the search for better treatment options. Drugs targeting immune checkpoint signals have brought a new approach to cancer treatment by strengthening the clinical importance of interactions between the immune system and the tumor, and by trying to ensure that the immune system shows anti-cancer activity. Information about the immune system and its basic mechanisms related to cancer is increasing rapidly. The immune system is designed to distinguish between self and non-self, and the number of antigens it can recognize through genetic recombination is almost unlimited. Therefore, mutational events, abnormalities and differences in cancer cells can play an important role in preventing the development or progression of cancer. However, tumors can use a variety of mechanisms to evade immunosurveillance. Although the development of immunotherapy is promising, primary resistance may develop in some patients and these patients do not benefit from immunotherapy. In addition, acquired resistance that may occur in clinical progression in patients who respond to treatment may limit the success of immunotherapy. Among the resistance mechanisms are tumor-specific pathways that lead to reduced function and infiltration of immune cells in the tumor microenvironment (TME). New strategies envisioning combination therapies with chemotherapy, radiotherapy and new immunomodulatory agents to prevent and overcome the onset of resistance are fairly promising. In this review, it is aimed to examine immunotherapeutic approaches (Immune Checkpoint Inhibitors (ICI), Lymphocyte Regulatory Cytokines, Cancer Vaccines, CAR T and T Cell Receptor (TCR), Costimulatory Receptors), current information about cancer immunotherapy, and patient responses to immunotherapy.

Keywords: cancer immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; lymphocyte promoting cytokines; cancer vaccines; CAR T and T cell receptor

Giriş

Kanser, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüdüğü ve diğer bölgelere yayılarak geliştiği, belirtileri, prognozu ve sonuçları açısından her hastada değişkenlik gösteren, karmaşık ve heterojen özellikler gösterebilen bir hastalıktır. Kanser hücreleri, hareket etme, hücre dışı matrisi (ECM) indirgeme, kan içinde ve yeni bir doku ortamında kendini hayatta tutma yeteneği gibi özellikler gösterir. Kanser türüne, hangi aşamada olduğuna ve ilerlemesine bağlı olarak tedavi metodu seçilir. Tedavi seçenekleri kemoterapi, cerrahi, radyasyon tedavisi ve immünoterapi olabilir [1]. Bazı kanserlerde tedavi planı, monoterapi olabileceği gibi kombinasyon terapisinde kullanmayı gerektirebilir. Günümüzde, kanser tedavilerinde, kanser tipine özgü bireyselleştirilmiş bir tedavi olarak sınıflandırılacak immünoterapi, geleneksel spesifik olmayan tedavi yöntemlerinden daha popülerdir. Bunun bir nedeni de geleneksel tedavi yöntemlerinde gelişen ilaç direnci ve tümör mikro ortamı gibi sınırlayıcı faktörlerin üstesinden gelme çabasıdır.

Kanser tedavilerinde en önemli sınırlayıcı faktör ilaç direncidir [2]. Klinik olarak, ilaç direnci kemoterapiye maruz kalan tümörlerde ortaya çıkabilmekte ve hastaların çoğunda gelişebilmektedir. Genellikle ilaç direncinin genetik mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülse de genetik olmayan mekanizmalar da önemli rol oynar. İlaç direnci, heterojen bir tümör ve tümörü çevreleyen mikro çevre (TME) içindeki klonal grupların karmaşık etkileşimi yoluyla ortaya çıkar [3:4]. TME, tümör hücrelerini, kan damarlarını, fibroblastı, bağışıklığa katkıda bulunan hücreleri, immün hücreler ve hücre dışı matrisi içerir [5]. TME, tümör heterojenliğine, progresyon, invazyon ve metastaza katkıda bulunur [6]. Özellikle, bir tümörün immün hücre bileşeni, tümörün kaderini ve invazif ve metastatik yeteneğini

belirlemede çok önemlidir. Ayrıca hücrel sinyaller, tümör anjiyogenezini ve periferal immün toleransını indükleyebilir [7]. İmmünoterapi, tümörün ve tümör mikro ortamının neden olduğu immün baskılamının üstesinden gelmek için hareket etmekte ve bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini hedef almasını ve öldürmesini sağlamaktadır. İmmünoterapide ICI dönemi, 2011 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'nin CTLA-4'ü hedef alan monoklonal antikor olan ilk ICI inhibitörü İpilimumab'ı ve ardından PD'yi hedef alan diğer iki ICI inhibitörlerini (Pembrolizumab ve Nivolumab) onaylamasıyla başlamıştır. Her üç inhibitörde, melanom için onaylanmıştır [8]. Pembrolizumab ve Nivolumab daha sonra küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, mide karsinomu, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom ve renal hücreli karsinom gibi çeşitli kanserlerde onaylanmıştır [9]. Son yıllarda, kanser ve kanser mikro ortamının daha iyi anlaşılmasına bağlı olarak klinik onkolojide immünoterapi kullanımı giderek artmaktadır.

İmmünoterapi temel olarak bağışıklık mikroçevresini düzenleyerek immün sistemi güçlendirmek için monoterapi olarak kullanıldığı gibi, geleneksel anti kanser tedavisi veya diğer ICI'ler ile kombinasyon tedavisi halinde de kullanılmaktadır. Herkese uyan tek bir monoterapi yerine, doğru hastaya doğru zamanda doğru ilacı sunmak için özelleştirilmiş ilaç kombinasyonlarına duyulan ihtiyaç, onkolojideki atılımların hızını arttırmıştır. Günümüzde kanser tedavisi için onaylanmış onlarca immünoterapik ajan bulunmaktadır. Birçoğu klinik deney aşamasındadır. Bu immünoterapiler, ICI, lenfosit düzenleyici sitokinler, CAR T hücreleri ve diğer hücrel tedaviler, yardımcı uyarıcı reseptörlere karşı agonistik antikorlar, kanser aşları, onkolitik virüsler ve bispesifik antikorlar olarak sınıflandırılabilir [10]. (Tablo1).

Tablo 1 ABD FDA tarafından anti-PD-1/PD-L1 antikor onayları ile PD-1/PD-L1 olmayan immüno-onkolojik ajanların onayları ve Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi (NMPA) tarafından anti-PD-1/PD-L1 antikor onayları

İlaç	FDA Onay	Ticari İsim	Terapi Tipi	Hedef	Onaylanan Kanseler
Pembroli- zumab	Eylül 2014	Keytruda	ICI	Anti PD-1	Melanom Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Baş ve boyun yassı hücreli kanser Hodgkin lenfoma Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma Ürotelyal karsinom Mikrosatelit yüksek instabilite veya uyumsuzluk onarımı eksik kanser Kolonorektal kanser Mide kanseri Özofagus kanseri Rahim ağzı kanseri Hepatosellüler kanser Merkel hücreli karsinom Renal hücreli karsinomu Endometrial karsinom Tümör mutasyon yükü-yüksek kanser Kutanöz skuamöz hücreli karsinom Üçlü negatif meme kanseri
Nivolumab	Ekim 2014	Opdivo	ICI	Anti PD-1	Melanom Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Maling plevral mezotelyoma Renal hücreli karsinom Hodgkin lenfoma Skuamöz hücreli baş boyun karsinomu Ürotelyal karsinom MSI-H veya dMMR metastatik kolorektal kanser Hepatosellüler karsinom Özofagus kanseri Mide kanseri Gastro özofageal kanser
Atezolizumab	Mayıs 2016	Tecentriq	ICI	Anti PD-L1	Ürotelyal karsinom Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Üçlü negatif meme kanseri Küçük hücreli akciğer kanser Hepatosellüler karsinom Melanom
Avelumab	Mart 2017	Bavencio	ICI	Anti PD-L1	Metastatik merkel hücreli karsinoma İlerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinom Renal hücreli karsinom
Durvalumab	Mayıs 2017	Imfinzi	ICI	Anti PD-L1	Küçük Hücreli dışı Akciğer Kanseri Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Mesane kanseri
Cemiplimab	Eylül 2018	Libtayo	ICI	Anti PD-1	Kutanöz skuamöz hücreli karsinom Bazal hücreli karsinom Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
Abemaciclib	Ekim 2021	Verzenio	İM	CDK 4/6 inhibitörü	Memem kanseri
Asciminib	Ekim 2021	Scemblix	İM1111111	ABL/BCR-ABL1 tirozin kinaz inhibitörü	Kronik miyelojenik lösemi
Ruxolitinib	Eylül 2021	Jakafi	İM	JAK1 /JAK2 inhibitörü	12 yaş ve üzeri yetişkin ve pediatrik Hastalarda steroide dirençli akut graft-versus-host hastalığı (aGVHD)
İpilimumab	Mart 2011	Yervoy	ICI	CTLA-4	İleri evre melanom Renal hücreli karsinom Metastatik kolorektal kanser
ImmuCyst	Mayıs 1990	TheraCys	Kanser aşısı	Lokal akut inflamatuvar ve sub akut granülo- matöz reaksiyonu destekleyen canlı miko- bakteri	Non invazif mesane kanseri
Bacillus- Calmette Guerin	Ağustos 1998	Tice BCG	Kanser aşısı	Lokal akut inflamatuvar ve sub akut granülo- matöz reaksiyonu destekleyen canlı miko- bakteri	Mesane kanseri (Ta/T1 papiller tümörler ve CIS)

Sipuleucel-T	Nisan 2010	Provenge	Kanser aşısı	PAP-GM-CSF etkin CD54+	İleri evre prostat kanseri
Sargramostim	Mart 1991	Leukine	İM	GM-CSF	Akut miyeloid lösemi Non-hodgkin lenfoma Hodgkin lenfoma Akut lenfoblastik lösemi Hematopoietik progenitor hücrelerin mobilizasyonu Metastatik melanom
Aldesleukin	Mayıs 1992	Proleukin	İM	Rekombinant İnterleukin-2	Metastatik renal hücreli karsinoma Renal hücreli karsinom
Fligrastim	Nisan 1998	Neupogen	İM	G-CSF	Akut miyeloid lösemi
İmiquimod	Temmuz 2010	Zyclara, Aldara	İM	TLR-7 Agonist	Bazal hücreli karsinom
Peginterferon alfa-2b	Nisan 2011	Sylatron	İM	Agonist	Melanom
Talimogene Laherparepvec	Ekim 2016	Imlygic	Onkolitik virüs	huGM-CSF ifade eden canlı/zayıflatılmış HSV-1	Metastatik melanom
Blinatumomab	Haziran 2017	Blincyto	CD3 hedefli bispesifik mAb	CD3	Yetişkin ve çocuklarda nüksetmiş veya refrakter prekürsor B hücreli ALL
Tisagenlecleucel	Ağustos 2017	Kymriah	ACT	CART anti Cd19	ALL B hücreli lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Axicabtagene ciloleucel	Ekim 2017	Yescarta	ACT	CART anti CD19	Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Mediastinal B hücreli lenfoma
Fligrastim aafi	Temmuz 2018	Nivestym	İM	G-CSF	Akut miyeloid lösemi
Mogamulizumab	Ağustos 2018	Poteligo	T hücre hedefli İM	CC R4 (anti C-C kemokin reseptör)	Mikozis mantarı Sezaryen sendrom
Pexidartinib hydrochloride	Ağustos 2019	PLX339	İM	CSF1R antagonist	Semptomatik tenosinoyal dev hücreli tümör
Brexucabtagene autoleucel	Haziran 2021	Tecartus	ACT	CART anti CD19	Mantle cell lenfoma
Ligocabtagene maraleucel	Şubat 2021	Breyanzi	ACT	CART anti CD19	B hücreli lenfoma
Axicabtagene ciloleucel	Mart 2021	Yescarta	ACT	CART anti CD19	Lenfoma
İdecabtagene vicleucel	Mart 2021	Abecma	ACT	CART anti BCMA	Lenfoma
Toripalimab	NMPA onayı Ocak 2018	Tuoyi	ICI	Anti PD-1	Malign melanom Özofagus kanseri Yumuşak doku sarkomu Nazofarenks kanseri
Sintilimab	NMPA onayı Ocak 2018	Tyvyt	ICI	Anti PD-1	Hodgkin lenfoma
Camrelizumab	NMPA onayı Mayıs 2019	Airuika	ICI	Anti PD-1	Hodgkin lenfoma
Tislelizumab	NMPA onayı Aralık 2019	BGB-A317	ICI	Anti PD-1	Hodgkin lenfoma

Bu tablo Cancer Research Institute FDA approval timeline of active immunotherapies güncel veritabanı kullanılarak oluşturuldu [85].
ACT: Adaptif Hücre Tedavisi. İM: İmmün Modülatör, NMPA: Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

İnsan genom projesinin açıklanması ile birçok tümörün gelişimde rol alan önemli yolaklar ve moleküllerin keşfi ve bunlardan sorumlu genlerin tespiti ile immünoterapideki gelişmeler, kanser tedavisinde binlerce yeni ilaç hedeflerinin yolunu açmıştır [11]. İmmünoterapi kanser tedavilerine olumlu katkı sunmakla birlikte bir takım zorlukları da barındırmaktadır. Örneğin, immünoterapilerin kullanılması, immün ile ilişkili advers olaylar (irAE'ler) olarak tanımlanan yan etkiler meydana getirebilir [12]. Bu derleme, İmmünoterapileri, ICI, Lenfosit Düzenleyici Sitokinler, Kanser Aşıları, CART ve TCR, Kostimülatör Reseptörler olarak beş sınıfta inceler. Ayrıca, FDA ve Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi (NMPA) onaylarını almış olan ilaçları ve immünoterapiye karşı gelişen direnç mekanizmaları ile ilgili literatürleri analiz etmektedir.

İmmünKontrol Noktası İnhibitörleri (ICI)

ICI, en kapsamlı şekilde araştırılan immünoterapi sınıfıdır. ICI'ler, periferik dokularda ve immün hücrelerde eksprese edilen reseptörlerdir ve otoimmün tepkileri önlemek için immün yanıtın kendi kendine toleransının ve modülasyonunun sürdürülmesi ile ilgilidir [12]. İmmünsürveyans ve tümör proliferasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamak immünoterapiyi geliştirmek için çok önemlidir. ICI olarak kullanılan strateji, programlanmış ölüm 1 yolu (PD-1)/ PD Ligand 1 (PD-L1) blokajı ve CTLA-4 blokajıdır [13].

Kanser hücreleri vücudun kendi mutasyona uğramış hücreleri olduğundan, immün sistemimiz onları malign hücreler olarak tanımayabilir, yani kanser hücrelerinin farklılıkları fark edilebilmesine rağmen, immünsürveyanstan kaçmayı başarırlar [14]. Bazı kanserler immün sistemin gözetiminden kaçmak için T hücreleri üzerindeki PD-1'e bağlanan ve bu hücreleri etkisiz hale getiren PD-L1'i eksprese eder. Bunun sonucunda tümör hücreleri T hücreleri tarafından tanınma ve eliminasyondan kurtulabilirler. PD-1 veya PD-L1'i hedefleyen immünoterapiler ile bu etkileşimin bloke edilmesi, T hücre aracılı tümör hücresi ölümünü mümkün kılar [15]. T hücrelerinde, T hücrelerinin vücuttaki diğer hücrelere saldırmasını önleyen "Checkpoint" adı verilen "Kapalı Anahtarlar" olarak bilinen proteinler bulunur. Bu proteinler, fizyolojik olarak, uygun immün tepkilerini sürdüren ve sağlıklı dokuları immün saldırısından koruyan kontrol noktalarıdır [16]. Bu kontrol noktalarının ICI ile inhibe edilmesi, tümör hücrelerinin tanınmasını sağlar ve onlara karşı bir immün tepkisinin etkinleştirilmesine izin verir [17].

İmmün yanıtta rol alan T hücrelerinin aktive olması için bir antijenin bir T hücresine bağlanması gerekir. Antijen ile spesifik bağlanma sağlandığında T hücresinin tam olarak

aktive olması için ikinci bir sinyal olan ortak uyarıcı CD28'e ihtiyacı vardır [18]. İkinci sinyalin oluşmadığı durumlarda T hücreleri anejrik hale geçerek antijene cevap veremez ve organizmanın savunma yeteneği ortadan kalkar. Vücut dışardan bir antijene maruz kaldığında, B lenfositleri aktif hale gelir ve bu antijenlerin üzerindeki epitop bölgelerini tanıyarak antikör üretimine başlar. Tek bir epitopa karşı üretilen antikora monoklonal antikör (mAb) denir [19]. MAb'ler farklı etki mekanizmalarına sahiptir. İmmünoterapide kullanılan MAb'ler, kanser hücrelerinin kullandığı bazı faktörleri ve reseptörlerin inhibe eder. Birçok kanser türünde kullanımı FDA tarafından onaylanmış mAp'ler, monoterapi olarak ya da kemoterapi veya radyoterapiyle birlikte kombinoterapi olarak kullanılmaktadır. İmmünoterapide kullanılan geliştirilmiş mAp'ler olan ICI'ler onkolojide bir mihenk taşıdır [20]. 1975 yılında Georges Kohler ve Cesar Milstein tarafından keşfedilen hibridoma teknolojisinde bir antijene maruz bırakılan memeli deney hayvanının dalak hücrelerinden B hücreleri izole edilir ve bu hücrelerin miyelom hücre hattı ile in vivo füzyonu sonucu oluşan hibrit hücreler, spesifik bir antijene bağlanabilen mAp'leri sentezler. İlk olarak üretilen mAb'ler fare antikörleriydi. Bununla birlikte, klinik denemeler sırasında mAb fare antikörleri, yarı ömrünün azalması nedeni ile insan vücudunda yüksek immünite kazanmış ve hastalarda insan anti-fare antikoru (HAMA) etki geliştirmiştir [21]. mAb'lerin klinik kullanımındaki HAMA etkisi sorunu için fare antikörlerinin yerini kimerik, insanlaştırılmış veya insan antikörleriyle değiştirilmiş rekombinant DNA (r-DNA) teknolojisi geliştirilmiştir [22]. MAp'lerin geliştirilmesindeki iki temel molekül, CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 molekülleridir. CTLA-4, lenf nodlarında T hücrelerinin aktivasyonunu önlemek için immün bloklayıcısı olarak kullanılır. Tümör hücreleri, immünsürveyansından kaçınmalarını sağlayan CTLA-4 sinyalleri üreterek immün tepkiyi baskılar. CTLA-4, CD80 veya CD86 ortak reseptörlerine bağlanır ve T hücresi, antijen sunan hücre (APC) arayüzünde negatif geri bildirim sinyali sağlar. CTLA-4'ün CD86'ya CD28'den anlamlı bir şekilde bağlanması T hücresi anejrisine yol açan CTLA-4 ve CD80/CD86 kompleksi ile sonuçlanır [23]. Tersine, eğer CD80/CD86 içeren bir CD28 kompleksi oluşursa, ortak uyarıcı sinyal üretilir ve T hücresi aktivasyonu meydana gelir [24]. Bu durum tümör hücrelerinin immünsürveyanstan kaçınmalarını engelleyebilir. PD-1 ise aktive olmuş T hücrelerinin lenfatik dokulardaki etkileşimini düzenler. PD-1, APC'lerde bulunan PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanır. Tümörler, immünsürveyansı önlemek ve büyümelerini, ilerlemelerini sağlamak için bu

immünregülasyon yollarını seçerler [25] Tümörler immün kontrol noktalarından kaçabilirse immün sistemi bu tümör hücrelerini kendi hücreleri olarak tanıyabilir ve T hücrelerinin tümöre etkili bir şekilde cevap oluşturması sınırlanır. ICI inhibitör mAp'ler, tümör hücrelerinin T hücreleri üzerindeki inhibitör etkilerini durdurur. ICI'ler, PD-1 'i ilgili ligandları ile negatif sinyali T hücrelerine iletirler. Böylece ICI sinyali, proliferasyon, sitokin salınımı ve sitotoksik granül sekresyonu gibi mekanizmalar ile T hücre fonksiyonunu düzenleyebilir [26]. İmmün kontrol noktalarının inhibe edilmesi ile immün aracılı anti tümör aktivitesi geri kazanılır ve vücudun immün tepkisi artar. Bunun sonucunda sağlıklı dokulara da immün ataklar olur. Bu durum "İmmün frenlerin serbest kalması" olarak tanımlanır ve şiddetli advers etkilere neden olabilir [18].

Son yıllarda, PD-1, PD-L1 veya CTLA-4 blokajlarının klinik etkisinin önemli ölçüde arttığının gösterilmesiyle birlikte, sağkalıma olan etkileri araştırılmaya devam etmektedir. CTLA-4 (İpilimumab), PD-1 yolunu (Nivolumab, Pembrolizumab) ve PD-L1 yolunu (Atezolizumab, Durvalumab, Cemiplimab)'ı hedefleyen ICI'ler çeşitli kanserlerin tedavisi için FDA'dan onay almıştır [27]. İpilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab ve Avelumab insanlaştırılmış fare monoklonal antikorlarıdır. Bu inhibitörler, melanom ve küçük hücreli akciğer kanserinde ilk basamak tedavileri olarak kullanılmaktadır [28]. Lenfoma gibi kanserlerde faz III çalışmaları devam etmektedir. İpilimumab, insanlaştırılmış IgG olarak ileri evre melanomda CTLA-4 sinyali blokeri olarak onaylanmıştır. Tremelimumab, hem CTLA-4'ü bağlayan hem de CTLA-4'ün CD80/CD86 ile bağlanmasını antagonize eden tamamen insan monoklonal antikorudur [29]. Pembrolizumab ve Nivolumab insanlaştırılmış IgG monoklonal antikorlarıdır ve PD-1 ile PD-L1 arasındaki etkileşimi inhibe ederler. Yapılan bir çalışmada, küçük hücreli akciğer kanserinde Faz II klinik Pembrolizumab denemesinin, tümör hücrelerinin min.% 50'sinde PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım oranı bulunduğunu göstermiştir [30]. Yüksek PD-L1 ekspresyonuna genellikle bazı kanserlerde IFN- γ salgılayan TIL'ler eşlik eder. Bu nedenle, PD-1/PD-L1 blokajının başlatılması için önkoşul olarak PD-L1 aşırı ekspresyonunu, güçlü bir biyolojik belirteç olarak kullanılmaktadır. Hem anti-PD-1 antikorları olan Nivolumab ve Pembrolizumab, hem de anti-PD-L1 antikorları Atezolizumab, Durvalumab ve Avelumab, T hücrelerini aktive ederek anti tümör etkiler gösterdikleri bildirilmiştir [31].

Bununla birlikte, ICI'lerin etkin ve güvenli kullanımlarının

birkaç temel problemi bulunmaktadır. ICI'lerin birçok organda ciddi yan etkileri olabilir ve hastalar ICI ile tedaviye yanıt vermeyebilirler [32]. Bu nedenle, ICI inhibitörlerine tepki veren temel faktörler yoğun olarak araştırılmaya devam etmektedir.

Lenfosit Düzenleyici Sitokinler

IFN-a fonksiyonel olarak pleiotropik bir sitokindir ve proteinin ekspresyonunu düzenleyebilir. PD-L1 ekspresyonu çoğunlukla IFN- γ tarafından kontrol edilir. IFN-a ayrıca, spesifik antijen sunumu ve birlikte uyarıcı faktörler sağlamak için APC olgunlaşmasını indükleyen, T hücre aktivasyonunu tetikleyen ve sitotoksitelerini artıran FDA onaylı bir sitokindir ve ilk immünoterapi sınıfındadır [33]. IFN- γ ve hedefleri, doğrudan sitotoksik aktivitelerin indüklenmesi ve Th1 ile ilişkili immün yanıtın artırılması yoluyla tümör hücrelerinin yok edilmesinde önemli rol oynamaktadır [34]. Sitokin tedavi stratejisi, ICI stratejisinden farklı olarak immün hücrelerinin büyümesini ve aktivitesini doğrudan uyarır. Bu tedavideki ana sitokin tipleri; interferonlar, interlökinler ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktördür (GM-CSF) [35].

İnterferonlar normalde mikrobiyal patojenlere yanıt olarak immün hücreler tarafından üretilir ve immün yanıtı neden olur. İnterlökinler, CD+8 ve CD+4 hücrelerinin aktivitesini uyarır [36]. Transmembran glikoprotein olan CD8, T hücre reseptörü olarak işlev görür ve MHC molekülüne bağlanır. Bu reseptör MHC 1 proteini için spesiftir [37]. CD8+T hücreleri spesifik bir antijeni tanıyabilen TCR'leri eksprese eder ve kanser hücrelerini öldüren sitotoksik T lenfositidir. GM-CSF iki mekanizma yoluyla bağışıklık tepkilerini oluşturur: T hücrelerinin hayatta kalmasını sağlar, T hücreleri homeostazını teşvik eder ve bu hücrelerin tümöre özgü antijenleri eksprese etmesi için dendritik hücre farklılaşmasını uyarır [38].

Miyeloid-Türevli Supresör Hücreler (MDSC)'ler, hematopoezin değişmesi sonucu kronik enfeksiyonlar ve kanser gibi patolojik durumlarda ortaya çıkar. MDSC'ler, immünosüpresif aktiviteye sahip olmaları ile diğer miyeloid hücre tiplerinden ayırt edilir. MDSC sağlıklı bireylerde sabit durumda mevcut değildir ve kanser, kronik enflamasyon veya stresle ilişkili patolojik durumlarda ortaya çıkar [39]. Bu hücreler, tümör ilerlemesinde, anjiyogenezinde, ilaç direncinde ve metastazında önemli rol oynar. Sitokin tedavisi düzenleyici T hücrelerini teşvik edebilir ve uyarılmış T hücrelerinde ölümü indükleyerek sağlıklı dokulara karşı otoimmün saldırıya neden olur [40]. Mevcut klinik araştırmalar MDSC'nin, interlökinler, interferonlar, ICI veya kemoterapiler ile kombinasyon tedavilerinde kullanımlarını araştırıyor [41]. Birçok Lenfosit Düzenleyici

Sitokin'lerin klinik kullanımı araştırılmaya devam etmesinin yanında FDA tarafından şu ana kadar üç sitokin onaylanmıştır. Bununla birlikte, doz sınırlayıcı toksisiteyi nedeniyle sınırlı klinik kullanıma sahip olması aşılması gereken bir zorluktur.

Kanser Aşıları

Kanser hücrelerine karşı immün sistemi hücrelerini hedef alır ve tümör tipine özgü veya tümöre reaktif immün aktiviteyi indükler. Kanser aşıları, etkili T hücresi aktivasyonunu sağlayan immünolojik bir ortamda tümörle ilişkili antijenleri sunarak tümöre spesifik T hücrelerini aktive etmek ve genişletmek için tasarlanmıştır [42]. Tümör hücre lizati, dendritik hücreler (DC), nükleik asitler (DNA veya RNA bazlı aşılar), ve neo-antijenler kanser aşısı türleri arasında sunulabilir [43]. Kanser aşısı türleri arasında, CD8+T hücreli epitoplara içeren tümör antijenlerinden türetilen kısa peptitler, genellikle zayıf, kısa ömürlü, T hücre yanıtını aktive eder. Buna karşılık, CD8+T hücreli epitoplara üreten kısa peptitlerin, T yardımcı epitoplara veren peptitlerle veya CD4+/CD8+ içeren uzun peptitlerin karışımları, daha güçlü bir şekilde T hücre tepkisini oluşturur ve ek enflamatuar sinyaller sağlar [44]. Ayrıca, tümör hücrelerinden türetilen DC bazlı aşılar, tümör antijenine özgü hem CD4+ hem de CD8+T hücrelerini aktive edebilir [45]. DC aşıları, kanser aşısının en çok çalışılan sınıfıdır. DC aşıları, tümörle ilişkili antijenleri eksprese etmek üzere tasarlanmış hastalardan toplanan dendritik hücrelerden yapılır ve böylece kanser hücrelerine saldırmak için T hücrelerini doğrudan aktive eder. 2010 yılında prostat kanserini tedavi etmek için FDA tarafından onaylanan terapötik tek DC bazlı kanser aşısı Sipuleucel-T'dir [46]. DNA veya mRNA'nın, APC'ler tarafından alınarak, antijen ekspresyonunu indüklemesiyle geliştirilen, nükleik asit bazlı aşılar, kanser aşılarında bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır [47]. Ayrıca kanser aşısı olarak araştırılan neoantijenler, kanser hücrelerindeki DNA mutasyonlarından kaynaklanan tümöre özgü antijenlerdir ve yalnızca kanser hücrelerinde bulunur. Neoantijen aşıları, kanser hücrelerine karşı bağışıklık tepkisini artırma yetenekleri nedeniyle kanser immünoterapileri olarak araştırılmaktadır [48].

Adaptif Hücre Tedavisi –ACT

Çeşitli hematolojik maligniteler ve solid tümörler için CAR T tedavisinin birçok klinik denemelerinin olması ve son yıllarda FDA onayları ve klinik kullanımındaki başarılarından dolayı dikkat çeken bir immünoterapi sınıfıdır. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, CAR T-hücre tedavisini 2018'de yılın ilerlemesi olarak tanımlamış ve CART-hücresi tedavisinin hematolojik malignitelerdeki etkinliğini kabul etmiştir [49]. CAR T hücre stratejisinde, T hücreleri hastanın

periferik kanından veya tümörünün kendisinden toplanarak izole edilir ve daha sonra tümör hücrelerinde bulunan antijene özgü CAR'ları eksprese etmek için genetik olarak düzenlenir. Tümöre özgü immün hücrelerin ex-vivo ortamda replike edilerek oluşturulan aktif T hücreleri hastaya reinfüze edilmesi ile ACT tedavisi gerçekleşir. İnfüzyon üzerine, CAR T hücreleri, tümör hücresi ölümünü indüklemek için tümör hücreleri üzerindeki hedeflenen antijeni tanır. TIL'ler, kansere özgü TCR'ler ve DC'ler bu stratejide kullanılabilir [50]. Diğer immünoterapi sınıflarından farklı olarak, CAR T hücreleri tek seferlik bir tedavidir ve hücreler infüzyondan sonra uzun yıllar aktiviteyi koruyabilir. Remisyon ve uzun süreli sağkalım elde edilmesine rağmen CAR T hücre tedavisinin uzun süreli etkileri araştırılmaya devam edilmektedir [51]. CAR T tedavisi için, lösemiler ve lenfomalarda eksprese edilen CD19 molekülü olan iki ilaç FDA tarafından 2017 yılında klinik kullanımda onaylanmıştır [52]. Lenfoma için Axicabtagene Ciloleucel ve akut lenfoblastik lösemi ve diffüz büyük B hücreli lenfoma için Tisagenlecleucel [53]. Günümüze kadar beş CAR T ilacı lenfoma tedavisi için FDA'dan onay almıştır. Şu anda kanser tedavisi için onaylanmış CAR T ilaçlarının yanında birçok ilaç ve kombinasyon seçimleride çeşitli kanserler için klinik deney aşamasındadır [54].

T Hücre Reseptörü hücreleri (TCR T), hem hematolojik hem de solid tümörler için klinik deneylerde birçok çalışma yürütülen ve test edilen hücrelerdir [55]. TCR T hücreleri tümör bölgelerinde lokalize olduktan sonra sitotoksik etkilerini gösterirler. TME'de tümör hücreleri tarafından salgılanan kemokinler, T hücrelerindeki kemokin reseptörleri ile uyumsuz olması, tümör bölgelerinde lokalizasyonu engeller. Bu nedenle, CAR-T hücreleri üzerinde uygun kemokin reseptörlerinin birlikte eksprese edilmesi ve tümörler tarafından salgılanan kemokinlerin düzenlenmesi, immün hücrelerinin tümör bölgesine taşınmasını sağlar, böylece immün hücrelerin anti tümör etkilerini artırır [56]. CART hücrelerinin aksine, TCR T hücreleri, MHC'ler tarafından sunulan tümörle ilişkili antijenlere yanıt verir bu nedenle hastayla MHC uyumlu olması gerekir [57].

Kostimülatör Reseptörler

Agonistik antikörler, T hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere spesifik olarak bağlanır ve tümör hücrelerine karşı T hücresi işlevini indükler [58]. Yaygın olarak hedeflenen Tümör-Nekroz Faktör Reseptörü (TNFR)-TNF ailesi üyeleri olan OX40/ OX40 ligand (OX40L), 4-1BB-4-1BBL, CD27-CD70, herpes-virüs giriş aracı (HVEM) ve CD30-CD30L reseptörleri, T hücrelerinin pozitif düzenleyicileri olarak gösterilir. Kostimülatör reseptörler, T hücresi aktivasyonu sırasında veya aktivasyonun ilk birkaç

günü içinde T hücresi yanıtlarına katılabilir [59]. Bu reseptörler, nükleer faktör-B (NF-KB), JNK yolları ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)-protein kinaz B (PKB) yollarını aktive ederek T-hücre bölünmesini ve efektör fonksiyonunu düzenleyerek, antikanser aktivitesini destekleyen hücre içi sinyalleri tetikler [60]. Birçok deneme, TIL düzenlemesi yoluyla anti tümör tedavisi olarak OX40 sinyalini incelemiştir ve OX40'ın anti tümör etkileri, çok sayıda invivo çalışmada fare tümör modelinde ve klinik öncesi çalışmalarda gözlemlenmiştir [61]. OX40'ın anti tümör etkileri, CD8, CD4 ve TIL'lerin modülasyonu ile açıklanabilir. İlerlemiş mide kanser (GC)'li 20 hastadan oluşan bir kohortta, yapılan çalışma Nivolumab tedavisinden önce CD4+/CD8+T hücrelerinde OX40 ekspresyonu, progresyonsuz sağkalım ile pozitif korelasyon göstermiştir [62]. Ek olarak, bir klinik denemede, OX40'ın, CD38 ve HLA-DR aktivasyon belirteçlerinin yukarı regülasyonu ile CD4 ve CD8 T hücrelerini genişlettiği gösterilmiştir [63]. Treg'ler üzerindeki, OX40 ifadesi, tümörlerde Treg'leri baskın olarak etkiler. Bununla birlikte, bazı raporlarda anti-OX40 mAb'lerin, Treg'lerin baskılayıcı işlevini bloke ettiğini gösterirken, başka bir grup çalışma, Treg proliferasyonu olduğunu göstermiştir [64;65]. Bu sonuçlar, OX40 sinyalinin, Treg'ler üzerindeki etkisinin sitokinler gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebileceği gösterir. Birkaç agonistik antikor, klinik deneylere ulaşmasına rağmen henüz FDA tarafından onaylanmış bir kostimülatör ilaç olmadığından diğer immünoterapi sınıflarına göre henüz gelişim aşamasındadır [66].

İmmünoterapiye Bağlı Advers Etkiler

ICI'ler tarafından kanser tedavisinin gelişmiş sonuçlarına rağmen, etkinlik hala sınırlı kalmaktadır ve birçok kanser hastasında tümör gerilemesi elde edilmemiştir. Kanser hastalarının sadece bir kısmı immünoterapiden faydalanır [67]. Ek olarak, bu tedavi seçenekleri irAE'ler olarak tanımlanan önemli toksisitelerle de ilişkilidir. Bu nedenle, irAE gelişimini en aza indirmek için immün tedavi ile tümör cevabı ve irAE'lerin oluşumunu tahmin etmek adına biyobelirteçler yoğun olarak araştırılmaktadır [68]. irAE'ler, immün kontrol noktalarının inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, biyobelirteçlerin geliştirilmesi, tedaviye yanıt verenleri ve yanıt veremeyenleri ayırmak için önemlidir. Devam eden klinik çalışmalar, daha iyi tedavi sonuçları ve daha az irAE için biyobelirteçler geliştirmeyi hedeflemektedir [69]. Biyobelirteçler, önerilen bir tedaviye başlamadan önce bir hastada tedavinin sonucunu belirleyebilir. Hastanın, belirli bir monoterapiden faydalanıp faydalanmadığını veya tedavi için

bir kombinasyonun gerekli olup olmadığını, ilacın dozunun düzenlenmesini ve immünosüpresyonun değerlendirilmesini belirler [70]. Genel olarak, irAE immünoterapi verilmesinden sonra iki hafta ile üç ay içinde meydana gelir. En sık görülen toksisiteler uyuşukluk, kaşıntı ile kızarıklık, karaciğer toksisitesi, kolit ile ishal ve hipofizit, pnömonit, hepatit, nefrit ve endokrinopatilerdir [71]. ICI'ler arasında, irAE gelişimi hem frekansı hem de şiddet, ipilimumab ile tedavide en yüksektir. Sırasıyla ipilimumab veya anti-PD-1/anti-PD-L1 antikolları ile tedavi edilen hastalarda ciddi irAE'ler (derece ≥ 3) % 28-56 ve % 21-32 oranında meydana gelmiştir. İpilimumab artı nivolumab'ın kombine tedavisinde çok daha yüksek şiddetli irAE oranları gözlenir. Yapılan meta-analizler kolit, hipofizit ve döküntülerin anti-CTLA-4 antikolları ile daha sık olduğunu, pnömoni, hipotiroidizm, artralji ve vitiligonun anti-PD-1 antikollarında daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur [72].

İmmünoterapiye Gelişen Direnç Mekanizmaları

Tümörler immün sisteminin hem doğuştan hem de kazanılmış etkisinden kaçmak için direnç mekanizması geliştirerek, immünoterapiyi etkisiz hale getirebilir. ICI'lerin ilaç direnci, primer ve sekonder direnç olarak ikiye ayrılır. ICI tedavisine primer ve sekonder direnç mekanizmaları, tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen ICI'ler, anti tümör immün yanıtlarını yeniden canlandırabilir [73]. Diğer sistemik kanser tedavilerinde olduğu gibi, immünoterapiye direnç de terapötik yetmezliğe neden olabilir. Direnç, geleneksel kanser tedavileri ile tedavi edilen hastalarda rutin olarak gelişirken, ICI ile tedavi edilen hastalarda da yaygın olarak görülür [74]. TME, endokrin ve metabolik faktörler, antibiyotik veya steroid kullanımı ya da yaş, kronik hastalık veya genetik faktörler gibi faktörler primer dirence katkıda bulunur. Otoimmün hastalığı olan hastalar, organ veya kemik iliği nakli öyküsü, bozulmuş organ işlevi, aşırı genç veya yaşlı olmak, hamilelik veya kronik viral, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar gibi bazı konakçı faktörler önemli etkiye sahip olabilir [75]. Primer direnç kısmen adaptif mekanizmalara dayanmaktadır. Tümör immün sistem tarafından hiç tanınmaz veya adaptif mekanizmalar tümörün immün sürveyanstan kaçmasını kolaylaştırır. Bunun dışında, T hücrelerinin sürekli antijen sinyallerine maruz kalması ve efektör fonksiyonlarını yitmesi sonucu T hücresi aktivite azalması da primer dirence katkı sağlar [76]. İmmünoterapi ile tümör nüksüne ve ilerlemesine ilk tepkiden sonra gelişen direnç, sekonder direnç olarak sınıflandırılır. Primer direncin aksine, sekonder direnç, immün sistemin tümör hücreleri üzerindeki sürekli baskısının ardından zamanla gelişir. Aynı şekilde,

tümörün immün ile ilgili gen ekspresyon profili de değiştirebilir [77]. ICI direncinin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasının bir nedeni, tümör heterojenliği ile ilgili olabilir [78]. İmmünoterapiye maruz kaldıktan sonra kanserler, antijen ekspresyonunun kaybı, anti tümör T hücrelerinin fenotipik değişimi veya HLA ekspresyonunun azalmasına yol açan beta 2 mikroglobulin (B2M) mutasyonları yoluyla sekonder direnç geliştirebilir [79]. JAK 1/JAK2' de meydana gelen mutasyonlar PD-1 blokajına karşı direnç geliştirir [80]. APC bileşenlerini kodlayan genlerdeki değişiklikler sınıf I MHC, B2M'de dirence yol açabilir. B2M ekspresyonunun kaybı, MHC sınıf I'in hücre yüzeyinde ekspresyonunun bozulmasına neden olarak sitotoksik T hücrelerine antijen sunumunu engeller [81]. Tüm bu mekanizmalar yoluyla gelişen direnç immünoterapinin başarısını sınırlayan önemli faktörlerdir.

Tartışma

Kemoterapötik ajanların kullanımında, malign hücreleri hedefleyerek tümörün gerilemesine ve sağkalım oranını arttıracak sitotoksik etkileri göstermesi amaçlanmaktadır. Kemoterapilerin etkinliğini sınırlayan temel sorunlardan biri, ilaç direncinin gelişimidir. Kemoterapiye gelişen direnç yetersiz ilaç alımı ve kötü prognoz ile hastalığın nüksüne neden olmaktadır. Direnç gelişimini önlemek için alternatif kanser tedavisi arayışları immünolojik tedavilerin gelişimi sağlamıştır. İmmünoterapötik ajanların, sitotoksik kemoterapiyle ve/veya radyasyonla kombinasyonlarının çeşitli klinik denemeleri devam etmekte olup, hepsi daha uzun süreli hastalık kontrolü sağlama çabası içindedir. Bu tedaviler, geleneksel tedavilere göre, tümöre karşı immün sistemini aktive ederek veya güçlendirerek immün yanıtları geliştirmeyi amaçlar. Kanser immünoterapisinin başarısı, büyük ölçüde tümör antijenlerinin tanımlanmasına ve biyobelirteçlerin geliştirilmesine dayalıdır. ICI'ler, ilerlemiş malignitesi olan bazı hastalarda tümörün ilerlemesini durdurabilir. Örneğin Pembrolizumab ile tedavide, ilerlemiş küçük hücreli akciğer kanseri olan kişilerin yüzde 15'inden fazlasının en az beş yıl yaşamasına yardımcı olduğu belirtilen çalışma, 2012'de başladığında, bu tür kanserler için ortalama beş yıllık sağkalım oranı sadece yüzde 5,5 olduğu rapor edilmiştir [82]. Kanser immünoterapisine yönelik çalışmalar devam etmesine rağmen, klinikte kullanımı hala yetersizdir ve etkinlik ve güvenliği tartışılmaktadır. Etkinlikle ilgili olarak, yalnızca bazı hasta grupları immünoterapilere yanıt verdiği belirtilmiştir [83]. Ayrıca daha çok hematolojik kanserler çalışılmıştır [84]. Son yıllarda solid tümörlerin tedavisi için yapılan çalışmalarda,

immünoterapilerin elde ettiği başarı umut verici görülmesine rağmen solid tümör tedavisi için FDA tarafından henüz bir kaç ilacın onay aldığı görülmektedir [85]. Bunun bir nedeninde solid tümör araştırmalarının çok yüksek maliyetleri ve biyobelirteç seçiminin zor olmasıdır. Buna rağmen klinik çalışmaların yoğunlaşması ümit veren gelişmelerdir. Biyobelirteçlerin belirlenmesi hasta seçiminde ve hasta yanıtlarının tahmininde çok önemlidir. Bu nedenle kanser hücrelerinde eksprese olan biyobelirteçlere dayalı hastaya özel immünoterapiler geliştirmeye ve yanıt oranlarını iyileştirmek için kombinasyon tedavi seçimlerini değerlendirmeye yönelik stratejiler üzerinde daha fazla çalışılmalıdır. İmmünoterapinin güvenli kullanımı ile ilgili olarak, immünoterapi bazı hastalarda otoimmün yan etkilere neden olarak sağlıklı dokulara saldırılara yol açabilir. Birçok immünoterapi, ciddi hipotansiyon, ateş, böbrek fonksiyon bozukluğu ve potansiyel olarak ölümcül olan diğer yan etkiler geliştirebilir. CAR-T hücreleri, hematolojik tümörlerin tedavisinde muazam umut vermiş olmasına rağmen immünosüpresif TME nedeniyle CAR-T hücreleri, solid tümör dokusuna sızmada etkili değildir. CAR T hücreleri, düşük seviyelerde bile hedef antijenleri eksprese eden normal hücreleri tanıyabilir ve onlarla etkileşime girebilir. Kalp, karaciğer veya akciğer gibi normal hücrelerde aktive edildiğinde potansiyel olarak ölüme yol açabilir [86]. Ayrıca yüksek dozda CAR T hücre infüzyonunun ardından sitokin salınım sendromu ve tümör lizis sendromu ortaya çıkabilir[87]. Bu nedenle CAR T hücre araştırmalarında güvenli kullanımı ve yüksek etkinliği geliştirmek için birçok klinik çalışma yürütülmektedir. Ayrıca ICI tedavilerinde, PD-1 ve PD-L1 blokajları klinik araştırmaların en aktif alanlarından. BRAF V600 E/K mutant ilerlemiş melanomlu hastalarda yapılan yakın tarihli faz II randomize denemesi, Dabrafenib artı Trametinib ve Pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda Dabrafenib artı Trametinib ile tedavi edilenlere kıyasla progresyonsuz sağkalım ve yanıt süresinin arttığını göstermiştir [88]. Ön sonucu verilen son çalışmalardan biri, 178 hastada Trametinib ve plasebo-Dabrafenib, Trametinib ve anti-PD-1 ajanı PDR001'i araştıran COMBI-I çalışmasıdır. Bu klinik çalışma %94 hastalık kontrol oranı ve %33 tam yanıt oranı bildiren ön sonuçlar verdi. Bu tür kombinasyonların anti tümör etkinliğini arttırmaya yönelik faydalarına rağmen, immünoterapi kombinasyonları önemli toksisite riski taşır. Melanomda, Dabrafenib, Trametinib ve anti-PD-1 kombinasyonları, monoterapilere göre beklenenden daha yüksek derece 3/4 yan etki oranlarına yol açmıştır [89]. Ayrıca, gelişen direnç nedeni ile çoğu hasta, ICI tedavisinden sonra kalıcı antitümör tepkileri geliştirememesi

immünoterapinin başarısını sınırlar.

İmmünoterapilerin faydalı sonuçlarının yanı sıra, uzun süreli kullanımının otoimmün reaksiyonlara neden olması ve kullanılan immünoterapötik ajanlara gelişen direnç nedeni ile tedavinin sınırlandırıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılan ajanlar kanser hücrelerini hedef alırken vücudun normal hücrelerindeki saldırı ve şiddetli yan etkileri ile kemoterapilere gelişen direnç, bu tedavilerin başarısını sınırlar. İmmünoterapilerde bu sınırlayıcı etkilerin üstesinden gelmek için biyobelirteçler üzerinde yoğun çalışmalar vardır ve immünoterapi 2011 yılından şu ana kadar tedavi etmede önemli başarılar elde etmiştir. Gelecekte, immünoterapi kanser tedavi etmede geleneksel tedavi yöntemlerine göre daha az irAE geştirmesini sağlayacak biyobelirteçlerin belirlenmesi ile bireyselleştirilmiş tedavilerin önündeki sınırlayıcı etkiyi kaldırabilecek bir yaklaşım olabilir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* 2019; 10: 2965 [doi:10.3389/fimmu.2019.02965.]
2. De Mattia E, Cecchi E, Guardascione M, et al. Pharmacogenetics of the systemic treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology* 2019; 25: 3870–3896 [https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i29.3870.]
3. Anwanwan D, Singh S.K, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1873: 88314 [doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188314.]
4. Wang JJ, Lei K.F, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* Jun 2018; 12: 3855-3864.
5. Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [doi: 10.1126/science.342.6165.1432]
6. Bhattacharya S, Mohanty A, Achuthan S, et al. Group Behavior and Emergence of Cancer Drug Resistance. *Elsevier Trends in Cancer* 2021; 7: 323-334 [https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.01.009]
7. Alsibai K.D, Meseure D. Significance of Tumor Microenvironment Scoring and Immune Biomarkers in Patient Stratification and Cancer Outcomes. *Histopathology Un Update*. London 2018.
8. Giraldo N.A, Rafael Sanchez S, Peske J.D, et al. The clinical role of the TME in solid cancer. *British Journal of Cancer* 2019; 120: 45–53 [https://doi.org/10.1038/s41416-018-0327-z]
9. Li X, Song W, Shao C, et al. Emerging predictors of the response to the blockade of immune checkpoints in cancer therapy. *Cell Molecular Immunology* 2019; 16:28–39 [https://doi.org/10.1038/s41423-018-0086-z]
10. Riley R.S, June C.H, Langer R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 175–196 [https://doi.org/10.1038/s41573-018-0006-z.]
11. Bluestone J.A, Anderson M. Tolerance in the Age of Immunotherapy. *N Engl J Med* 2020;383(12): 1156-1166. [doi: 10.1056/NEJMra1911109]
12. Nakamura Y. Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Tumor Response and Adverse Events. *Frontiers in medicine* 2019; 6: 119. [doi:10.3389/fmed.2019.00119.]
13. Ling Li, Zhi-Yao He, Xia-Wei Wei, Yu-Quan Wei. Recent advances of biomaterials in biotherapy. *Regenerative Biomaterials* 2016; 3: 99–105. [https://doi.org/10.1093/rb/rbw007]
14. Rosenberg S, Yang J, Restifo N. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nature Medicine* 2004; 10: 909–915 [https://doi.org/10.1038/nm1100]
15. Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 5: 286-301 [https://doi.org/10.1038/nrc.2017.17]
16. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, Goel S, Le Tourneau C. Patterns of Response and Progression to Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, May 2018; 38: 169-178 [doi: 10.1200/EDBK_200643]
17. Reischer A, Kruger S, von Bergwelt-Baildon M. A decade of checkpoint inhibitors: current standard of care and future trends. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2021; 146(17): 1108-1118 [DOI: 10.1055/a-1303-8820.]
18. Ardolino L., Joshua A. Immune checkpoint inhibitors in malignancy. *Australian Prescriber* 2019; 42: 62-67 [https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.012.]
19. Kimiz-Gebologlu I, Gulce-Iz S, Biray-Avci C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Mol Biol Rep* 2018; 45: 2935–2940 [https://doi.org/10.1007/s11033-018-4427-x.]
20. Darwin P, Toor S. M, Nair V. S, Elkord E. Immun checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & molecular checkpoint inhibitor based immunotherapy medicine* 2018; 12: 1-11 [doi:10.1038/s12276-018-0191.]



21. Ruf P, Bauer H.W, Schoberth A. et al. First time intravesically administered trifunctional antibody catumaxomab in patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer indicates high tolerability and local immunological activity. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70: 2727–2735 [<https://doi.org/10.1007/s00262-021-02930-7>]
22. Liu M, Cao Z, Zhang R, Chen Y, Yang X. Injectable Supramolecular Hydrogel for Locoregional Immune Checkpoint Blockade and Enhanced Cancer Chemo-Immunotherapy. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2021; 13: 33874-33884 [doi: 10.1021/acsami.1c08285.]
23. Xia A, Zhang Y, Xu J, Yin T, Lu X. J. T Cell Dysfunction in Cancer Immunity and Immunotherapy. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 1719 [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01719>]
24. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2020; 86: 0305-7372 [<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102016>]
25. Ribas A, Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359: 1350-1355 [[HYPERLINK "https://doi.org/10.1126/science.aar4060"](https://doi.org/10.1126/science.aar4060) doi: 10.1126/science.aar4060]
26. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med* 2016 5;14:73 [<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0623-5>]
27. Ren D, Hua Y, Yu B, et al. Predictive biomarkers and mechanisms underlying resistance to PD1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy. *Mol Cancer* 2020; 19: 19 [<https://doi.org/10.1186/s12943-020-1144-6>]
28. Yan Y, Kumar A. B, Finnes H, et al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors With Conventional Cancer Therapy. *Frontiers in immunology* 2018; 9: 1709. [[HYPERLINK "https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01739"](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01739) <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01739>]
29. Fumet JD, Limagne E, Thibaudin M, et al. Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment *BMC Cancer* 2020; 1: 748 [<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07253-x>]
30. Bar J, Urban D, Ofek E, et al. Neoadjuvant pembrolizumab (pembro) for early stage non - small cell lung cancer (NSCLC): Updated report of a phase I study, MK3475-223. *Journal of clinical oncology* 2019; 15;37: 8534-8534 [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8534]
31. Singh S, Hassan D, Aldawsari H.M, Molugulu N, Shukla R, Kesharwan P. Immune checkpoint inhibitors: a promising anticancer therapy. *Drug Discovery Today* 2020; 25: 223-229 [<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.11.003>]
32. Byun D J, Wolchok J. D, Rosenberg L. M, Girotra M. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat. Rev. Endocrinol* 2017; 13: 195-207 [<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.205>]
33. Sim G. C, Radvanyi L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25: 377–390 [10.1016/j.cytogfr.2014.07.018.]
34. Derynck R, Turley S.J, Akhurst R.J. TGFβ biology in cancer progression and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 1: 9-34 [<https://doi.org/10.1038/s41571-020-0403-1>]
35. Shi H, Li K, Ni Y, Liang X, Zhao X. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Implications in the Resistance of Malignant Tumors to T Cell-Based Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 707198 [doi:10.3389/fcell.2021.707198.]
36. Scott A.M, Allison J.P, Wolchok J.D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun* January 2012; 1: 14 [<http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/12/1/14.abstract>]
37. Galluzzi L, Garg A.D. Immunology of Cell Death in Cancer Immunotherapy *Cells* 2021; 10: 1208 [<https://doi.org/10.3390/cells10051208>.]
38. Matsui Y, Yamada T, Masuzawa N, Hamada S, Takayama K, Hiranuma O. Advanced G-CSF-producing non-small cell lung cancer-not otherwise specified, with favourable response to pembrolizumab monotherapy. *Respirology Case Reports* 2020; 8: 625. [<https://doi.org/10.1002/rcr2.625>]
39. Mignona M.D, Fedele S, Russo L, Lo. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. 2, April 2010, *European Journal of Cancer Prevention*, Cilt 13, s. 139-142. Mignogna, M D; Fedele, S; Russo, L Lo. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 2004; 13: 139-142
40. Vanhaver C, Van der Bruggen P, Bruger A. M. MDSC in Mice and Men: Mechanisms of Immunosuppression in Cancer. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 2872. [doi:10.3390/jcm10132872.]
41. Wu K, Lin K, Li X, Yuan X, Xu P, N P, Xu D. Redefining Tumor-Associated Macrophage Subpopulations and Functions in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in immunology* 2020; 11: 1731. [[https://doi.org/10.3389/.](https://doi.org/10.3389/)]
42. Blass E, Ott P.A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(4): 215-229. [doi: 10.1038/s41571-020-00460-2.]

43. Yang F, Shi K, Hao Y, et al. Cyclophosphamide loaded thermo-responsive hydrogel system synergize with a hydrogel cancer vaccine to amplify cancer immunotherapy in a prime-boost manner. *Bioactive Materials* 2021; 6(10): 3036-3048. [https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.003.]
44. Xu Z, Chokkalingam N, Tello-Ruiz E, et al. A DNA-Launched Nanoparticle Vaccine Elicits CD8+ T-cell Immunity to Promote In Vivo Tumor Control. *Cancer Immunol Res.* 2020; 8(11): 1354-1364. [doi: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0061.]
45. Zhang H, Zheng H, Guo P, et al. Broadly Protective CD8+ T Cell Immunity to Highly Conserved Epitopes Elicited by Heat Shock Protein gp96-Adjuvanted Influenza Monovalent Split Vaccine. *J Virol* 2021; 95(12): e00507-21. [doi: 10.1128/JVI.00507-21.]
46. Gardner T.A, Elzey B.D, Hahn N.M. Sipuleucel-T (Provenge) autologous vaccine approved for treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(4): 534-9. [doi: 10.4161/hv.19795.]
47. Pardi N, Hogan M, Porter F, et al. mRNA vaccines a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261–279. [https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243.]
48. Lauss M, Donia M, Harbst K, et al. Mutational and putative neoantigen load predict clinical benefit of adoptive T cell therapy in melanoma. *Nat. Commun* 2017;8: 1738. [https://doi.org/10.1038/s41467-017-01460-0]
49. Tsimberidou A.M, Levit L.A, Schilsky R.L, et al. Trial Reporting in Immuno-Oncology (TRIO): An American Society of Clinical Oncology-Society for Immunotherapy of Cancer Statement. *J immunotherapy cancer* 2018; 6: 108. [https://doi.org/10.1186/s40425-018-0426-7.]
50. Guozhu Xie, Han Dong, Yong Liang, James Dongjoo Ham, Romee Rizwan, Jianzhu Chen. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine* 2020; 59: 2352-3964. [https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102975.]
51. Singh A.K, McQuirk J.P. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 168-178. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30823-X.]
52. Jin J, Cheng J, Huang M, Luo H, Zhou J. Fueling chimeric antigen receptor T cells with cytokines. *American journal of cancer research* 2020; 10: 4038–4055. PMID: 33414984; PMCID: PMC7783740.
53. Churchill B. M, Patri P, Inrig J. K, et al. Chimeric Antigen Receptor-T Cell (CAR-T Cell) Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma. *International Research Journal of Oncology* 2021; 4: 40-48. [https://www.journalirjo.com/index.php/IRJO/article/view/30158.]
54. U.S. National library of medicine. ClinicalTrials. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>. Erişim tarihi:19 10 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cancer&term=CAR+T&cntry=&state=&city=&dist=>.
55. ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. TCR | Cancer. Erişim tarihi:21 October 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cancer&term=TCR+&cntry=&state=&city=&dist=>.
56. June C. H, O'Connor R. S, Kawalekar O. U, Ghassemi S, Milone M. C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 2018; 359: 1361–1365. [https://doi.org/10.1126/science.aar6711.]
57. Matosevic M. Chapter Three - Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. *Academic Press* 2022: 63-82. [https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85781-9.00003-8.]
58. Amatore F, Gorvel L, Olive D. Role of Inducible Co-Stimulator (ICOS) in cancer immunotherapy. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2019;20:141-150. [https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1693540.]
59. Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 609–620. [https://doi.org/10.1038/nri1148.]
60. Burugu S, Amanda R. D, Torsten O. N. Emerging targets in cancer immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology* 2018; 52: 39-52. [https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.001.]
61. Alves Costa Silva C, Facchinetti F, Routy B, Derosa L. New pathways in immune stimulation: targeting OX40. *ESMO open* 2020; 5: e000573. [https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000573.]
62. Ohmura H, Yamaguchi K, Hanamura F, et al. Activation of central/effector memory T cells in advanced gastric cancer patients treated with anti-programmed death-1 antibody. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(4): 54-54 [doi: 10.1200/JCO.2019.37.4.]
63. Deng J, Zhao S, Zhang X, Wang H, Zhou C, He Y. OX40 (CD134) and OX40 ligand, important immune checkpoints in cancer. *Onco Targets and Therapy* 2019: 7347-7363. [https://doi.org/10.2147/OTT.S214211.]
64. Aspeslagh S, Postel-Vinay S, Rusakiewicz S, et al. Rationale for anti-OX40 cancer immunotherapy. *European Journal of Cancer* 2016; 52: 50-66. [https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.021.. ISSN 0959-8049.]
65. Jeong S, Park S.H. Co-Stimulatory Receptors in Cancers and Their Implications for Cancer Immunotherapy. *Immune Netw* 2020; 20(1): 1142986. [https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e3.]
66. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov. Erişim tarihi: 22 10 2021. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cancer&term=costimulatory+receptors&cntry=&state=&city=&dist=.



67. Jonathan M, Pitt. M, Vétizou R.D, et al. Routy. Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors. *Immunity* 2016; 44: 1255-1269. [<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.06.001>.]
68. Chen C. B, Wu M. Y, Ng C. Y, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer management and research* 2018; 10: 1259–1273. [<https://doi.org/10.2147/CMAR.S163391>.]
69. Naing A, Hajar J, Gulley J. L, et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *Journal for immunotherapy of cancer* 2020; 8: e001754 [<https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001754>.]
70. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 45-56 [doi: 10.1056/NEJMoa1709684.].
71. Yalçın Ş, Sarı E. Kanser de bireyselleştirilmiş tedavilere genel bakış. *Nuclear Medicine Seminar* 2015; 2: 28-35 [doi:10.4274/nts.2015.20.].
72. Kähler K. C, Hassel J. C, Heinzerling L, et al. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016; 14(7): 662-681 [HYPERLINK "<https://doi.org/10.1111/ddg.13047>" <https://doi.org/10.1111/ddg.13047>]
73. O'Donnell J. S, Teng M, Smyth M. J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nature reviews. Clinical oncology* 2019; 16: 151–167 [<https://doi.org/10.1038/s41571-018-0142-8>.]
74. Mechanisms of and approaches to overcoming resistance to immunotherapy. Schultz L, Gardner R., 1, 2019, *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2019: 226–232 [<https://doi.org/10.1182/hematology.2019000018>.]
75. Schoenfeld A. J, Hellmann M. D. Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer cell* 2020; 37:443–455. [<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.017>.]
76. Kim T. K., Herbst R. S, Chen L. Defining and Understanding Adaptive Resistance in Cancer Immunotherapy. *Trends in immunology* 2018; 39: 624–631 [<https://doi.org/10.1016/j.it.2018.05.001>.]
77. Gondhwardjo S. A, Handoko Jayalie V. F, Apriantoni R, et al. Tackling Resistance to Cancer Immunotherapy: What Do We Know?. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2020; 25(18): 4096 [<https://doi.org/10.3390/molecules25184096>.]
78. Van Elsland M.J, van Hall T, Van der Burg S.H. Future Challenges in Cancer Resistance to Immunotherapy. *Cancers* 2020; 12: 935 [<https://doi.org/10.3390/cancers12040935>.]
79. Bagchi S, Yuan R, Engleman E. G. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annual review of pathology* 2021; 16: 223–249 [<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>.]
80. Tan E, El-Rayes B. Pancreatic Cancer and Immunotherapy: Resistance Mechanisms and Proposed Solutions. *Journal of gastrointestinal cancer* 2019; 50: 1-8 [<https://doi.org/10.1007/s12029-018-0179-z>.]
81. Pérez-Ruiz E, Melero I, Kopecka J, et al. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 2020; 53: 100718 [<https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100718>.]
82. Garon E. B, Hellmann M. D, Rizvi N. A, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019; 37(28): 2518–2527 [<https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934>]
83. Cable J, Greenbaum B, Pe'er D, et al. Frontiers in cancer immunotherapy-a symposium report. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2021; 1489: 30-47 [<https://doi.org/10.1111/nyas.14526>.]
84. D'Angelo S. P, Bhatia S, Brohl A. S, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *Journal for immunotherapy of cancer* 2020; 8: e000674. [<https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000674>.]
85. Cancer Research Institute. fda approval timeline of active immunotherapies. Erişim tarihi: 16 Kasım 2021. <https://www.cancerresearch.org/en-us/scientists/immuno-oncology-landscape/fda-approval-timeline-of-active-immunotherapies>.
86. Zhang Q, Ping J, Huang Z, et al. CAR-T Cell Therapy in Cancer: Tribulations and Road Ahead. *Journal of Immunology Research* 2020; 11: 1924379 [<https://doi.org/10.1155/2020/1924379>.]
87. Gao B, Sun Q. Programming gene expression in multicellular organisms for physiology modulation through engineered bacteria. *Nature Communications* 2021; 12(1): 2689 [<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22894-7>]
88. Ascierto A.P, Kirkwood J.M, Grob J.J, et al. The role of BRAF V600 Mutation in melanoma. *J Transl Med* 2012; 85(10): Published online 2012 [doi:-5876-10-85 10.1186/1479.].
89. NCT02403193. Trial of PBF-509 and PDR001 in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (AdenONCO). *ClinicalTrials.gov*. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02403193?term=COMBO+I&cond=PD1&draw=2&rank=1>.