



*Erciyes University Journal of the Institute of Science and Technology*

*Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*

ISSN 1012-2354

Cilt (Volume): 31, Sayı (Issue): 4, Aralık/December-2015

<http://fbe.erciyes.edu.tr/>



## Kanser İmmünoterapisi

Burak Barbaros<sup>1</sup>, \*Miriş DİKMEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ABD., Eskişehir

<sup>2</sup>Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD., Eskişehir

### ÖZET

**Anahtar Kelimeler:**  
Kanser, immünoterapi, monoklonal antikor, adoptif immünoterapi, aşı, sitokin.

Kanser tedavisinde spesifik yöntemlerden biri olan immünoterapi, bireyin bağışıklık sisteminin belirli kısımlarını kullanarak kanser gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek anlamına gelir. Doğrudan kanser hücrelerini hedef alarak sağlıklı hücrelere zarar vermemesiyle immünoterapiye olan ilgi her geçen gün artmaktadır. İmmünoterapide vücudun kendi hücreleri stimüle edilerek ya da dışarıdan verilen maddelerle immün yanıt oluşturulabilir. 19. Yüzyılın ikinci yarısından günümüze kadar kansere karşı çeşitli immünoterapi yöntemleri, uygulamada kendine yer bulmuştur. Kanserin oluşumu, engellenmesi ve elimine edilmesine yönelik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte tüm immünoterapötik yöntemlerde de gelişmeler yaşanmaktadır. Günümüzde monoklonal antikorlar, adoptif immünoterapi, aşılar, sitokinler ve immün sistemi destekleyici tedaviler bu kapsamda geliştirilmekte ve kansere karşı uygulanmaktadır. Bu çalışmada, güncel literatür bilgileri de göz önünde bulundurularak, kanser immünoterapisine dair bilgiler derlenmiştir.

## Cancer Immunotherapy

### ABSTRACT

**Key Words:**  
Cancer, Immunotherapy, monoclonal antibody, adoptive immunotherapy, vaccine, cytokine.

In recent years the ubiquitin-proteasome system has been identified as essential for maintaining a important balance between cell growth and death, the progression of human malignancies, and the development of drug resistance in cancer. Inhibition of proteasome function has emerged as strong strategy for anti-cancer therapy. Clinical confirmation of the proteasome as a therapeutic target was achieved with bortezomib which is the first proteasome inhibitor to be implemented in the treatment of malignant disease and has prompted the development of a second generation of proteasome inhibitors with improved pharmacological properties. Other novel proteasome inhibitors, such as ixazomib, delanzomib, oprozomib and marizomib, have recently been developed and are being tested in clinical trials. This review summarises the main mechanisms of action of proteasome inhibitors in cancer especially inhibition of NF-κB, the development of proteasome inhibitors as therapeutic agents and the properties and progress of next generation proteasome inhibitors in the clinic.

## 1. GİRİŞ

İmmünoterapi spesifik tedaviler arasında yer almaktadır. Kelime anlamı olarak bireyin bağışıklık sisteminin belirli kısımlarını kullanarak, kanser gibi çeşitli hastalıklarla mücadele etmemizi sağlayan terapidir. Biyolojik terapi ve biyoterapi olarak da adlandırıldığı durumlar mevcuttur (American Cancer Society, 2014). Kanser gelişimi yapısal farklılıklar gösteren bir takım hücrelerin anormal bir şekilde artışı ve bunların vücuda yayılması ile meydana gelmektedir. Kanser hücrelerinin oluşumu genellikle intrinsik veya eksojen faktörlerden kaynaklanan gen mutasyonlarının bir sonucudur. Giderek dünya çapında ciddi bir sorun haline gelen kanserin gelecekte de artarak bu konumunu sürdürmesi beklenmektedir (Zhou, 2014). Bu durum kanserin tedavisi için efektif yöntemler kullanımını zorunlu hale getiren bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde kanser tedavisi non-spesifik yöntemlerden spesifik yöntemleri içeren bir yöne doğru ilerlemektedir. Cerrahi yöntemler ve radyoterapi ile her ne kadar tümörlerin yok edilmesinde başarı sağlansa da, bazı kanserli hücre kalıntıları ve metastaza bağlı hastalık tekrarları önemli bir sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Bu yüzden bu yöntemlerle kombine olarak kemoterapi de tedavi sürecinde kendine yer bulmaktadır. Fakat kemoterapinin kanserli hücrelerin yanında vücudun sağlıklı hücrelerine verdiği zarar da göz önüne alınarak bireysel özelliğe sahip, tümöre spesifik tedavilere olan ilgi artmaktadır (Wayteck, 2013).

İmmünoterapi ile dışarıdan verilen maddelerle tümörlere karşı immün cevap geliştirilebileceği gibi, vücudun kendi hücreleri ile de bu yanıt oluşturulabilir. Örneğin makrofajlar, NK (natural killer) hücreler, dendritik hücreler, T lenfositler ve B lenfositler çeşitli yolaklar aracılığıyla tümörlerin yok edilmesine yardımcı olabilir ya da doğrudan ortadan kaldırılabirler. Tümörlere karşı efektör mekanizmalar olarak kullanılan bu hücreler kemoterapötiklerin aksine doğrudan kanserli hücrelere yönlendirilebilirler (Aslan, 2010).

## 2. KANSER İMMÜNÖTERAPİSİ

### 2.1.Kanser İmmünoterapisinin Tarihsel Gelişimi

1866 yılında Wilhelm Busch, Streptococcus türü bakterilerin neden olduğu postoperatif erizipel geçirdikten sonra tümör baskılanması geliştirdiklerini gözlemlemiştir. 1868 yılında yine sarkomalı bir hastasını operasyon sonrasında aynı enfeksiyonla enfekte ederek tümör baskılanmasını görmek istemiştir. Bu olay bilinen ilk tümör immünoterapisi girişimlerinden birisidir (Cruiel, 2013). 1891 yılında New York Şehri Memorial Hastanesi'nde bir cerrah olan William Bradley Coley bu fenomeni yeniden denemek adına canlı ve inaktif Streptococcus pyogenes ve Serratia marcescens bakterilerinin intratümöral enjeksiyonlarını yapmaya başladı. Coley ilk defa cerrahi müdahale imkanı bulunmayan malign tümöre sahip bir hastasına bu tedaviyi uyguladı ve hasta tamamen iyileşerek uzun yıllar yaşamını sürdürdü (Eskander ve Tewari, 2015).

Coley'in bu çalışmaları ileride Bacille Calmette-Guérin (BCG)'in kanser immünoterapisinde kullanımını sağlamıştır. Bu aşı kullanıldığı günden günümüze kadar yüzeysel mesane kanserine karşı hala en etkili tedavi olarak önemini korumaktadır (Parish, 2003).

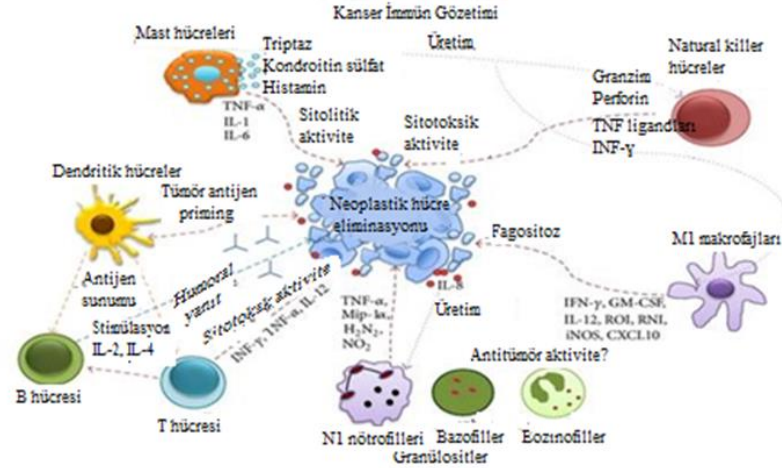
1900 yılında Paul Ehrlich ileride antikor aracılı pasif immünoterapi olarak adlandırılacak olan tedavinin ilk bulgularını tümörlerle etkileşen moleküllerin kanser tedavisinde önemli bir yere sahip olabileceğini belirtmiştir. 1975 yılında George Köhler ve Cesar Milstein monoklonal antikor üretimi için hibridoma teknolojisini geliştirmişlerdir. Bunu 1982 yılında monoklonal antikorların insan neoplazisinde ilk başarılı kullanımları ve 1986 yılında muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3)'ün FDA tarafından onaylanması izlemiştir. 1997 yılında art arda ilk hümanize monoklonal antikor olan daclizumab (Zenapax)'ın FDA tarafından onaylanması ve rituximab (Rituxan)'ın malignite için onaylanan ilk monoklonal antikor olması gerçekleşmiştir. Bunu 2000 yılında ilk toksin bağlı monoklonal antikor olan gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)'in ve 2002 yılında radyonüklid bağlı ilk monoklonal antikor olan ibritumomab tiuxetan (Zevalin)'in FDA'den onay alması takip etmiştir (Waldmann, 2003).

Kanser immünoterapisinin ilerlediği diğer bir alan ise hastanın kendi vücut hücrelerini kullanarak yürütülen çalışmalar olmuştur. 1960'larda Burnet tarafından tümör immün gözetim hipotezi ortaya atılmıştır. 1995 yılından beri ise etkili tümör spesifik immüniteye yönelik ikna edici çalışmalar büyük ilgi uyandırmıştır. Özellikle dendritik hücrelerin tümör spesifik T hücresi immünitesini açığa çıkarmadaki kabiliyetlerini gösteren pek çok çalışma bu duruma ön ayak olmuştur. Preklinik çalışmaları takiben bu alanda çeşitli kanser türlerini içeren çok sayıda çalışma hastalarda yürütülmüştür. Son zamanlardaki çalışmalar da immunosurveillance hipotezini oldukça popüler bir konuma taşımıştır (Parish, 2003).

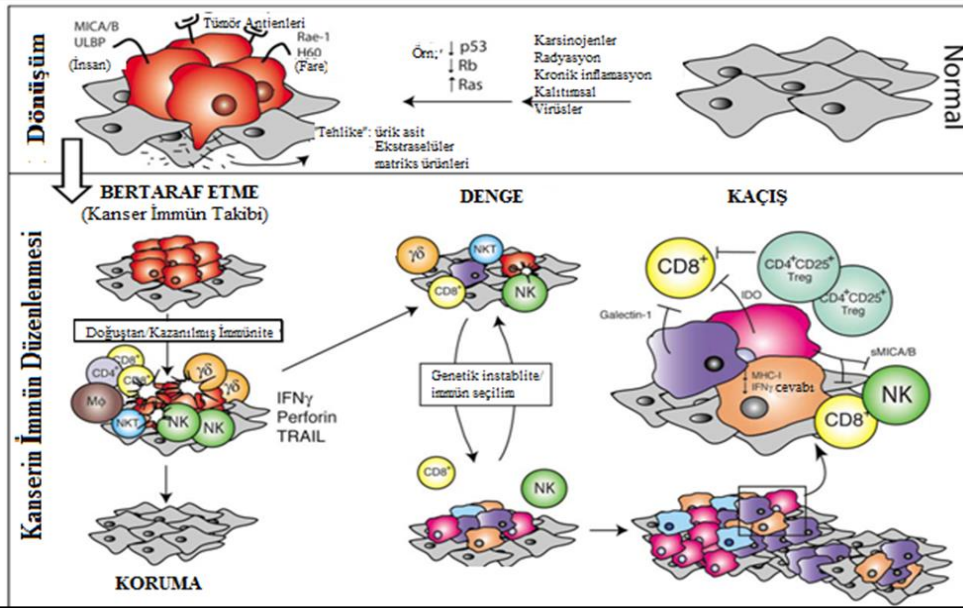
## 2.2. İmmün Sistem ve Kanser İlişkisi

### 2.2.1. İmmün Gözetim

Bağışıklık sistemi, transforme olmuş hücrelerin büyümesini engeller ve bunları çoğalıp zararlı hale gelmeden yok eder. Bu durum kanser immün gözetimi olarak adlandırılır (Aslan, 2010). Kanser immün gözetimi bu görevini karsinogenezin inhibisyonu ve düzenli hücre homeostazının sürdürülmesiyle sağlar (Kim ve ark., 2007). Günümüzde immün gözetim teorisine göre tümör hücreleri, bağışıklık hücreleri için pasif bir hedef değildir. Bağışıklık hücrelerinden kaçma ve konak immün sistemini etkisiz hale getirme yeteneğine de sahiptirler (Şekil 1). Hatta tümör hücresi ile immün hücreler arasındaki etkileşimlerde sıklıkla immün hücreler ölmektedir (Kırmaz ve Özentürk, 2004).



Şekil 1. Kanser Oluşumunda İmmün Gözetim Etkinliği (Chimal-Ramirez ve ark., 2013).



Şekil 2. Kanser İmmün düzenleme Sürecinin 3 Fazı (Dunn ve ark., 2004).

Tablo 1. Kanser Tedavisinde Kullanılan Bazı Temel Monoklonal Antikorlar (Şakalar ve ark., 2013; Han J, 2010).

Monoklonal Antikor	Hedef Antijen	Antikorum Tipi	Kullanıldığı Başlıca Kanserler
Rittuximab	Cluster of Differentiation Antijen 20 (CD20)	Kimerik, IgG1	B hücre non-Hodgkin lenfoma
Trastuzumab	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)	Humanize, IgG1	Meme kanseri
Alemtuzumab	Cluster of Differentiation Antijen 52 (CD52)	Humanize, IgG1	B hücre lösemisi
Cetuximab	EGFR	Kimerik, IgG1	Metastatik kolorektal kanser ve skuamöz hücre kanserleri
Bevacizumab	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü	Humanize, IgG1	Metastatik kolorektal kanser, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve over kanseri
Panitumumab	Epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR)	İnsan, IgG2	Metastatik kolorektal kanser
Ofatumumab	CD20	İnsan, IgG1	Kronik lenfositik lösemi (KLL)
İpililumab	Sitotoksik T lenfosit Antijen-4 (CTLA-4)	İnsan, IgG1	Metastatik melanoma, küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

### 2.2.2. İmmün Düzenleme

Farelerde yapılan çalışmalar, immün sistemin kanseri önleyici özelliğinin yanında kanser oluşumuna yardım ettiği durumların da olduğunu ortaya koymuştur. İmmün sistemin bu iki etkili özelliğinden dolayı immün gözetim teriminin immün sistemin kanserle olan ilişkisini tam olarak karşılamadığı düşünülmektedir. Bunun yerine önerilen immün düzenleme tanımı ise hem tümör oluşumunu engelleme hem de neoplastik hastalığın oluşumunu biçimlendirme işlevini tanımlar (Aslan, 2010). Kanser immün düzenlemesi üç dinamik fazdan oluşan bir süreçtir. Kanser 3 E'si olarak tanımlanan bu süreçler; elimination (bertaraf etme), equilibrium (denge) ve escape (kaçış) olarak tanımlanır. Elimination genel olarak immün gözetim kavramının özelliklerini ortaya koyar. Equilibrium ise eliminasyon fazındayken immün sistem tarafından tam olarak ortadan kaldırılamamış tümörlerin latent periyot evresidir. Escape fazında ise equilibrium fazındaki tüm kısıtlamalara rağmen immünojenik bariyerleri geçebilen tümörlerin büyüüp çoğaldığı evredir (Şekil 2) (Dunn ve ark., 2004).

## 2.3. Kanser İmmünoterapisinde Kullanılan Tedavi Yöntemleri

### 2.3.1. Monoklonal Antikorlar

Tüm immünoterapötik yöntemler içerisinde hakkında en fazla klinik çalışma yapılan ve onaylanmış olanlar monoklonal antikorlardır (Tablo 1) (Waldmann, 2003). Monoklonal antikorlar hücre yüzeyindeki reseptörleri ile bağlantı kurarak aktiviteye neden olurlar. Bu şekilde ortaya çıkan sinyalizasyon farklı biçimlerde gelişebilir. Anti CD-20 monoklonal antikor apoptozu indükler, EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) bağlayan antikor ise doğal ligandların bağlanmasını engeller ve böylece reseptörleri bloke eder. Monoklonal antikorun sahip olduğu Fc reseptörü sayesinde mononükleer hücreler ve lökositler antikorla kaplı hücreleri fagositoz yoluyla ya da sitotoksik granüllerini boşaltarak yok ederler. IgG (İmmünglobülinG) molekülüne özgü olanlar FcγR olarak tanımlanır. IgG yapısında olanlar klasik kompleman kaskadı yoluyla inflamasyon cevap meydana getirebilirler. Gelişen inflamasyon cevap, fagositik lökositlerin kemotaktik etki yapmasını, bununla birlikte sekonder sitokinlerin salınmasına neden olarak vasküler geçirgenliği artırır ve bu sayede monoklonal antikorlar hücre içine daha rahat nüfuz edebilirler (Demirelli, 2005). Bunların yanı sıra daha etkili bir tedavi sağlayabilmek için toksinler veya radyonüklidlere konjuge halde bulunan monoklonal antikorlar da mevcuttur. Bunlar kanser hücresine monoklonal antikor tarafından hedeflenerek; içerdiği toksinler ya da yaydığı radyasyon yoluyla hedef hücreyi öldürürler (Waldmann, 2003).

### 2.3.2. Adoptif İmmünoterapi

Kanserin tedavisi amacıyla immunolojik olarak aktif hücrelerin, hastalığın tedavisi ve oluşumunun önlenmesi amacı ile hastaya verilmesine adoptif immünoterapi denir (Özet ve ark., 1996). Bu amaçla T hücreleri kullanılır. Bunlar; TIL (tümör infiltratif lenfositler), kanser spesifik TCR (T hücresi reseptörü) ekspresyonu için düzenlenmiş T hücreleri ve antikorun ekstraselüler kısmı ile T hücresi reseptörünün sinyal mekanizmasını bir araya getiren kimerik antijen reseptörü (CAR) ekspresyonu için düzenlenmiş T hücrelerdir.

Bu yaklaşımlardan en kolay hazırlananı TIL'lerdir fakat tedavi invazif prosedürler gerektirir. Ayrıca transfer sonrası TIL'lerin desteklenmesi için yüksek dozda IL-2 (interlökin-2) gerekir. Bu da önemli toksisitelere yol açar. Birçok çalışmada bu yöntemle metastatik melanomalı hastalarda ve lenfosit depleksyonu bulunan hastaların ön tedavisinde önemli başarılar kaydedilmiştir. TCR yerine CAR ekspresyonu yapan T hücrelerine yönelik çalışmalar da mevcuttur. Bunlar T hücresine MHC (Majör histokompatibilite kompleksi) ile sınırlı antijenin aksine, tüm antijeni tanıma fırsatı sağlar. Bu yöntemle başarılı sonuçlar elde edilse de aktarımdaki etkinliğe bağlı sıkıntılar ve muhtemel toksisite nedeniyle kullanımı henüz kısıtlıdır. Diğer bir yaklaşım ise endojen tümör spesifik T hücrelerinin kullanımınıdır. Bu yöntem en fizyolojik olanı olmakla beraber en çok işlem gerektirir. Tüm bu çalışmalara ilgi giderek artmaktadır (Harris ve Grake, 2013).

### 2.3.3. Aşılar

Hastayı kendi tümör hücreleri ya da antijenleriyle aşımak kanser immünoterapisindeki yeni trendlerdendir. Aşılar adjuvanlarla beraber verilen rekombinant proteinler şeklinde olabilir. Hastanın kendisinden alınan dendritik hücrelerin tümör hücreleri veya antijenleriyle in vitro ortamda muamele edilerek hastaya uygulanması da diğer bir yöntemdir. Bu yöntemin amacı tümör antijenlerini taşıyan ve sunan dendritik hücrelerin, çapraz sunumun normal yolağının taklidiyle tümöre karşı CTL (sitotoksik T lenfosit) oluşumunu sağlamaktır. Başka bir yöntem ise tümör antijenlerini kodlayan cDNA'ları içeren plazmidlerin hastaya verilerek hastanın kendi hücrelerinde ve antijen sunan hücrelerinde bu antijenleri eksprese etmeye başlayarak bunlara karşı bir bağışıklığın ve T hücre cevabının oluşmasını sağlamaktır (Aslan, 2010). Her ne kadar fare modellerinde yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmişse de henüz klinikte kullanılan bir otoimmün aşı bulunmamaktadır. Kanserle mücadele etmek için yapılan aşı çalışmalarının en önemli faydası monoklonal antikorların kanserde kullanılmasına yönelik çalışmalara temel oluşturmalarıdır (Şakalar ve ark., 2013).

### 2.3.4. Sitokinler

Sitokinler bazı immün sistem hücreleri tarafından üretilen kimyasallardır. İmmün sistem hücreleri ve kan hücrelerinin üretimi ve aktivitesinde önemli role sahiptirler. Subkütan, intramuskuler ve intravenöz yollarla uygulanırlar. Sitokinlerle tedavi sırasında hastada pek çok yan etki gözlenir. Pek çok farklı çeşidi olmasına rağmen en yaygın olarak kullanılanları interlökinler, interferonlar ve GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)'dür. İnterlökinler arasında en çok kullanılanı IL-2'dir. İmmün sistem hücrelerinin hızlı bir şekilde bölünmesine yardımcı olur. Tek başına ya da kemoterapi ve IFN-α (İnterferon-α) gibi diğer sitokinlerle bir arada kullanılabilir. İlerlemiş renal kanser ve metastatik melanoma için onay almıştır. IL-7, IL-12 ve IL-21 gibi sitokinler de kanserde kullanılmak üzere araştırılmaktadır. İnterferonlar içinde IFN-α kanser tedavisinde kullanılmaktadır. IFN-α doğrudan kanser hücrelerinin gelişmesini ya da tümörlerin beslenmesi için gerekli kan damarlarının gelişimini yavaşlatır. Bazı immün sistem hücrelerinin kanser hücreleriyle mücadele yeteneğini artırır. GM-CSF ise kemik iliğinin bazı immün sistem hücreleri ve kan hücrelerinin daha fazla üretmesini sağlar.

Sentetik bir türü olan sargramostim (Leukine) kemoterapi sonrası lökosit sayısını artırmak için kullanılır. GM-CSF'nin çeşitli kanser türleri için kullanımına yönelik araştırmalar halen sürmektedir (American Cancer Society, 2014). Sitokinlerin tedavide etkin olarak kullanımı tam olarak sağlanamamış olsa bile lenfositlerin aktivasyonlarının düzenlenmelerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte daha etkin anti-tümör yaklaşımları geliştirilecektir (Aslan, 2010).

### 2.3.5. İmmün Sistemi Destekleyici Tedaviler

Bu gruptaki tedaviler non-spesifik bir şekilde tedaviye katkıda bulunarak tümörün doğrudan yok edilmesinden çok, vücudun tümörle savaşında ona destek veren tedavileri içerir. Bunlara örnek olarak talidomit, lenalidomit ve pomalidomit gibi immün sistemi stimüle eden ilaçlar, BCG gibi mesane kanseri ve bazı melanomlarda kullanılan bakteriyel tedaviler, bazı cilt kanserlerinin tedavisinde topikal olarak kullanılan Imiquimod örnek olarak verilebilir (American Cancer Society, 2014). Bunların yanında mantarlarda bulunan polisakkarit yapıları bazı maddelerin de kansere karşı etkili olabileceği saptanmıştır. Örneğin lentinan gibi beta-glukanların makrofajlar, NK hücreler, T hücreleri ve sitokinleri stimüle ettiğini gösteren çalışmalar vardır ve bu alanda araştırmalar sürmektedir (Chen ve ark., 2013) Agaricus subrufescens, Lentinula odedes, Grifola frundosa ve Hericium erinaceus bu özelliklere sahip olduğunu bilinen ve araştırmalara konu olan mantar türleridir (Patel ve Goyal, 2012).

### 3. SONUÇ

Bu çalışmada kanser immünoterapisinin tarihsel gelişimi, immün sistem ve kanser gelişiminden bahsedilmiş ve kanser immünoterapisinde kullanılan tedavi yöntemleri ile ilişkili bilgiler verilmiştir.

Günümüzde cerrahi, radyoterapi, kemoterapi gibi yöntemlerin yeterli olmaması ya da vücudun sağlıklı hücrelerine de büyük zarar vermesi nedeni ile immünoterapiyi kanser tedavisinde önemli seçeneklerden biri olarak öne çıkarmıştır. Böylece daha az yan etki görülen, bireye özgü ve daha az toksik bir tedavi şekli mümkün olabilmektedir (Omay, 2006). Ayrıca konvensiyonel kanser tedavileriyle kombine halde uygulamalarda da hastaların hayatta kalma oranlarında anlamlı artışlar görülmesi, kanser tedavisinde immünoterapiyi akla yatkın bir seçenek olarak desteklemektedir (Serdengeçti, 1992).

Sonuç olarak kanser tedavisinde immünoterapinin, bu alandaki çalışmalarda meydana gelen yeni gelişmeler ile birlikte ilerleyen dönemde çok daha güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabilecek bir yaklaşım olduğu anlaşılmaktadır. Her ne kadar söz konusu tedavi, gerek ruhsat almış gerekse deneysel çalışmalarda uygulanan yöntemler ele alındığında daha çok destekleyici bir niteliğe sahipmiş gibi gözükse de, immünoterapinin kanser tedavisinde çok daha önemli bir potansiyel taşıdığı ve gelecekte kendine daha yaygın uygulama alanı bulacağı kanaatindeyiz.

### Kaynaklar

1. American Cancer Society, Cancer Immunotherapy, Copyright American Cancer Society. Erişim tarihi:24.05.2015
2. Zhou J., Advances and Prospects in Cancer Immunotherapy, New Journal of Science, 2014, 1-13, 2014.
3. Wayteck L., Breckpot K., Demeester J., De Smedt S. C., Raemdonck K., A Personalized View on Cancer Immunotherapy, Cancer Letters, 352(2014), 113-125, 2013.
4. Aslan G., Tümör İmmünolojisi, Turk. J. Immunol., 15(1), 7-13, 2010.
5. Curiel T. J., Cancer Immunotherapy: Paradigms, Practice and Promise, s. 5, Springer Science+Business Media, New York, 2013.
6. Eskander R. M., Tewari K. S., Immunotherapy: An Evolving Paradigm in the Treatment of Advanced Cervical Cancer, Clinical Therapeutics, 37(1), 20-38, 2015.
7. Parish C. R., Cancer Immunotherapy: The Past, the Present and the Future, Immunology and Cell Biology, 81, 106-113, 2003.
8. Waldmann T., Immunotherapy: Past, Present and Future, Nature Medicine, 9(3), 269-277, 2003.
9. Han J., Monoclonal Antibodies as Cancer Therapeutics, N.A.J.Med Sci.,3(3), 146-151, 2010.
10. Kim R., Emi M., Tanabe K., Cancer Immunoediting from Immune surveillance to Immune Escape, Immunology, 121, 1-14, 2007.
11. Kırmaz C., Özentürk Ö., Malignitelere Karşı Gelişen İmmün Yanıt, Astım Allerji İmmünoloji, 2(3), 167-174, 2004.
12. Chimal-Ramirez G. K., Espinoza-Sanchez N. A., Fuentes-Panana E. M., Protumor Activities of the Immune Response: Insights in the Mechanisms of Immunological Shift, Oncotraining and Oncopromotion, Journal of Oncology, 2013, 1-16, 2013.
13. Dunn G. P., Old L. J., Schreiber R. D., The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting, Immunity, 21, 137-148, 2004.
14. Demirelli F. H., Hedefe Yönelik Kanser Tedavisi ve Monoklonal Antikorlar," ANKEM Derg., 19(Suppl 2), 123-125, 2005.
15. Şakalar Ç., İzgi K., Canatan H., Kanser İmmün Terapi ve Monoklonal Antikorlar, F. Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg., 27(2), 105-110, 2013.
16. Özet G., Baykal Y., Özet A., Alanoğlu G., Adoptif İmmünoterapi, T. Klin. Tıp Bilimleri, 16(5), 329-332, 1996.
17. Harris T. J., Drake C. G., Primer on Tumor Immunology and Cancer Immunotherapy, Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 1(12), 1-9, 2013.

