

## Alergijos įtaka vėžiui vystytis

THE ASSOCIATION BETWEEN ALLERGIES AND CANCER

IEVA BAJORIŪNIENĖ

LSMU Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Visame pasaulyje plintant alerginėms bei onkologinėms ligoms, mokslininkų dėmesys krypsta į šių patologijų tarpusavio ryšio tyrimus. Keliama ne viena hipotezė, siejanti su imunoglobulino E (IgE) susijusios alergijos ir vėžio vystymąsi: pakitęs II tipo T limfocitų pagalbininkų imuninis atsakas, specifinių imunoglobulino E antikūnų citotoksiniis poveikis vėžinėms ląstelėms, ilgalaikio uždegimo metu susidarančių medžiagų onkogenezę skatinamasis poveikis. Straipsnyje aptariami įvairūs alergijos ir vėžio vystymosi mechanizmai tarpusavio ryšiai.

**Reikšminiai žodžiai:** humoralinis imunitetas, ląstelinis imunitetas, II tipo T limfocitai pagalbininkai, imunoglobulinas E, alergija, vėžys.

**Summary.** The worldwide prevalence of allergy and cancer are increasing and has been an interesting research topic over the years. There are various hypotheses regarding the impact of IgE-mediated allergies and the occurrence of cancer: inappropriate T-helper 2 immune skewing, immunoglobulin E antibody cytotoxic influence on cancer cells, prolonged chronic inflammation and the production factors which may augment oncogenesis. Different mechanisms of allergy and cancer development are discussed in this article.

**Keywords:** humoral immunity, cellular immunity, T helper 2 cells, immunoglobulin E, allergy, cancer.

### EPIDEMIOLOGINIS ALERGIJOS IR VĖŽIO RYŠYS

Analizuojant epidemiologinių tyrimų duomenis, pastebėtas alergijos ir vėžio išsivystymo rizikos ryšys. Tėnka pripažinti, kad dauguma šių tyrimų retrospektyviai vertino sergančiųjų vėžiu alergologinę anamnezę, tačiau juose nustatytas aiškus neigiamas ryšys tarp alergijos ir kai kurių vėžio formų, pvz., vaikų leukemijos, kasos vėžio. Šie pastebėjimai paskatino atidžiau pažvelgti į abiejų patologijų vystymosi mechanizmus. Dešimtmetį trukęs galvos smegenų naviku sergančiųjų tyrimas, kuriame dalyvavo 4,5 mln. vyrų, nustatė neigiamą šios ligos ir medicininuose išrašuose dokumentuotos alergijos/atopijos ryšį [1]. Imunoglobulino (Ig) E ir specifinių IgE neigiamas ryšys nustatytas sergantiesiems melanoma, moterų krūties vėžiu, glioma [2]. Aprašytas ir eozinofilijos ryšys su kolorektalinio vėžio išsivystymu. Atlikta nemažai alerginių, imunologinių ir genetinių žymenų tyrimų vėžiu sergantiems pacientams, vienaip arba kitaip bandant susieti šias ligas. Tačiau alergijos ir vėžio tarpusavio ryšio mechanizmai vis dar neaiškūs, stinga patikimų duomenų šiai teorijai pagrįsti.

### HUMORALINIS IMUNITETAS IR VĖŽIO VYSTYMASIS

Vėžio mikroaplinka gali daryti įtaką įvairių imuninės sistemos grandžių funkcijų pokyčiams. Subrendusiuose B limfocituose, esančiuose periferiniuose imuninės sistemos organuose, antigeno stimuliuojamos vyksta imunoglobulinų genų somatinės hipermutacijos (angl. *Somatic hypermutation*, SHM), sąlygojančios didesnio afiniteto tam tikram antigenui imunoglobulino susi-

darymą. Šiame procese dalyvauja citidino deaminazė (angl. *activation-induced cytidine deaminase*, AID), vykdanči citidino deaminimą, pakeičiant jį uridinu. Šis fermentas taip pat yra svarbus vadinamajam klasės (izotipo) persijungimui (angl. *class (isotype-switching)* arba „switch“ rekombinacijai (angl. *class switch recombination*, CSR), sąlygojančiai didesnę imunoglobulinų klasių G, A ir E susidarymą antrinio imuninio atsako metu. Manoma, kad būtent šis procesas, vykstantis germinacinių centrų B limfocituose piktybinių procesų pažeistuose organuose, lemia vietinį humoralinį imuninį atsaką bei ligų vystymosi savitumus. B limfocitai gamina silpnėsių efektorinių funkcijų imunoglobulinų izotipus, tokius kaip IgG4.

### II TIPO T LIMFOCITŲ PAGALBININKŲ IMUNINIS ATSAKAS IR VĖŽIO VYSTYMASIS

Padidėjęs bendrojo IgE kiekis nesergančių alergine liga asmenų kraujo serume gana dažnai randamas sergantiesiems vėžiu. Melanosos atveju jis susijęs su mažesniu ligos paplitimu bei ilgesne gyvenimo trukme [3]. Nustatyta, kad IgE antikūnai, esantys sergančiųjų kasos vėžiu serume, gali sukelti nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą [4]. Didelio afiniteto IgE receptoriai FcεRI yra putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiuje. Monocitų, makrofagų, dendritinių ląstelių, eozinofilų, trombocitų ir neutrofilų membranose kartu su šiais receptoriais yra ir mažo afiniteto receptoriai CD23/FcεRII. Tuo tarpu tirpūs mažo afiniteto IgE receptoriai, tokie kaip galektinas 3 ir 9, sintezuojami epitelinių bei įvairių kraujodaros ląstelių. Tyrimų duo-

# Pulmonologija ir alergologija

menimis, būtent galektinas 3 yra susijęs su navikinių procesų plitimu, metastazių formavimusi. Tuo tarpu galektinas 9, manoma, turi apsauginį ir antiproliferacinį poveikį. Didelio afiniteto IgE receptoriai FcεRI rasti žarnyno epitelinėse ląstelėse sergantiesiems žarnyno uždegiminėmis ligos ir gaubtinės žarnos vėžiu [5].

Putliųjų ląstelėlių buvimas navike arba jo aplinkoje susijęs su bloga ligos baigtimi – susidaro imunosupresinė naviko mikroaplinka ir pažeidžiama apsauginė organizmo imuninės sistemos veikla [6]. Tačiau yra ir prieštarigų duomenų, rodančių, kad didelis putliųjų ląstelėlių kiekis navikiniame audinyje susijęs su palankia ligos eiga sergantiesiems tiesiosios žarnos vėžiu, mezotelioma, krūties vėžiu, nesmulkiąstelininiu plaučių vėžiu. Būtent aktyvios ir degranuluotos putliosios ląstelės, esančios greta žuvusių navikinių sergančiųjų krūties vėžiu audinyje, rodo putliųjų ląstelėlių citotoksinių poveikį [7]. Judėti į pažeidimo židinių putliąsias ląsteles skatina naviko išskiriami citokinai, pvz., kamieninių ląstelėlių veiksnys (angl. *stem cell factor*, SCF). Aktyvios putliosios ląstelės išskiria angiogenezę skatinamą medžiagą, taip pat matriksą metaloproteinazę (MMPs), kurios savo ruožtu skatina naviko vaskuliarizaciją bei invaziškumą. Be to, navikinių procesą skatinantis putliųjų ląstelėlių potencialas yra SCF sukeliama putliųjų ląstelėlių degranuliacijos slopinimas ir kraujagyslių endotelio augimo veiksnio (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) bei interleukino (IL)-10 išskyrimas. Kartu su VEGF iš putliųjų ląstelėlių išskiriamas fibroblastų augimo veiksnys (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) yra ryškiausias angiogeninis veiksnys. Putliosios ląstelės taip pat yra IL-17 bei citokino, susijusio su kraujotakos navike formavimosi procesu ir neigiamai susijusiu su išgyvenamumo prognoze sergant skrandžio vėžiu, pradininkas [8]. Imunosupresinę vėžio mikroaplinką puliosios ląstelės sudaro mobilizuojamos mieloidinės kilmės supresinės ląstelės (angl. *myeloid-derived suppressor cell*, MDSC) ir skatinamos jose IL-17 gamybą. Pastarasis skatina T reguliacinius limfocitus kaupiantis vėžio mikroaplinkoje, stimuliuoja jų slopinamąją funkciją. Be to, putliosios ląstelės ir jų mediatoriai dėl poveikio histamino receptoriams yra susiję su angiogenezės ir vėžio invazijos procesais, gali susilpninti priešvėžinį imuninį atsaką, dar labiau skatindami reguliacinių T limfocitų sukeltą imuninio atsako slopinimą naviko mikroaplinkoje.

Kraujyje ir audiniuose esanti eozinofilija, taip būdinga įvairioms alerginėms ligoms, gali būti geros arba blogos prognozės požymis sergant vėžiu. Tyrimai su ląselių kultūromis rodo, kad eozinofilai sukelia storosios žarnos vėžio ląstelėlių žūtį dėl TCRγδ/CD3 komplekso, TLR2 ir mediatorių, tokių kaip defensinas α, tumoro nekrozės veiksnys (angl. *tumor necrosis factor*, TNF) α, granzimas A ir IL-18, poveikio. Eozin-

ofilų tumorocidinės savybės yra antigenui specifinės ir skirtingos atskiriems individams. Vėžio antigenams specifiniai IgE klasės antikūnai skatina eozinofilų medijuotos vėžinės ląstelės žūtį [9].

## NESPECIFINIS IMUNITETAS IR VĖŽIO IŠSIVYSTYMAS

Makrofagai, svarbiausios fagocituojančios nespecifinio imuninio atsako grandies ląstelės, kaupiasi naviko aplinkoje dėl juos veikiančių prouždegiminių citokinų poveikio, tokių kaip C-C chemokino ligandas (CCL) 2, CCL3, CCL4, CCL5, taip pat VEGF, transformuojamasis augimo veiksnys (angl. *transforming growth factor*, TGF) β, granulocitų ir monocitų kolonijas stimuliuojamieji veiksniai (angl. *colony stimulating factors*, GM-CSF ir M-CSF). Citokinų aplinka nulemia makrofagų fenotipą, kuris gali būti prouždegiminis M1 arba imunosupresinis/proangiogeninis M2. Navikinio audinio ląstelės ir makrofagai pasižymi didele tam tikrų molekulių, pvz., CCL2, CCL5, IL-10, dekantino-1, CD (angl. *cluster of differentiation* – leukocitų diferenciacijos antigenai) 81, VEGF-A, CD163, CD68, CD206, didžiojo audinių dermės komplekso (angl. *major histocompatibility complex*, MHC) antros klasės molekulės, azoto oksido sintazės (angl. *nitric oxide synthase*, NOS) ekspresija [10]. Makrofagų kiekis bei jų funkcijos naviko audinyje gali skirtis priklausomai nuo naviko tipo, ligos stadijos, vietos navikiniame audinyje. M1/M2 navikinio audinio makrofagų fenotipų santykis ir jo nevienalytiškumas lemia blogą prognozę sergantiesiems glioma ir krūties vėžiu, o gerą prognozę sergantiesiems skrandžio ir storosios žarnos, prostatos ir nesmulkiąstelininiu plaučių vėžiu [10]. Naujų medikamentinio gydymo būdų paieška galėtų būti pagrįsta nespecifinio imuniteto grandžių moduliacija: M1 priešvėžinio ir M1-I tipo T citotoksinių limfocitų poveikio stiprinimu.

## LAŠTELINIS IMUNITETAS IR VĖŽYS

Dendritinės ląstelės dalyvauja pateikiant antigeną ir pradeda citotoksinių T limfocitų efektorinį priešvėžinį atsaką. Eksperimentiniuose dendritinių ląstelėlių vakcinacijos tyrimuose pastebėtas IgE medijuotas tirpių vėžio antigenų pateikimas citotoksiniams T limfocitams ir sukeliama atminties ląstelėlių susidarymas [11]. Citotoksiniai T limfocitai ir I tipo T limfocitai pripažinti pagrindinius priešvėžinio imuniteto mediatoriais. I tipo T limfocitai pagalbininkai gamina interferoną (IFN) γ, kuris priešvėžinį imunitetą medijuoja keletu būdų: aktyvuoja makrofagus ir antigeno pateikimą, inhibuoja angiogenezę. Th2 limfocitų vertė, sergant vėžiu, yra prieštaringa. Kai kuriais atvejais, sergant krūties, skrandžio, kasos vėžiu, Th2 limfocitai ir jų citokinai IL-4, IL-13, užkrūčio liaukos limfopoetinas (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) yra susiję su vėžio

progresavimu. Be to, IL-4 svarbus storosios žarnos vėžio patogenezėje, todėl IL-4 ir IL-13 receptoriai yra perspektyvūs priešvėžiniai taikiniai. Kita vertus, Th2 limfocitai ir jų citokinai veikia kaip apsauga nuo vėžio. Sergant Hodžkino limfoma, didesnis Th2 limfocitų kiekis susijęs su ilgesniu išgyvenamumu. Dendritinės ląstelės su IgE klasės antikūnu prieš prostatos specifinį antigeną (angl. *prostate-specific antigen*, PSA) arba HER2/neu, susijungusios su antigenu, sukelia CD4+ ir CD8+ T ląstelių aktyvaciją *in vitro*, lyginant su kompleksu, kurio sudaryme dalyvauja IgG1 klasės antikūnai [12].

## IMUNOMODULIACINĖ VĖŽIO TERAPIJA

Tyrimuose *in vitro* pastebėta, jog eozinofilai, monocitai ir makrofagai gali būti efektorinėmis ląstelėmis nuo IgE priklausomose ląstelių citotoksiškumo arba fagocitozės reakcijose. Šie procesai kartu su dendritinių ląstelių antigeno pateikimu ir putliųjų ląstelių degranuliacija yra pagrindiniai taip vadinamojo su IgE susijusio priešvėžinio imuniteto dalyviai. Trastuzumabas, humanizuotas IgG1 antikūnas prieš žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorių 2 (HER2/neu), yra pagrindinis monokloninis antikūnas, vartojamas klinikinėje praktikoje, leidžiantis pasiekti ilgesnį pacienčių, sergančių krūties vėžiu (teigiamų HER2/neu), išgyvenamumą. Šio preparato priešvėžinis poveikis yra nevienalytis, o pagrindinis jo veikimo mechanizmas – nuo antikūnų priklausomo ir ląstelių medijuoto citotoksiškumo skatinimas. Šiuo metu vėžio terapijai planuojami naudoti ir intensyviai tiriama rekombinantiniai humanizuoti chimeriniai anti-HER2/neu bei anti-EGFR IgG1 IgE antikūnai. Iki klinikiniai tyrimai rodo, jog monokloninio antikūno trastuzumabo IgE veikimas paremtas, kaip minėta, nuo antikūnų priklausomu ląstelių citotoksiškumu, taip pat nuo antikūnų priklausoma fagocitoze. Trastuzumabas IgE, inkubuotas kartu su putliosiomis ir vėžinėmis ląstelėmis, ekspresuojančiomis HER2/neu, sukelia putliųjų ląstelių degranuliaciją ir į uždegimo židinį pritraukia kitas uždegimo ląsteles [13]. Kitas vėžio gydymui sėkmingai naudojamas epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) monokloninis antikūnas yra cetuksimabas. Žinant, kad IgE, lyginant su IgG, gali dalyvauti naikinant vėžines ląsteles keletu alternatyvių efektorinių mechanizmų pagalba, ikiklinikiniuose tyrimuose intensyviai tyrinėjamas rekombinantinis anti-EGFR IgE [14]. Ekperimentiniuose tyrimuose *in vitro* nuo antikūnų priklausomas eozinofilų medijuotas citotoksiškumas įrodytas sukurtu anti-CD20 IgE antikūnu prieš OCI-Ly8 limfomos ląsteles. Tyrimai parodė, kad trastuzumabas IgE, cetuksimabas IgE, anti-PSA IgE, MOv18 IgE aktyvina žiurkių bazofilinės leukemijos ląsteles RBL-SX-38, kuomet su anti IgE antikūnais yra sujungtas multimerinis antigenas

arba didele vėžinių antigenų ekspresija pasižyminčios ląstelės, tuo tarpu tirpūs vėžiniai antigenai ląstelių degranuliacijos nesukelia [15].

## ALERGIJA PRIEŠVĖŽINIAMS VAISTAMS

Alerginės reakcijos yra dažnos priešvėžinio gydymo komplikacijų priežastys. Alerginių reakcijų atsiranda gydant platinos darinių preparatais, taksanais, monokloniniais antikūnais. Didėjant monokloninių antikūnų naudojimui gydyti vėžį, visame pasaulyje dramatiškai didėja alerginių reakcijų dažnis. Nereti ir kitos kilmės šalutiniai poveikiai, kurių simptomai gali priminti alergiją, sukeliama tiesioginio vaistinio preparato poveikio ląstelėms arba dėl medžiagų apykaitos pokyčių, išvengiami arba susilpninami premedikuojant sistemineis gliukokortikoidais. Alerginės ligos, sukeltos priešvėžinių vaistų, gydomos įprastai – antihistamininiais vaistais, gliukokortikoidais, kitais simptomatiniais vaistais, infuzoterapija. Desensibilizacija reikalinga tuomet, kai nėra galimybės pakeisti gydymo schemą ir nutraukti gydymą alergiją sukėlusiu preparatu. Alerginės reakcijos gali būti lengvos ir vidutinės, retais atvejais – sunkios, sukeliančios pavojų paciento sveikatai arba gyvybei. Viena jų – anafilaksija, atsirandanti dėl IgE/putliųjų ląstelių/bazofilų veikimo per pirmą valandą nuo vaistų infuzijos pradžios. Ligos simptomai yra susiję su iš šių ląstelių išsiskiriančia triptaze, taip pat kitų mediatorių, tokių, kaip histaminas, leukotrienai, prostaglandinai veikimu. Tai kvėpavimo, virškinamojo trakto, širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai. Kiti pokyčiai, tokie kaip, karščiavimas atsiranda dėl IL-1, IL-6 išsiskyrimo ir poveikio. Galimi ir atipiniai, tam tikriems vaistams būdingi šalutiniai poveikiai, pvz., skausmas gydant taksanais arba monokloniniais antikūnais. Dauguma pacientų, patyrusių anafilaksines reakcijas, yra gydymo desensibilizacija kandidatai, išskyrus tokias sunkias alergines ligas, kaip *Steven-Johnson* sindomas, toksinė epidermio nekrolizė, vaistų sukelta eozinofilija, pažeidžianti organus, generalizuota ūminė egzematozinė pustuliozė. Alergija platinos preparatams (karboplatinai, cisplatinai, oksaliplatinai), taksanamams (paklitakseliui, docetakseliui), monokloniniams antikūnams (retuksimabui, trastuzumabui, cetuksimabui) sėkmingai gydomi desensibilizacija. Klinikiniame tyrime 370 alergiškų asmenų buvo gydyti atliekant 2177 sėkmingas desensibilizacijos procedūras 15 medikamentų: 93 proc. procedūrų buvo atliktos be šalutinių reiškinių arba jie buvo lengvi, 7 proc. šalutiniai reiškiniai buvo vidutinio sunkumo ir sunkūs, tačiau gydymas dėl jų nebuvo nutrauktas nė vienam pacientui [17]. Šis tyrimas, ekspertų nuomonė bei kasdienio darbo patirtis rodo, kad pacientai, patyrę greitojo ir lėtojo tipo alergines reakcijas priešvėžiniams vaistams ir gydyti specifine alergenų imunoterapija, gali būti saugiai gydomi tais pačiais medikamentais.

## APIBENDRINIMAS

Egzistuoja akivaizdus ryšys tarp imuninio atsako sergant alergija ir vėžiu, turint omenyje epidemiologų pastebėjimus, eksperimentinių tyrimų duomenis bei gydymo rezultatus. Tačiau iki šiol nėra vieningos nuomonės, galinčios paaiškinti egzistuojantį šių ligų tarpusavio ryšį. Imuninės sistemos komponentai, susiję su padidėjusio jautrumo imuninių reakcijų išsivystymu, gali skatinti arba slopinti vėžio vystymąsi, kartu jų poveikis gali priklausyti nuo vėžinių ląstelių tipo ar būklės. Tikimės, kad alergijos ir vėžio tarpusavio ryšio mechanizmų tyrimai pasiūlys sprendimą dėl ankstyvos vėžio profilaktikos, diagnostikos ir gydymo.

## LITERATŪRA

1. Cahoon EK, Inskip PD, Gridley G, Brenner AV. Immune-related conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. *Br J Cancer*. 2014; 110 (7):1825–33.
2. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, Karagiannis S, Ahlstedt S, Malmstrom H, et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncol Immunology*. 2016; 5(6):e1154250.
3. Matta GM, Battaglio S, Dibello C, Napoli P, Baldi C, Ciccone G, et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(18 Pt 1):5348–54.
4. Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, Hagler M, Bowne W, Pincus MR, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol*. 2008; 153(3):401–9.
5. Untersmayr E, Bises G, Starkl P, Bevins CL, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. The high affinity IgE receptor Fc epsilonRI is expressed by human intestinal epithelial cells. *PLoS One*. 2010; 5(2):e9023.
6. Marichal T, Tsai M, Galli SJ. Mast cells: potential positive and negative roles in tumor biology. *Cancer Immunol Res*. 2013; 1(5):269–79.
7. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107(2):249–57.
8. Liu X, Jin H, Zhang G, Lin X, Chen C, Sun J, et al. Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2014; 9(9):e106834.
9. Karagiannis SN, Bracher MG, Hunt J, McCloskey N, Bevil RL, Bevil AJ, et al. IgE-antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. *J Immunol*. 2007; 179(5):2832–43.
10. Erreni M, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated Macrophages (TAM) and Inflammation in Colorectal Cancer. *Cancer Microenviron*. 2011; 4(2):141–54.
11. Platzer B, Stout M, Fiebiger E. Functions of dendritic-cell-bound IgE in allergy. *Mol Immunol*. 2015; 68(2 Pt A):116–9.
12. Daniels-Wells TR, Helguera G, Leuchter RK, Quintero R, Kozman M, Rodriguez JA, et al. A novel IgE antibody targeting the prostate-specific antigen as a potential prostate cancer therapy. *BMC Cancer*. 2013; 13:195.
13. Karagiannis P, Singer J, Hunt J, Gan SK, Rudman SM, Mechtcheriakova D, et al. Characterisation of an engineered trastuzumab IgE antibody and effector cell mechanisms targeting HER2/neu-positive tumour cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58(6):915–30.
14. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(3):497–504.
15. Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R, Capron M, Corrigan C, Castells M, et al. AllergoOncology - The impact of Allergy in Oncology. *EAACI Position Paper. Allergy*. 2017; 72(6):866–87.
16. Spillner E, Plum M, Blank S, Mische M, Singer J, Braren I. Recombinant IgE antibody engineering to target EGFR. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61(9):1565–73.