

Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический),
Санкт-Петербург

ИСТОРИЯ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА

В.М. Моисеенко, Н.М. Волков

A HISTORY OF CANCER IMMUNOTHERAPY

В.М. Моисеенко

Доктор медицинских наук,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А

Н.М. Волков

Кандидат медицинских наук,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А

V.M. Moiseyenko

Doctor of Medicine,
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center
of specialized types of medical care (oncological).
68a, Lit. A, Leningradskaya street, vill. Pesochnyy, St. Petersburg, 197758

N.M. Volkov

Candidate of Medicine,
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center
of specialized types of medical care (oncological).
68a, Lit. A, Leningradskaya street, vill. Pesochnyy, St. Petersburg, 197758

В данной лекции освещены основные события в эволюции знаний о противоопухолевом иммунитете и иммунотерапии опухолей в исторической перспективе. Обозревается период истории от работ основоположника иммунотерапии злокачественных новообразований Вильяма Коли до настоящего времени. Рассмотрению подвергнуты основные вехи в разработке противоопухолевых вакцин, открытии и изучении цитокинов, адоптивной терапии, антител и ингибиторов иммунных контрольных точек.

Ключевые слова: противоопухолевый иммунитет, иммунотерапия опухолей, история, вакцины, цитокины, антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек.

In this lecture the major steps in the development of the knowledge on anticancer immunity and cancer immunotherapy are reviewed. The timeline covers the period starting from pioneering work made by William Coley up to present moment. The development of vaccines, cytokine therapy, adoptive therapy, clinical applications of antibodies and immune check-point inhibitors for cancer therapy are discussed.

Keywords: anticancer immunity, cancer immunotherapy, history, vaccines, cytokines, adoptive therapy, antibody, immune check-point inhibitor.

«Иммунотерапия опухолей в своем развитии за половину столетия прошла путь от эмпирических до глубоко биологически и молекулярно обоснованных подходов».

За последние несколько лет наблюдается в некотором роде переворот в лекарственном лечении злокачественных новообразований. Помимо гормонотерапии, химиотерапии и таргетной терапии в лечении опухолей, очевидно, одна из ключевых ролей будет отведена иммунотерапии.

В 2013 году в итоговом номере журнала «Science» достижения в области иммунотерапии опухолей были названы прорывом года. Поводом для этого стали результаты длительного наблюдения больных меланомой после терапии ингибитором CTLA-4 ипилимумабом, результаты ранних фаз исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 при меланоме, раке легкого и раке почки, а также работ по адоптивной иммунотерапии с применением аутологичных Т-лимфоцитов с химерным рецептором к CD19 (антигену В-клеток) при хроническом лимфолейкозе и остром лимфобластном лейкозе [1]. Эти успехи ознаменовали начало новой эпохи в противоопухолевой терапии после многих десятилетий научных изысканий в области иммунологии и иммунотерапии злокачественных новообразований, отчасти успешных, но в целом до настоящего времени не позволявших определить иммунотерапию как, по крайней мере, равнозначный другим лекарственным подходам вид лечения онкологических заболеваний.

Вероятно, иммунотерапия в своем развитии прошла самый длительный путь по сравнению с другими видами противоопухолевого лечения от момента зарождения до признания существенной клинической значимости.

История иммунотерапии опухолей началась с работ американского хирурга Вильяма Коли в конце XX века. В 1891 году, основываясь на описанных в литературе случаях регресса злокачественных опу-

холей на фоне острых инфекционных заболеваний, в первую очередь эризепелоида, он ввел возбудителя этой болезни, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, нескольким пациентам с неоперабельными опухолями, что привело к уменьшению новообразований [2]. В продолжение своих исследований Вильям Коли использовал различные способы приготовления бактериальных культур и их продуктов и применил этот метод в лечении около тысячи больных. Причем, приблизительно в 10% случаев ученый наблюдал выраженный регресс опухолей, а иногда длительность этих регрессов (15–20 лет у 13 пациентов) позволяла думать об излечении больных [3]. Работы Коли подвергались активной критике с точки зрения методологии, многие считали его шарлатаном. После смерти исследователя, ввиду появления новых перспективных методов противоопухолевого лечения, лучевой терапии и химиотерапии, отсутствия на тот момент теоретического обоснования механизма действия «токсинов Коли», его метод был вытеснен из клинической практики. Тем не менее, Вильям Коли стал «отцом противоопухолевой иммунотерапии», а его идеи получили свое развитие в дальнейшем. Интересно, что даже в настоящее время существуют клиники, предлагающие лечение «токсином Коли» для больных злокачественными опухолями.

Практическое применение в онкологии нашли попытки применения другого микроорганизма – бациллы Кальметта-Геррена (BCG), разработанной в качестве вакцины против туберкулеза. BCG приготовлена из штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной палочки, которая практически утратила вирулентность для человека. Еще в 1929 г. R. Pearl по данным вскрытий отметил низкую частоту рака у пациентов, умерших от туберкулеза [4]. Позже было показано, что мыши, инфицированные BCG, резистентны к трансплантируемым опухолям [5], а в месте введения BCG у мышей подавляется рост опухоли [6]. Возможность достижения регресса меланомы при

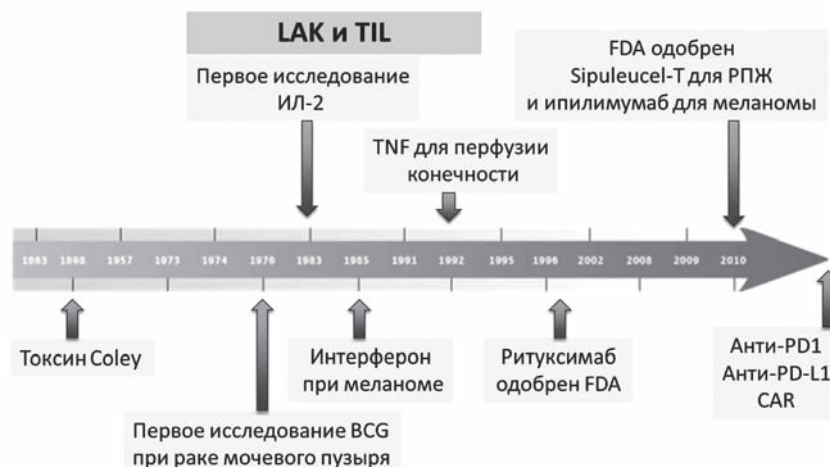


Рис. 1. Основные этапы изучения противоопухолевой иммунотерапии

внутриопухолевом введении BCG была показана и у людей [7]. Однако свое применение вакцина нашла при другой онкопатологии. В 1976 году Morales A.И и соавт. представили опыт внутривезикулярного введения BCG при поверхностном раке мочевого пузыря [8]. В последующем в 1990 г. использование данной методики было одобрено FDA (Food and Drug Administration, США) и практикуется онкоурологами по сей день.

Механизмы биотерапии, основанной на введении инфекционных агентов и их продуктов до сих пор полностью не изучены, однако, показана роль воздействия микроорганизмов как на сами опухолевые клетки (цитолитический эффект, потенцирование презентации антигенов, выделения провоспалительных цитокинов), так и на клетки иммунной системы в микроокружении, конвертируя последнее из состояния иммуносупрессии в состояние активации [9].

В продолжение развития идеи на сегодняшний день изучается применение онколитических вирусов, которые при введении в опухолевый узел способны потенцировать регресс не только подвергнутого инъекции, но и остальных очагов опухоли [10]. Причем, этот эффект не зависит от непосредственной цитолитической активности вируса, что доказывает именно иммуномодулирующее действие инфекционного агента [11].

Применение инфекций в качестве иммунотерапии представляется все еще не исчерпавшей себя областью для изучения. Помимо терапии нерезектабельных опухолей, можно предположить значимость этого подхода как адьювантной терапии, чему существуют множество предпосылок в литературе. Так, например, J. Ruckdeschel и соавт. еще в 1972 году, проанализировав истории больных раком легкого, перенесших хирургическое лечение, обнаружили, что 5-летняя выживаемость пациентов, у которых послеоперационный период осложнился развитием эпиемы, оказалась более чем вдвое выше, чем у остальных (50% против 18%) [12].

После работ Вильяма Коли дальнейшее развитие иммунотерапии стало возможным с эволюцией представлений о физиологии иммунитета. Основы нашего современного понимания функционирования иммунной системы закладывались еще с начала XX столетия, когда нобелевский лауреат Пауль Эрлих постулировал, что иммунная система способна распознавать специфически различные субстраты в организме, более того, он же предположил и возможность влияния иммунной системы на опухолевый процесс, предполагая способность антител распознавать определенные мишени в опухоли. Помимо этого работы Эмиля фон Беринга, также нобелевского лауреата, разработавшего противодифтерийный антитоксин и вакцину, сформировали представления о сывороточном иммунитете и возможности воздействия на него [13].

В 1957 году Sir Macfarlane Burnet сформулировал теорию иммунного надзора, которая предполагала,

что в связи с накоплением мутаций в соматических клетках, которое в конечном итоге может привести к развитию опухоли, должен существовать механизм распознавания и уничтожения этих мутировавших клеток. Причем по мнению автора теории именно иммунная система является основой этого механизма [14]. Однако из теории следует, что если иммунная система способна распознать и уничтожить опухоль прежде, чем ее можно клинически обнаружить существующими методами, то отсутствие иммунитета должно быть связано с повышением частоты развития опухолей. И, как это ни удивительно, первые эксперименты на «голых» бестимусных мышках, в организме которых не происходит формирование зрелых Т-лимфоцитов, показали отсутствие различий в частоте опухолей по сравнению с иммунокомпетентными животными [15]. Интерес к теории иммунного надзора тогда несколько ослаб. Однако, как выяснилось позже, отрицательный результат эксперимента был связан не с ложностью теории, а с неадекватностью выбранной модели: у бестимусных мышечей большинство звеньев иммунной системы интактны [16]. В последующем в подтверждение теории М. Burnet высокая частота развития опухолей была показана в экспериментах у мышечей, модифицированных путем удаления функционального гена рецептора интерферона и гена RAG2, ответственного за формирование антигенного рецептора лимфоцитов [17, 18].

До 60-х годов прошлого века подавляющее большинство исследований в иммунологии касались только гуморального иммунитета. Хотя еще в 1942 году было показано, что реакции гиперчувствительности замедленного типа могут передаваться от одного лабораторного животного другому путем переноса клеток крови, что показало значимость клеточного звена иммунной системы [19]. Годом позже обнаружено, что животные, иммунизированные клетками опухоли, возникшей у инбредных сородичей, отторгают опухоль при повторном введении [20]. В 60-е годы множество работ подтвердили значимость клеточного звена иммунной системы как в отторжении трансплантата, так и в защите от перевиваемых опухолей у животных [21]. Однако до выявления в 1976 году интерлейкина-2, фактора роста Т-лимфоцитов, манипуляции с лимфоцитами в лаборатории были невозможны. С появлением рекомбинантного интерлейкина-2 в 80-е годы двадцатого века начались активные исследования клеточного иммунитета *ex vivo* [21].

С формированием представления о компонентах и функциях иммунной системы развивались и различные подходы к использованию ее ресурсов для терапии опухолей. Как методы активной иммунотерапии изучались вакцины, иммуноцитокнины и, в последние 2 декады, ингибиторы иммунных контрольных точек, в качестве пассивной иммунотерапии – использование антител и эффекторных клеток иммунной системы (адоптивная терапия).

Вакцины

Итак, поскольку возможность воздействия иммунитета на опухоли была научно доказана, это закономерно повело за собой попытки активировать специфический иммунный ответ при помощи вакцин. В 70-е годы начались исследования вакцинации с использованием аутологичных или аллогенных опухолевых клеток и их лизатов, которые несут в себе весь набор потенциально иммуногенных «антигенов отторжения опухоли». После того как в 1991 году был выявлен первый ген, кодирующий опухоль-ассоциированный антиген, распознаваемый Т-лимфоцитами [22], в течение последующих десятилетий обнаружены и охарактеризованы сотни опухоль-ассоциированных антигенов и антигенных эпитопов [23], что привело кавинообразному росту числа исследований вакцинотерапии опухолей. Для иммунизации использовались антигенные пептиды, рекомбинантные вирусы, несущие гены иммуногенных молекул, дендритные клетки, нагруженные антигенами и активированные *ex vivo*, белки теплового шока [24]. Однако, результаты активной иммунизации в целом оказались неудовлетворительными. Суммарная частота объективных ответов на фоне различных вариантов вакцинотерапии согласно данным анализа S. Rosenberg и соавторов от 2004 года составила всего 3,3% (Таб. 1).

Единственная на сегодняшний день вакцина, одобренная FDA, представляет собой аутологичные дендритные клетки, нагруженные простатической кислотой фосфатазой (Sipuleucel-T). При резистентном к кастрации раке предстательной железы применение вакцины позволило увеличить общую выживаемость больных на 4 месяца, но объективных эффектов и преимуществ во времени до прогрессирования при этом показано не было [25].

Эти данные, конечно же, не стали основанием для потери интереса к противоопухолевой вакцинотерапии, и в настоящее время продолжается поиск возможностей применения вакцин в комбинациях с другими иммунологическими и неиммунологическими методами.

Цитокины

Другое направление в иммунотерапии злокачественных новообразований основано на применении иммуоцитокинов, биологически активных белков, участвующих в регуляции иммунных реакций.

В 1957 г. А. Isaacs и J. Lindenmann описали феномен вирусной интерференции, определяемый белковым фактором, который они назвали интерфероном [26].

При дальнейшем изучении оказалось, что интерферон обладает очень широким спектром биологических свойств:

- антипролиферативный эффект;
- дифференцирующий эффект на опухолевые клетки;
- пролонгирование всех фаз клеточного цикла (в 2–3 раза);
- модуляция экспрессии онкогенов (c-myc, ras, c-fos);
- прямой цитотоксический эффект (?);
- усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости;
- усиление экспрессии опухолеассоциированных антигенов;
- усиление экспрессии молекул межклеточной адгезии в опухоли;
- усиление цитотоксичности естественных киллеров и макрофагов;
- усиление антителозависимой цитотоксичности;
- ингибирование ангиогенеза в опухоли.

Таблица 1.

Обзор результатов клинических исследований вакцинотерапии у пациентов с диссеминированными опухолями (адаптировано из [24])

| Основа вакцины | Число исследований | Число пациентов | Число объективных ответов | % |
|---|--------------------|-----------------|---------------------------|------------|
| Пептиды | 11 | 175 | 7 | 4.0 |
| Рох-вирусы | 7 | 200 | 0 | 0 |
| Опухолевые клетки | 5 | 142 | 6 | 4.2 |
| Дендритные клетки | 10 | 198 | 14 | 7.1 |
| Белки теплового шока | 2 | 44 | 2 | 4.5 |
| Всего | 33 | 765 | 29 | 4.0 |
| <i>В хирургическом подразделении национального противоракового института (США):</i> | | | | |
| Пептиды | 15 | 366 | 9 | 2.9 |
| Вирусы или ДНК | 8 | 160 | 3 | 1.9 |
| Дендритные клетки | 2 | 15 | 2 | 13.3 |
| Всего | 25 | 541 | 14 | 2.6 |
| Итого: | 58 | 1306 | 43 | 3.3 |

В 60–70-е годы I. Gresser с коллегами показали противоопухолевую активность интерферона на моделях различных опухолей у мышей [27]. Однако, широкое изучение цитокина и его применение в клинике началось только в 80-е годы, когда был получен рекомбинантный белок и появилась возможность вырабатывать его в больших количествах. Интерферон проявлял активность в отношении широкого спектра злокачественных новообразований. Впервые интерферон-альфа был зарегистрирован FDA для адьювантного лечения меланомы IIB-III ст. в 1995 г. На сегодняшний день Препарат используется в лечении меланомы, рака почки, саркомы Капоши и нейроэндокринных опухолей.

В 1976 г. D. Morgan, F. Ruscetti и R. Gallo обнаружили феномен стимуляции роста Т-лимфоцитов под действием среды, полученной из клеточной культуры лимфоцитов, стимулированных фитогеммагглютинином [28]. Как оказалось, этот эффект обусловлен наличием в среде белкового фактора, выделяемого лимфоцитами, позже получившего название интерлейкин-2.

Биологические эффекты интерлейкина-2, обуславливающие его противоопухолевую активность связаны с потенцированием цитолитической активности антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток. После того, как был получен рекомбинантный интерлейкин-2, в 1985 году впервые показана возможность, воздействуя на иммунную систему при помощи этого цитокина, добиться регресса опухолей у человека [29]. Причем в дальнейшем при применении препарата объективные эффекты наблюдались у 17% (в т.ч. 7% полных регрессов) больных меланомой и у 20% (в т.ч. 7% полных регрессов) больных раком почки [30]. В 1992 году применение интерлейкина-2 в высоких дозах одобрено к применению при раке почки, а в 1998 году – при меланоме. И до сегодняшнего дня этот метод оставался одним из самых эффективных, т.к. у 5–10% больных полный регресс сохраняется в течение 20 лет наблюдения, что позволяет говорить о возможном излечении [31]. Однако широкое применение высоких доз интерлейкина-2 ограничивается выраженной токсичностью этого лечения.

Изучение противоопухолевого действия бактериальной еще в 40–50 гг. показали, что бактериальный экстракт, вызывающий регресс опухолей, является липополисахаридом, компонентом стенки грамотригативных бактерий. В основе механизма регресса опухоли лежит геморрагический некроз. В 1970-е годы исследовательской группой L. Old было показано, что липополисахариды не прямо, а опосредованно вызывают регресс опухоли за счет индукции выделения некоего фактора макрофагами. Ученые в последующем выделили субстрат, ответственный за этот эффект, который назвали фактором некроза опухоли (ФНО) [32]. ФНО, как выяснилось позже

– большая группа цитокинов, связанных с патогенезом ревматических и воспалительных заболеваний, участвующий в развитии септического шока и кахексии. Противоопухолевая активность ФНО изучалась достаточно широко. Однако выяснилось, что при системном применении рекомбинантный ФНО высокотоксичен. Значительный потенциал применения препарата на сегодняшний день связан с регионарной перфузией пораженных органов при меланоме или саркомах конечностей, опухолевом поражении печени. Оказалось, что при перфузии ФНО- α наиболее эффективен при больших опухолях с хорошо развитой сосудистой сетью, некроз наблюдается там, где происходит активный ангиогенез. Эффект ФНО, в первую очередь, связан с разрушением микрососудистой сети в опухоли. В тоже время сами опухолевые клетки резистентны к ФНО- α , поэтому препарат малоэффективен без комбинации с цитостатиками, зато обладает выраженным синергизмом с мелфаланом и доксорубицином за счет 4-6-кратного улучшения проникновения цитостатика в опухоль. При перфузиях конечностей при меланоме или саркомах ФНО в комбинации с мелфаланом полный регресс наблюдался в 75–90% случаев [33].

Антитела

Антитела являются основой гуморального иммунитета и исторически первым открытым наукой эффектором иммунной системы. Неоспоримым достижением, открывшим широкие возможности для применения антител в диагностических и терапевтических целях стало изобретение С. Milstein и Г. Kohler гибридной технологии. Ученые в 1975 году разработали метод, основанный на слиянии клеток миеломы с клоном В-лимфоцитов, который позволял получить клеточную культуру, секретирующую моноклональные антитела в больших количествах [34]. За это открытие в 1984 г. исследователи были удостоены нобелевской премии.

Идея использования антител в терапии опухолей в первую очередь основывалась на специфическом распознавании и угнетении активности мишени, например HER2/neu, EGFR, CD-20, то есть механизме, не связанном с активацией иммунной системы. Однако, как стало известно, на самом деле в реализации эффекта могут принимать участие и иммунные эффекторские механизмы, такие как активация системы комплемента и антитело-зависимая цитотоксичность, основанная на уничтожении мишени, «помеченной» антителами, клетками иммунной системы, обладающими рецепторами к Fc фрагменту антитела (натуральными киллерами, макрофагами) [35].

С 90-х годов прошлого столетия антитела прочно вошли в клиническую практику противоопухолевой терапии, став началом так называемой «таргетной» терапии. На сегодняшний день использование анти-

тел продолжает совершенствоваться, они используются не только как самостоятельные препараты, но и как вектор для специфической целенаправленной доставки токсических молекул или радионуклидов в опухоль.

Адоптивная иммунотерапия

С открытием значимости клеточного звена иммунной системы в отторжении опухолей и появлением рекомбинантного интерлейкина-2, что позволило культивировать лимфоциты *in vitro*, появился еще один способ противоопухолевой терапии – адоптивная терапия. Основоположником этого вида иммунотерапии стал S. Rosenberg. В 1980-е годы началось изучение так называемых лимфокин-активированных киллеров (LAK), мононуклеаров, выделенных из периферической крови пациентов, культивированных с интерлейкином-2. Большая часть полученных клеток являлась NK-клетками, не обладающими способностью к специфическому распознаванию антигенов. После введения LAK больным меланомой и раком почки вместе с высокими дозами интерлейкина-2 наблюдались объективные ответы (около 15%), однако, при дальнейших исследованиях оказалось, что достоверных различий по сравнению с монотерапией интерлейкином-2 метод не давал [36]. В последующем было показано, что существенно большей противоопухолевой активностью обладают антиген-специфичные Т-лимфоциты. При меланоме показана беспрецедентно высокая эффективность терапии инфильтрирующими опухоль Т-лимфоцитами. Иммунные клетки получали из ткани опухоли, культивировали *ex vivo*, отбирали Т-лимфоциты, непосредственно распознающие опухоль, и наращивали количество активированных эффекторных клеток. Перед введением полученных таким образом Т-лимфоцитов проводилось преколонизирование – введение цитостатиков и облечение всего тела с целью подавления регуляторных Т-лимфоцитов и миелоидных клеток-супрессоров, что значительно увеличивало эффективность терапии. У больных меланомой применение этого метода позволило добиться объективных ответов у 49–72% пациентов [37]. Причем из 93 пациентов в трех исследованиях с различными режимами преколонизирования у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, и у 19-ти из них эффект сохранялся на момент публикации более 3 лет.

На сегодняшний день с развитием технологий стала возможна модификация собственных лимфоцитов периферической крови пациентов с целью сообщения им определенной антигенной специфичности. Разработаны методы трансфекции Т-клеточного рецептора или химерных антигенных рецепторов (в зарубежной литературе – CAR, chimeric antigen recep-

tor). Подробнее информация об этих технологиях представлена в одной из следующих лекций.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (immune check-point inhibitors)

Новым, наиболее привлекательным с точки зрения возможностей широкого применения подходом в иммунотерапии опухолей стало воздействие на механизмы регуляции активности клеточного звена иммунитета. Активация эффекторных Т-лимфоцитов помимо взаимодействия Т-клеточного рецептора с антигенным эпитопом, связанным с главным комплексом гистосовместимости на поверхности дендритной клетки регулируется целым рядом сигналов, генерируемых за счет лиганд-рецепторных взаимодействий между клетками, кроме того, такие же сигналы участвуют и во взаимодействии Т-лимфоцитов с клетками-мишенями и регуляторными клетками [38]. Ключевым событием, давшим толчок к лавинообразному развитию исследований в области воздействия на эти механизмы, стало открытие J. Allison в 1995г. активирующего влияния на развитие Т-клеточного ответа блокады рецептора CTLA-4 [39]. Это открытие изменило взгляд исследователей на иммунотерапию. Если ранее все изучавшиеся подходы предполагали попытки стимулировать иммунный ответ, то теперь стало ясно, что, возможно, более важным является удаление угнетающих факторов.

На сегодняшний день препараты, блокирующие CTLA-4 и PD-1 уже зарегистрированы за рубежом. Причем спектр их эффективности, оказался существенно шире, нежели считавшиеся ранее иммуногенными меланомы и рак почки. Этому наиболее молодому и перспективному направлению иммунотерапии посвящена отдельная лекция.

Иммунотерапия опухолей в своем развитии за половину столетия прошла путь от эмпирических до глубоко биологически и молекулярно обоснованных подходов. Возможности этих методов еще далеко не полностью раскрыты. Исследования в области противоопухолевой иммунотерапии продолжаются, и число их неуклонно растет, продолжается поиск новых мишеней для лекарственного воздействия в системе регуляции иммунитета, рациональных комбинаций различных иммунотерапевтических методик и комбинаций с другими видами лечения.

Результаты исследований, наблюдения длящихся годами после окончания лечения полных регрессов, которых не позволяли добиться ни химиотерапия, ни таргетная терапия позволяют надеяться на потенциальное излечение в будущем многих пациентов при помощи иммунотерапии, поэтому на сегодняшний день после скепсиса, встретившего работы Вильяма Коли, этот вид лечения становится приоритетом в онкологической науке.

Список литературы

1. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // *Science*. 2013. Vol. 342, No. 6165. P. 1432–1433.
2. *Coley W.B. II.* Contribution to the Knowledge of Sarcoma // *Ann Surg*. 1891. Vol. 14, No. 3. P. 199–220.
3. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas // *Iowa Orthop J*. 2006. Vol. 26. P. 154–158.
4. *Pearl R.A.* Note on the Association of Diseases // *Science*. 1929. Vol. 70, No. 1808. P. 191–192.
5. *Old L.J., Clarke D.A., Benacerraf B.* Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse // *Nature*. 1959. Vol. 184(Suppl 5). P. 291–292.
6. *Zbar B., Bernstein I. D., Rapp H.J.* Suppression of tumor growth at the site of infection with living Bacillus Calmette-Guerin // *J Natl Cancer Inst*. 1971. Vol. 46, No. 4. P. 831–839.
7. *Morton D., Eilber F.R., Malmgren R.A., Wood W.C.* Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma // *Surgery*. 1970. Vol. 68, No. 1. P. 158–163; discussion P. 163–164.
8. *Morales A., Eidinger D., Bruce A.W.* Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors // *J Urol*. 1976. Vol. 116, No. 2. P. 180–183.
9. *Redelman-Sidi G., Glickman M.S., Bochner B.H.* The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective // *Nat Rev Urol*. 2014. Vol. 11, No. 3. P. 153–162.
10. *Kohlhapp F.J., Zloza A., Kaufman H.L.* Talimogene laherparepvec (T-VEC) as cancer immunotherapy // *Drugs Today (Barc)*. 2015. Vol. 51, No. 9. P. 549–558.
11. *Zamarin D., Holmgaard R.B., Subudhi S.K., Park J.S., Mansour M., Palese P., Merghoub T., Wolchok J.D., Allison J.P.* Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy // *Sci Transl Med*. 2014. Vol. 6, No. 226. P. 226–232.
12. *Ruckdeschel J.C., Codish S.D., Stranahan A., McKneally M.F.* Postoperative empyema improves survival in lung cancer. Documentation and analysis of a natural experiment // *N Engl J Med*. 1972. Vol. 287, No. 20. P. 1013–1017.
13. *Raju T.N.* Emil Adolf von Behring and serum therapy for diphtheria // *Acta Paediatr*. 2006. Vol. 95, No. 3. P. 258–259.
14. *Burnet M.* Cancer; a biological approach. I. The processes of control // *Br Med J*. 1957. Vol. 1, No. 5022. P. 779–786.
15. *Stutman O.* Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice // *Science*. 1974. Vol. 183, No. 4124. P. 534–536.
16. *Hunig T.* T-cell function and specificity in athymic mice // *Immunol Today*. 1983. Vol. 4, No. 3. P. 84–87.
17. *Kaplan D.H., Shankaran V., Dighe A.S., Stockert E., Aguet M., Old L.J., Schreiber R.D.* Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998. Vol. 95, No. 13. P. 7556–7561.
18. *Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D.* IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // *Nature*. 2001. Vol. 410, No. 6832. P. 1107–1111.
19. *Landsteiner K.C.M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds // *Proc.Soc.Exp. Biol.Med*. 1942. Vol. 49. P. 688–690.
20. *Gross L.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line // *Cancer Research*. 1943. Vol. 3. P. 326–333.
21. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer. What clinicians need to know // *Nat Rev Clin Oncol*. 2011. Vol. 8, No. 10. P. 577–585.
22. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma // *Science*. 1991. Vol. 254, No. 5038. P. 1643–1647.
23. *Coulie P.G., Van den Eynde B.J., van der Bruggen P., Boon T.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // *Nat Rev Cancer*. 2014. Vol. 14, No. 2. P. 135–146.
24. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P.* Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // *Nat Med*. 2004. Vol. 10, No. 9. P. 909–915.
25. *Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.* IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363, No. 5. P. 411–422.
26. *Isaacs A., Lindenmann J.* Virus interference. I. The interferon // *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957. Vol. 147, No. 927. P. 258–267.
27. *Gresser I.* The antitumor effects of interferon: a personal history // *Biochimie*. 2007. Vol. 89, No. 6–7. P. 723–728.
28. *Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R.* Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows // *Science*. 1976. Vol. 193, No. 4257. P. 1007–1008.
29. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., Matory Y.L., Skibber J.M., Shiloni E., Vetto J.T. et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer

cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer // *N Engl J Med.* 1985. Vol. 313, No. 23. P. 1485–1492.

30. Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // *JAMA.* 1994. Vol. 271, No. 12. P. 907–913.

31. Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Levy C.L., White D.E., Steinberg S.M., Rosenberg S.A. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines // *Clin Cancer Res.* 2008. Vol. 14, No. 17. P. 5610–5618.

32. Old L.J. Tumor necrosis factor (TNF) // *Science.* 1985. Vol. 230, No. 4726. P. 630–632.

33. Van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M. TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility // *Oncologist.* 2006. Vol. 11, No. 4. P. 397–408.

34. Galfre G., Milstein C. Preparation of monoclonal antibodies: strategies and procedures // *Methods Enzymol.* 1981. Vol. 73, No. Pt B. P. 3–46.

35. Gul N., van Egmond M. Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer // *Cancer Res.* 2015. Vol. 75, No. 23. P. 5008–5013.

36. Weber J.S. At the bedside: adoptive cell therapy for melanoma-clinical development // *J Leukoc Biol.* 2014. Vol. 95, No. 6. P. 875–882.

37. 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. Vol. 17, No. 13. P. 4550–4557.

38. Melero I., Hervas-Stubbs S., Glennie M., Pardoll D.M., Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy // *Nat Rev Cancer.* 2007. Vol. 7, No. 2. P. 95–106.

39. Krummel M.F., Allison J.P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation // *J Exp Med.* 1995. Vol. 182, No. 2. P. 459–465.

References

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // *Science.* 2013 Dec 20;342(6165):1432-3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432. PMID: 24357284.

2. Coley W.B. II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma // *Ann Surg.* 1891 Sep;14(3): 199-220. PMID: 17859590.

3. McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas // *Iowa Orthop J.* 2006; 26:154-8. PMID: 16789469.

4. Pearl R.A. Note on the Association of Diseases // *Science.* 1929; 70(1808):191-192. PMID: 17777405.

5. Old L.J., Clarke D.A., Benacerraf B. Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse // *Nature.* 1929 Aug 23;70(1808):191-2. PMID: 14428599.

6. Zbar B., Bernstein I. D., Rapp H.J. Suppression of tumor growth at the site of infection with living Bacillus Calmette-Guerin // *J Natl Cancer Inst.* 1971 Apr;46(4):831-9. PMID: 4324814.

7. Morton D., Eilber F.R., Malmgren R.A., Wood W.C. Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma // *Surgery.* 1970 Jul;68(1):158-63; discussion 163-4. PMID: 10483463.

8. Morales A., Eiding D., Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors // *J Urol.* 1976 Aug;116(2):180-3. PMID: 820877.

9. Redelman-Sidi G., Glickman M.S., Bochner B.H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective // *Nat Rev Urol.* 2014 Mar;11(3):153-62. doi: 10.1038/nrurol.2014.15. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24492433.

10. Koblhapp F.J., Zloza A., Kaufman H.L. Talimogene laherparepvec (T-VEC) as cancer immunotherapy // *Drugs Today (Barc).* 2015 Sep;51(9):549-58. doi: 10.1358/dot.2015.51.9.2383044. PMID: 26488034.

11. Zamarin D., Holmgaard R.B., Subudhi S.K., Park J.S., Mansour M., Palese P., Merghoub T., Wolchok J.D., Allison J.P. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy // *Sci Transl Med.* 2014 Mar 5;6(226):226ra32. doi: 10.1126/scitranslmed.3008095. PMID: 24598590.

12. Ruckdeschel J.C., Codish S.D., Stranaban A., McKneally M.F. Postoperative empyema improves survival in lung cancer. Documentation and analysis of a natural experiment // *N Engl J Med.* 1972 Nov 16;287(20):1013-7. PMID: 4650967.

13. Raju T.N. Emil Adolf von Behring and serum therapy for diphtheria // *Acta Paediatr.* 2006 Mar;95(3):258-9. PMID: 16497632.

14. Burnet M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control // *Br Med J.* 1957 Apr 6;1(5022):779-86. PMID: 13404306.

15. Stutman O. Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice // *Science.* 1974 Feb 8;183(4124):534-6. PMID: 4588620.

16. *Hunig T.* T-cell function and specificity in athymic mice // *Immunol Today.* 1983 Mar;4(3):84-7. doi: 10.1016/0167-5699(83)90125-1. PMID: 25291286.
17. *Kaplan D.H., Shankaran V., Dighe A.S., Stockert E., Aguet M., Old L.J., Schreiber R.D.* Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 Jun 23;95(13):7556-61. PMID: 9636188.
18. *Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D.* IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // *Nature.* 2001 Apr 26;410(6832):1107-11. PMID: 11323675.
19. *Landsteiner K.C.M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds // *Proc.Soc.Exp. Biol.Med.* 1942; 49: 688-90.
20. *Gross L.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line // *Cancer Research.* 1943; 3: 326-333.
21. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer. What clinicians need to know // *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Aug 2;8(10):577-85. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.116. PMID: 21808266.
22. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma // *Science.* 1991; 254(5038):1643-47.
23. *Coulie P.G., Van den Eynde B.J., van der Bruggen P., Boon T.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // *Nat Rev Cancer.* 2014 Feb;14(2):135-46. doi: 10.1038/nrc3670. PMID: 24457417.
24. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P.* Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // *Nat Med.* 2004 Sep;10(9):909-15. PMID: 15340416.
25. *Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.* IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *N Engl J Med.* 2010; 363(5): 411-22.
26. *Isaacs A., Lindenmann J.* Virus interference. I. The interferon // *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1957 Sep 12;147(927):258-67. PMID: 13465720.
27. *Gresser I.* The antitumor effects of interferon: a personal history // *Biochimie.* 2007 Jun-Jul;89(6-7):723-8. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17451861.
28. *Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R.* Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows // *Science.* 1976 Sep 10;193(4257):1007-8. PMID: 181845.
29. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., Matory Y.L., Skibber J.M., Shiloni E., Vetto J.T. et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer // *N Engl J Med.* 1985 Dec 5;313(23):1485-92. PMID: 3903508.
30. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // *JAMA.* 1994 Mar 23-30;271(12):907-13. PMID: 8120958.
31. *Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Levy C.L., White D.E., Steinberg S.M., Rosenberg S.A.* Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines // *Clin Cancer Res.* 2008 Sep 1;14(17):5610-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0116. PMID: 18765555.
32. *Old L.J.* Tumor necrosis factor (TNF) // *Science.* 1985 Nov 8;230(4726):630-2. PMID: 2413547.
33. *Van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M.* TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility // *Oncologist.* 2006 Apr;11(4):397-408. PMID: 16614236.
34. *Galfre G., Milstein C.* Preparation of monoclonal antibodies: strategies and procedures // *Methods Enzymol.* 1981;73(Pt B):3-46. PMID: 7300683.
35. *Gul N., van Egmond M.* Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer // *Cancer Res.* 2015 Dec 1;75(23):5008-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1330. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26573795.
36. *Weber J.S.* At the bedside: adoptive cell therapy for melanoma-clinical development // *J Leukoc Biol.* 2014 Jun;95(6):875-82. doi: 10.1189/jlb.0513293. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24732024.
37. *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 Jul 1;17(13):4550-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21498393.
38. *Melero I., Hervas-Stubbs S., Glennie M., Pardoll D.M., Chen L.* Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy // *Nat Rev Cancer.* 2007 Feb;7(2):95-106. PMID: 17251916.
39. *Krummel M.F., Allison J.P.* CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation // *J Exp Med.* 1995 Aug 1;182(2):459-65. PMID: 7543139.