

Cancer Immunotherapy: Cancer Vaccines

Na Kyung Lee¹ and Hong Sung Kim^{2†}

¹Department of Biomedical Laboratory Science, Soonchunhyang University, Asan 31538, Korea

²Department of Biomedical Laboratory Science, Korea Nazarene University, Cheonan 31172, Korea

It has well reported that host immune system is closely related to cancer growth and eradication. Among cancer immunotherapy, cancer vaccine is focused on this review. Cancer vaccine is using host immune system against various tumor antigens to treat cancer. We discuss the classification and characteristics of the preventive vaccine, therapeutic vaccine and combination cancer immunotherapy.

Key Words: Cancer immunotherapy, Cancer vaccines, Combination cancer vaccines

서 론

암과 면역체계 사이의 관련성은 100년 전 William B. Coley가 암환자를 치료하기 위하여 살아있는 미생물을 사용하면서 처음으로 인식하였다. 종양면역치료의 목표는 암과 싸우기 위하여 효과적으로 숙주의 면역체계를 사용하는 것이다. 이를 위해 최근에 면역 관문차단제 치료 (Wolchok et al., 2009), 입양세포 면역치료(June, 2007), 종양 백신(Guo et al., 2013), 항체치료(Nahta and Esteva, 2006) 등 면역체계를 이용하는 많은 방법들이 이용되고 있다. 다양한 종양면역치료 전략들 중에서, 종양백신은 종양 특이항원에 대한 세포성 그리고 체액성 반응을 유도함으로써 암 세포에 대항할 수 있는 면역반응을 유발하는 것을 목표로 하고 있다. 일반적으로 종양백신은 예방적 백신과 치료적 백신으로 나누어져 있다(Palucka et al., 2010). 예방적 종양백신은 암 발생을 막기 위하여 감염성 질병에 대항하는 전통적인 백신과 동일한 작용을 수행한다. 반면에, 치료적 종양백신은 이미 존재하는 암세포에 대항할 수 있도록 면역반응을 자극하고 암세포를 완전히 제거하도록 계획되어

있다. 현재의 종양면역치료의 전략은 종양백신 이외에 한 가지 이상의 치료법을 병용해서 사용하는 병용면역치료 방법이 광범위하게 연구되고 있다(Fig. 1).

I. 예방적 종양백신(preventive vaccine)

일부 바이러스 감염이 암 형성과 관련되어 있다는 것은 잘 알려져 있다. B형 간염 바이러스와 C형 간염 바이러스 감염은 간암을 유발할 수 있고, B형 간염 바이러스에 대항하는 백신접종은 간암을 예방하기 위한 효과적인 방법이다(Bozza et al., 2016). 또한, 사람 유두종 바이러스(HPV)는 자궁경부암을 촉발할 수 있다(zur Hausen, 2009). 자궁경부암 백신으로 알려진 가다실(Gardasil)이 개발되었고 2006년에 FDA에 의해 승인되었다. B형 간염 바이러스와 사람 유두종 바이러스에 대한 백신접종은 암을 유발하는 바이러스 감염을 차단함으로써 암 발생을 막는 전략을 취하고 있다. 이러한 예방적 종양백신은 성공적인 결과를 보여주며 널리 이용되어 왔다.

II. 치료적 종양백신(therapeutic vaccine)

대개의 암은 바이러스 감염과는 관련되어 있지 않다. 많

*Received: September 5, 2017 / Accepted: September 17, 2017

†Corresponding author: Hong Sung Kim. Department of Biomedical Laboratory Science, Korea Nazarene University, 48 Wolbong Ro, Seobuk-Gu, Cheonan-City, Chung Nam 31172, Korea.

Tel: +82-41-570-4165, Fax: +82-41-570-4258, e-mail: hskim@kornu.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

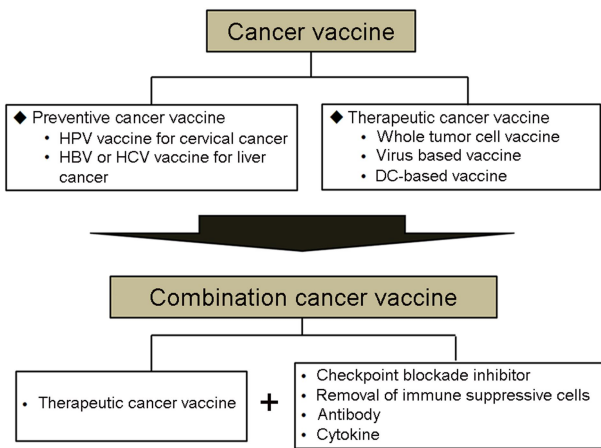


Fig. 1. The classification of cancer vaccine and combination cancer vaccine.

은 연구자들은 바이러스에 기인하지 않는 이미 존재하는 암을 치료하기 위한 효과적인 치료적 종양백신을 개발하기 위해 노력하고 있다. 치료적 종양백신의 개념은 암환자가 종양항원에 반응하는 CD8+ T세포와 CD4+ T 세포를 가질 수 있다는 사실과 암환자의 생존기간 증가와 종양내부의 CD8+ T 세포의 존재, 그리고 IFN- γ 발현이 강한 상관관계를 가지고 있다는 발견을 통해서 시작되었다(Zhang et al., 2003). 하지만, 치료적 종양백신의 개발은 아직도 치료효과에 대한 많은 의문점을 가지고 있다. 이를 극복하기 위하여 면역체계를 촉발하고 활성화하여 종양세포를 효과적으로 파괴하기 위하여 많은 전략들이 개발되고 있다.

전종양세포백신(whole tumor cell vaccines): 이 전략은 종양세포 자체가 이미 상당한 범위의 종양 관련 항원을 가지고 있다는 개념에서 출발하고 있다. 현재에도 자가 전종양세포백신과 동종 전종양세포백신이 임상시험 중에 있다(de Gruijl et al., 2008; Neller et al., 2008). 전종양세포백신의 단점은 특이적 면역반응을 측정하기 어렵다는 점인 반면 장점은 과학자들이 종양세포로부터 특이항원을 분리하지 않아도 된다는 점이다. 이전 연구들의 결과를 보면, 전종양세포백신 단독 처리는 치료효과를 나타내지는 않았지만 유의미한 객관적 임상반응을 보여주는 것을 보고하였다(Keenan and Jaffee, 2012; Melero et al., 2014). 단독 치료의 단점을 보완하고 전종양세포의 면역반응을 극대화 하기 위하여 사이토카인, 케모카인, 공동자극분자를 발

현하도록 유전공학에 의해 생성된 동종 종양세포주가 개발되었고 광범위한 전임상시험과 임상시험에 적용되고 있다(Eager and Nemunaitis, 2005; Srivatsan et al., 2014). 대표적인 유전공학에 의해 생성된 종양세포백신은 GVAX라는 명을 갖고 있고, 이 백신은 GM-CSF 사이토카인을 발현하도록 유전적으로 조작되었으며 방사선으로 조사된 종양세포주이다. GVAX는 흑색종양, 췌장암, 결장직장암을 포함한 많은 종양을 대상으로 임상시험 중에 있다(Nemunaitis, 2005; Zheng et al., 2014; Le et al., 2015; Lipson et al., 2015). 두 가지 종류의 전립선 종양세포로 구성되어 있는 동종 종양세포주인 GVAX는 초기에 희망적인 결과를 보여주었지만, 임상적 효과를 확인할 수 없었기 때문에 임상 3상에서 실패하였다(Copier and Dalgleish, 2010).

항원 특이 백신(antigen specific vaccine): 초기에, 종양항원은 일반적으로 종양 관련 항원과 종양 특이항원으로 분류되었다. 종양 특이항원은 암세포에만 존재하는 것을 말하고 종양 관련 항원은 일부 암세포와 일부 정상세포에도 존재하는 것을 말한다. 현재에는 종양항원의 분류는 항원의 분자구조와 그 기원에 기초를 두고 있다. 종양항원은 돌연변이 된 암유전자와 암억제유전자의 산물, 종양형성 바이러스에 의해 생성된 항원, 태아성 암항원, 변형된 세포표면 당지질과 당단백질, 세포 유형 특이 분화항원으로 분류될 수 있다. 태아성 암항원인 MAGE와 NY-ESO-1이 종양면역치료를 위한 종양항원으로 잘 알려져 있다(Valmori et al., 2007; Atanackovic et al., 2008). 종양항원을 이용한 백신전략은 일반적으로 단순하다; 면역체계를 항원을 전달하고 이러한 항원을 가지고 있는 암세포에 대항하는 면역반응을 일으키는 것이다.

바이러스 기반 백신(virus based vaccine): 최신의 바이러스 기반 백신은 많은 개선이 있어 왔다(Kelly and Russell, 2007; Kim et al., 2009; Bartlett et al., 2013). 바이러스는 면역체계를 종양항원을 전달하기 위한 벡터로서 이용되고 있다. 가장 일반적으로 사용되는 바이러스 형태는 NY-ESO-1 혹은 전립선 특이항원을 포함하는 백신니아 바이러스와 계두바이러스이다(Gnjatic et al., 2000; DiPaola et al., 2015). 인체안으로 주입되었을 때, 바이러스를 구성하는 단백질들은 숙주의 면역체계에 의해 외부항원으로 인식된다. 바이러스 단백질과 종양항원은 수지상세포에 의해 T 세포에 제시되고, 바이러스와 암세포에 대하여 적응성 면역반응을 일으키게 한다. 종양살상 바이러스는 국소종양부위

에서 직접 암세포를 죽이기 위해 이용하기도 하고, 또한 간접적으로 면역반응을 일으켜 암세포를 죽이기도 한다.

가지세포 기반 백신(dendritic cell based vaccine): T 세포는 항원표출세포에 의해 적절하게 처리되고 제시된 항원만을 인식할 수 있다. 인체에서 가장 효율적인 항원 표출세포는 가지세포이다. 가지세포 기반한 백신은 출발 물질로 환자 자신의 가지세포를 이용한다. 일반적으로, 가지세포를 환자의 혈액으로부터 얻고, 그 이후 종양항원과 사이토카인으로 실험실에서 처리한다. 그런 다음 처리된 가지세포는 면역반응을 이끌어 내기 위해 환자에게 다시 투여한다. 프로벤지(Provence)라고 부르는 치료적 가지세포 기반 종양백신이 전립선암 치료를 위해 2010년에 FDA에 의해 승인되었고 임상시험을 수행하였다(Small et al., 2000; Dotan et al., 2010; Kantoff et al., 2010). 몇몇 추가적인 가지세포 기반 백신이 규모가 큰 임상 3상 실험이 진행되고 있다.

III. 병용 종양백신(combination cancer vaccine)

다양한 전략의 종양백신이 시도되었지만 종양백신 단독 치료의 경우 대부분 치료효과가 충분하지 않았다. 그래서 연구자들은 항체, 사이토카인, 관문차단억제제, 면역억제 세포 제거를 포함하는 병용치료를 이용함으로써 종양백신의 개념을 확장하려고 하고 있다. 종양백신을 이용한 임상시험 연구를 통해 많은 억제성 면역반응들이 종양 특이 면역반응을 방해하고 있음을 알게 되었다. 현재까지 거의 20여가지의 단클론항체가 종양치료를 위해 FDA에 의해 승인되었고, 가장 일반적으로 잘 알려진 항체는 B 세포 비호지킨 림프암과 관련된 표면항원인 CD20에 대한 항체인 Rituxan과 유방암과 관련된 사람 표피 성장인자 수용체-2에 대한 항체인 Herceptin이다(Perez et al., 2008; Dotan et al., 2010). 사이토카인은 비특이적 형태로 종양면역을 촉진한다. 종양괴사인자- α (TNF- α)와 인터페론- α (IFN- α)는 세포자멸사를 유도함으로써 암세포와 직접적으로 관여한다(Ferrantini et al., 2007; Cai et al., 2008). 인터루킨-2(IL-2)와 과립구 대식세포 콜로니 자극인자(GM-CSF)는 NK 세포, T 세포, 그리고 가지세포 같은 면역세포를 활성화함으로써 종양면역에 관여한다(Atkins et al., 1999; Hong, 2016). 인터루킨-2의 경우에는 흑색종양과 콩팥암 치료를 위해 FDA에 의해 승인되었다. 관문차단억제제는 T 세포 면역에 관여하는 공동자극분자 중 면역반응을 막는 역할을 하는 분자에 대한 항체를 이용하여 제한함으로써 종양백

신 반응을 강화하거나 유지하는 데에 목적을 가지고 이용되고 있다. 가장 대표적으로 알려진 분자는 CTLA-4이다(Leach et al., 1996; Grosso and Jure-Kunkel, 2013). CTLA-4는 살상 T 세포 표면에 발현되는 분자로서 해당 면역세포를 억제하는 신호를 제공하여 면역반응의 강도가 감소하도록 하는 역할을 수행한다. 이러한 CTLA-4와 결합하기 위한 항체인 ipilimumab이 2011년에 흑색종양 환자의 치료를 위해 가장 첫 번째로 미국 식품의약국에 의해 승인되었다. 또 다른 면역억제 역할을 수행하는 분자로 PD-1이 연구되었고, 이에 대한 항체인 pembrolizumab와 nivolumab이 2014년에 흑색종양과 2015년에 소세포폐암 치료를 위해 미국 식품의약국에 의해 승인되었다(Hamanishi et al., 2016). 많은 연구들은 종양에서 CD8 T 세포가 예후에 중요한 역할을 수행하고 있음을 확인하고 있고, 암환자에서도 종양 특이 CD8 T 세포가 확인되는 등, 종양에 대한 면역체계의 반응이 있다는 결과를 보여주고 있다(Speiser et al., 2005; Kilinc et al., 2009). 그럼에도 불구하고, 종양의 제거나 성장을 억제하지 못하는 이유에 대해 과학자들은 조절 T 세포와 골수유래 억제세포 등의 CD8 T 세포의 능력을 감소하는 면역세포에 관심을 기울이게 되었다(Gabrilovich and Nagaraj, 2009; Chatenoud, 2011; Lee and Kim, 2015). 암에 대한 CD8 T 세포의 면역반응을 증가시키기 위해 이용하는 종양백신에서 효과를 감소하는 면역억제와 관련된 조절 T 세포와 골수유래 억제세포를 제거하거나 기능을 제한하는 전략을 통해서 종양백신 효과를 증가시키고자 하는 분야에 대한 연구도 진행되고 있다.

결 론

종양면역치료는 인체의 면역체계를 이용하여 암을 치료하고자 하는 연구로서 항암제에 대해 저항성을 가지는 암세포에도 작용할 수 있는 장점을 가지고 있으며 환자에게 오랜 기간 지속되는 완화를 제공할 수 있다. 위에서 언급한 종양백신에 다양한 항암면역치료방법을 추가하는 병용치료방법을 확대하여 임상에서 효과적인 조합을 찾아내는 것이 향후 종양면역치료의 과제가 될 것이다. 또한 기존의 화학요법이나 방사선요법과 병행하여 치료할 때 강력한 효과를 낼 수 있을 것이라고 생각된다.

ACKNOWLEDGEMENT

이 논문은 2017년도 나사렛대학교 학술연구비 지원에 의해 연구되었음.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Atanackovic D, Altorki NK, Cao Y, Ritter E, Ferrara CA, Ritter G, Hoffman EW, Okemeyer C, Old LJ, Gnjatic S. Booster vaccination of cancer patients with mage-a3 protein reveals long-term immunological memory or tolerance depending on priming. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. 105: 1650-1655.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, Abrams J, Sznol M, Parkinson D, Hawkins M, Paradise C, Kunkel L, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *Journal of Clinical Oncology*. 1999. 17: 2105-2116.
- Bartlett DL, Liu Z, Sathaiiah M, Ravindranathan R, Guo Z, He Y, Guo ZS. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines. *Molecular Cancer*. 2013. 12: 103.
- Bozza C, Cinausero M, Iacono D, Puglisi F. Hepatitis b and cancer: A practical guide for the oncologist. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016. 98: 137-146.
- Cai W, Kerner ZJ, Hong H, Sun J. Targeted cancer therapy with tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Insights*. 2008: 15-21.
- Chatenoud L. Natural and induced T CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells. *Methods in Molecular Biology*. 2011. 677: 3-13.
- Copier J, Dalglish A. Whole-cell vaccines: A failure or a success waiting to happen? *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. 2010. 12: 14-20.
- De Gruijl TD, van den Eertwegh AJ, Pinedo HM, Scheper RJ. Whole-cell cancer vaccination: From autologous to allogeneic tumor- and dendritic cell-based vaccines. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2008. 57: 1569-1577.
- DiPaola RS, Chen YH, Bublej GJ, Stein MN, Hahn NM, Carducci MA, Lattime EC, Gulley JL, Arlen PM, Butterfield LH, Wilding G. A national multicenter phase 2 study of prostate-specific antigen (PSA) pox virus vaccine with sequential androgen ablation therapy in patients with psa progression: Ecog 9802. *European Urology*. 2015. 68: 365-371.
- Dotan E, Aggarwal C, Smith MR. Impact of rituximab (rituxan) on the treatment of B-cell non-hodgkin's lymphoma. *Physical Therapy*. 2010. 35: 148-157.
- Eager R, Nemunaitis J. GM-CSF gene-transduced tumor vaccines. *Molecular Therapy*. 2005. 12: 18-27.
- Ferrantini M, Capone I, Belardelli F. Interferon-alpha and cancer: mechanisms of action and new perspectives of clinical use. *Biochimie*. 2007. 89: 884-893.
- Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2009. 9: 162-174.
- Gnjatic S, Nagata Y, Jager E, Stockert E, Shankara S, Roberts BL, Mazzara GP, Lee SY, Dunbar PR, Dupont B, Cerundolo V, Ritter G, Chen YT, Knuth A, Old LJ. Strategy for monitoring T cell responses to ny-eso-1 in patients with any HLA class I allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000. 97: 10917-10922.
- Grosso JF, Jure-Kunkel MN. CTLA-4 blockade in tumor models: An overview of preclinical and translational research. *Cancer Immunology*. 2013. 13: 5.
- Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Advances in Cancer Research*. 2013. 119: 421-475.
- Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-1L blockade in cancer treatment: Perspectives and issues. *International Journal of Clinical Oncology*. 2016. 21: 462-473.
- Hong IS. Stimulatory versus suppressive effects of GM-CSF on tumor progression in multiple cancer types. *Experimental & Molecular Medicine*. 2016. 48: e242.
- June CH. Principles of adoptive T cell cancer therapy. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007. 117: 1204-1212.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF, Investigators IS. Sipuleucel-t immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010. 363: 411-422.
- Keenan BP, Jaffee EM. Whole cell vaccines--past progress and future strategies. *Seminars in Oncology*. 2012. 39: 276-286.
- Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. *Molecular Therapy*. 2007. 15: 651-659.
- Kilinc MO, Gu T, Harden JL, Virtuoso LP, Egilmez NK. Central role of tumor-associated CD8+ T effector/memory cells in restoring systemic antitumor immunity. *The Journal of Immunology*. 2009. 182: 4217-4225.
- Kim HS, Kim-Schulze S, Kim DW, Kaufman HL. Host lymphodepletion enhances the therapeutic activity of an oncolytic vaccinia virus expressing 4-1BB ligand. *Cancer Research*. 2009. 69: 8516-8525.

- Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, Greten TF, Crocenzi T, Springett G, Morse M, Zeh H, Cohen D, Fine RL, Onners B, Uram JN, Laheru DA, Lutz ER, Solt S, Murphy AL, Skoble J, Lemmens E, Grous J, Dubensky T Jr., Brockstedt DG, Jaffee EM. Safety and survival with gvax pancreas prime and listeria monocytogenes-expressing mesothelin (crs-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015. 33: 1325-1333.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996. 271: 1734-1736.
- Lee NK, Kim HS. Tumor induces the expansion of Foxp3+CD25^{high} and CD11b+Gr-1+ cell population in the early phase of tumor progression. *Biomedical Science Letters*. 2015. 21:172-180.
- Lipson EJ, Sharfman WH, Chen S, McMiller TL, Pritchard TS, Salas JT, Sartorius-Mergenthaler S, Freed I, Ravi S, Wang H, Lubner B, Sproul JD, Taube JM, Pardoll DM, Topalian SL. Safety and immunologic correlates of melanoma gvax, a gm-csf secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting. *Journal of Translational Medicine*. 2015. 13: 214.
- Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, Thatcher N, Wagstaff J, Zielinski C, Faulkner I, Mellstedt H. Therapeutic vaccines for cancer: An overview of clinical trials. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014. 11: 509-524.
- Nahta R, Esteva FJ. Herceptin: Mechanisms of action and resistance. *Cancer Letters*. 2006. 232: 123-138.
- Neller MA, Lopez JA, Schmidt CW. Antigens for cancer immunotherapy. *Seminars in Immunology*. 2008. 20: 286-295.
- Nemunaitis J. Vaccines in cancer: Gvax, a GM-CSF gene vaccine. *Expert Review of Vaccines*. 2005. 4: 259-274.
- Palucka K, Banchereau J, Mellman I. Designing vaccines based on biology of human dendritic cell subsets. *Immunity*. 2010. 33: 464-478.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, Martino S, Gralow JR, Dakhil SR, Ingle JN, Winer EP, Gelmon KA, Gersh BJ, Jaffe AS, Rodeheffer RJ. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the north central cancer treatment group n9831 adjuvant breast cancer trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. 26: 1231-1238.
- Small EJ, Fratesi P, Reese DM, Strang G, Laus R, Peshwa MV, Valone FH. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *Journal of Clinical Oncology*. 2000. 18: 3894-3903.
- Speiser DE, Lienard D, Rufer N, Rubio-Godoy V, Rimoldi D, Lejeune F, Krieg AM, Cerottini JC, Romero P. Rapid and strong human cd8+ t cell responses to vaccination with peptide, ifa, and cpg oligodeoxynucleotide 7909. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005. 115: 739-746.
- Srivatsan S, Patel JM, Bozeman EN, Imasuen IE, He S, Daniels D, Selvaraj P. Allogeneic tumor cell vaccines: The promise and limitations in clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014. 10: 52-63.
- Valmori D, Souleimanian NE, Tosello V, Bhardwaj N, Adams S, O'Neill D, Pavlick A, Escalon JB, Cruz CM, Angiulli A, Angiulli F, Mears G, Vogel SM, Pan L, Jungbluth AA, Hoffmann EW, Venhaus R, Ritter G, Old LJ, Ayyoub M. Vaccination with ny-eso-1 protein and cpg in montanide induces integrated antibody/Th1 responses and CD8 T cells through cross-priming. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. 104: 8947-8952.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clinical Cancer Research*. 2009. 15: 7412-7420.
- Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, Makrigiannakis A, Gray H, Schlienger K, Liebman MN, Rubin SC, Coukos G. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2003. 348: 203-213.
- Zheng L, Edil BH, Soares KC, El-Shami K, Uram JN, Judkins C, Zhang Z, Onners B, Laheru D, Pardoll D, Jaffee EM, Schlick RD. A safety and feasibility study of an allogeneic colon cancer cell vaccine administered with a granulocyte-macrophage colony stimulating factor-producing bystander cell line in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2014. 21: 3931-3937.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009. 384: 260-265.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2017.23.3.161>

Cite this article as: Lee NK, Kim HS. Cancer Immunotherapy: Cancer Vaccines. *Biomedical Science Letters*. 2017. 23: 161-165.