

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)»

(Санкт-Петербург, Россия)

ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЕ ЛИМФОЦИТЫ – ОТ ТЕОРИИ К РЕАЛЬНОСТИ

Н.М. Волков

TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES – FROM THEORY TO REAL PRACTICE

Н.М. Волков

Кандидат медицинских наук, врач первой квалификационной категории,
начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля
ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)».
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

N.M. Volkov

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments St. Petersburg
Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.

Изучение адоптивной терапии инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (ИОЛ) берет начало еще с 1980-х гг. Хотя отдельные работы показывали весьма высокую эффективность метода как при меланоме, так и при других опухолях, высокая стоимость, сложность и возможность применения только в академических центрах до сих пор не позволяли получить полноценные проспективные данные, достаточные для введения данного вида терапии в клиническую практику. Наконец, в 2022 г. были представлены данные исследования III фазы, доказавшего значимость терапии ИОЛ в лечении меланомы и даже преимущество метода по сравнению со стандартной иммунотерапией. В данной лекции приводится обзор принципов адоптивной терапии с применением ИОЛ и перспектив ее дальнейшего развития.

Ключевые слова: иммунотерапия, адоптивная терапия, Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, меланома, злокачественные опухоли.

Adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) has been studied since 1980s. Although some trials showed very high efficacy in melanoma and other tumors no enough data were available for approval of the method perhaps due to the cost, complexity and reproducibility limited to academic centers. Last year the results of prospective phase III trial comparing TIL therapy to standard immunotherapy for melanoma were reported which proved the efficacy and even superiority of the method. This paper reviews the principles of adoptive TIL therapy and the perspectives for further development.

Key words: immunotherapy, adoptive therapy, T-lymphocyte, tumor-infiltrating lymphocytes, melanoma, malignant tumors.

С развитием представлений о механизмах противоопухолевого иммунитета, а также развитием биотехнологий наблюдается и расширение возможностей терапевтического влияния на иммунную систему с целью достижения контроля над злокачественным процессом. Если более ста лет назад история иммунотерапии опухолей начиналась с неспецифической вакцинации и использования инфекционных агентов с целью

активации иммунного ответа, то в настоящее время в нашем арсенале появилось множество инструментов использования собственных защитных механизмов организма для борьбы с злокачественными новообразованиями, основанных на глубоком понимании физиологии иммунной системы. На сегодняшний день ответственным за противоопухолевый иммунитет считается в первую очередь клеточное звено иммунной системы [1], из чего логически вытекает идея использования собственно самих клеток этой системы с лечебной целью. Клеточные методы иммунотерапии также называют в литературе «адоптивной» терапией (от английского слова *adopt* – усыновлять, принимать, усваивать, заимствовать). Подразумевается, что организм пациента принимает или заимствует какой-либо компонент клеточного звена иммунной системы извне. Для клеточной иммунотерапии используются культивированные *ex vivo* дендритные клетки, натуральные киллеры, Т-лимфоциты.

На сегодняшний день лишь единичные методы адоптивной терапии одобрены к клиническому применению. Так, в США зарегистрирована вакцина «Sipuleucel-T», представляющая собой аутологичные дендритные клетки, нагруженные в качестве антигена простатической кислотой фосфатазой. При мало-симптомном резистентном к кастрации раке предстательной железы применение вакцины в исследовании III фазы позволило увеличить общую выживаемость больных на 4 месяца [3].

Еще один метод клеточной терапии стремительно развился ввиду его высочайшей эффективности при лимфобластных лейкозах и В-клеточных лимфомах. Это адоптивная иммунотерапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором [2]. Метод является принципиально новым в онкологии и называется первым методом генной терапии в противоопухолевом лечении. Суть подхода заключается в генной модификации аутологичных Т-лимфоцитов с целью сообщения им желаемой способности распознавать определенные антигены – внесении химерных рецепторов (ХАР; в зарубежной литературе – CAR, *chimeric antigen receptor*). Эти рецепторы представляют собой генно-инженерные конструкции, состоящие из одноцепочечных переменных цепей антитела, определяющих специфичность распознавания антигена, фрагментов Т-клеточного рецептора и сигнальных доменов ко-стимулирующих рецепторов, которые способствуют экспансии и активации клона Т-лимфоцитов в организме [3]. Особенностью химерных рецепторов является способность распознавать молекулы на поверхности клеток без участия главного комплекса гистосовместимости – в отличие от естественного Т-клеточного рецептора.

Исследованиями терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 – антигену В-клеток,

экспрессируемому клетками лимфом, хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза, уделялось особое внимание с 2013 г., когда журнал *Science* объявил иммунотерапию опухолей прорывом года и в качестве одного из основных достижений, явившихся основанием для этого, назвал именно эти разработки [4]. Наконец, в 2017 г. методика была одобрена к клиническому применению Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA) США. Были зарегистрированы сразу 2 препарата: «Тизадженлеклюсел» (*Tisagenlecleucel*) для лечения острого В-клеточного лимфобластного лейкоза и «Аксикабтаджен сайлолюсел» (*Axicabtagene ciloleucel*) для лечения В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

«Тизадженлеклюсел» был зарегистрирован на основании результатов одорукавного исследования II фазы при рецидивирующем и рефрактерном остром лимфобластном лейкозе у детей и молодых пациентов. При использовании стандартных методов лекарственной терапии в этой ситуации удается достичь ремиссии только в 20–30% случаев [5, 6]. Применение же одной инфузии нового препарата привело к ремиссии в течение 3-х месяцев у 52 (82%) из 63 больных, причем у 75% пациентов отсутствовал рецидив через 6 месяцев от введения препарата [7]. Эти результаты являются несомненным успехом в лечении больных данной патологией, когда эффективность самых агрессивных химиотерапевтических подходов неудовлетворительна.

Другой препарат, «Аксикабтаджен сайлолюсел», также представляющий собой аутологичные Т-лимфоциты, культивированные *in vitro* и трансфицированные генетической конструкцией, кодирующей химерный рецептор к CD19, исследовался при диффузной В-клеточной крупноклеточной, первично-медиастинальной и трансформированной фолликулярной лимфоме у пациентов с резистентностью к стандартным режимам химиотерапии (2/3 пациентов получили не менее 3-х линий терапии). Проведение адоптивной терапии позволило достичь объективного ответа у 82% больных, причем у 54% получен полный регресс. При медиане наблюдения 15,4 мес. у 40% больных сохранялся полный ответ. Острый синдром выброса цитокинов и нейротоксичность 3-й и более степени были отмечены у 13% и 28% пациентов соответственно [8].

Совершенно очевидно, что Т-клетки, модифицированные ХАР – крайне мощный инструмент уничтожения клеток-мишеней, но здесь имеет ключевое значение выбор мишени. CD19 оказался очень удачной мишенью лишь благодаря тому, что существуют способы заместительной терапии, и организм может существовать без CD19-позитивных клеток. Продолжается поиск других «удачных» мишеней для ХАР, но таких прорывов, как с CD19, на сегодняшний день пока не наблюдается.

В 2022 г. значимым событием стала публикация результатов клинического исследования III фазы, изучавшего эффективность терапии аутологичными инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (ИОЛ) при меланоме в сравнении со стандартной терапией ипилимумабом [9]. Этот результат был одним из самых долгожданных в истории иммунотерапии опухолей, так как адоптивная терапия ИОЛ была разработана еще в 1980-е гг. С тех пор появились и прочно вошли в практику ингибиторы иммунных контрольных точек, которые произвели настоящую революцию в онкологии, а вот проспективные данные о применении ИОЛ, позволяющие оценить их потенциальную роль в практической медицине, появились только сейчас.

T-лимфоциты – клетки обладающие способностью при помощи T-клеточного рецептора специфически распознавать антигены, презентируемые на поверхности клеток в комплексе с молекулами МНС. Если не углубляться в подробности, T-лимфоциты подразделяются на CD8+ эффекторные (T-лимфоциты киллеры), рецепторы которых обладают сродством к антигенам, представленным с МНС-I на клетках-мишенях, и CD4+ T-лимфоциты хэлперы (помощники), распознающие антигены, представленные с МНС-II на поверхности антиген-презентирующих клеток. Как явствует из самих названий, первые функционально ответственны за уничтожение патологических клеток и выполняют эту задачу, секретирруя перфорины и гранзимы, нарушающие мембранный аппарат клетки и внутриклеточные структуры. Вторые же осуществляют регуляторную функцию, причем в зависимости от подтипа (Th1, Th2, Treg) могут как активировать клеточный либо гуморальный иммунный ответ, так и выполнять супрессорную функцию.

Еще в 1980-е гг. было открыто, что в опухолях присутствуют T-лимфоциты, способные распознавать злокачественные клетки. Противоопухолевая эффективность культивированных *in vitro* T-лимфоцитов, специфически распознающих опухоль, выделенных как из периферической крови мышей, так и из ткани перевиваемых опухолей, была показана на мышинных моделях [9]. При этом оказалось, что применение T-лимфоцитов с ИЛ-2 позволяло добиться регресса микрометастазов, но было бессильно в борьбе с макрометастазами. Модификация методики с введением цитостатиков перед инфузией клеток с целью лимфодеплеции сделала возможным уничтожение и макрометастазов.

Впервые инфильтрирующие опухоль T-лимфоциты при меланоме применила в 1988 г. группа ученых под руководством S. Rosenberg в хирургическом подразделении Национального противоракового института США. Там же была осуществлена и большая часть последующих исследований в области T-клеточной терапии [10]. Иммунные клетки получали путем ферментативной диссоциации фрагментов опухоли, культивировали *ex vivo* в среде с высокой концент-

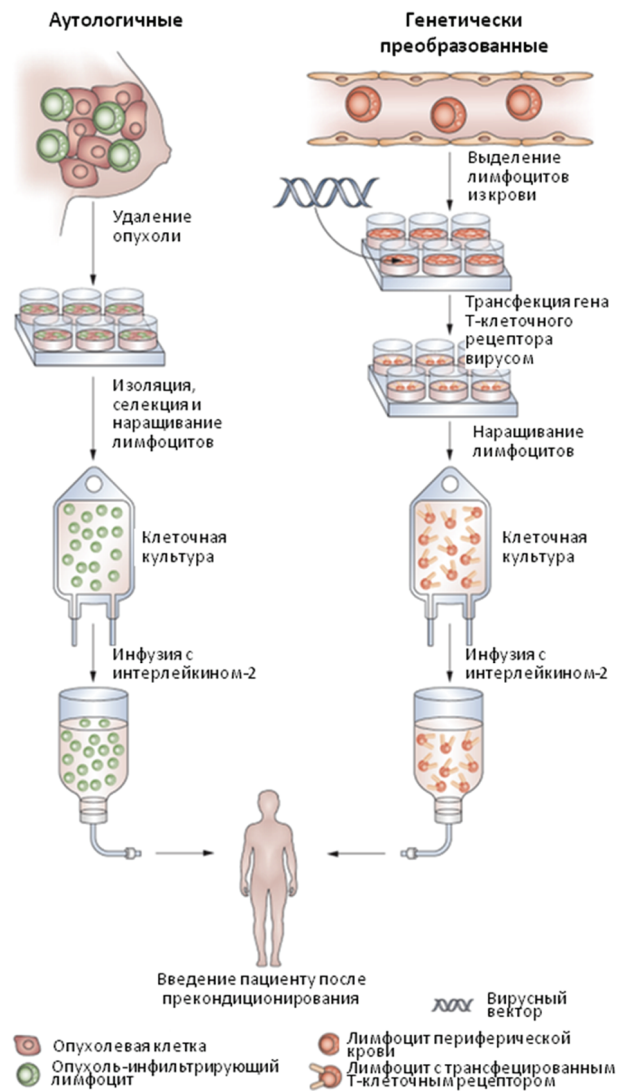


Рис. 1. Схематическое изображение алгоритма приготовления T-лимфоцитов для адоптивной иммунотерапии (из [11])

рацией интерлейкина-2, отбирали T-лимфоциты, непосредственно специфически распознающие опухоль, и наращивали количество активированных эффекторных клеток (Рис. 1). На сегодняшний день, по сообщениям ведущих исследовательских центров, весь процесс приготовления ИОЛ занимает около 4-6-ти недель.

Первые работы проводились без применения лимфодеплеции цитостатиками и, хотя частота объективных ответов составила 55%, длительность этих ответов была небольшой. Уже в 2000-е гг. исследователи стали применять прекондиционирование циклофосфамидом и флюдарбином +/- облучение всего тела, что значительно увеличило эффективность терапии [12]. Смысл прекондиционирования перед введением ИОЛ заключается в том, что цитостатики уничтожают клетки иммуносупрессивного микроокружения опухоли – в частности, T-регуляторные клетки, – и освобождают «место» для возвращаемых в организм T-лимфоцитов,

снижая конкуренцию со стороны резидентных клеток микроокружения за цитокины и метаболиты. Кроме того, в результате глубокой лимфопении в большом количестве секретируются цитокины (такие как ИЛ-7 и ИЛ-15, стимулирующие пролиферацию лимфоцитов), что способствует выживанию введенных клеток и их экспансии.

После недельного режима прекондиционирования проводится инфузия отмытых аутологичных лимфоцитов в количестве не менее нескольких миллиардов клеток и последующая стимуляция введением высоких доз интерлейкина-2, также стимулирующего выживание Т-клеток.

Адоптивная терапия ИОЛ у больных меланомой позволила достичь объективных ответов у 49–72% пациентов [13]. Согласно сообщению исследователей, среди 93 пациентов, пролеченных ими, у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, причем у 19-ти из них эффект продолжался к моменту публикации более 3-х лет.

До недавнего времени описанный метод считался воспроизводимым только при меланоме, по крайней мере при существовавшем в 1990-е гг. уровне биотехнологий. При других злокачественных новообразованиях лишь в отдельных случаях удавалось получить Т-лимфоциты, способные распознавать и уничтожать опухолевые клетки, что, возможно, связано с меньшей иммуногенностью других опухолей [14]. Как показали более современные работы, получение эффективных ИОЛ для лечения иных опухолей, а не только меланомы, все-таки возможно.

Так, применение ИОЛ при резистентности к ниволумабу позволило добиться уменьшения размеров опухолевых очагов в той или иной степени у большинства и объективных ответов у 3 из 13 больных немелкоклеточным раком легкого, в том числе у пациентки с драйверной мутацией EGFR, наличие которой известно как предиктор малой чувствительности к иммунотерапии [15].

Подобный опыт накапливается и при других локализациях. Например, опубликованы данные метаанализа исследований адоптивной терапии при опухолях женской половой сферы, включающий более двухсот пациенток. Среди рассматриваемых методов терапия ИОЛ оказалась наиболее эффективной: частота объективных ответов составила 41,4% [16].

Так или иначе, появилось достаточно много данных, часто весьма многообещающих, о применении адоптивной терапии ИОЛ при широком спектре опухолей. Однако ввиду того, что технология изготовления клеточного продукта, как и само проведение терапии с применением химиотерапии и цитокинотерапии в высоких дозах, высокочувствительны и наукоемки, все эти работы проводятся в немногочисленных академических научных центрах и включают лишь малое число больных. Поэтому результаты проспективного исследования III фазы, опубликованные J. Naanen и

коллегами, увенчавшие восьмилетний труд группы ученых, явились серьезным прорывом в развитии иммунотерапии.

В это исследование было включено 168 больных неоперабельной и метастатической меланомой, большинство из которых (89%) ранее уже получали иммунотерапию анти-PD-1 ингибиторами иммунных контрольных точек [9]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы терапии ИОЛ и терапии ипилимумабом. Терапия ИОЛ проводилась по схеме, описанной выше – с химиотерапией циклофосфамидом и флюдарабином в качестве прекондиционирования и высокими дозами интерлейкина-2 после инфузии клеток. По результатам исследования, терапия ИОЛ имела более чем двукратное превосходство над ипилимумабом в частоте объективных ответов и медиане выживаемости без прогрессирования (ЧОО 49% против 21%; мВВП 7,2 мес. против 3,1 мес., HR 0,50; 95% CI, 0,35 to 0,72; $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости в группе адоптивной терапии составила 25,8 месяцев против 18,9 месяцев в группе ипилимумаба. Токсичность лечения была в основном обусловлена химиотерапией и интерлейкином-2 в высоких дозах.

Таким образом, адоптивная терапия ИОЛ становится значимой опцией в лечении меланомы, доказавшей свою эффективность и даже преимущество перед стандартной иммунотерапией. Результаты названной работы могут послужить толчком к более широкому распространению методики, развитию лабораторной инфраструктуры производства ИОЛ и, без сомнения, смогут активизировать изучение применения метода при широком спектре злокачественных опухолей.

Направления исследований ИОЛ не ограничиваются только расширением спектра нозологий и комбинаторных подходов. Большой интерес представляют разнообразные работы, посвященные изучению специфичности реактивных к опухоли Т-лимфоцитов. Лишь небольшая доля Т-лимфоцитов, извлекаемых из опухолевой ткани и наращиваемых *in vitro*, обладает способностью специфически распознавать опухолевые антигены. При этом стандартная методология выращивания ИОЛ предполагает лишь грубое обогащение продукта реактивными к опухоли клонами. В классическом варианте это достигается отдельным наращиванием лимфоцитов из разных фрагментов опухолевой ткани с последующим отбором материала из тех лунок, в которых отмечается наибольшее выделение интерферона при добавлении аутологичных опухолевых клеток. Таким образом, отбор происходит неспецифично, а спектр антигенов, к которым реактивны Т-клетки, остается неизвестным. Более индивидуализированный отбор реактивных клонов и обогащение ими конечного клеточного продукта ИОЛ способны повысить эффективность лечебного подхода.

Так, С. Hinrichs и соавт. проводили селекцию по реактивности опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов против белков Е6 и Е7 вируса папилломы человека, известного как патогенетический фактор развития рака шейки матки, опухолей головы и шеи. Реактивность Т-клеток к этим белкам наблюдалась в 6-ти из 8-ми случаев. Эффектов у 2 пациентов, которым вводились лимфоциты, не реактивные к Е6/Е7, отмечено не было. В то же время у остальных 6-ти пациентов зафиксировано 2 полных регресса, которые продолжались на момент анализа 18 и 11 месяцев, и 1 частичный регресс [17]. Эти данные, помимо доказательства эффективности методики при раке шейки матки, показывают важную роль вирусных антигенов как мишеней для иммунотерапии опухолей.

В недавно опубликованной работе исследователи изучили нео-антигенный портрет опухолей 26-ти больных меланомой и оценили спектр реактивности ИОЛ к найденным неоантигенам. Оказалось, что разнообразие реактивных клонов и доля их в общей массе ИОЛ значимо коррелирует с эффективностью адоптивной терапии [10]. Отсюда следует, что разработка способа обогащения клеточного продукта клонами Т-лимфоцитов, реактивных к нео-антигенам, способна повысить эту эффективность.

Такой подход использовали Е. Tran и соавт. [18]. В опухоли больной диссеминированной холангиокарциномой путем секвенирования были выявлены 26 опухоль-специфических мутаций. Среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, выделенных из опухоли, при помощи сложнейших молекулярных и культуральных методов были обнаружены CD4+ Т-клетки, распознающие один из мутированных неоантигенов. Введение обогащенных (содержавших 25% клеток, специфичных к неоантигену) аутологичных Т-лимфоцитов пациентке привело к умеренному регрессу и длительной стабилизации опухолевого процесса, а повторное введение обогащенных уже до 95% специфичных клеток при прогрессировании вновь позволило добиться выраженного регресса. Причем ранее пациентка уже получала лечение опухоль-инфильтрирующими Т-лимфоцитами, не подвергнутыми селекции, без существенного эффекта.

Был найден и другой способ преодолеть проблему получения специфичных к опухоли Т-лимфоцитов при помощи внесения Т-клеточных рецепторов, специфичных к определенным опухолевым антигенам, в Т-лимфоциты, полученные из периферической крови пациентов (рис. 1). Для трансфекции использовался ген, кодирующий Т-клеточный рецептор, который можно получить из лимфоцитов пациента или при иммунизации трансгенных мышей, несущих гены человеческих Т-клеточных рецепторов и МНС. Первые же результаты использования этой методики при меланоме с применением Т-клеточных рецепторов к меланоцитарным антигенам MART-1 и gp100 показа-

ли возможность получения объективных эффектов у 20–30% больных [19]. А первый успешный опыт лечения немеланоцитарной опухоли Т-лимфоцитами с привнесенным Т-клеточным рецептором к антигену NY-ESO-1 был обнародован в 2011 г. [20]. У 4-х из 6-ти больных синовиальной саркомой исследователи наблюдали частичный регресс, причем в одном случае эффект длился 18 месяцев. В том же исследовании среди 11-ти больных меланомой отмечено 5 объективных ответов, в том числе 2 полных регресса, длившихся более года. NY-ESO-1 – представитель семейства так называемых раково-тестикулярных антигенов, куда входят также MAGE и др., экспрессируемых в период эмбриогенеза, а в организме взрослого человека в норме присутствующих только на половых клетках. Последние не экспрессируют молекулы МНС (главного комплекса гистосовместимости), необходимые для представления антигенного эпитопа Т-клеточному рецептору, поэтому Т-лимфоциты не способны распознавать антигены на их поверхности. В то же время показано, что большинство опухолей, в том числе эпителиальных, могут экспрессировать опухолевые/тестикулярные антигены [21].

Потенциально трансфекция Т-клеточного рецептора может применяться и для придания специфичности лимфоцитам к неоантигенам, что упростило бы метод обогащения клеточного-продукта реактивными клетками. Такой подход исследовался в работе, где проводили анализ мутаций в гене p53 и выделяли Т-клеточные рецепторы, специфичные к выявленным неоэпитопам [22]. При накоплении данных и формировании библиотек неоэпитоп-специфичных Т-клеточных рецепторов подобная технология также может найти практическое применение.

В настоящее время проводится множество исследований, изучающих эффективность комбинаций клеточной иммунотерапии с другими иммунотерапевтическими средствами – в первую очередь, ингибиторами иммунных контрольных точек, противоопухолевыми вакцинами, синергизм с которыми логически вполне ожидаем. Изучаются и различные манипуляции с самими Т-клетками в процессе наращивания *ex vivo*, направленные на повышение их способности к персистенции в организме пациента и уничтожению опухоли. Так, например, возможно выключение экспрессии PD-1 на лимфоцитах, что должно приводить к активации последних наподобие анти-PD-1 терапии [23].

Применение клеточных методов иммунотерапии опухолей уже показало весьма высокую потенциальную эффективность. Однако технологии эти требуют значительных материальных и интеллектуальных ресурсов и в настоящее время они реализуемы только в крупных научных центрах. Окажется ли возможным их внедрение в повседневную клиническую практику с развитием и автоматизацией биотехнологических процессов, покажет время.

Список литературы

1. Sheu B.C., Hsu S.M., Ho H.N., Lin R.H., Huang S.C. Tumor immunology--when a cancer cell meets the immune cells // J Formos Med Assoc. – 1999. – Т. 98, № 11. – С. 730–5.
2. Heymach J., Krilov L., Alberg A., Baxter N., Chang S.M., Corcoran R., Dale W., DeMichele A., Magid Diefenbach C.S., Dreicer R., Epstein A.S., Gillison M.L., Grabam D.L., Jones J., Ko A.H., Lopez A.M., Maki R.G., Rodriguez-Galindo C., Schilsky R.L., Sznol M., Westin S.N., Burstein H. Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2018. – С. JCO2017770446.
3. Wieczorek A., Uharek L. Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease // Transfus Med Hemother. – 2013. – Т. 40, № 6. – С. 388–402.
4. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. – 2013. – Т. 342, № 6165. – С. 1432–3.
5. Jeha S., Gaynon P.S., Razzouk B.I., Franklin J., Kadota R., Shen V., Luchtman-Jones L., Rytting M., Bomgaars L.R., Rbeingold S., Rucbey K., Albano E., Arcesi R.J., Goldman S., Griffin T., Altman A., Gordon B., Steinberz L., Weitman S., Steinberz P. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia // J Clin Oncol. – 2006. – Т. 24, № 12. – С. 1917–23.
6. von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T. M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rbeingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia // J Clin Oncol. – 2016. – Т. 34, № 36. – С. 4381–4389.
7. Buechner J., Grupp S., Maude S., Boyer M., Bittencourt H., Laetsch T. Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the Interim Analysis. // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. – 2017. – Т. 17. – С. S263–S264.
8. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., Lekakis L.J., Miklos D.B., Jacobson C.A., Braunschweig I., Oluwole O.O., Siddiqi T., Lin Y., Timmerman J.M., Stiff P.J., Friedberg J.W., Flinn I.W., Goy A., Hill B.T., Smith M.R., Deol A., Farooq U., McSweeney P., Munoz J., Avivi I., Castro J.E., Westin J.R., Chavez J.C., Ghobadi A., Komanduri K.V., Levy R., Jacobsen E.D., Witzig T.E., Reagan P., Bot A., Rossi J., Navale L., Jiang Y., Aycocock J., Elias M., Chang D., Wieczorek J., Go W.Y. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma // N Engl J Med. – 2017. – Т. 377, № 26. – С. 2531–2544.
9. Robaan M.W., Borch T.H., van den Berg J.H., Met O., Kessels R., Geukes Foppen M.H., Stoltzenberg Granboj J., Nuijen B., Nijenhuis C., Jedema I., van Zon M., Scheij S., Beijnen J.H., Hansen M., Voermans C., Noringriis I.M., Monberg T.J., Holmstroem R.B., Wever L.D.V., van Dijk M., Grijpink-Ongering L.G., Valkenet L.H.M., Torres Acosta A., Karger M., Borgers J.S.W., Ten Ham R.M.T., Retel V.P., van Harten W.H., Lalezari F., van Tinteren H., van der Veldt A.A.M., Hospers G.A.P., Stevense-den Boer M.A.M., Suijkerbuijk K.P.M., Aarts M.J.B., Piersma D., van den Eertwegh A.J.M., de Groot J.B., Vreugdenhil G., Kapiteijn E., Boers-Sondereren M.J., Fiets W.E., van den Berkmortel F., Ellebaek E., Holmich L.R., van Akkooi A.C.J., van Houdt W.J., Wouters M., van Thienen J.V., Blank C.U., Meerveld-Eggink A., Klobuch S., Wilgenhof S., Schumacher T.N., Donia M., Svane I.M., Haanen J. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. – 2022. – Т. 387, № 23. – С. 2113–2125.
10. Kristensen N.P., Heeke C., Tvingsholm S.A., Borch A., Draghi A., Crowther M.D., Carri I., Munk K.K., Holm J.S., Bjerregaard A.M., Bentzen A.K., Marquard A.M., Szallasi Z., McGranahan N., Andersen R., Nielsen M., Jonsson G.B., Donia M., Svane I.M., Hadrup S.R. Neoantigen-reactive CD8+ T cells affect clinical outcome of adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma // J Clin Invest. – 2022. – Т. 132, № 2.
11. Rosenberg S.A. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. – Т. 8, № 10. – С. 577–85.
12. Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., Robbins P.F., Huang J., Citrin D.E., Leitman S.F., Wunderlich J., Restifo N.P., Thomasian A., Downey S.G., Smith F.O., Klapper J., Morton K., Laurencot C., White D.E., Rosenberg S.A. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens // J Clin Oncol. – 2008. – Т. 26, № 32. – С. 5233–9.
13. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // Clin Cancer Res. – 2011. – Т. 17, № 13. – С. 4550–7.
14. Yannelli J.R., Hyatt C., McConnell S., Hines K., Jacknin L., Parker L., Sanders M., Rosenberg S.A. Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience // Int J Cancer. – 1996. – Т. 65, № 4. – С. 413–21.
15. Creelan B.C., Wang C., Teer J.K., Toloza E.M., Yao J., Kim S., Landin A.M., Mullinax J.E., Saller J.J., Saltos A.N., Noyes D.R., Montoya L.B., Curry W., Pilon-Thomas S.A., Chiappori A.A., Tamvetyanon T., Kaye F.J., Thompson Z.J., Yoder S.J., Fang B., Koomen J.M., Sarnaik A.A., Chen D.T., Conejo-Garcia J.R., Haura E.B., Antonia S.J. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial // Nat Med. – 2021. – Т. 27, № 8. – С. 1410–1418.
16. Son J., George G.C., Nardo M., Krause K.J., Jazaeri A.A., Biter A.B., Hong D.S. Adoptive cell therapy in gynecologic cancers: A systematic review and meta-analysis // Gynecol Oncol. – 2022. – Т. 165, № 3. – С. 664–670.

17. *Hinrichs C.S.S., Draper L., Somerville R., Wunderlich J.* HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer // *J Clin Oncol.* – 2014. – T. 32. – P. 5s (suppl; abstr. LBA3008).
18. *Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Somerville R.P., Hogan K., Hinrichs C.S., Parkhurst M.R., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer // *Science.* – 2014. – T. 344, № 6184. – С. 641–5.
19. *Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathán D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen // *Blood.* – 2009. – T. 114, № 3. – С. 535–46.
20. *Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nabvi A.V., Helman L.J., Mackall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A.* Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 // *J Clin Oncol.* – 2011. – T. 29, № 7. – С. 917–24.
21. *Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy // *Immunol Rev.* – 2002. – T. 188. – С. 22–32.
22. *Kim S.P., Vale N.R., Zacharakis N., Krishna S., Yu Z., Gasmi B., Gartner J.J., Sindiri S., Malekzadeh P., Deniger D.C., Lowery F.J., Parkhurst M.R., Ngo L.T., Ray S., Li Y.F., Hill V., Florentin M., Masi R.V., Paria B.C., Levin N., Bera A., Hedges E.A., Choi A., Chatani P.D., Parikh A.Y., Levi S., Seitter S., Lu Y.C., Zheng Z., Prickett T.D., Jia L., Hernandez J.M., Hoang C.D., Robbins P.F., Goff S.L., Sherry R.M., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Adoptive Cellular Therapy with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes and T-cell Receptor-Engineered T Cells Targeting Common p53 Neoantigens in Human Solid Tumors // *Cancer Immunol Res.* – 2022. – T. 10, № 8. – С. 932–946.
23. *Chamberlain C.A., Bennett E.P., Kverneland A.H., Svane I.M., Donia M., Met O.* Highly efficient PD-1-targeted CRISPR-Cas9 for tumor-infiltrating lymphocyte-based adoptive T cell therapy // *Mol Ther Oncolytics.* – 2022. – T. 24. – С. 417–428.

References

1. *Sheu B.C., Hsu S.M., Ho H.N., Lin R.H., Huang S.C.* Tumor immunology – when a cancer cell meets the immune cells. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi.* 1999; 98(11): 730-5.
2. *Heymach J., Krilov L., Alberg A., Baxter N., Chang S.M., Corcoran R., et al.* Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;JCO2017770446.
3. *Wieczorek A., Ubarek L.* Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie.* 2013; 40(6): 388-402. Doi: 10.1159/000357163.
4. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science.* 2013; 342(6165): 1432-3. Doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
5. *Jeba S., Gaynon P.S., Razzouk B.I., Franklin J., Kadota R., Shen V., et al.* Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006; 24(12): 1917-23. Doi: 10.1200/JCO.2005.03.8554.
6. *von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., et al.* Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016; 34(36): 4381-9. Doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
7. *Buechner J., Grupp S., Maude S., Boyer M., Bittencourt H., Laetsch T.* Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the Interim Analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2017; 17: S263-S4.
8. *Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., Lekakis L.J., Miklos D.B., Jacobson C.A., et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine.* 2017; 377(26): 2531-44. Doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
9. *Robaan M.W., Borch T.H., van den Berg J.H., Met O., Kessels R., Geukes Foppen M.H., et al.* Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine.* 2022; 387(23): 2113-25. Doi: 10.1056/NEJMoa2210233.
10. *Kristensen N.P., Heeke C., Tvingsholm S.A., Borch A., Draghi A., Crowther M.D., et al.* Neoantigen-reactive CD8+ T cells affect clinical outcome of adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma. *The Journal of clinical investigation.* 2022; 132(2). Doi: 10.1172/JCI150535.
11. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know. *Nature reviews Clinical oncology.* 2011; 8(10): 577-85. Doi: 10.1038/nrclinonc.2011.116.
12. *Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol.* 2008; 26(32): 5233-9. Doi: 10.1200/JCO.2008.16.5449.

13. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011; 17(13): 4550-7. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
14. Yarnelli J.R., Hyatt C., McConnell S., Hines K., Jacknin L., Parker L., et al. Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience. *International journal of cancer*. 1996; 65(4): 413-21. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960208)65:4.
15. Creelan B.C., Wang C., Teer J.K., Toloza E.M., Yao J., Kim S., et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nature medicine*. 2021; 27(8): 1410-8. Doi: 10.1038/s41591-021-01462-y.
16. Son J., George G.C., Nardo M., Krause K.J., Jazaeri A.A., Biter A.B., et al. Adoptive cell therapy in gynecologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2022; 165(3): 664-70. Doi: 10.1016/j.ygyno.2022.03.013.
17. Hinrichs C. S.S., Draper L., Somerville R., Wunderlich J. HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32:5s (suppl; abstr. LBA3008).
18. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E., et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science*. 2014; 344(6184): 641-5. Doi: 10.1126/science.1251102.
19. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009; 114(3): 535-46. Doi: 10.1182/blood-2009-03-211714.
20. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011; 29(7): 917-24. Doi: 10.1200/JCO.2010.32.2537.
21. Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. *Immunological reviews*. 2002; 188: 22-32.
22. Kim S.P., Vale N.R., Zacharakis N., Krishna S., Yu Z., Gasmi B., et al. Adoptive Cellular Therapy with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes and T-cell Receptor-Engineered T Cells Targeting Common p53 Neoantigens in Human Solid Tumors. *Cancer immunology research*. 2022; 10(8): 932-46. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0040.
23. Chamberlain C.A., Bennett E.P., Kverneland A.H., Svane I.M., Donia M., Met O. Highly efficient PD-1-targeted CRISPR-Cas9 for tumor-infiltrating lymphocyte-based adoptive T cell therapy. *Molecular therapy oncolytics*. 2022; 24: 417-28. Doi: 10.1016/j.omto.2022.01.004.