

Cancerimmunoterapi til behandling af hæmatologisk cancer

Morten Orebo Holmström^{*,1,2}, Uffe Klausen^{*,2}, Nicolai Grønne Jørgensen², Staffan Holmberg^{2,3}, Jacob Grauslund², Özcan Met^{2,4}, Inge Marie Svane^{2,4}, Lars Møller Pedersen², Lene Meldgaard Knudsen², Hans Carl Hasselbalch¹ & Mads Hald Andersen^{2,5}

STATUSARTIKEL

- 1) Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- 2) Nationalt Center for Cancer Immun Terapi, Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital
- 3) DTU Nanotech, Division for Immunology and Vaccinology, DTU
- 4) Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital
- 5) Institut for Immunologi og Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V06180421

Cancerimmunoterapi dækker over flere forskellige behandlingsformer, hvor man forsøger at inducere et immunmedieret tumorcelledrab. Monoklonale antistoffer (MoAbs), som f.eks. det *cluster of differentiation* (CD)20-specifikke antistof rituximab, er længe blevet anvendt til behandling af lymfomer, og effekten af MoAbs afhænger af *natural killer* (NK)-celler og komplementmedieret tumorcelledrab. Imidlertid har den seneste årrække budt på en lang række nye opdagelser inden for især T-celleimmunologi, hvilket har affødt opdagelsen af en lang række nye cancerimmunoterapeutiske modaliteter. Vi ønsker med denne artikel at gøre læserne bekendt med disse nye behandlingsformer og de vigtigste kliniske og prækliniske studier samt give et overblik over mulige fremtidige behandlingsformer inden for immunoterapi ved hæmatologisk cancer.

KIMÆRE ANTIGENRECEPTOR T-CELLER

Lymfoide maligniteter

Den største succes for cancerimmunoterapi inden for hæmatologien er utvivlsomt kimære antigenreceptor-T-celler (CAR-T-celler) [1] (**Figur 1**), der har vist imponerende responser i behandlingen af akut lymfoblastær leukæmi (ALL). Det CD19-specifikke CAR-T-celleprodukt tisagenlecleucel er godkendt af European Medicines Agency (EMA) til behandling af børn og unge med relaps/refraktær (R/R) ALL, efter at et studie med

75 patienter viste en tremånedersremissionsrate på 81% og en median overlevelse (OS) på 19 måneder [2]. Produktet ventes snart godkendt til behandling af voksne. Ligeså er tisagenlecleucel godkendt til behandling af R/R diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) hos voksne.

Et andet CD19-specifikt CAR-T-celleprodukt, axicabtagen ciloleucel, er EMA-godkendt til behandling af R/R-DLBCL, efter at et fase II-studie viste en *overall respons-rate* (ORR) på 82%, hvoraf 40% fik komplet remission (CR) [3]. CAR-T-celler er testet ved indolente lymfomer, hvor det follikulære lymfom (FL) har vist ORR på 80-100% [4] og ORR på 71% hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) [5]. Ydermere har kombinationen af CAR-T-celler og brutons tyrosinkinasehæmmeren ibrutinib vist synergistisk effekt ved CLL [6].

CD19 udtrykkes sjældent ved myelomatose, men residuale kemoterapieresistente tumorceller i knoglemarven menes at være CD19⁺, og et klinisk forsøg med CD19-specifikke CAR-T-celler givet efter højdosis-melphalan med efterfølgende autolog stamcelletransplantation viste også en lille klinisk effekt [7]. *B-cell maturation*-antigen (BCMA) udtrykkes hyppigt af myelomceller, og i et studie med 21 patienter gav et BCMA-specifikt CAR-T-celleproduktrespons hos 94% af de patienter, der havde fået over 150 mio. CAR-T-celler [8].

Behandling med CAR-T-celler medfører hyppigt svære bivirkninger i form af *cytokine release syndrome* (CRS), der kan være livstruende, men dog kan behandles effektivt ved brug af interleukin (IL)-6-receptor-antistoffet tocilizumab og kortikosteroider [9]. Ved ALL ses graden af CRS at korrelere med tumorbyrden. Neurotoksicitet ses også ofte, men behandles ligeledes effektivt med kortikosteroider. Da forstadier til B-celler udtrykker CD19, er B-celleaplasi en kendt *on-target-off-tumour*-effekt (OTOTE) ved behandling med CD19-CAR-T-celler.

Myeloide maligniteter

Frygten for OTOTE, hvor CAR-T-cellerne dræber raske celler, har været en hæmsko for udviklingen af klinisk anvendelige CAR-T-celler til behandling af de myeloide

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Cancerimmunoterapi har inden for de seneste år ændret klinisk praksis for behandling af flere onkologiske kræftformer og er nu ved at vinde indpas i behandlingen af hæmatologisk kræft.
- ▶ Kliniske såvel som prækliniske data viser, at cancerimmunoterapi har en markant effekt inden for behandling af flere hæmatologiske kræftformer.
- ▶ Cancerimmunoterapi med bl.a. kimær antigenreceptor T-celler, immuncheckpointinhibitorer og terapeutisk cancertvaccination i kombination med såvel kemoterapi som ikkekemoterapibaseret antineoplastisk behandling forventes inden for de nærmeste år at medføre en betydelig forbedring af prognosen ved flere hæmatologiske kræftformer.

neoplasier, akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastisk syndrom (MDS). Idet tumorcellerne bærer samme overfladeantigener som hæmatopoietiske stamceller, vil eventuel OTOTE resultere i drab af hæmatopoietiske stamceller og føre til knoglemarvsaplasi. Et enkelt CAR-T-celleprodukt, specifikt over for Lewis Y-antigen, der er et oligosakkarid, som ofte udtrykkes ved AML, blev testet hos fire patienter med AML, af hvilke tre havde klinisk respons [10]. For nuværende testes adskillige typer CAR-T-celler ved AML, og især CD123-specifikke CAR-T-celler testes. CAR-T-celler er endnu ikke testet ved de kroniske myeloproliferative neoplasier (MPN).

BISPECIFIC T CELL ENGAGERS

Bispecific T cell engagers (BiTEs) er antistoffer, der er i stand til at binde effektorcellen (T- eller NK-cellen) til tumorcellen og samtidig aktivere effektorcellen (Figur 2). Den af EMA godkendte BiTE, blinatumomab, som er CD3-/CD19-specifik, gav i et studie med 405 patienter med R/R-ALL en median-OS på 7,7 måneder og CR hos 34%. Kontrolgruppen, der fik kemoterapi, havde en median-OS på fire måneder, og kun 12% opnåede CR [11]. Blinatumomab har også vist god effekt hos patienter med refraktær DLBCL, FL og *mantle*-cellelymfom (MCL) [12]. Ved Hodgkins lymfom (HL) er en CD3-/CD30-specifik BiTE testet, dog med begrænset effekt. BiTEs til myeloide kræftsygdomme er endnu ikke testet i kliniske forsøg, men en CD3-/CD33-specifik BiTE har vist lovende effekt i prækliniske studier [13]. Bivirkninger i form af CRS og neurotoksicitet forekommer også ved behandling med BiTEs, om end forekomsten og sværhedsgrad ikke er så markant som ved behandling med CARs.

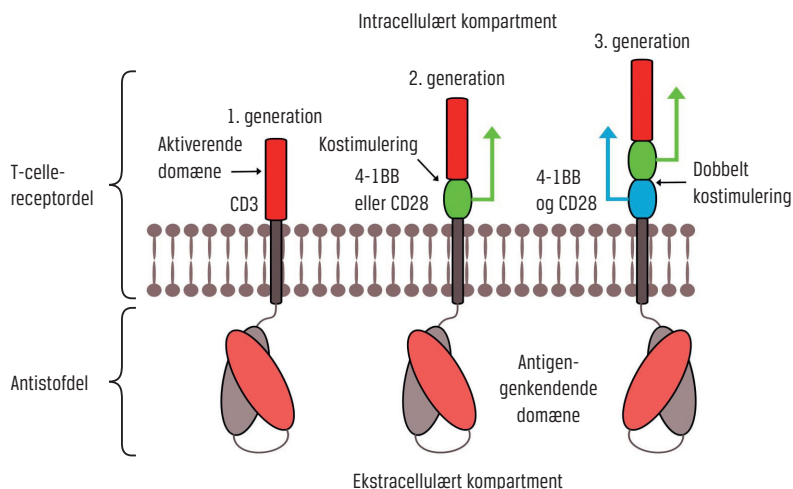
IMMUNCHECKPOINTHÆMMERE

Lymfoide maligniteter

Behandling med immuncheckpointhæmmere (ICPH) har medført en stor ændring i behandlingsalgoritmen og prognosen for flere solide kræftformer. Virkningsmekanismen beror på en antistofmedieret blokering af immunhæmmende receptorer og deres ligander (Figur 3). Opdagelsen af disse immunhæmmende receptorer og deres ligander medførte for nylig tildelingen af Nobelprisen i Fysiologi eller Medicin til *James Allison* og *Tasuku Honjo*. Især *programmed death receptor-1*-blokerende antistoffer som nivolumab og pembrolizumab er testet ved flere hæmatologiske sygdomme og har udmærket sig til behandling af R/R-HL. Ud af 243 patienter, der blev behandlet med nivolumab, fik 69% objektivt respons, og 16% opnåede CR [14]. I et fase I-studie af effekten af nivolumab ved flere typer R/R-lymfom blev der hos patienter med DLBCL observeret objektivt respons hos 36% og CR hos 18%. Det samme studie viste også nogen effekt hos patienter med FL,

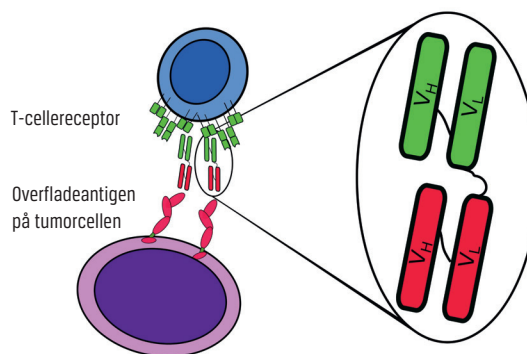
FIGUR 1

En kimær antigenreceptor (CAR)'s struktur. CAR-T-celleteknologien forener B-celle-receptorens promiskuitet for antigener med T-celle-receptorens evne til at aktivere T-cellen, eftersom CAR-T-cellen ikke er afhængig af antigenpræsentation på humane leukocytantigenkomplekser. Den ekstracellulære del af CAR udgøres af B-celle-receptoren, mens den intracellulære del udgøres af T-celle-receptoren. Ved binding af B-celle-receptoren til dennes specifikke antigen stimuleres den intracellulære del af CAR (T-celle-receptoren), og T-cellen aktiveres. Anden- og tredjegenerations-CAR har endvidere indbyggede kostimulatoriske molekyler såsom CD28 og/eller 4-1BB i T-celle-receptoren, hvilket øger aktiveringsgraden af CAR-T-cellen.



FIGUR 2

Virkningsmekanisme for *bispecific T cell engagers* (BiTEs). BiTEs er opbygget af to enkeltkædevariable fragmenter fra antistoffer, hvor V_H kommer fra den variable del af antistoffets tunge kæde, og V_L kommer fra den variable del af antistoffets lette kæde. Den ene del af antistoffet er specifik for overflade-receptor på effektorcellen, her en T-celle (grøn del), hvorimod den anden del er specifik for overfladeantigen på tumorcellen (rød del). BiTEs formår derved at optimere bindingen mellem effektorcelle og tumorcelle og dermed øge sandsynligheden for, at effektorcellen binder til tumorcellen. Samtidig formår BiTEs at aktivere effektorcellen ved binding til denne.

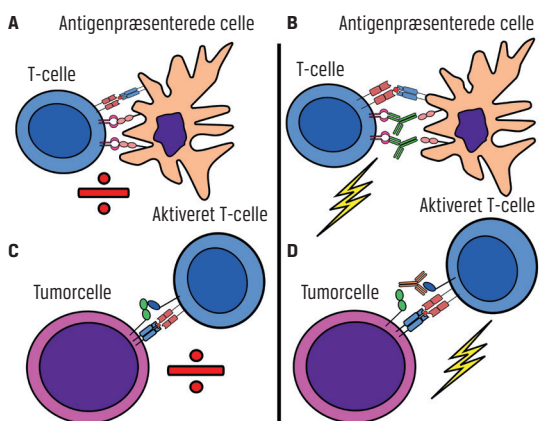


men ingen hos patienter med MCL [15]. Ved CLL har ICPH kun effekt hos patienter, der transformerer fra CLL til DLBCL [16]. ICPH har vist skuffende resultater

 **FIGUR 3**

Virkningsmekanismen for immuncheckpointhæmmere.

A. Immuncheckpoint regulerer immunresponsen i *priming*-fasen, hvor T-cellen aktiveres af den antigenpræsenterende celle (APC), der præsenterer antigen (rød cirkel) på humant leukocytantigen til T-cellen. Imidlertid binder *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4* (CTLA-4) på aktiverede T-celler til B7-membranprotein (CD80/CD86) på APC, hvilket inaktiverer T-cellen. **B.** Immuncheckpoints kan også virke i effektorfasen, hvor den aktiverede tumorspecifikke T-celle udtrykker *programmed death receptor 1* (PD-1) (blå), som binder til sin ligand, PD-1-ligand (PD-L1) (grøn) på tumorcellen, hvilket inaktiverer T-cellen. **C.** Det CTLA-4-blokerende antistof ipilimumab blokerer bindingen mellem T-celle og APC, hvilket forhindrer T-celleinaktivering. **D.** De PD-1-blokerende antistoffer nivolumab og pembrolizumab forhindrer bindingen mellem PD-1 og PD-L1 og forhindrer dermed, at kræftcellen inaktiverer T-cellen.



til behandling af myelomatose, idet nivolumab i et fase I-studie gav stabil sygdom hos 17/27 patienter, men ingen objektive responser [15]. De såkaldte immunmodulerende farmaka (IMiD) som thalidomid, lenalidomid og pomalidomid har imidlertid en stimulerende effekt på T- og NK-celler, og i et fase II-studie gav kombinationen af pembrolizumab, IMiD og lavdosis dexamethason en ORR hos 60% af de i alt 48 inkluderede patienter med R/R-myelomatose [17]. Imidlertid blev

to fase III-studier, hvor pembrolizumab blev kombineret med enten lenalidomid eller pomalidomid og dexamethason, stoppet pga. overdødelighed i pembrolizumabgruppen. Til dato er de eneste ICPHs, som er godkendt af EMA til behandling af hæmatologisk cancer, pembrolizumab og nivolumab, der er godkendt til behandling af R/R-klassisk HL.

Myeloide maligniteter

Indtil videre foreligger resultater af kliniske forsøg med ICPH i myeloide maligniteter kun som abstracts. Ipilimumab, som også er et ICPH (Figur 3), er testet klinisk hos 11 patienter med refraktær højrisiko-MDS; tre af dem opnåede stabil sygdom. Såkaldt hypometylerende behandling (HB) er i dag godkendt til behandling af både AML og MDS og har vist sig at potentiere effekten af ICPH. HB virker ved at regulere udtrykket af visse gener med betydning for den maligne stamcelle. Ydermere øger HB udtrykket af såkaldte tumorassocierede antigener (TAA), som er antigener, der udtrykkes af kræftcellerne, og kan genkendes af immunsystemet [18]. Kombinationen af HB med ICPH giver derfor god mening, især da HB øger udtrykket af immunregulatoriske proteiner, hvis inhibitoriske effekt således bliver blokeret ved behandling med ICPH. Kombinationen af nivolumab med HB hos patienter med behandlingsnaiv MDS medførte respons hos 62% og CR hos 29%. Samme kombination blev testet ved refraktær AML, og 11/53 patienter (21%) fik CR, hvilket var bedre end hos historiske kontroller [19]. I adskillige studier afprøver man p.t. effekten af ICPH ved MPN, men der er endnu ikke afrapporteret data fra nogen studier. Da immunhæmmende behandling netop virker ved at hæmme immunsystemets regulatoriske mekanismer, ses der, som ved behandling af solid cancer, hyppigt bivirkninger i form af autoimmune fænomener [20].

TERAPEUTISK CANCERVACCINATION

Myeloide maligniteter

Terapeutisk cancertvaccination har til formål at inducere et tumorspecifikt adaptivt immunrespons, hvor især et effektivt cellulært immunrespons er vigtigt for at opnå klinisk effekt. T-cellen genkender tumorcellen via udtryk af tumorantigener, og det er denne genkendelse, som forsøges forstærket ved cancertvaccination (Figur 4). T-cellen kan genkende enten TAA eller tumorspecifikke antigener (TSA), som er antigener, der kun udtrykkes af de maligne celler. Især Wilms tumorantigen 1 (WT1), som er et TAA, der er højt udtrykt ved AML, er forsøgt som vaccinationsepitop talrige gange ved AML og MDS. Responsraten har været lav, men visse patienter er blevet kureret med WT1-vaccination [21]. *New York esophageal squamous cell carcinoma 1* og *pathogenesis-related protein 1* (PR1) er andre TAA-epitoper, hvoraf sidstnævnte i et nyligt publiceret stu-

På Nationalt Center for Cancer Immun Terapi, Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital, foregår der adskillige fase I kliniske vaccinationsforsøg med både antiregulatoriske epitoper og epitoper fra tumorassocierede antigener og tumorspecifikke antigener (NCT03042793, NCT03381768, NCT02750995 og NCT03566446).



die, hvor man havde inkluderet patienter med AML, MDS og kronisk myeloid leukæmi, gav objektivt respons hos 12/53 evaluerbare patienter (24%). Desuden opnåede flere patienter med et PR1-specifikt immunrespons, et klinisk respons end patienter, som ikke havde et PR1-specifikt immunrespons (36% vs. 12%) [22]. I et cellulært vaccinationsstudie med patienter med AML i remission blev maligne myeloblaster fusioneret med autologe dendritiske celler og herefter injiceret fire gange subkutant, for at de dendritiske celler skulle præsentere TAA og TSA til effektor T-celler. Efter en medianopfølgningstid på 57 måneder var 71% af patienterne fortsat i remission [23]. Der er endnu ikke blevet gennemført nogen vaccinationsstudier inden for MPN. Den nyligt publicerede beskrivelse af det immunogene potentiale hos calreticulin- og Januskinase 2-drivermutationerne [24, 25], der ses hos samlet set 90% af patienterne med MPN, danner grundlag for at targetere disse to mutationer med peptidvaccination.

Lymfoide maligniteter

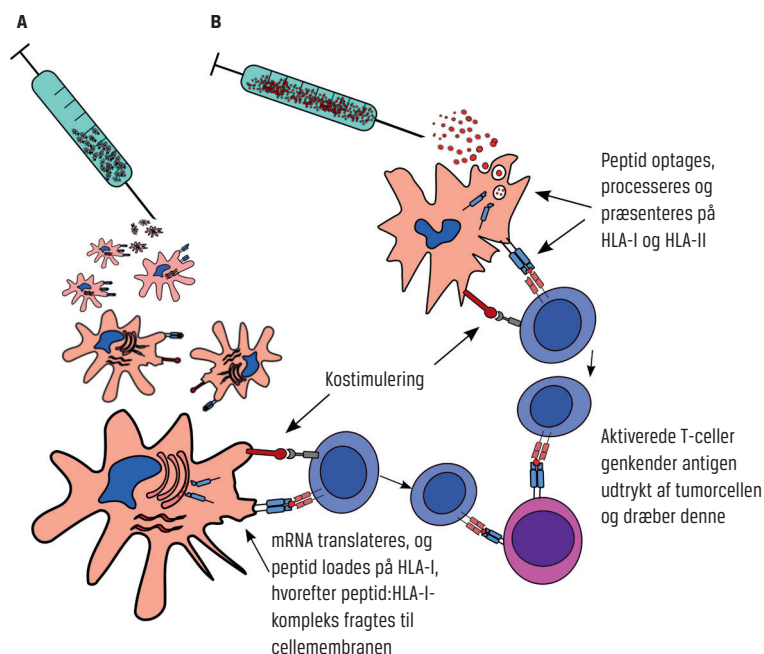
Teknikken med at fusionere tumorceller med dendritiske celler er også blevet anvendt i et vaccinationsstudie vedrørende myelomatose. Effekten af denne behandling var dog svær at vurdere, da studiet var uden kontrolgruppe [26]. Ved FL er effekten af antiidiotype vacciner testet i tre fase III-studier. Der blev ikke fundet nogen statistisk signifikant effekt af vaccination, men man fandt dog, at patienter med et vaccineinduceret immunrespons havde signifikant bedre progressionsfri overlevelse end patienter i kontrolgruppen og patienter, som ikke fik immunrespons efter vaccination [27]. Generelt er terapeutisk cancervaccination særdeles godt tålt og giver meget få bivirkninger [28], men kræver sandsynligvis lavere sygdomsbyrde for at have terapeutisk effekt som monoterapi [29].

FREMTIDIGE PERSPEKTIVER OG KONKLUSION

Cancerimmunoterapi har et stort og endnu uforløst potentiale til behandling af hæmatologisk cancer. Bl.a. mangler man pga. bekymringen for OTOTE at vise de særdeles potente CAR T-cellers værd til behandling af myeloid cancer. En løsning kan være at designe CAR-T-cellerne, så de kun udtrykker T-cellereceptoren kortvarigt, og man derved undgår drab af alle hæmatopoietiske stamceller. Desuden kan kombinationsbehandlinger med ICPH som ryggrad vise sig at være særdeles effektive, især i kombination med terapeutisk cancervaccination. Ydermere er immunsystemet i stand til at dræbe regulatoriske immunceller [30], der ofte infiltrerer tumormikromiljøet og dermed dæmper det tumorspecifikke immunrespons. Immunmedieret drab af disse regulatoriske celler faciliteret af terapeutisk cancervaccination med epitoper fra regulatoriske proteiner kan potentielt dæmpe immunreguleringen i

FIGUR 4

Ved terapeutisk cancervaccination ønsker man at forstærke det tumorspecifikke immunrespons. **A.** Ved cellulær vaccination injiceres autologe antigenpræsenterende celler (APC), der udtrykker tumorantigen. Disse APC kan bringes til at udtrykke tumorantigen vha. et væld af metoder. Her udtrykker APC mRNA (røde bølger), der koder for tumorantigen. Dette mRNA translateres til protein, og dele af dette protein *loads* i det endoplasmatiske reticulum som et mindre peptid ind i humant leukocytantigen (HLA)-I, som går til cellemembranen. Hermed udstilles tumorantigenet af APC til en T-celle, samtidig med at APC giver kostimulatorisk signal til T-cellen og *primer* denne. **B.** Ved peptidvaccination injiceres peptid, som er identisk med de antigener, man vil rejse et immunrespons over for. Peptidet optages af APC, processeres og udstilles på HLA-I og HLA-II. Samtidig giver APC et kostimulatorisk signal til T-cellen. Efter *priming* går T-cellerne til tumorvævet og udfører deres effektorfunktion på tumorcellen.



tumorvævet og dermed øge tumorcelledrab. Vaccination med sådan to regulatoriske epitoper afprøves i kliniske fase I-vaccinationsstudier ved hhv. myelomatose og FL. Hvis vaccinerne tåles og inducerer et antiregulatorisk immunrespons, har de potentiale til at blive anvendt til cancervaccination mod såvel solide som hæmatologiske kræftsygdomme.

KORRESPONDANCE: Morten Orebo Holmström.

E-mail: holmeren1@yahoo.dk

*) Delt førsteforfatterskab

ANTAGET: 6. februar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. marts 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Morten Orebo Holmström[#], Uffe Klausen[#],
Nicolai Grønne Jørgensen, Staffan Holmberg, Jacob Grauslund,
Özcan Met, Inge Marie Svane, Lars Møller Pedersen,
Lene Meldgaard Knudsen, Hans Carl Hasselbalch &
Mads Hald Andersen:

Cancer immune therapy for the treatment of haematological malignancies

Ugeskr Læger 2019;181:Vo6180421

Cancer immune therapy is now used routinely for the treatment of several solid malignancies, albeit just recently having entered the clinic for treatment of haematological malignancies. Several studies demonstrate that cancer immune therapy is a promising treatment modality for the latter. Especially treatment with chimeric antigen receptor T cells for acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma is promising. Other promising treatment modalities are immune check point inhibitors for both lymphoid and myeloid malignancies, as well as therapeutic cancer vaccination targeting tumour antigens.

#) Contributed equally

LITTERATUR

- June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 2018;359:1361-5.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-48.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-44.
- Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017;35:1803-13.
- Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol* 2017;35:3010-20.
- Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood* 2016;127:1117-27.
- Garfall AL, Stadtmauer EA, Hwang W-T et al. Anti-CD19 CAR T cells with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory multiple myeloma. *JCI Insight* 19. apr 2018 (e-pub ahead of print).
- American Society of Clinical Oncology 2018 meeting abstracts. bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter phase I study. http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_211179.html (11. jun 2018).
- Lee DW, Gardner R, Porter DL et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188-95.
- Ritchie DS, Neeson PJ, Khot A et al. Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia. *Mol Ther* 2013;21:2122-9.
- Kantarjian H, Stein A, Gökbuğut N et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47.
- Goebeler M-E, Knop S, Viardot A et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct blinatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2016;34:1104-11.
- Krupka C, Kufer P, Kischel R et al. CD33 target validation and sustained depletion of AML blasts in long-term cultures by the bispecific T-cell-engaging antibody AMG 330. *Blood* 2014;123:356-65.
- Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1428-39.
- Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-704.
- Ding W, LaPlant BR, Call TG et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood* 2017;129:3419-27.
- Badros A, Hyjek E, Ma N et al. Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130:1189-97.
- Srivastava P, Paluch BE, Matsuzaki J et al. Induction of cancer testis antigen expression in circulating acute myeloid leukemia blasts following hypomethylating agent monotherapy. *Oncotarget* 2016;7:12840-56.
- Daver N, Basu S, Garcia-Manero G et al. Phase IB/II study of nivolumab with azacytidine (AZA) in patients (pts) with relapsed AML. *J Clin Oncol* 2017;35:7026.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
- Tsuboi A, Oka Y, Kyo T et al. Long-term WT1 peptide vaccination for patients with acute myeloid leukemia with minimal residual disease. *Leukemia* 2012;26:1410-3.
- Qazilbash MH, Wieder E, Thall PF et al. PR1 peptide vaccine induces specific immunity with clinical responses in myeloid malignancies. *Leukemia* 2017;31:697-704.
- Rosenblatt J, Stone RM, Uhl L et al. Individualized vaccination of AML patients in remission is associated with induction of antileukemia immunity and prolonged remissions. *Sci Transl Med* 2016;8:368ra171.
- Holmström MO, Hjortso MD, Ahmad SM et al. The JAK2V617F mutation is a target for specific T-cells in the JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2017;31:495-8.
- Holmström MO, Martinenaite E, Ahmad SM et al. The calreticulin (CALR) exon 9 mutations are promising targets for cancer immune therapy. *Leukemia* 2018;32:429-37.
- Rosenblatt J, Avivi I, Vasir B et al. Vaccination with dendritic cell/tumor fusions following autologous stem cell transplant induces immunologic and clinical responses in multiple myeloma patients. *Clin Cancer Res* 2013;19:1-9.
- Levy R, Ganjoo KN, Leonard JP et al. Active idiotypic vaccination versus control immunotherapy for follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1797-803.
- Rahma OE, Gammoh E, Simon RM et al. Is the "3+3" dose-escalation phase I clinical trial design suitable for therapeutic cancer vaccine development? *Clin Cancer Res* 2014;20:4758-67.
- Melief CJM, van der Burg SH. Immunotherapy of established (pre)malignant disease by synthetic long peptide vaccines. *Nat Rev Cancer* 2008;8:351-60.
- Andersen MH. Anti-regulatory T cells. *Semin Immunopathol* 2017;39:317-26.