

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ: Η ΥΠΟΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΟΣ

Μιχάλης Λιόντος

Παθολόγος Ογκολόγος, Νοσοκομείο «Αξάνδρα», Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Ιωάννης Μούντζιος

Παθολόγος Ογκολόγος, Ογκολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

Εισαγωγή

Τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού βρίσκονται υπό διαρκή ανοσιακή επιτήρηση και το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί αποτρεπτικό μηχανισμό στον νεοπλασματικό μετασχηματισμό και την δημιουργία νεοπλασιών. Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος τα τελευταία χρόνια έχει επιφέρει τεράστια ανάπτυξη στον τομέα της ανοσο-ογκολογίας και έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη ιδιαίτερα ελπιδοφόρων θεραπειών [1]. Στο κείμενο που ακολουθεί θα αναλυθούν οι ανοσιακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την επιτήρηση των όγκων με ιδιαίτερη έμφαση στα σημεία ελέγχου της ανοσιακής απόκρισης και θα αναφερθούν οι θεραπευτικές δυνατότητες που έχουν ήδη προκύψει καθώς και οι ευκαιρίες που προκύπτουν για μελλοντικές θεραπείες.

Ανοσοεπιτήρηση των όγκων

Η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίζει και να καταστρέφει νεοπλασματικά κύτταρα έχει προταθεί ήδη από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, αλλά απέκτησε επιστημονική βάση 50 χρόνια αργότερα όταν παρατηρήθηκε ισχυρή ανοσιακή απόκριση σε όγκους που μεταμοσχεύονταν σε ποντίκια [2], αλλά και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που δεν εξέφραζαν το γονίδιο *Rag2* που είναι απαραίτητο για τον ανασυνδυασμό των αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών και επομένως δεν είχαν λειτουργικά T-λεμφοκύτταρα [3, 4]. Κλινικό σημείο που επιβεβαιώνει τη θεωρία της ανοσοεπιτήρησης είναι η διαπίστωση της παρουσίας CD8+ T-λεμφοκυττάρων μέσα στους όγκους (Tumor Infiltrating Lymphocytes – TILs), στοιχείο που έχει θετική προγνωστική σημασία για μια σειρά νεοπλασμάτων όπως είναι η ωοθήκη [5], το μελάνωμα [6], το παχύ έντερο [7], ο μαστός [8] κ.α. Σε αντίθεση, η μορφολογική παρατήρηση των όγκων κατέδειξε

ότι υπάρχουν περιπτώσεις που τα T-λεμφοκύτταρα αθροίζονται στην περιφέρεια του όγκου χωρίς όμως αυτό να έχει σαφή προγνωστική σημασία. Το τελευταίο καταδεικνύει ότι μορφολογικά τουλάχιστον υπάρχουν δύο κατηγορίες νεοπλασμάτων: οι όγκοι που διεγείρουν ισχυρότερα το ανοσοποιητικό σύστημα και χαρακτηρίζονται από διήθηση κυττάρων του αμυντικού μας μηχανισμού (φλεγμονώδης φαινότυπος) και αυτοί που διαφεύγουν του ανοσοποιητικού (μη φλεγμονώδης φαινότυπος) [9].

Παρότι όμως το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τα νεοπλασματικά κύτταρα, τελικά οι όγκοι διαφεύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης. Αυτό συμβαίνει λόγω της εξελικτικής πίεσης που ασκεί το ανοσοποιητικό σύστημα στα καρκινικά κύτταρα ώστε τα τελευταία να αναπτύσσουν μηχανισμούς διαφυγής από το ανοσοποιητικό σύστημα και εξηγείται από τη θεωρία των τριών σταδίων (the three Es) [10]: την φάση της εξουδετέρωσης (Elimination), της ισορροπίας (Equilibrium) και τελικά της διαφυγής (Escape). Συγκεκριμένα, η φάση της εξουδετέρωσης των νεοπλασματικών κυττάρων περιλαμβάνει μηχανισμούς τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας και περιλαμβάνει τέσσερα στάδια: Στο πρώτο στάδιο γίνεται η αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων από τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας. Όταν ο όγκος μεγαλώσει πλέον των 2-3mm οι θρεπτικές απαιτήσεις επάγουν αγγειογενετικούς μηχανισμούς και αναδιαμόρφωση του στρώματος που με τη σειρά τους επιφέρουν έκκριση κυτταροκινών και προσελκύουν NK κύτταρα, γδΤ-λεμφοκύτταρα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα στον όγκο [11]. Τα κύτταρα του όγκου αναγνωρίζονται και καταστρέφονται από NK και γδΤ-κύτταρα τα οποία εκκρίνουν ιντερφερόνη-γ που επίσης έχει κυτταροτοξική δράση. Στο δεύτερο στάδιο επέρχεται η ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Τα δενδριτικά κύτταρα που μεταναστεύουν στην περιοχή ωριμάζουν υπό την επίδραση των κυτταροκινών και αναγνωρίζουν αντιγόνα από τα νεκρωμένα καρκινικά κύτταρα. Στο τρίτο στάδιο δημιουργούνται ειδικά για τα καρκινικά αντιγόνα T-λεμφοκύτταρα. Τα δενδριτικά κύτταρα μεταναστεύουν στους σύστοιχους λεμφαδένες όπου αλληλεπιδρούν με άωρα CD4+ T-κύτταρα τα οποία ενεργοποιούν και επάγουν την ανάπτυξη ειδικών για τα καρκινικά αντιγόνα CD8+ T-κυττάρων. Τα κυτταροτοξικά αυτά λεμφοκύτταρα θα μεταναστεύσουν στο τέταρτο στάδιο στην περιοχή του όγκου και θα καταστρέψουν όλα τα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν τα αναγνωρισθέντα αντιγόνα.

Η ανοσοθεραπεία στον καρκίνο

Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν την ανοσοδιαφυγή των όγκων αλλά και την αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος έχει δώσει τεράστια ώθηση στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου την τελευταία δεκαετία. Συνέπεια αυτού είναι στις κλασικές ανοσοδιεγερτικές θεραπείες με IL-2 στο μελάνωμα και το νεφροκυτταρικό καρκίνο ή INF-γ στο μελάνωμα που είχαν περιορισμένη εφαρμογή τα προηγούμενα χρόνια, να έχουν πάρει πλέον έγκριση σε αυξανόμενο αριθμό νεοπλασιών θεραπείες που βασίζονται στην καταστολή των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune Checkpoint Inhibitors) που θα αναλυθούν ακολούθως. Περαιτέρω ελπίδες βέβαια προέρχονται και από τη χρήση των εμβολίων αλλά και των γενετικά

τροποποιημένων T-λεμφοκυττάρων που θα στοχεύουν απευθείας τα καρκινικά κύτταρα (Chimeric Antigen Receptor T-cells / CARs).

Immune Checkpoint Blockade

CTLA4

Συνοπτικά, η διαδικασία της ενεργοποίησης ενός κυτταροτοξικού T-λεμφοκυττάρου από ένα αντιγόνο, περιλαμβάνει την παρουσίαση του αντιγόνου στο MHC II σύμπλεγμα ενός δενδριτικού κυττάρου που θα αλληλεπιδράσει με τον TCR υποδοχέα ενός T-λεμφοκυττάρου που θα οδηγήσει στην ανάπτυξη ειδικών για το αντιγόνο υποδοχέων στο T-λεμφοκύτταρο. Παράλληλα της αλληλεπίδρασης MHC/TCR πρέπει να υπάρχει σύνδεση και άλλων ευοδωτικών προσδετών του δενδριτικού κυττάρου στο T-λεμφοκύτταρο όπως είναι το CD80/86 στο CD28 για να ενισχυθεί το σηματοδοτικό μονοπάτι και να επαχθεί και η έκφραση της IL-2 που θα ενισχύσει την διέγερση και επέκταση του κλώνου των ειδικών T-κυττάρων. Παράλληλα, βέβαια επάγονται και κατασταλτικά σηματοδοτικά μόρια όπως είναι το CTLA-4 που δρουν ανταγωνιστικά του CD28 για σύνδεση στο CD80/86 ώστε να περιοριστεί η έκταση της ανοσιακής απόκρισης.

Ακριβώς αυτό το μηχανισμό που αποτελεί το πρώτο σημείο ελέγχου της ειδικής T-ανοσίας μπορούμε να εκμεταλλευθούμε θεραπευτικά στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Η ανάπτυξη αντι-CTLA-4 αντισωμάτων είχε ως συνέπεια την απελευθέρωση της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων από την κατασταλτική δράση του CTLA-4 με συνέπεια την αυξημένη δράση των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων στους όγκους. Το πρώτο αντι-CTLA-4 αντίσωμα με κλινική δράση, το ipilimumab έδειξε μεγάλη κλινική αποτελεσματικότητα στο μελάνωμα και σε μια φάσης III τυχαίοποιημένη μελέτη σε σύγκριση με gp100 κατέδειξε σημαντικό όφελος στην συνολική επιβίωση των ασθενών με μελάνωμα που είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή [19]. Αντίστοιχα σημαντικό όφελος από τη θεραπεία με ipilimumab καταδείχθηκε όταν το φάρμακο συνδυάστηκε με δακαρβαζίνη στην πρώτη γραμμή σε σύγκριση με μονοθεραπεία με δακαρβαζίνη [20]. Αυτό που θα πρέπει να σημειωθεί ιδιαίτερα από τις μελέτες του ipilimumab δεν είναι μόνο η σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών αλλά και το γεγονός ότι η ουρά της καμπύλης επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν ipilimumab εμφανίζει plateau μετά τα 3 χρόνια καταδεικνύοντας ότι το φάρμακο προφέρει μακροχρόνια ύφεση – και πιθανώς θεραπεία – σε έναν αριθμό ασθενών που προσεγγίζει το 22% όπως φάνηκε σε πρόσφατη μετανάλυση [21].

Αντίστοιχο όφελος κατέδειξε η χρήση ipilimumab ως επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με στάδιο III μελανώματος [22]. Η προσθήκη του ipilimumab αύξησε το διάστημα μέχρι την υποτροπή της νόσου από 17,1 μήνες σε ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο, στους 26,1 (HR=0,75, p=0,0013). Βέβαια, η μελέτη αυτή δέχθηκε κριτική καθώς το ipilimumab συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και όχι με την INF- γ που χρησιμοποιείται στην επικουρική θεραπεία του μελανώματος. Επιπλέον, στο σκέλος του ipilimumab υπήρχαν 5 θάνατοι

σχετιζόμενοι με τη θεραπεία. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να εισαχθεί το φάρμακο αυτό και ως επικουρική θεραπεία του μελανώματος.

Η χρήση της ανοσοθεραπείας με ipilimumab ανέδειξε και μια σειρά νέων τοξικοτήτων που σχετίζονται με την υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι κυριότερες σχετιζόμενες με την ανοσοθεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες (immune related adverse events) είναι η δερματολογική τοξικότητα (εξάνθημα, κνησμός, λεύκη), η ηπατική τοξικότητα (ηπατίτιδα, αύξηση τρανσαμινασών), εντεροκολίτιδα και ενδοκρινοπάθειες (υποφυσίτιδα, θυρεοειδίτιδα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια). Η επέκταση της χρήσης του ipilimumab έχει βοηθήσει ώστε οι τοξικότητες αυτές να διαγιγνώσκονται πλέον έγκαιρα και να είναι καλύτερα διαχειρίσιμες με τη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή και τη διακοπή του φαρμάκου.

Ένα άλλο αντι-CTLA-4 αντίσωμα, το tremelimumab απέτυχε να δείξει όφελος στην συνολική επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όταν συγκρίθηκε με χημειοθεραπεία με δακαρβαζίνη ή τεμοζολαμίδη [23] και δεν έχει πάρει έγκριση στο μελάνωμα. Το φάρμακο αυτό όμως έχει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα [24] και πήρε πρόσφατα έγκριση από τον FDA.

Αντίστοιχα και το ipilimumab έχει δοκιμαστεί και σε άλλα νεοπλασμάτα όπως είναι ο καρκίνος του πνεύμονα και του προστάτη χωρίς όμως να δείξει όφελος στην συνολική επιβίωση, παρότι οι υποαναλύσεις έδειξαν πιθανά όφελος σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού [25-27].

PD1/PD-L1

Ένα δεύτερο σημείο ελέγχου της ανοσιακής απόκρισης είναι αυτό μεταξύ του ενεργοποιημένου T-λεμφοκυττάρου και του οργάνου στόχου. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν διάφορους ανασταλτικούς συνδέτες στην επιφάνειά τους αποτρέποντας την δράση των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων. Το κυριότερα από αυτά είναι ο συνδέτης PD-L1 που συνδέεται με τον υποδοχέα PD1 (Programmed Death 1) του λεμφοκυττάρου. Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι είτε του υποδοχέα (PD1) είτε του συνδέτη (PD-L1) έχει σαν συνέπεια την διακοπή της κατασταλτικής επίδρασης επί των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων εκλύοντας την αντισωματική ανοσιακή απόκριση.

Ήδη δύο αντι-PD1 αντισώματα το pembrolizumab και το nivolumab έχουν δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα ήδη από τις φάσεις I μελέτες τους και έχουν πάρει έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές. Συγκεκριμένα, το pembrolizumab έχει πάρει ήδη έγκριση από τον FDA για ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που η νόσος τους έχει υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab [28]. Αντίστοιχα, το nivolumab έχει πάρει ένδειξη τόσο στο μεταστατικό μελάνωμα μετά από θεραπεία με ipilimumab [29], όσο και στο πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα σε προθεραπευμένους ασθενείς. Τόσο το nivolumab όσο και το

rembrolizumab έχουν επιδείξει δραστηριότητα και σε ασθενείς με μελάνωμα που δεν έχουν πάρει κάποια θεραπεία και πιθανώς θα λάβουν στο μέλλον έγκριση και ως πρώτη γραμμή θεραπεία του μελανώματος. Το nivolumab έχει συγκριθεί στην πρώτη γραμμή σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα χωρίς BRAF μεταλλάξεις με τη χημειοθεραπεία με δακαρβαζίνη και έχει δείξει σημαντικό όφελος στην επιβίωση (73% μονοετής επιβίωση στο σκέλος του nivolumab έναντι 42% στο σκέλος της δακαρβαζίνης) [30], ενώ πρόσφατα ανακοινώθηκε στο AACR του 2015 φάσης III μελέτη που συνέκρινε στην πρώτη γραμμή το pembrolizumab με το ipilimumab σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα. Στη μελέτη αυτή (KEYNOTE-006) [31] φάνηκε ότι το pembrolizumab υπερέχει του ipilimumab τόσο στο διάστημα ελεύθερο νόσου όσο και στην συνολική επιβίωση.

Πέραν των εγκεκριμένων ενδείξεων, η αντι-PD1/PD-L1 θεραπεία έχει θεαματικά αποτελέσματα και σε μια σειρά άλλων νεοπλασιών. Έτσι, η χρήση του nivolumab σε ασθενείς με νόσο Hodgkin που είχαν λάβει διάφορες θεραπείες και αρκετοί είχαν υποβληθεί και σε αυτόλογη μεταμόσχευση, έδειξε ανταποκρίσεις στο 87% των ασθενών και κλινικό όφελος στο σύνολο των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο [32]. Μάλιστα, αρκετοί ασθενείς μπόρεσαν να οδηγηθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση λόγω της εξαιρετικής ανταπόκρισης που εμφάνισαν με το nivolumab. Ανταποκρίσεις στο φάρμακο αυτό έχουν επίσης διαπιστωθεί σε ασθενείς με διουροκυτταρικό καρκίνο νεφρού και καρκίνο ωοθηκών [33]. Αντίστοιχα, στη φάση I μελέτη του pembrolizumab διαπιστώθηκαν ανταποκρίσεις σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα [34], στο 30% των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, στο 24% των ασθενών με ουροθηλιακό καρκίνο και στο 20% των ασθενών με καρκίνο κεφαλής τραχήλου. Η σημασία αυτών των ανταποκρίσεων μάλιστα μεγεθύνεται καθώς οι ασθενείς αυτά είχαν λάβει αρκετές προηγούμενες θεραπείες και η διάρκεια των ανταποκρίσεων πλησιάζει σε αρκετούς ασθενείς πλησιάζει τον ένα χρόνο. Στον μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχει επίσης δραστηριότητα και το αντι-PD-L1 αντίσωμα MPDL3280A με ποσοστά ανταπόκρισης 43% στους ασθενείς με θετική έκφραση του PD-L1 στον όγκο. Το αντίσωμα αυτό ανακοινώθηκε στο AACR 2015 ότι έχει δραστηριότητα και σε ασθενείς με τριπλο αρνητικό μεταστατικό καρκίνο μαστού. Τέλος σε φάση εξέλιξης είναι και το αντι-PD-L1 αντίσωμα MEDI4260 με θετικά αποτελέσματα ήδη στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε φάσης I μελέτη. Περαιτέρω τυχαίοποιημένες μελέτες αυτών των αντισωμάτων σε διάφορα νεοπλασμάτα θα καταδείξουν το πραγματικό όφελος από την ανοσοθεραπεία ώστε να επιτρέψουν τη χρήση της και σε άλλους όγκους.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η στόχευση του ανοσολογικού μηχανισμού στο επίπεδο του όγκου (anti-PD1/PD-L1 θεραπείες) υπερέχει της στόχευσης στο επίπεδο της ενεργοποίησης του T-λεμφοκυττάρου και αναφορικά με τις σχετιζόμενες με την ανοσοθεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες. Τόσο το nivolumab όσο και το pembrolizumab χαρακτηρίζονται από πολύ λιγότερες irAE καθώς δεν είναι γενικευμένη η ενεργοποίηση και η στόχευση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι το κλινικό όφελος από την ανοσοθεραπεία εκτείνεται

αρκετά μετά την διακοπή αυτής της θεραπείας πιθανότατα λόγω της ανάπτυξης ανοσιακής μνήμης που αποτρέπει την επανεμφάνιση καρκινικών κυττάρων.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι η ανοσοθεραπεία του καρκίνου βρίσκεται ακόμη στα αρχικά στάδια εξέλιξής της και η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών λειτουργίας του ανοσοποιητικού θα επιφέρει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στο μέλλον.

1. Smyth, M.J., et al., *Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells*. J Exp Med, 2000. **191**(4): p. 661-8.
2. Dunn, G.P., et al., *Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape*. Nat Immunol, 2002. **3**(11): p. 991-8.
3. Shinkai, Y., et al., *RAG-2-deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement*. Cell, 1992. **68**(5): p. 855-67.
4. Shankaran, V., et al., *IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity*. Nature, 2001. **410**(6832): p. 1107-11.
5. Zhang, L., et al., *Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(3): p. 203-13.
6. Haanen, J.B., et al., *Melanoma-specific tumor-infiltrating lymphocytes but not circulating melanoma-specific T cells may predict survival in resected advanced-stage melanoma patients*. Cancer Immunol Immunother, 2006. **55**(4): p. 451-8.
7. Naito, Y., et al., *CD8 $^+$ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer*. Cancer Res, 1998. **58**(16): p. 3491-4.
8. Yoshimoto, M., G. Sakamoto, and Y. Ohashi, *Time dependency of the influence of prognostic factors on relapse in breast cancer*. Cancer, 1993. **72**(10): p. 2993-3001.
9. Gajewski, T.F., H. Schreiber, and Y.X. Fu, *Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment*. Nat Immunol, 2013. **14**(10): p. 1014-22.
10. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, *The three Es of cancer immunoediting*. Annu Rev Immunol, 2004. **22**: p. 329-60.
11. Smyth, M.J., D.I. Godfrey, and J.A. Trapani, *A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy*. Nat Immunol, 2001. **2**(4): p. 293-9.
12. Engel, A.M., et al., *MCA sarcomas induced in scid mice are more immunogenic than MCA sarcomas induced in congenic, immunocompetent mice*. Scand J Immunol, 1997. **45**(5): p. 463-70.
13. Tomasi, T.B., W.J. Magner, and A.N. Khan, *Epigenetic regulation of immune escape genes in cancer*. Cancer Immunol Immunother, 2006. **55**(10): p. 1159-84.
14. Lutz, M.B. and G. Schuler, *Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity?* Trends Immunol, 2002. **23**(9): p. 445-9.
15. Mahnke, K., et al., *Immature, but not inactive: the tolerogenic function of immature dendritic cells*. Immunol Cell Biol, 2002. **80**(5): p. 477-83.
16. Gabilovich, D.I., et al., *Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(10): p. 2963-70.
17. Pivarcsi, A., et al., *Tumor immune escape by the loss of homeostatic chemokine expression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(48): p. 19055-60.
18. Brown, C.E., et al., *Tumor-derived chemokine MCP-1/CCL2 is sufficient for mediating tumor tropism of adoptively transferred T cells*. J Immunol, 2007. **179**(5): p. 3332-41.

19. Hodi, F.S., et al., *Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(8): p. 711-723.
20. Robert, C., et al., *Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(26): p. 2517-2526.
21. Schadendorf, D., et al., *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma*. Journal of Clinical Oncology, 2015.
22. Eggermont, A.M.M., et al., *Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial*. The Lancet Oncology.
23. Ribas, A., et al., *Phase III Randomized Clinical Trial Comparing Tremelimumab With Standard-of-Care Chemotherapy in Patients With Advanced Melanoma*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(5): p. 616-622.
24. Calabrò, L., et al., *Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial*. The Lancet Oncology. **14**(11): p. 1104-1111.
25. Kwon, E.D., et al., *Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial*. The Lancet Oncology. **15**(7): p. 700-712.
26. Reck, M., et al., *Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial*. Annals of Oncology, 2013. **24**(1): p. 75-83.
27. Lynch, T.J., et al., *Ipilimumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin As First-Line Treatment in Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Study*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(17): p. 2046-2054.
28. Robert, C., et al., *Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial*. The Lancet. **384**(9948): p. 1109-1117.
29. Topalian, S.L., et al., *Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(10): p. 1020-1030.
30. Robert, C., et al., *Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(4): p. 320-330.
31. Robert, C., et al., *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. New England Journal of Medicine. **0**(0): p. null.
32. Ansell, S.M., et al., *PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(4): p. 311-319.
33. Brahmer, J.R., et al., *Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(26): p. 2455-2465.
34. Garon, E.B., et al., *Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine. **0**(0): p. null.
35. Powles, T., et al., *MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer*. Nature, 2014. **515**(7528): p. 558-562.
36. Postow, M.A., et al., *Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma*. New England Journal of Medicine. **0**(0): p. null.