

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

(онкологический)
им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

ИСТОРИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

М.М. Крамчанинов, В.М. Моисеенко

HISTORY OF IMMUNOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS

М.М. Крамчанинов

Врач онколог, ГБУЗ «СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д.68А, лит А.

В.М. Моисеенко

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ
«СПбКНнЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

M.M. Kramchaninov

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized
Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov,
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

V.M. Moiseenko

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types
for Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov.

В данном обзоре проведен анализ имеющихся литературных данных по истории иммунотерапии с целью рассмотреть эволюцию и современное состояние иммунотерапии опухолей с акцентом на различные терапевтические методы, которые продемонстрировали значительные перспективы.

Ключевые слова: рак, солидные опухоли, противоопухолевые препараты, иммунотерапия, моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек

This review article analyzes the available literature on the history of immunotherapy. The objective of this article is to provide an overview of the evolution and current state of tumor immunotherapy with a focus on the various therapeutic approaches that have shown great promise.

Key words: cancer, solid tumors, antitumour drugs, immunotherapy, monoclonal antibodies, checkpoint inhibitors

Введение

Иммунотерапия является самым «старым» системным методом лечения злокачественных опухолей: она появилась задолго до химиотерапии и гормонотерапии и имеет уже почти 200-летнюю историю. За эти годы она прошла сложный путь, в котором периоды оптимизма и надежд сменялись пессимизмом и разочарованием.

В этой статье будут рассмотрены основные этапы развития иммунотерапии злокачественных опухолей, включая разработку и клиническое применение терапевтических противораковых вакцин, использование цитокинов (таких как интерфероны и интерлейкины), значение фактора некроза опухоли (ФНО), перспективы моноклональных антител (МКА) и революционный потенциал адоптивной клеточной терапии.

Начало иммунотерапии

Иммунотерапия известна с давних времен; история ее применения в клинической практике насчитывает около двух столетий. Это гораздо больше, чем думают многие врачи, в том числе и онкологи.

Первые сообщения о спонтанном регрессе опухолей без лечения или после перенесенных инфекций с сопутствующей гипертермией появились еще в Древнем Египте, около 3 000 лет назад. Вплоть до начала XIX века время от времени поступали аналогичные сенсационные новости [1, 2]. Связь между злокачественным процессом и воспалением была впервые описана греческим врачом Галеном, который отметил, что рак может развиваться из воспаления.

Во второй половине XIX в. немецкие врачи Ф. Фелайзен и В. Буш предприняли первые попытки повлиять на иммунную систему пациентов с онкологическими заболеваниями [3]. Они независимо друг от друга заметили и описали регрессию опухоли после рожистого воспаления.

Следующие значительные успехи в данном направлении связаны с именем хирурга Уильяма Брэдди Коули [4]. В 1891 г. он описал случай регресса нерезектабельной опухоли на фоне выраженного рожистого воспаления и попытался индуцировать воспаление у другого больного, введя ему в кожу стрептококковые бактерии [5, 6]. Расчет врача оказался верен. В результате наблюдалось уменьшение размеров новообразования – предположительно, за счет активации иммунной системы.

Этот опыт положил начало систематическому клиническому применению иммунотерапии, причем применение токсина Коули оказывало несомненный лечебный эффект, который в ряде случаев приводил к регрессу опухоли [7].

С современной точки зрения, терапевтический эффект токсина Коули был связан со стимуляцией иммунной системы и введением фактора некроза опухоли [8].

В 1908 г. Пауль Эрлих подтвердил наблюдения Коули, сообщив, что активность некоторых опухолей подавляется под действием иммунной системы [9]. В 1915 г. ученые Дж. Мерфи и Дж. Мортон из Рокфеллеровского института медицинских исследований (США) в результате ряда экспериментов на мышах сформулировали гипотезу о том, что неспецифическая стимуляция иммунных клеток (в частности, лимфоцитов) может быть действенным средством лечения рака [10, 11].

В 1929 г. Р. Перл в статье «Рак и туберкулез» сообщил о потенциальном противораковом эффекте инфекции, вызванной туберкулезными палочками [12]. Данные были получены в результате вскрытий, проведенных им в больнице Джона Хопкинса. В ходе этих исследований он отметил, что у больных туберкулезом было значительно меньше злокачественных

опухолей по сравнению с людьми, не имевшими этой патологии. Следующей крупной вехой в развитии иммунотерапии можно считать первое в истории задокументированное исследование, подтверждающее противораковый эффект бациллы Кальмета-Герена (БЦЖ). Оно было проведено Д.Л. Ламмом в 1980 г. для пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря [13, 14]. В рандомизированном исследовании рецидив заболевания на фоне введения БЦЖ наблюдался у 20% пациентов по сравнению с 52% в контрольной группе. В ходе исследования были зарегистрированы и описаны редкие случаи осложнений терапии БЦЖ, проявлявшиеся образованием туберкулезных гранулем в печени [15]. Внутрипузырная терапия БЦЖ оказалась очень эффективной и в 1990 г. получила одобрение FDA. В настоящее время ее продолжают использовать при поверхностном раке мочевого пузыря во многих странах мира [16].

Почти пятьдесят лет назад профессор Ллойд Дж. Олд отметил, что «в раковой клетке есть нечто уникальное, отличающее ее от нормальных клеток, и что это отличие может быть распознано иммунной системой организма». Он выдвинул верное предположение, что в будущем иммунотерапия станет обязательным компонентом лечения рака наряду с хирургией, химиотерапией, гормонотерапией и радиотерапией, но он ожидал, что развитие этого варианта лекарственного лечения будет куда более быстрым [17]. Прошло несколько десятилетий интенсивных исследований и клинических испытаний, прежде чем иммунотерапия заняла свое законное место в лечении онкологических заболеваний.

Бактериальные инфекции были не единственным объектом внимания исследователей, работавших над потенциальными триггерами иммунного ответа против опухолей. После открытия вируса на рубеже XIX в. интерес врачебного сообщества сосредоточился на этом инфекционном агенте [18, 19]. Первая спонтанная ремиссия опухоли была зафиксирована американским врачом Дж. Доком в 1896 г. после того, как у женщины с лейкемией наступила ремиссия после тяжелой гриппозной инфекции.

Важнейшим этапом развития иммунотерапии рака стала теория Ф. Бернета об иммунном надзоре [20, 21]. Он впервые предположил, что лимфоциты могут действовать как «часовые» и способны идентифицировать – а возможно, и уничтожить, – соматические клетки, преобразованные мутациями. Но в середине XX в. механизмы действия опухолеспецифических антигенов еще не были полностью понятны, а технические возможности наращивания лимфоцитов *in vitro* отсутствовали, что не позволило быстро реализовать эти идеи в клинике [22, 23].

И только в конце XX в. Р.Д. Шрайбер, Г.П. Данн, Э. Олд и их коллеги доказали, что Т-клетки способны обеспечивать противоопухолевый надзор и противоопухолевые иммунные ответы [24, 25].

Затем последовали дальнейшие открытия, включая изучение механизмов иммунного редактирования, доказательства способности раковых клеток ускользать от иммунного надзора и признание того, что у пациентов с иммуносупрессией значительно выше риск развития злокачественных опухолей.

Наконец, в 1980-х гг., когда была разработана первая вакцина против гепатита В, вновь проявился интерес к противораковой вакцине и стали искать возможности ее получения [26].

Вакцины

Пожалуй, нет ни одной инновации, которая оказала бы более значительное влияние на медицину и здоровье людей во всем мире, чем разработка вакцин. Это касается прежде всего инфекционных заболеваний. Попытки разработки противораковых вакцин предпринимались на протяжении последних 50 лет и за этот срок периоды энтузиазма неоднократно сменялись полным разочарованием и пессимизмом в отношении эффективности этого метода.

В настоящее время получили официальную регистрацию вакцины против вируса папилломы человека и гепатита В, которые условно можно назвать и противоопухолевыми, так как фактически они являются профилактическими вакцинами в отношении злокачественных опухолей печени и шейки матки [27].

В 1960-е – 1970-е гг. с переменным успехом предпринимались многочисленные экспериментальные попытки получения противоопухолевой вакцины на основе аутологических и аллогенных опухолевых клеток.

На сегодняшний день на предклиническом и клиническом этапах проходят оценку следующие виды противоопухолевых вакцин [29]:

- на основе пептидов: предполагают использование специфических для рака пептидов или опухоль-ассоциированных антигенов для стимулирования иммунного ответа против раковых клеток [30]. Эти пептиды обычно получают из опухолевых белков и вводят с адьювантами для повышения их иммуногенности.
- на основе дендритных клеток (ДК), которые выполняют антигенпрезентирующую роль [31]. Вакцины на основе ДК предполагают выделение собственных ДК пациента, нагрузку их опухолевыми антигенами и повторное введение их пациенту с целью получения специфического иммунного ответа против раковых клеток.
- из опухолевых клеток, которые состоят из цельных опухолевых клеток или их лизатов и содержат весь широкий спектр опухолевых антигенов конкретного пациента. Обычно их вводят вместе с иммуностимулирующими агентами.
- на основе ДНК/РНК. Генетический материал, кодирующий специфические для опухоли антигены, может быть доставлен в клетки пациента с помощью вакцин на основе ДНК или РНК. Эти вакцины способ-

ствуют внутриклеточному «производству» закодированных антигенов, вызывая иммунный ответ против раковых клеток.

- на основе вирусных векторов. Вирусные векторы, такие как модифицированные аденовирусы или лентивирусы, могут быть сконструированы таким образом, чтобы нести опухолевые антигены. Эти векторы эффективно доставляют антигены в клетки хозяина, стимулируя иммунный ответ и создавая длительный иммунитет.

Терапевтические противораковые вакцины спустя 50 лет активных исследований остаются пока экспериментальными, но по мнению многих представляют собой перспективную стратегию в области онкологии, предлагая персонализированный и целенаправленный подход к лечению рака [32].

На сегодняшний день различным противоопухолевым вакцинам посвящены сотни клинических исследований, многие из них пока находятся на ранних фазах. Результаты очень интересного исследования I–II фазы были опубликованы в 2021 г. в журнале «Nature». Авторами изучалась иммуномодулирующая вакцина против индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и PD-лиганда 1 в сочетании с Ниволумабом [33]. Основной идеей этого оригинального исследования была попытка индуцирования иммунного ответа против клеток, экспрессирующих иммуносупрессирующие антигены (IDO и PD-L1). Было пролечено 30 пациентов с метастатической меланомой, не получавших ранее терапию анти PD-1-препаратами. Частота объективных ответов составила 80%, медиана выживаемости без прогрессирования 26 мес., а медиана общей выживаемости не была достигнута. Интересно, что вакциноспецифические реакции, оцененные *in vitro*, были обнаружены в крови 93% пациентов. Вакцинореактивные Т-клетки включали CD4+ и CD8+ Т-клетки с активностью против IDO- и PD-L1-экспрессирующих раковых и иммунных клеток.

Интерфероны

Интерферон был открыт вирусологами А. Айзексом и Ж. Линдеманном в 1957 г. Они изучали явление «вирусной интерференции», заключающееся в способности одного вируса подавлять репликацию другого [34]. Когда десятидневные хориоаллонтаические мембраны из эмбрионов цыплят инфицировали инактивированным вирусом гриппа, получался материал, который препятствовал последующей вирусной репликации.

Первые сообщения об интерфероне были опубликованы в 1957 г. в престижном издании «Proceedings of the Royal Society», а более подробное описание – в «British Journal of Pathology» [35].

Существует несколько интерферонов, известных сегодня как интерфероны «альфа», «бета», «гамма» и «лямбда», с различными клеточными рецепторами и механизмами действия [36].

В клинической практике используется преимущественно интерферон-альфа. В основе механизма его противоопухолевого действия лежат прямые и непрямые механизмы. К прямым относятся:

- антипролиферативный эффект;
- дифференцирующий эффект на опухолевые клетки;
- пролонгирование всех фаз клеточного цикла (в 2–3 раза) (G0, M, G1, S, G2);
- модуляция экспрессии онкогенов (с-мус, gas, c-fos).

Непрямой механизм действия интерферона-альфа связывают с:

- усилением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (класса I и II);
- усилением экспрессии опухолеассоциированных антигенов;
- усилением экспрессии Fcy-рецепторов и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) в опухолевых клетках;
- усилением цитотоксичности естественных киллеров и макрофагов;
- усилением антителозависимой цитотоксичности;
- ингибированием ангиогенеза в опухоли.

В течение многих лет противоопухолевые эффекты, наблюдаемые у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (волосатоклеточный лейкоз и хронический миелоидный лейкоз) и солидными опухолями, включая меланому и рак почек, поддерживали повышенное внимание к интерферону первого типа (ИФН-I) [37, 38]. Несмотря на невысокую эффективность препарата при меланоме и раке почки, интерферон-альфа активно использовался и входил в стандарты лечения. При этом, как правило, рекомендовались достаточно токсичные высокие дозы препарата [39, 40].

В настоящее время использование ИФН-I в клинической практике ограничено.

Вместе с тем, имеется достаточно большой объем данных, указывающих на то, что противоопухолевый ответ химио- и радиотерапии частично может определяться активацией ИФН-I в раковых, а также в иммунных клетках [41].

ИФН-I может также представлять дополнительную ценность в комбинации с химиотерапевтическими агентами: у мышей с трансплантируемыми лимфомами, которых лечили циклофосфамидом и ИФН-I, наблюдался синергический противоопухолевый ответ за счет механизмов, включающих индукцию клеточной гибели, активацию дендритных клеток (ДК) и последующую перекрестную презентацию опухолевых антигенов CD8+ Т-клеткам [42, 43].

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек является одним из основных методов современной лекарственной терапии рака. Следует отметить,

что изменения в сигнальном пути ИФН-I, как правило, были связаны как с иммунным ускользанием, так и с ухудшением ответа и/или резистентности к ингибиторам контрольных точек [44]. Интересно, что активность сигнального пути ИФН-I в микроокружении опухоли как мышей, так и пациентов с тройным негативным раком молочной железы с возрастом становится ниже, и это ассоциируется с ухудшением ответа на терапию ингибиторами контрольных точек [45]. В связи с этим предпринимаются попытки по восстановлению эффективности препаратов при помощи агониста STING, который является индуктором ИФН-I.

Но оказалось, что длительная стимуляция интерферонового сигнального пути дает обратный эффект и приводит к развитию резистентности к ингибиторам контрольных точек [46, 47].

Комбинация ИФН- α в пегилированной форме и ингибиторов контрольных точек была протестирована при меланоме и почечно-клеточной карциноме, но исследования были затруднены токсичностью непрерывного введения пег-ИФН- α .

Обладая ингибирующим действием на ангиогенез, ИФН- α 2а и -2b применяются в фазе роста (первый год жизни) гемангиом, устойчивых к кортикостероидам. Считается, что гемангиомы являются результатом дисбаланса в ангиогенезе, который обуславливает неконтролируемую пролиферацию сосудистых элементов. Во время пролиферативной фазы повышается уровень нескольких маркеров ангиогенеза, таких как основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), металлопротеиназы, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), коллагеназа IV типа, урокиназа, протеазы и E-селектин.

Наиболее распространенными острыми побочными эффектами терапии интерферонами является гриппоподобный синдром. Нейтропения, анемия и повышение уровня печеночных ферментов являются незаметными и преходящими [48].

Интерферон альфа был одним из первых препаратов, опробованных для лечения пациентов с саркомой Капоши на основании его известных противовирусных свойств и способности модулировать иммунную функцию, а также выраженного антиангиогенного эффекта. Исследования *in vitro* продемонстрировали нарушение выработки интерферона клетками крови ВИЧ-инфицированных лиц и подавление репликации ВИЧ интерферонами альфа и бета. Также было показано, что интерфероны подавляют ангиогенез, индуцированный опухолевыми клетками или аллогенными лимфоцитами у мышей [49]. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа для лечения саркомы Капоши хорошо описана: противоопухолевый эффект наблюдался примерно у 30% пациентов. Опухолевый ответ, по-видимому, коррелирует с отсутствием оппортунистических инфекций и количеством клеток CD4.

Адьювантный интерферон-альфа в высоких дозах применялся у пациентов с меланомой с высоким риском в течение многих лет. Накоплен большой объем проспективных рандомизированных исследований, в которых адьювантный ИФН-альфа сравнивался с наблюдением. Результаты исследований были противоречивыми: в некоторых из них было показано улучшение выживаемости без прогрессирования, в некоторых – улучшение общей выживаемости, а в других – отсутствие улучшения ВВП или ОВ или эффект с пограничной статистической значимостью.

Метаанализы, включающие данные большого числа исследований, показали, что незначительное улучшение показателей ВВП и ОС все же статистически значимо. В метаанализе, опубликованном в «European Journal of Cancer», было показано улучшение пяти- и десятилетней ВВП и ОВ менее чем на 4% [96]. В настоящее время ИФН-альфа не входит в стандарты ни адьювантного, ни паллиативного лечения меланомы и заменен более эффективной таргетной терапией и ингибиторами иммунных контрольных точек.

Несмотря на то, что в клинических исследованиях не проводилось прямого сравнения адьювантного лечения ИФН-альфа с ингибиторами контрольных точек и таргетной терапией, американские рекомендации по лечению меланомы NCCN исключили ИФН-альфа из методов адьювантного лечения кожной меланомы. В российских рекомендациях по лечению RUSSCO вовсе не упоминают использование интерферонов, в то время как в АОР сказано, что адьювантная терапия интерфероном альфа имеет преимущества только у пациентов с изъязвленной первичной меланомой кожи.

Интерлейкины

Интерлейкин-2 (ИЛ-2 или IL-2) – фактор роста Т-клеток. Интерлейкин-2 был идентифицирован и открыт Д.А. Морганом и др. в 1976 г., и позволил исследователям впервые культивировать Т-лимфоциты *in vitro* [50]. Дальнейшие исследования IL-2 выявили его способность стимулировать пролиферацию и активацию Т-клеток, особенно цитотоксических Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK) [51]. На основании этих многообещающих результатов были начаты клинические испытания для оценки терапевтического потенциала IL-2 в лечении рака. В 1980-х гг. исследования были сосредоточены на его использовании при метастатической меланоме и раке почки [52–54].

В 1991 г. FDA одобрило использование интерлейкина-2 в высоких дозах в качестве иммунотерапевтического средства для лечения метастатического почечно-клеточного рака; в 1998 г. – для лечения метастатической меланомы.

Среди биологических особенностей опухоли ее микроокружению (ТМЕ) отведена существенная роль в стимулировании роста опухоли, метастазировании и устойчивости к терапии [55–58].

Цитокины являются молекулярными мессенджерами, позволяющими иммунным клеткам «общаться» друг с другом и с элементами ТМЕ. Именно поэтому использование цитокинов вызывает большой интерес в противоопухолевой терапии.

ИЛ-2 проявляет многочисленные иммунологические эффекты и действует путем связывания с рецептором IL-2 (IL-2R). Объединение субъединиц IL-2R α (CD25), IL-2R β (CD122) и IL-2R γ (CD132) приводит к образованию тримерного высокоаффинного IL-2R $\alpha\beta\gamma$. CD25 обеспечивает высокоаффинное связывание с IL-2, тогда как β - и γ -субъединицы (экспрессируемые на естественных киллерах, моноцитах, макрофагах и покоящихся CD4+ и CD8+Т-клетках) опосредуют трансдукцию сигнала [59]. Оказалось, что экспрессия CD25 необходима для экспансии иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток (Treg). С другой стороны, цитолитические CD8+Т- и NK-клетки могут путем вовлечения IL-2R $\beta\gamma$ в отсутствие CD25 пролиферировать и убивать клетки-мишени, реагирующие на IL-2.

ИЛ-2 является главным фактором активации и дифференцировки хелперной/регуляторной пролиферации Т-клеток и NK-клеток и выступает в качестве медиатора для про- и противовоспалительных иммунных ответов [60].

В сразу нескольких исследованиях II фазы пациентам со светлоклеточным раком почки вводился рекомбинантный ИЛ-2 в виде внутривенной инфузии каждые восемь часов в течение пяти последовательных дней в течение двух двухнедельных циклов. Пациенты, ответившие на терапию, и пациенты со стабилизацией заболевания получали повторную терапию примерно каждые 12 недель в течение максимум трех курсов. В объединенном анализе у 259 пациентов было получено 30 частичных ответов и 23 полных [69–71]. Аналогичные результаты были получены в другой серии анализов из 212 пациентов с раком почки, получавших высокодозную терапию ИЛ-2. Здесь общая частота ответов составила 20%. Среди них было 16 пациентов с полным ответом и медианой выживаемости более 10 лет [72].

Терапия высокими дозами ИЛ-2 высокотоксична и проводится в стационаре или даже отделениях интенсивной терапии. Среди типичных осложнений наблюдается гриппоподобный синдром, астения, тошнота и рвота, гипотония, аритмия, метаболический ацидоз, одышка, отеки, олигурия, нейротоксичность и дерматологические осложнения [61–63]. При этом чем выше доза, тем больше вероятность появления побочных эффектов, и тем сильнее они выражены. В редких случаях наблюдались и потенциально опасные для жизни токсические эффекты, – такие как leak-синдром, тяжелые гриппоподобные симптомы и кома [73–78].

Хотя высокие дозы ИЛ-2 считались допустимой терапевтической опцией для тщательно отобранных

пациентов со светлоклеточным раком почки, которые могли переносить токсичность, связанную с этим подходом, в настоящее время его роль при наличии более активных и лучше переносимых ингибиторов контрольных точек не определена. ИЛ-2 все еще может быть вариантом для пациентов, у которых заболевание прогрессировало на начальных схемах иммунотерапии [64]. Другие интерлейкины, которые также рассматривались в качестве действенного способа лечения пациентов со светлоклеточным раком почки, включают ИЛ-4, ИЛ-6, пегилированный ИЛ-10 и ИЛ-12. Но они не показали особой эффективности [65–68].

В настоящее время высокодозный ИЛ-2 присутствует в американских рекомендациях NCCN для лечения метастатического светлоклеточного рака почки и метастатической меланомы в категории «может быть использовано в определенных случаях». В то же время в российских рекомендациях RUSSCO и АОР какое-либо упоминание об ИЛ-2 отсутствует.

В настоящее время предпринимаются попытки по снижению токсичности ИЛ-2. Так, были разработаны новые препараты, обладающие избирательным связыванием с рецептором ИЛ-2 – это обеспечивает контролируемую активацию сигнала ИЛ-2 и более благоприятный профиль токсичности. Немвалейкин-альфа (немвалейкин) – это вариант ИЛ-2 с высоким сродством к CD8+Т-клеткам и естественным киллерным клеткам, но с минимальной экспансией регуляторных Т-клеток. Предварительные данные текущего клинического испытания I/II фазы среди пациентов с меланомой кожи показывают, что немвалейкин в целом хорошо переносится и демонстрирует эффективность как в качестве монотерапии, так и в комбинации с анти-PD-1 [79].

Фактор некроза опухоли

Семейство цитокинов фактора некроза опухоли (ФНО), состоящее из 19 лигандов и 29 рецепторов, играет весьма важную роль в организме человека. Все они без исключения проявляют провоспалительную активность через активацию транскрипционного фактора NF-κB [80]. Некоторые члены суперсемейства ФНО проявляют пролиферативную активность на кроветворных клетках, частично через активацию различных митоген-активируемых киназ, а некоторые играют роль в апоптозе клеток.

ФНО был открыт в 1975 г. в лаборатории онкологического центра Мемориал Слоун-Кеттеринг (Нью-Йорк) Л.Дж. Олдом. Автор изучал сывороточный фактор, некротизирующий опухоль в ответ на введение бактериального липополисахарида [81].

Было обнаружено, что введение сыворотки от мышей других штаммов вызывало регресс опухоли, по крайней мере на какой-то промежуток времени. Эндотоксин вызывал геморрагический некроз у быстрорастущих опухолей, но при этом обладал выра-

женной токсичностью. На седьмой день эксперимента лабораторным мышам была введена «токсичная» сыворотка. На следующий день опухоль уменьшилась в размерах и покрылась черным струпом. Позже стало ясно, что ни эндотоксин, ни интерферон не являются причиной цитотоксичности и некроза опухоли *in vivo*. Статья об открытии ФНО была опубликована в журнале «Proceedings of the National Academy of Sciences» в сентябре 1975 г. [82]. Название, данное этому белку, ранее не идентифицированному, – фактор некроза опухолей, – было выбрано как раз из-за его способности повреждать опухоли [83].

В 1985 г. Б.А. Бойтлер и Э. Серами обнаружили, что кахектин (гормон, вызывающий кахексию) на самом деле является ФНО. Затем они определили, что ФНО является медиатором интоксикации эндотоксинами. К.Дж. Трейси и Э. Церами открыли ключевую медиаторную роль ФНО в летальном септическом шоке и определили терапевтический эффект моноклональных анти-ФНО-антител [84, 85].

В целом опухолевые клетки резистентны к этому цитокину. В основе противоопухолевого эффекта ФНО лежит его влияние на сосудистую сеть, приводящее к геморрагическому или ишемическому некрозу опухоли. Важно, что ФНО имеет выраженный синергизм с мелфаланом и доксорубицином (обеспечивает 4–6 кратное увеличение проникновения цитостатика в опухоль). Это обстоятельство, а также непереносимая системная токсичность, послужили показателями к применению препарата для изолированной регионарной перфузии у больных меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечностей. Эта методика некоторое время была популярна в связи с очевидной эффективностью (частота объективных регрессов достигала 90–100%), однако все же не получила широкого распространения из-за ее трудоемкости и необходимости привлечения дорогостоящего оборудования. В нашей стране ФНО не был зарегистрирован и никогда не использовался.

Сегодня, спустя более 40 лет, в некоторых зарубежных клиниках он по-прежнему используется для лечения метастатических сарком нижних конечностей в комбинации с мелфаланом.

Почти четверть века после открытия ФНО, а именно в 1999 г., FDA одобрило ФНО-нейтрализующее антитело – Инфликсимаб. Этот препарат нашел свое место в онкологии в качестве второй линии лечения колита, осложнявшего терапию ингибиторами контрольных точек.

Моноклональные антитела

Историю открытия и изучения моноклональных антител (МКА) можно начать с Пауля Эрлиха и его «концепции волшебной пули» [86]. Эрлих был убежден в существовании специфических рецепторов, которые можно рассматривать как цепи, связывающие антигены. Ученый предположил, что эти рецепторы

либо связаны с клетками, либо распределяются в кровотоке в ответ на взаимодействие с антигеном.

В 1900 г. Эрлих заменил термин «боковая цепь» на «рецептор». Согласно рецепторной теории Эрлиха, существуют различные типы рецепторов с разной структурой и группами связывания [87]. В 1908 г. Эрлих был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине за вклад в развитие иммунологии.

В 1941 г. группа ученых – А.Х. Кунс, Х.Дж. Крич, Н. Джонс и Э. Берлинер, – впервые применили процедуру иммуофлюоресценции. Она была основана на использовании антител, меченных изотиоцианатом флуоресцеина, для локализации антигенов пневмококка в инфицированных тканях. Эта работа положила начало иммуногистохимическому методу.

В 1984 г. Нобелевская премия по медицине была присуждена Дж. Келлеру и Ц. Мильштейну, опубликовавшим статью о получении мышиных моноклональных антител по технологии гибридомы [88].

Ограничения мышиных МКА, связанные с иммуногенностью, были преодолены путем замены мышиных последовательностей на их человеческие аналоги. Это привело к появлению химерных, гуманизированных и человеческих антител.

Первым МКА, одобренным FDA, стал в 1997 г. Ритуксимаб для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности [89].

Классифицируя МКА по механизму действия, в целом их можно разделить на неконъюгированные и конъюгированные [90].

Неконъюгированные МКА могут связываться либо с рецептором (таков, например, Рамуцирумаб, связывающийся непосредственно с VEGFR-2), либо с лигандом (Бевацизумаб связывается с белком VEGF, являющимся лигандом для одноименного рецептора).

Конъюгированные МКА в зависимости от особенностей конъюгата делятся на те, что связываются с изотопом или с цитостатиком – или бактериальным/растительным токсином или иммуномодулятором.

Важнейшим этапом в развитии иммунотерапии злокачественных опухолей стало открытие «контрольных точек иммунного ответа» и получение против них моноклональных антител.

Этот этап истории иммунотерапии начинается с работ Дж. Эллисона по изучению механизмов активации Т-клеток [91]. Ему удалось определить структуру Т-клеточного рецептора (TCR), который специфически распознает антигены, а также продемонстрировать, что молекула CD28 обеспечивает костимулирующие сигналы, необходимые для полной активации Т-клеток. TCR и молекула CD28 являются молекулярной основой явлений, известных как иммунологический сигнал 1 (распознавание TCR-антигенов) и иммунологический сигнал 2 (костимуляция) соответственно. Оба сигнала необходимы для того,

чтобы Т-клетки реализовали стимул к специфическому уничтожению клеток-мишеней.

Чтобы понять, как иммунный ответ может привести к уничтожению злокачественных клеток, надо помнить, что иммунная система специфически активируется определенными антигенами – в основном, чужеродными для организма. Эллисон описал ингибирующую функцию молекулы контрольной точки – цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), который блокирует иммунологический сигнал 2 и тем самым не дает Т-клеткам полностью активироваться. В серии исследований на доклинических моделях он продемонстрировал, что блокирование CTLA-4 терапевтическими антителами может вызвать противоопухолевый иммунный ответ. Этими исследованиями Эллисон изменил парадигму: от попыток активировать иммунную систему (например, путем использования вакцинации или терапии ИЛ-2) ученый перешел к освобождению контрольных точек, которые удерживают ее в режиме негативной регуляции.

Дальнейшее понимание высвобождения иммунных ингибирующих контрольных точек привело к стратегии «высвобождения» рецептора запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) на Т-лимфоцитах. Раковые клетки защищаются от него, экспрессируя лиганд PD-1 (PD-L1).

На сегодняшний день в рутинной практике используются антитела, блокирующие PD-1 и PD-L1. Они получили одобрение всех регуляторных органов и нашли свое место в национальных рекомендациях по лечению различных онкологических нозологий.

Ингибиторы контрольных точек

Иммунотерапия с блокадой контрольных точек, пожалуй, стала самым значительным достижением в лечении рака за последние годы. На сегодняшний день в России зарегистрирован ряд ингибиторов контрольных точек для терапии большого числа солидных опухолей.

Ипилимумаб был первым препаратом, получившим в 2011 г. одобрение FDA. В регистрационное исследование было включено 676 пациентов с метастатической меланомой, которые были рандомизированы для получения либо Ипилимумаба совместно с пептидной вакциной gp100, либо Ипилимумаба с плацебо, либо только пептидной вакцины gp100 [92]. У пациентов, получавших Ипилимумаб, наблюдалось статистически значимое улучшение общей выживаемости по сравнению с теми, кто получал плацебо плюс пептидную вакцину gp100. Медиана общей выживаемости составила 10,1 месяца для пациентов, получавших только Ипилимумаб, 10,0 месяцев для пациентов, получавших Ипилимумаб плюс пептидную вакцину gp100, и 6,4 месяца для пациентов, получавших плацебо плюс пептидную вакцину gp100. Это исследование позволило утвердить Ипилимумаб

в качестве первого ингибитора контрольных точек, продемонстрировавшего преимущество в выживаемости при метастатической меланоме.

Позже было получено еще несколько одобрений данного препарата по различным показаниям. Ипилимумаб нашел свое место в адъювантной терапии кожной меланомы, почечно-клеточной карциномы, микросателлитно-нестабильного колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, немелкоклеточного рака легкого.

В сентябре 2014 г. FDA одобрил первый PD-1-ингибитор – Пембролизумаб для лечения пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение Ипилимумабом, и пациентов с меланомой с мутацией BRAF V600, ранее получавших лечение ингибитором BRAF. Одобрение было основано на данных исследования Ib-фазы KEYNOTE-001, которое показало, что Пембролизумаб позволял получить объективный ответ у 24% и медиану продолжительности ответа, равную 8 мес [93]. Медиана ОВ в группах Пембролизумаба не была достигнута и составила 10,4 месяца в группе химиотерапии. Исследование продемонстрировало, что Пембролизумаб имеет благоприятный профиль токсичности.

Кроме того, Пембролизумаб нашел свое место в лечении пациентов с различными злокачественными опухолями, такими как немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома пищевода, уротелиальная карцинома и множество других. На основании данных KEYNOTE-158 Пембролизумаб получил одобрение для лечения всех солидных опухолей с микросателлитной нестабильностью и дефицитом в системе белков репарации, а также для опухолей с высокой мутационной нагрузкой [94].

В декабре 2014 г. на основании CheckMate 037 Ниволумаб получил одобрение FDA для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, ранее получавших лечение Ипилимумабом и/или ингибитором BRAF. Исследование показало, что медиана ОВ в группе Ниволумаба составила 7,5 месяцев по сравнению с 5,1 месяцами в группе химиотерапии [95]. Частота объективного ответа составила 31,7% и 10,6% соответственно.

В мае 2016 г. препарат Атезолизумаб получил ускоренное одобрение FDA для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой. Одобрение было основано на данных II фазы исследования IMvigor 210, опубликованного в 2016 г. в журнале «Lancet» [97]. Оно показало, что терапия Атезолизумабом вызвала общую частоту ответа 15% и среднюю его продолжительность 14,8 месяцев. Медиана ВБП составила 2,7 месяца в группе Атезолизумаба и 2,1 месяца в группе химиотерапии. Медиана ОВ составила 11,4 месяца в группе Атезолизумаба и 10,3 месяца в группе химиотерапии.

На основании результатов исследования IMpower150 FDA одобрило Атезолизумаб в комбинации с Бевацизумабом, Карбоплатином и Паклитакселом для первой линии терапии метастатического неплоскоклеточного рака легкого. В дальнейшем Атезолизумаб получил еще несколько одобрений для различных видов рака, включая немелкоклеточный рак легких, трижды негативный рак молочной железы и мелкоклеточный рак легких.

В марте 2017 г. Авелумаб получил ускоренное одобрение FDA в качестве лечения метастатической карциномы Меркеля на основании исследования II фазы JAVELIN Merkel 200 [98]. В мае 2017 г. FDA выдало разрешение на применение Авелумаба при местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциноме на основании результатов исследования I/II фазы JAVELIN Solid Tumor [99].

Тогда же, в мае 2017 г., Дурвалумаб был впервые одобрен FDA для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых прогрессирование заболевания произошло во время или после платиносодержащей химиотерапии. Дурвалумаб также получил дополнительные одобрения для лечения других злокачественных опухолей, включая нерезектабельный немелкоклеточный рак легкого III стадии по результатам испытания PACIFIC III фазы в феврале 2018 г. и мелкоклеточного рака легкого по результатам испытания CASPIAN III фазы в марте 2020 г. [100, 101]. Дурвалумаб также изучался в комбинации с другими препаратами – такими как Тремелимуаб (анти-CTLA-4) у пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой и в комбинации с химиотерапией у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [102].

В 2020 г. в России был зарегистрирован первый PD-1-ингибитор отечественного производства – Пролголимаб. В настоящее время он одобрен к применению у пациентов с метастатической меланомой кожи.

В целом ингибиторы контрольных точек произвели революцию в лечении рака и полностью изменили стандарты лечения большинства солидных опухолей. Основным результатом их применения является потенциальная возможность излечения значительной части больных с диссеминированными опухолями, в том числе и резистентными. При этом токсичность лечения несопоставимо ниже, чем при стандартной эмпирической химиотерапии.

Адоптивная клеточная терапия

Адоптивная клеточная терапия (АКТ), также известная как клеточная иммунотерапия, – это форма лечения, которая использует клетки иммунной системы для борьбы со злокачественными новообразованиями [103].

В начале 1990-х гг. исследователи впервые клонировали меланомный специфический антиген,

способный вызвать иммунный ответ цитотоксических Т-клеток. Однако только в 2010 г. FDA одобрило первую аутологичную противораковую вакцину, известную как сипулейсел-Т, для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы [28]. Эта вакцина на основе дендритных клеток, как казалось специалистам, увеличивала общую выживаемость пациентов во время клинических испытаний, но, к сожалению, в условиях реальной клинической практики не показала аналогичных результатов.

В настоящее время адоптивную клеточную терапию можно разделить на три различных типа, каждый из которых имеет свой собственный механизм действия: АКТ с использованием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ), АКТ с использованием генной терапии рецепторов Т-клеток (TCR) и АКТ с использованием химерных антигенных рецепторов (CAR), модифицированных Т-клетками (CAR-T). Использование в качестве основы для клеточной терапии других типов иммунных клеток (таких как естественные киллеры) также входит в перечень задач современных исследований.

Первые исследования с использованием ТИЛ были проведены С.А. Розенбергом и его коллегами по отделению хирургии Национального института здоровья (Бетесда, Мэриленд, США), где ТИЛ были выращены из различных мышинных опухолей и продемонстрировали противоопухолевую активность *in vivo* [104–106]. Современная терапия ТИЛ состоит из экспансии ТИЛ *ex vivo* из резецированного опухолевого материала и адоптивного переноса в организм пациента после подготовительного режима лимфодеплеции и последующей поддержки интерлейкином-2. С помощью этого метода в нескольких клинических испытаниях I/II фазы были достигнуты объективные ответы у 50% пациентов с метастатической меланомой. После успешного применения у пациентов с меланомой было начато изучение ТИЛ при других солидных опухолях, в том числе при раке шейки матки, почечно-клеточном раке, раке молочной железы и мелкоклеточном раке легкого.

Помимо естественно возникающих опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в опухолях и основанных на них вариантов лечения, Т-клетки периферической крови могут быть выделены и генетически модифицированы *in vitro* для экспрессии рецепторов Т-клеток, нацеленных на специфические опухолевые антигены для использования в адоптивной клеточной терапии [107]. С помощью этого метода можно генерировать большие пулы опухолеспецифических Т-клеток, обладающих мощной противоопухолевой

активностью с выраженным клиническим эффектом [108, 109].

Для распознавания опухолевых клеток модифицированными TCR требуется презентация антигена через основной комплекс гистосовместимости (МНС). Однако хорошо известно, что многие виды рака могут ускользать от Т-клеточного иммунного ответа за счет снижения или потери экспрессии МНС. Чтобы обойти необходимость присутствия МНС на опухолевых клетках для распознавания опухоли опухоль-специфическими Т-клетками, были разработаны искусственные рецепторы – например, молекулы CAR. АКТ с CAR-модифицированными Т-клетками обладает той же эффекторной функцией, что и TCR-модифицированные Т-клетки, но независимо от экспрессии МНС. Помимо использования белковых антигенов, были исследованы и другие антигены [110–112]. Впечатляющие клинические ответы уже наблюдались при гематологических злокачественных опухолях с использованием CD19-специфических CAR Т-клеток, что привело к изучению возможности использования CAR-терапии при лимфопролиферативных заболеваниях и солидных опухолях [113–115]. Коммерческие продукты CAR-Т-клеток для гемобластозов (например, Тисагенлеклейсел, Аксикаптаген цилолейсел) в некоторых странах стали доступны для клинического использования в 2017 г.

Заключение

Иммунотерапия – старейший метод лекарственного лечения злокачественных новообразований. За свою долгую историю, насчитывающую почти 200 лет, она прошла сложный путь, на котором энтузиазм последовательно сменялся разочарованием, – и наоборот. В настоящее время иммунотерапия рака находится на небывалом подъеме, что связано с появлением ингибиторов контрольных точек, более глубоким пониманием механизмов опухолевого роста и роли иммунной системы в организме, а также с появлением инновационных технологий. Сегодня хорошо известно, что рак – сложное и гетерогенное заболевание, а опухоль каждого пациента обладает уникальными характеристиками, предопределяющими ответ на лечение. Определение подходящих мишеней для иммунотерапевтических агентов и разработка новых препаратов, способных эффективно воздействовать на эти мишени, остаются актуальными областями исследований. Не вызывает сомнения, что будущие успехи в лечении злокачественных опухолей связаны с дальнейшим совершенствованием именно иммунотерапевтического метода.

Список литературы:

1. Decker W.K., da Silva R.F., Sanabria M.H., Angelo L.S., Guimarães F., Burt B.M., Kheradmand F., Paust S. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models // Front Immunol. – 2017 Aug 2. – Vol. 8. – P. 829.

2. Lombard M., Pastoret P.P., Moulin A.M. A brief history of vaccines and vaccination // *Rev Sci Tech.* – 2007 Apr. – Vol. 26, № 1. – P. 29–48.
3. Dobosz P., Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy // *Front Immunol.* – 2019 Dec 17. – Vol. 10. – P. 2965.
4. Speiser D.E., Flatz L. Cancer immunotherapy drives implementation science in oncology // *Hum Vaccin Immunother.* – 2014. – Vol. 10, № 11. – P. 3107–3110.
5. Stutman O. Delayed tumour appearance and absence of regression in nude mice infected with murine sarcoma virus // *Nature.* – 1975 Jan 10. – Vol. 253, № 5487. – P. 142–144.
6. Eno J. Immunotherapy Through the Years // *J Adv Pract Oncol.* – 2017 Nov-Dec. – Vol. 8, № 7. – P. 747–753.
7. 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.
8. Coley W.B. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus) // *Proc R Soc Med.* – 1910. – Vol. 3 (Surg Sect). – P. 1–48.
9. Old L.J. Cancer immunology // *Sci Am.* – 1977 May. – Vol. 236, № 5. – P. 62–70, 72–3, 76, 79.
10. Murphy J.B., Morton J.J. The Lymphocyte as a Factor in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1915 Jul. – Vol. 1, № 7. – P. 435–437.
11. Decker W.K., Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2009 Aug. – Vol. 20, № 4. – P. 271–281.
12. Simonsen D.F., Farkas D.K., Søgaard M., Horsburgh C.R., Sørensen H.T., Thomsen R.W. Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2014 Oct. – Vol. 18, № 10. – P. 1211–1219.
13. Kamat A.M., Lamm D.L. Immunotherapy for bladder cancer // *Curr Urol Rep.* – 2001 Feb. – Vol. 2, № 1. – P. 62–69.
14. Lamm D.L. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer // *J Urol.* – 1985 Jul. – Vol. 134, № 1. – P. 40–47.
15. Ayati M., Nowroozi M.R., Mortazavi A., Obadian Moghadam S., Ghorani H. Management of Hepatic Granulomatous Tuberculosis After BCG Therapy for Bladder Cancer // *Urol Case Rep.* – 2017 May 25. – Vol. 13. – P. 158–159.
16. Tay B.Q., Wright Q., Ladwa R., Perry C., Leggat G., Simpson F., Wells J.W., Panizza B.J., Frazer I.H., Cruz J.L.G. Evolution of Cancer Vaccines-Challenges, Achievements, and Future Directions // *Vaccines (Basel).* – 2021 May 20. – Vol. 9, № 5. – P. 535.
17. Larson C., Oronsky B., Scicinski J., Fanger G.R., Stirn M., Oronsky A., Reid T.R. Going viral: a review of replication-selective oncolytic adenoviruses // *Oncotarget.* – 2015 Aug 21. – Vol. 6, № 24. – P. 19976–19889.
18. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoevasion from immune surveillance to immune escape // *Immunology.* – 2007 May. – Vol. 121, № 1. – P. 1–14.
19. Burnet F.M. The concept of immunological surveillance // *Prog Exp Tumor Res.* – 1970. – Vol. 13. – P. 1–27.
20. 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.
21. Kiessling R., Klein E., Pross H., Wigzell H. “Natural” killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell // *Eur J Immunol.* – 1975 Feb. – Vol. 5, № 2. – P. 117–121.
22. Decker W.K., da Silva R.F., Sanabria M.H., Angelo L.S., Guimarães F., Burt B.M., Kberadmand F., Paust S. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models // *Front Immunol.* – 2017 Aug 2. – Vol. 8. – P. 829.
23. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon // *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* – 1957 Sep 12. – Vol. 147, № 927. – P. 258–267.
24. Miller J.F., Mitchell G.F., Weiss N.S. Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice // *Nature.* – 1967 Jun 3. – Vol. 214, № 5092. – P. 992–997.
25. Steinman R.M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution // *J Exp Med.* – 1973 May 1. – Vol. 137, № 5. – P. 1142–1162.
26. Kiessling R., Klein E., Wigzell H. “Natural” killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype // *Eur J Immunol.* – 1975 Feb. – Vol. 5, № 2. – P. 112–117.
27. 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 Dec 13. – Vol. 254, № 5038. – P. 1643–1647.
28. 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 Jul 29. – Vol. 363, № 5. – P. 411–422.
29. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // *Nat Med.* – 2004 Sep. – Vol. 10, № 9. – P. 909–915.
30. Parmiani G., Russo V., MacCalli C., Parolini D., Rizzo N., Maio M. Peptide-based vaccines for cancer therapy // *Hum Vaccin Immunother.* – 2014. – Vol. 10, № 11. – P. 3175–3178.
31. Palucka K., Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines // *Immunity.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 38–48.

32. Wong K.K., Li W.A., Mooney D.J., Dranoff G. Advances in Therapeutic Cancer Vaccines // *Adv Immunol.* – 2016. – Vol. 130. – P. 191–249.
33. Kjeldsen J.W., Lorentzen C.L., Martinenaite E., Ellebaek E., Donia M., Holmstroem R.B., Klausen T.W., Madsen C.O., Ahmed S.M., Weis-Banke S.E., Holmström M.O., Hendel H.W., Ehrnrooth E., Zocca M.B., Pedersen A.W., Andersen M.H., Svane I.M. A phase 1/2 trial of an immune-modulatory vaccine against IDO/PD-L1 in combination with nivolumab in metastatic melanoma // *Nat Med.* – 2021 Dec. – Vol. 27, № 12. – P. 2212–2223.
34. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon // *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* – 1957 Sep 12. – Vol. 147, № 927. – P. 258–267.
35. Lindenmann J., Burke D.C., Isaacs A. Studies on the production, mode of action and properties of interferon // *Br J Exp Pathol.* – 1957 Oct. – Vol. 38, № 5. – P. 551–562.
36. Taylor M.W. Interferons. Viruses and Man: A History of Interactions // 2014 Jul 22. – P. 101–119.
37. Gresser I., Bourali C. Exogenous interferon and inducers of interferon in the treatment Balb-c mice inoculated with RC19 tumour cells // *Nature.* – 1969 Aug 23. – Vol. 223, № 5208. – P. 844–845.
38. Borden E.C. Interferons α and β in cancer: therapeutic opportunities from new insights // *Nat Rev Drug Discov.* – 2019 Mar. – Vol. 18, № 3. – P. 219–234.
39. Weber J.S., Yang J.C., Atkins M.B., Disis M.L. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner // *J Clin Oncol.* – 2015 Jun 20. – Vol. 33, № 18. – P. 2092–2099.
40. Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy // *Nat Rev Cancer.* – 2016 Mar. – Vol. 16, № 3. – P. 131–144.
41. Sistigu A., Yamazaki T., Vacchelli E., Chaba K., Enot D.P., Adam J., Vitale I., Goubar A., Baracco E.E., Remédios C., Fend L., Hammani D., Aymeric L., Ma Y., Niso-Santano M., Kepp O., Schultze J.L., Tüting T., Belardelli F., Bracci L., La Sorsa V., Ziccheddu G., Sestili P., Urbani F., Delorenzi M., Lacroix-Triki M., Quidville V., Conforti R., Spano J.P., Pusztai L., Poirier-Colame V., Delaloge S., Penault-Llorca F., Ladoire S., Arnould L., Cyrta J., Dessoliers M.C., Eggermont A., Bianchi M.E., Pittet M., Engblom C., Pfirschke C., Prévile X., Uzè G., Schreiber R.D., Chow M.T., Smyth M.J., Proietti E., André F., Kroemer G., Zitvogel L. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy // *Nat Med.* – 2014 Nov. – Vol. 20, № 11. – P. 1301–1309.
42. Palata O., Hradilova Podzímková N., Nedvedova E., Umprrecht A., Sadilkova L., Palova Jelinkova L., Spisek R., Adkins I. Radiotherapy in Combination With Cytokine Treatment // *Front Oncol.* – 2019 May 22. – Vol. 9. – P. 367.
43. Snell L.M., McGaha T.L., Brooks D.G. Type I Interferon in Chronic Virus Infection and Cancer // *Trends Immunol.* – 2017 Aug. – Vol. 38, № 8. – P. 542–557.
44. Sceneay J., Goreczny G.J., Wilson K., Morrow S., DeCristo M.J., Ubellacker J.M., Qin Y., Laszewski T., Stover D.G., Barrera V., Hutchinson J.N., Freedman R.A., Mittendorf E.A., McAllister S.S. Interferon Signaling Is Diminished with Age and Is Associated with Immune Checkpoint Blockade Efficacy in Triple-Negative Breast Cancer // *Cancer Discov.* – 2019 Sep. – Vol. 9, № 9. – P. 1208–1227.
45. Bald T., Landsberg J., Lopez-Ramos D., Renn M., Glodde N., Jansen P., Gaffal E., Steitz J., Tolba R., Kalinke U., Limmer A., Jönsson G., Hölzel M., Tüting T. Immune cell-poor melanomas benefit from PD-1 blockade after targeted type I IFN activation // *Cancer Discov.* – 2014 Jun. – Vol. 4, № 6. – P. 674–687.
46. Schoenfeld A.J., Hellmann M.D. Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors // *Cancer Cell.* – 2020 Apr 13. – Vol. 37, № 4. – P. 443–455.
47. Shin D.S., Zaretsky J.M., Escuin-Ordinas H., Garcia-Diaz A., Hu-Lieskovan S., Kalbasi A., Grasso C.S., Hugo W., Sandoval S., Torrejon D.Y., Palaskas N., Rodriguez G.A., Parisi G., Azhdam A., Chmielowski B., Cherry G., Seja E., Berent-Maoz B., Shintaku I.P., Le D.T., Pardoll D.M., Diaz L.A. Jr., Tumeb P.C., Graeber T.G., Lo R.S., Comin-Anduix B., Ribas A. Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations // *Cancer Discov.* – 2017 Feb. – Vol. 7, № 2. – P. 188–201.
48. Gontijo B. Complications of infantile hemangiomas // *Clin Dermatol.* – 2014 Jul-Aug. – Vol. 32, № 4. – P. 471–476.
49. Mitsuyasu R.T. Interferon alpha in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma // *Br J Haematol.* – 1991 Oct. – Vol. 79, Suppl 1. – P. 69–73.
50. Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows // *Science.* – 1976 Sep 10. – Vol. 193, № 4257. – P. 1007–1008.
51. Taniguchi T., Matsui H., Fujita T., Takaoka C., Kashima N., Yoshimoto R., Hamuro J. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2 // *Nature.* – 1983 Mar 24-30. – Vol. 302, № 5906. – P. 305–310.
52. Rosenberg S.A., Grimm E.A., McGrogan M., Doyle M., Kawasaki E., Kothe K., Mark D.F. Biological activity of recombinant human interleukin-2 produced in *Escherichia coli* // *Science.* – 1984 Mar 30. – Vol. 223, № 4643. – P. 1412–1414.
53. Rosenberg S.A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer // *J Immunol.* – 2014 Jun 15. – Vol. 192, № 12. – P. 5451–5458.
54. 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. – Vol. 313, № 23. – P. 1485–1492.
55. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions // *Cancer Discov.* – 2022 Jan. – Vol. 12, № 1. – P. 31–46.
56. Noonan D.M., De Lerma Barbaro A., Vannini N., Mortara L., Albini A. Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions // *Cancer Metastasis Rev.* – 2008 Mar. – Vol. 27, № 1. – P. 31–40.

57. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J Clin Invest.* – 2012 Mar. – Vol. 122, № 3. – P. 787–795.
58. Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer // *Annu Rev Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 83–117.
59. Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy // *Nat Rev Immunol.* – 2018 Oct. – Vol. 18, № 10. – P. 648–659.
60. Carnemolla B, Borsi L, Balza E, Castellani P, Meazza R, Berndt A, Ferrini S, Kosmehl H, Neri D, Zardi L. Enhancement of the antitumor properties of interleukin-2 by its targeted delivery to the tumor blood vessel extracellular matrix // *Blood.* – 2002 Mar 1. – Vol. 99, № 5. – P. 1659–1665.
61. Rosenberg S.A., Grimm E.A., McGrogan M., Doyle M., Kawasaki E., Koths K., Mark D.F. Biological activity of recombinant human interleukin-2 produced in *Escherichia coli* // *Science.* – 1984. – Vol. 223, № 4643. – P. 1412–1414.
62. Rosenberg S.A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer // *J Immunol.* – 2014. – Vol. 192, № 12. – P. 5451–5458.
63. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Hwu P., Seipp C.A., Rogers-Freezer L., Morton K.E., White D.E., Liewehr D.J., Merino M.J., Rosenberg S.A. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 16. – P. 3127–3132.
64. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.L., Flaberty L.E., Weiss G.R., Logan T.F., Kirkwood J.M., Gordon M.S., Sosman J.A., Ernstoff M.S., Tretter C.P., Urba W.J., Smith J.W., Margolin K.A., Mier J.W., Gollob J.A., Dutcher J.P., Atkins M.B. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 133–141. Erratum in: *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2877.
65. Pehamberger H., Soyer H. P., Steiner A., Kofler R., Binder M., Mischer P., Pachinger W., Auböck J., Fritsch P., Kerl H., Wolff K. Adjuvant interferon alpha-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group // *J Clin Oncol.* – 1998. – Vol. 16, № 4. – P. 1425–1429.
66. Grob J.J., Dreno B., de la Salmonière P., Delaunay M., Cupissol D., Guillot B., Souteyrand P., Sassolas B., Cesarini J.P., Lionnet S., Lok C., Chastang C., Bonerandi J.J. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351, № 9120. – P. 1905–1910.
67. Garbe C., Radny P., Linse R., Dummer R., Gutzmer R., Ulrich J., Stadler R., Weichenthal M., Eigentler T., Ellwanger U., Hauschild A. Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis // *Ann Oncol.* – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 1195–1201.
68. Hansson J., Aamdal S., Bastholt L., Brandberg Y., Hernberg M., Nilsson B., Stierner U., von der Maase H.; Nordic Melanoma Cooperative Group. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alpha-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 144–152.
69. Fyfe G., Fisher R. I., Rosenberg S. A., Sznol M., Parkinson D. R., Louie A. C. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy // *J Clin Oncol.* – 1995. – Vol. 13, № 3. – P. 688–696.
70. Klapper J. A., Downey S. G., Smith F. O., Yang J. C., Hughes M. S., Kammula U. S., Sherry R. M., Royal R. E., Steinberg S.M., Rosenberg S. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006 // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113, № 2. – P. 293–301.
71. Buchbinder E. I., Dutcher J. P., Daniels G. A., Curti B. D., Patel S. P., Holtan S. G., Miletello G. P., Fishman M. N., Gonzalez R., Clark J. I., Richart J. M., Lao C. D., Tykodi S. S., Silk A. W., McDermott D. F. Therapy with high-dose Interleukin-2 (HD IL-2) in metastatic melanoma and renal cell carcinoma following PD1 or PDL1 inhibition // *J Immunother Cancer.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 49.
72. Beldegrun A. S., Klatte T., Shuch B., LaRochelle J. C., Miller D. C., Said J. W., Riggs S. B., Zomorodian N., Kabbavar F. F., Dekernion J. B., Pantuck A. J. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113, № 9. – P. 2457–2463.
73. Margolin K., Aronson F. R., Sznol M., Atkins M. B., Gucalp R., Fisher R. I., Sunderland M., Doroshow J. H., Ernest M. L., Mier J. W., et al. Phase II studies of recombinant human interleukin-4 in advanced renal cancer and malignant melanoma // *J Immunother Emphasis Tumor Immunol.* – 1994. – Vol. 15, № 2. – P. 147–153.
74. Naing A., Wong D. J., Infante J. R., Korn W. M., Aljumaily R., Papadopoulos K. P., Autio K. A., Pant S., Bauer T. M., Drakaki A., Daver N. G., Hung A., Ratti N., McCauley S., Van Vlasselaer P., Verma R., Ferry D., Oft M., Diab A., Garon E. B., Tannir N. M. Pegilodexin combined with pembrolizumab or nivolumab for patients with advanced solid tumors (IVY): a multicenter, multicohort, open-label, phase 1b trial // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1544–1555.
75. Atkins M. B., Robertson M. J., Gordon M., Lotze M. T., DeCoste M., DuBois J. S., Ritz J., Sandler A. B., Edington H. D., Garzone P. D., Mier J. W., Canning C. M., Battiato L., Tabara H., Sherman M. L. Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies // *Clin Cancer Res.* – 1997. – Vol. 3, № 3. – P. 409–417.
76. Motzer R. J., Rakhit A., Schwartz L. H., Olencki T., Malone T. M., Sandstrom K., Nadeau R., Parmar H., Bukowski R. Phase I trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 in patients with advanced renal cell carcinoma // *Clin Cancer Res.* – 1998. – Vol. 4, № 5. – P. 1183–1191.

77. Wigginton J. M., Komschlies K. L., Back T. C., Franco J. L., Brunda M. J., Wiltrout R. H. Administration of interleukin 12 with pulse interleukin 2 and the rapid and complete eradication of murine renal carcinoma // *J Natl Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88, № 1. – P. 38–43.
78. Gollob J. A., Veenstra K. G., Parker R. A., Mier J. W., McDermott D. F., Clancy D., Tutin L., Koon H., Atkins M. B. Phase I trial of concurrent twice-weekly recombinant human interleukin-12 plus low-dose IL-2 in patients with melanoma or renal cell carcinoma // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 13. – P. 2564–2573.
79. Dimitriou F., Hauschild A., Mehnert J. M., Long G. V. Double Trouble: Immunotherapy Doublets in Melanoma-Approved and Novel Combinations to Optimize Treatment in Advanced Melanoma // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2022. – Vol. 42. – P. 1–22.
80. Aggarwal B. B., Gupta S. C., Kim J. H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, № 3. – P. 651–665.
81. Kaunitz J. D. Paradigm shifts in perspective III: the discovery of tumor necrosis factor // *Dig Dis Sci.* – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 710–711.
82. Carswell E. A., Old L. J., Kassel R. L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1975. – Vol. 72, № 9. – P. 3666–3670.
83. Carswell-Richards E. A., Williamson B. D. A man of vision and the discovery of tumor necrosis factor // *Cancer Immun.* – 2012. – Vol. 12. – P. 4.
84. Tracey K. J., Beutler B., Lowry S. F., Merryweather J., Wolpe S., Milsark I. W., Hariri R. J., Fabey T. J., 3rd, Zentella A., Albert J. D., et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin // *Science.* – 1986. – Vol. 234, № 4775. – P. 470–474.
85. Tracey K. J., Fong Y., Hesse D. G., Manogue K. R., Lee A. T., Kuo G. C., Lowry S. F., Cerami A. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia // *Nature.* – 1987. – Vol. 330, № 6149. – P. 662–664.
86. Kaufmann S. H. E. Emil von Behring: translational medicine at the dawn of immunology // *Nat Rev Immunol.* – 2017. – Vol. 17, № 6. – P. 341–343.
87. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress // *Nat Rev Cancer.* – 2008. – Vol. 8, № 6. – P. 473–480.
88. Nissim A., Chernajovsky Y. Historical development of monoclonal antibody therapeutics // *Handb Exp Pharmacol.* – 2008. – № 181. – P. 3–18.
89. James J. S., Dubs G. FDA approves new kind of lymphoma treatment. Food and Drug Administration // *AIDS Treat News.* – 1997. – Dec 5. – (No 284). – P. 2–3.
90. Bakhtiar R. Antibody drug conjugates // *Biotechnol Lett.* – 2016. – Vol. 38, № 10. – P. 1655–1664.
91. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373, № 16. – P. 1490–1492.
92. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F., Weber R. W., Sosman J. A., Haanen J. B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J. C., Akerley W., van den Eertwegh A. J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J. M., Linette G. P., Hogg D., Ottensmeier C. H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J. I., Wolchok J. D., Weber J. S., Tian J., Yellin M. J., Nichol G. M., Hoos A., Urba W. J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363, № 8. – P. 711–723.
93. Robert C., Ribas A., Wolchok J. D., Hodi F. S., Hamid O., Kefford R., Weber J. S., Joshua A. M., Hwu W. J., Gangadhar T. C., Patnaik A., Dronca R., Zarour H., Joseph R. W., Boasberg P., Chmielowski B., Mateus C., Postow M. A., Gergich K., Ellsaiss-Schaap J., Li X. N., Iannone R., Ebbinghaus S. W., Kang S. P., Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, № 9948. – P. 1109–1117.
94. Marabelle A., Le D. T., Ascierto P. A., Di Giacomo A. M., De Jesus-Acosta A., Delord J. P., Geva R., Gottfried M., Penel N., Hansen A. R., Piba-Paul S. A., Doi T., Gao B., Chung H. C., Lopez-Martin J., Bang Y. J., Frommer R. S., Shab M., Gbori R., Joe A. K., Pruitt S. K., Diaz L. A. Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 1–10.
95. Larkin J., Minor D., D'Angelo S., Neyns B., Smylie M., Miller W. H. Jr., Gutzmer R., Linette G., Chmielowski B., Lao C. D., Lorigan P., Grossmann K., Hassel J. C., Sznol M., Daud A., Sosman J., Khushalani N., Schadendorf D., Hoeller C., Walker D., Kong G., Horak C., Weber J. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 383–390.
96. Ives N. J., Suciu S., Eggermont A. M. M., Kirkwood J., Lorigan P., Markovic S. N., Garbe C., Wheatley K. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis // *Eur J Cancer.* – 2017. – Vol. 82. – P. 171–183.
97. Rosenberg J. E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M. S., Balar A. V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P. H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M. M., Grivas P., Joseph R. W., Galsky M. D., Fleming M. T., Petrylak D. P., Perez-Gracia J. L., Burris H. A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajorin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G. M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G. D., Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with

platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10031. – P. 1909–1920.

98. D'Angelo S. P., Lebbé C., Mortier L., Brohl A. S., Fazio N., Grob J. J., Prinzi N., Hanna G. J., Hassel J. C., Kiecker F., Georges S., Eilers-Lenz B., Shah P., Güzel G., Nghiem P. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study // *J Immunother Cancer*. – 2021. – Vol. 9, № 7. – e002646.

99. Patel M. R., Ellerton J., Infante J. R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaily R., Britten C. D., Dirix L., Lee K. W., Taylor M., Schöffski P., Wang D., Ravaud A., Gelb A. B., Xiong J., Rosen G., Gulley J. L., Apolo A. B. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial // *Lancet Oncol*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 51–64.

100. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Yokoi T., Chiappori A., Lee K.H., de Wit M., Cho B.C., Bourbaba M., Quantin X., Tokito T., Mekhail T., Planchard D., Kim Y.C., Karapetis C.S., Hiret S., Ostoros G., Kubota K., Gray J.E., Paz-Ares L., de Castro Carpeño J., Wadsworth C., Melillo G., Jiang H., Huang Y., Dennis P.A., Özgüroğlu M.; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. – 2017 Nov 16. – Vol. 377, № 20. P. 1919–1929.

101. Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y., Reinmuth N., Hotta K., Trukbin D., Statsenko G., Hochmair M. J., Özgüroğlu M., Ji J. H., Voitko O., Poltoratskiy A., Ponce S., Verderame F., Havel L., Bondarenko I., Kazarnowicz A., Losonczy G., Conev N. V., Armstrong J., Byrne N., Shire N., Jiang H., Goldman J. W.; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, № 10212. – P. 1929–1939.

102. Johnson M. L., Cho B. C., Luft A., Alatorre-Alexander J., Geater S. L., Laktionov K., Kim S. W., Ursol G., Hussein M., Lim F. L., Yang C. T., Araujo L. H., Saito H., Reinmuth N., Shi X., Poole L., Peters S., Garon E. B., Mok T.; POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study // *J Clin Oncol*. – 2023. – Feb 20. – Vol. 41, № 6. – P. 1213–1227.

103. 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., Nathan 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. – Jul 16. – Vol. 114, № 3. – P. 535–546.

104. Spiess P. J., Yang J. C., Rosenberg S. A. In vivo antitumor activity of tumor-infiltrating lymphocytes expanded in recombinant interleukin-2 // *J Natl Cancer Inst*. – 1987. – Nov. – Vol. 79, № 5. – P. 1067–1075.

105. 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. – Vol. 17, № 13. – P. 4550–4557.

106. Andersen R., Donia M., Ellebaek E., Borch T. H., Kongsted P., Iversen T. Z., Hölmich L. R., Hendel H. W., Met Ö., Andersen M. H., Thor Straten P., Svane I. M. Long-Lasting Complete Responses in Patients with Metastatic Melanoma after Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and an Attenuated IL2 Regimen // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Aug 1. – Vol. 22, № 15. – P. 3734–3745.

107. Ben-Avi R., Farbi R., Ben-Nun A., Gorodner M., Greenberg E., Markel G., Schachter J., Itzhaki O., Besser M. J. Establishment of adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes for non-small cell lung cancer patients // *Cancer Immunol Immunother*. – 2018. – Aug. – Vol. 67, № 8. – P. 1221–1230.

110. Yee C., Thompson J. A., Byrd D., Riddell S. R., Roche P., Celis E., Greenberg P. D. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8+ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: in vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2002. – Dec 10. – Vol. 99, № 25. – P. 16168–16173.

108. Schumacher T.N. T-cell receptor gene therapy // *Nat Rev Immunol*. – 2002. – Jul. – Vol. 2, № 7. – P. 512–519.

109. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D. R., Steins M., Ready N. E., Chow L. Q., Vokes E. E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlbäuer M., Arrieta O., Burgio M. A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D. E., Gettinger S. N., Rudin C. M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G. R. Jr., Antonia S. J., Dorange C., Harbison C. T., Graf Finckenstein F., Brahmer J. R. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373, № 17. – P. 1627–1639.

110. Garrido F., Ruiz-Cabello F., Aptsiauri N. Rejection versus escape: the tumor MHC dilemma // *Cancer Immunol Immunother*. – 2017. – Feb. – Vol. 66, № 2. – P. 259–271.

111. Gross G., Waks T., Esbhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1989. – Dec 1. – Vol. 86, № 24. – P. 10024–10028.

112. Mezzanzanica D., Canevari S., Mazzoni A., Figini M., Colnaghi M. I., Waks T., Schindler D. G., Esbhar Z. Transfer of chimeric receptor gene made of variable regions of tumor-specific antibody confers anticarbohydrate specificity on T cells // *Cancer Gene Ther*. – 1998. – Nov-Dec. – Vol. 5, № 6. – P. 401–407.

113. Krause A., Guo H. F., Latouche J. B., Tan C., Cheung N. K., Sadelain M. Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes // *J Exp Med*. – 1998. – Vol. 188, № 4. – P. 619–626.

114. Salter A. I., Pont M. J., Riddell S. R. Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond // Blood. – 2018. – Vol. 131, № 24. – P. 2621–2629.
115. June C. H., Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379, № 1. – P. 64–73.

References:

1. Decker W.K., da Silva R.F., Sanabria M.H., Angelo L.S., Guimarães F., Burt B.M., Kheradmand F., Paust S. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. Front Immunol. 2017 Aug 2; 8: 829. Doi: 10.3389/fimmu.2017.00829. PMID: 28824608; PMCID: PMC5539135.
2. Lombard M., Pastoret P.P., Moulin A.M. A brief history of vaccines and vaccination. Rev Sci Tech. 2007 Apr; 26(1): 29-48. Doi: 10.20506/rst.26.1.1724. PMID: 17633292.
3. Dobosz P., Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2019 Dec 17; 10: 2965. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02965. PMID: 31921205; PMCID: PMC6928196.
4. Speiser D.E., Flatz L. Cancer immunotherapy drives implementation science in oncology. Hum Vaccin Immunother. 2014; 10(11): 3107-10. Doi: 10.4161/21645515.2014.983000. PMID: 25625923; PMCID: PMC4514085.
5. Stutman O. Delayed tumour appearance and absence of regression in nude mice infected with murine sarcoma virus. Nature. 1975 Jan 10; 253(5487): 142-4. Doi: 10.1038/253142a0. PMID: 1110765.
6. Eno J. Immunotherapy Through the Years. J Adv Pract Oncol. 2017 Nov-Dec; 8(7):747-753. Epub 2017 Nov 1. PMID: 30333937; PMCID: PMC6188092.
7. 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; PMCID: PMC1888599.
8. Coley W.B. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). Proc R Soc Med. 1910; 3(Surg Sect): 1-48. PMID: 19974799; PMCID: PMC1961042.
9. Old L.J. Cancer immunology. Sci Am. 1977 May; 236(5): 62-70, 72-3, 76, 79. Doi: 10.1038/scientificamerican0577-62. PMID: 854737.
10. Murphy J.B., Morton J.J. The Lymphocyte as a Factor in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1915 Jul; 1(7): 435-7. Doi: 10.1073/pnas.1.7.435. PMID: 16576038; PMCID: PMC1090849.
11. Decker W.K., Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. Cytokine Growth Factor Rev. 2009 Aug; 20(4): 271-81. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.07.004. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19656718.
12. Simonsen D.F., Farkas D.K., Søgaard M., Horsburgh C.R., Sørensen H.T., Thomsen R.W. Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Oct; 18(10): 1211-9. Doi: 10.5588/ijtld.14.0161. PMID: 25216835.
13. Kamat A.M., Lamm D.L. Immunotherapy for bladder cancer. Curr Urol Rep. 2001 Feb; 2(1): 62-9. Doi: 10.1007/s11934-001-0027-7. PMID: 12084297.
14. Lamm D.L. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. J Urol. 1985 Jul; 134(1): 40-7. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)46972-2. PMID: 3892050.
15. Ayati M., Nowroozi M.R., Mortazavi A., Obadian Moghadam S., Ghorani H. Management of Hepatic Granulomatous Tuberculosis After BCG Therapy for Bladder Cancer. Urol Case Rep. 2017 May 25; 13: 158-159. Doi: 10.1016/j.eucr.2017.04.011. PMID: 28567336; PMCID: PMC5447372.
16. Tay B.Q., Wright Q., Ladwa R., Perry C., Leggatt G., Simpson F., Wells J.W., Panizza B.J., Frazer I.H., Cruz J.L.G. Evolution of Cancer Vaccines—Challenges, Achievements, and Future Directions. Vaccines (Basel). 2021 May 20; 9(5): 535. Doi: 10.3390/vaccines9050535. PMID: 34065557; PMCID: PMC8160852.
17. Larson C., Oronsky B., Scicinski J., Fanger G.R., Stirn M., Oronsky A., Reid T.R. Going viral: a review of replication-selective oncolytic adenoviruses. Oncotarget. 2015 Aug 21; 6(24): 19976-89. Doi: 10.18632/oncotarget.5116. PMID: 26280277; PMCID: PMC4652981.
18. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. Immunology. 2007 May; 121(1): 1-14. Doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17386080; PMCID: PMC2265921.
19. Burnet F.M. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res. 1970; 13: 1-27. Doi: 10.1159/000386035. PMID: 4921480.
20. 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; PMCID: PMC1888599.
21. Kiessling R., Klein E., Pross H., Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. Eur J Immunol. 1975 Feb; 5(2): 117-21. Doi: 10.1002/eji.1830050209. PMID: 1086218.
22. Decker W.K., da Silva R.F., Sanabria M.H., Angelo L.S., Guimarães F., Burt B.M., Kheradmand F., Paust S. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. Front Immunol. 2017 Aug 2; 8: 829. Doi: 10.3389/fimmu.2017.00829. PMID: 28824608; PMCID: PMC5539135.
23. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957 Sep 12; 147(927): 258-67. Doi: 10.1098/rspb.1957.0048. PMID: 13465720.

24. Miller J.F., Mitchell G.F., Weiss N.S. Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice. *Nature*. 1967 Jun 3; 214(5092): 992-7. Doi: 10.1038/214992a0. PMID: 6055415.
25. Steinman R.M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med*. 1973 May 1; 137(5): 1142-62. Doi: 10.1084/jem.137.5.1142. PMID: 4573839; PMCID: PMC2139237.
26. Kiessling R., Klein E., Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol*. 1975 Feb; 5(2): 112-7. Doi: 10.1002/eji.1830050208. PMID: 1234049.
27. 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 Dec 13; 254(5038): 1643-7. Doi: 10.1126/science.1840703. PMID: 1840703.
28. 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 Jul 29; 363(5): 411-22. Doi: 10.1056/NEJMoa1001294. PMID: 20818862.
29. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 2004 Sep; 10(9): 909-15. Doi: 10.1038/nm1100. PMID: 15340416; PMCID: PMC1435696.
30. Parmiani G., Russo V., Maccalli C., Parolini D., Rizzo N., Maio M. Peptide-based vaccines for cancer therapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(11): 3175-8. Doi: 10.4161/hv.29418. PMID: 25483658; PMCID: PMC4514143.
31. Palucka K., Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity*. 2013 Jul 25; 39(1): 38-48. Doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.004. PMID: 23890062; PMCID: PMC3788678.
32. Wong K.K., Li W.A., Mooney D.J., Dranoff G. Advances in Therapeutic Cancer Vaccines. *Adv Immunol*. 2016; 130: 191-249. Doi: 10.1016/bs.ai.2015.12.001. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26923002.
33. Kjeldsen J.W., Lorentzen C.L., Martinenaite E., Ellebaek E., Donia M., Holmstroem R.B., Klausen T.W., Madsen C.O., Ahmed S.M., Weis-Banke S.E., Holmström M.O., Hendel H.W., Ebrnrooth E., Zocca M.B., Pedersen A.W., Andersen M.H., Svane I.M. A phase 1/2 trial of an immune-modulatory vaccine against IDO/PD-L1 in combination with nivolumab in metastatic melanoma. *Nat Med*. 2021 Dec; 27(12): 2212-2223. Doi: 10.1038/s41591-021-01544-x. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: *Nat Med*. 2022 Apr; 28(4): 871. PMID: 34887574; PMCID: PMC8904254.
34. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957 Sep 12; 147(927): 258-67. Doi: 10.1098/rspb.1957.0048. PMID: 13465720.
35. Lindenmann J., Burke D.C., Isaacs A. Studies on the production, mode of action and properties of interferon. *Br J Exp Pathol*. 1957 Oct; 38(5): 551-62. PMID: 13479681; PMCID: PMC2082625.
36. Taylor M.W. Interferons. *Viruses and Man: A History of Interactions*. 2014 Jul 22: 101-19. Doi: 10.1007/978-3-319-07758-1_7. PMCID: PMC7123835.
37. Gresser I., Bourali C. Exogenous interferon and inducers of interferon in the treatment Balb-c mice inoculated with RC19 tumour cells. *Nature*. 1969 Aug 23; 223(5208): 844-5. Doi: 10.1038/223844a0. PMID: 5799031.
38. Borden E.C. Interferons α and β in cancer: therapeutic opportunities from new insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Mar; 18(3): 219-234. Doi: 10.1038/s41573-018-0011-2. PMID: 30679806.
39. Weber J.S., Yang J.C., Atkins M.B., Disis M.L. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20; 33(18): 2092-9. Doi: 10.1200/JCO.2014.60.0379. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918278; PMCID: PMC4881375.
40. Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016 Mar; 16(3): 131-44. Doi: 10.1038/nrc.2016.14. PMID: 26911188.
41. Sistigu A., Yamazaki T., Vacchelli E., Chaba K., Enot D.P., Adam J., Vitale I., Goubar A., Baracco E.E., Remédios C., Fend L., Hammani D., Aymeric L., Ma Y., Niso-Santano M., Kepp O., Schultze J.L., Tüting T., Belardelli F., Bracci L., La Sorsa V., Ziccheddu G., Sestili P., Urbani F., Delorenzi M., Lacroix-Triki M., Quidville V., Conforti R., Spano J.P., Pusztai L., Poirier-Colame V., Delaloue S., Penault-Llorca F., Ladoire S., Arnould L., Cyrta J., Dessoliers M.C., Eggermont A., Bianchi M.E., Pittet M., Engblom C., Pfirschke C., Prévigne X., Uzè G., Schreiber R.D., Chow M.T., Smyth M.J., Proietti E., André F., Kroemer G., Zitvogel L. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med*. 2014 Nov; 20(11): 1301-9. Doi: 10.1038/nm.3708. Epub 2014 Oct 26. PMID: 25344738.
42. Palata O., Hradilova Podzimekova N., Nedvedova E., Umprecht A., Sadilkova L., Palova Jelinkova L., Spisek R., Adkins I. Radiotherapy in Combination With Cytokine Treatment. *Front Oncol*. 2019 May 22; 9: 367. Doi: 10.3389/fonc.2019.00367. PMID: 31179236; PMCID: PMC6538686.
43. Snell L.M., McGaha T.L., Brooks D.G. Type I Interferon in Chronic Virus Infection and Cancer. *Trends Immunol*. 2017 Aug; 38(8): 542-557. Doi: 10.1016/j.it.2017.05.005. Epub 2017 May 31. PMID: 28579323; PMCID: PMC8059441.
44. Sceneay J., Goreczny G.J., Wilson K., Morrow S., DeCristo M.J., Ubellacker J.M., Qin Y., Laszewski T., Stover D.G., Barrera V., Hutchinson J.N., Freedman R.A., Müntendorf E.A., McAllister S.S. Interferon Signaling Is Diminished with Age and Is Associated with Immune Checkpoint Blockade Efficacy in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Discov*. 2019 Sep; 9(9): 1208-1227. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1454. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31217296.
45. Bald T., Landsberg J., Lopez-Ramos D., Renn M., Glodde N., Jansen P., Gaffal E., Steitz J., Tolba R., Kalinke U., Limmer A., Jönsson G., Hölzel M., Tüting T. Immune cell-poor melanomas benefit from PD-1 blockade after targeted type I IFN activation. *Cancer Discov*. 2014 Jun; 4(6): 674-87. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0458. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24589924.

46. Schoenfeld A.J., Hellmann M.D. Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell*. 2020 Apr 13; 37(4): 443-455. Doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.017. PMID: 32289269; PMCID: PMC7182070.
47. Shin D.S., Zaretsky J.M., Escuin-Ordinas H., Garcia-Diaz A., Hu-Lieskovan S., Kalbasi A., Grasso C.S., Hugo W., Sandoval S., Torrejon D.Y., Palaskas N., Rodriguez G.A., Parisi G., Azhdam A., Chmielowski B., Cherry G., Seja E., Berent-Maoz B., Shintaku I.P., Le D.T., Pardoll D.M., Diaz L.A. Jr., Tumeb P.C., Graeber T.G., Lo R.S., Comin-Anduix B., Ribas A. Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations. *Cancer Discov*. 2017 Feb; 7(2): 188-201. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1223. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27903500; PMCID: PMC5296316.
48. Gontijo B. Complications of infantile hemangiomas. *Clin Dermatol*. 2014 Jul-Aug; 32(4): 471-6. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.002. Epub 2014 Feb 28. PMID: 25017458.
49. Mitsuyasu R.T. Interferon alpha in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Br J Haematol*. 1991 Oct; 79 Suppl 1: 69-73. Doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08124.x. PMID: 1931714.
50. 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. Doi: 10.1126/science.181845. PMID: 181845.
51. Taniguchi T., Matsui H., Fujita T., Takaoka C., Kashima N., Yoshimoto R., Hamuro J. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature*. 1983 Mar 24-30; 302(5906): 305-10. Doi: 10.1038/302305a0. PMID: 6403867.
52. Rosenberg S.A., Grimm E.A., McGrogan M., Doyle M., Kawasaki E., Kohts K., Mark D.F. Biological activity of recombinant human interleukin-2 produced in *Escherichia coli*. *Science*. 1984 Mar 30; 223(4643): 1412-4. Doi: 10.1126/science.6367046. PMID: 6367046.
53. Rosenberg S.A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014 Jun 15; 192(12): 5451-8. Doi: 10.4049/jimmunol.1490019. PMID: 24907378; PMCID: PMC6293462.
54. 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. Doi: 10.1056/NEJM198512053132327. PMID: 3903508.
55. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Jan; 12(1): 31-46. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204.
56. Noonan D.M., De Lerma Barbaro A., Vannini N., Mortara L., Albini A. Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions. *Cancer Metastasis Rev*. 2008 Mar; 27(1): 31-40. Doi: 10.1007/s10555-007-9108-5. PMID: 18087678.
57. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012 Mar; 122(3): 787-95. Doi: 10.1172/JCI59643. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22378047; PMCID: PMC3287223.
58. Dougan M., Dranoff G. Immune therapy for cancer. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 83-117. Doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132544. PMID: 19007331.
59. Spolski R., Li P., Leonard W.J. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy. *Nat Rev Immunol*. 2018 Oct; 18(10): 648-659. Doi: 10.1038/s41577-018-0046-y. PMID: 30089912.
60. Carnemolla B., Borsi L., Balza E., Castellani P., Meazza R., Berndt A., Ferrini S., Kosmebl H., Neri D., Zardi L. Enhancement of the antitumor properties of interleukin-2 by its targeted delivery to the tumor blood vessel extracellular matrix. *Blood*. 2002 Mar 1; 99(5): 1659-65. Doi: 10.1182/blood.v99.5.1659. PMID: 11861281.
61. Rosenberg S.A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014 Jun 15; 192(12): 5451-8. Doi: 10.4049/jimmunol.1490019. PMID: 24907378; PMCID: PMC6293462.
62. McDermott D.F., Atkins M.B. Interleukin-2 therapy of metastatic renal cell carcinoma--predictors of response. *Semin Oncol*. 2006 Oct; 33(5): 583-7. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.06.004. PMID: 17045087.
63. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Hwu P., Seipp C.A., Rogers-Freezer L., Morton K.E., White D.E., Liewehr D.J., Merino M.J., Rosenberg S.A. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15; 21(16): 3127-32. Doi: 10.1200/JCO.2003.02.122. PMID: 12915604; PMCID: PMC2275327
64. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.L., Flaberty L.E., Weiss G.R., Logan T.F., Kirkwood J.M., Gordon M.S., Sosman J.A., Ernstoff M.S., Tretter C.P., Urba W.J., Smith J.W., Margolin K.A., Mier J.W., Gollob J.A., Dutcher J.P., Atkins M.B. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1; 23(1): 133-41. Doi: 10.1200/JCO.2005.03.206. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20; 23(12): 2877. PMID: 15625368.
65. Pehamberger H., Soyer H.P., Steiner A., Kofler R., Binder M., Mischer P., Pachinger W., Auböck J., Fritsch P., Kerl H., Wolff K. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1998 Apr; 16(4): 1425-9. Doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1425. PMID: 9552047.
66. Grob J.J., Dreno B., de la Salmonière P., Delaunay M., Cupissol D., Guillot B., Souteyrand P., Sassolas B., Cesarini J.P., Lionnet S., Lok C., Chastang C., Bonerandi J.J. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet*. 1998 Jun 27; 351(9120): 1905-10. Doi: 10.1016/s0140-6736(97)12445-x. PMID: 9654256.
67. Garbe C., Radny P., Linse R., Dummer R., Gutzmer R., Ulrich J., Stadler R., Weichenthal M., Eigentler T., Ellwanger U., Hauschild A. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol*. 2008 Jun; 19(6): 1195-201. Doi: 10.1093/annonc/mdn001. Epub 2008 Feb 14. PMID: 18281266.

68. Hansson J., Aamdal S., Bastholt L., Brandberg Y., Hernberg M., Nilsson B., Stiernier U., von der Maase H. Nordic Melanoma Cooperative Group. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb; 12(2): 144-52. Doi: 10.1016/S1470-2045(10)70288-6. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21256809.
69. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A., Sznol M., Parkinson D.R., Louie A.C. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995 Mar; 13(3): 688-96. Doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.688. PMID: 7884429.
70. Klapper J.A., Downey S.G., Smith F.O., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Sherry R.M., Royl R.E., Steinberg S.M., Rosenberg S. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer.* 2008 Jul 15; 113(2): 293-301. Doi: 10.1002/cncr.23552. PMID: 18457330; PMCID: PMC3486432.
71. Buchbinder E.I., Dutcher J.P., Daniels G.A., Curti B.D., Patel S.P., Holtan S.G., Miletello G.P., Fishman M.N., Gonzalez R., Clark J.I., Richart J.M., Lao C.D., Tykodi S.S., Silk A.W., McDermott D.F. Therapy with high-dose Interleukin-2 (HD IL-2) in metastatic melanoma and renal cell carcinoma following PD1 or PDL1 inhibition. *J Immunother Cancer.* 2019 Feb 18; 7(1): 49. Doi: 10.1186/s40425-019-0522-3. PMID: 30777131; PMCID: PMC6380045.
72. Belldegrun A.S., Klatte T., Shuch B., LaRochelle J.C., Miller D.C., Said J.W., Riggs S.B., Zomorodian N., Kabbavar F.F., Dekernion J.B., Pantuck A.J. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer.* 2008 Nov 1; 113(9): 2457-63. Doi: 10.1002/cncr.23851. PMID: 18823034.
73. Margolin K., Aronson F.R., Sznol M., Atkins M.B., Gucalp R., Fisher R.I., Sunderland M., Doroshow J.H., Ernest M.L., Mier J.W., et al. Phase II studies of recombinant human interleukin-4 in advanced renal cancer and malignant melanoma. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol.* 1994 Feb; 15(2): 147-53. Doi: 10.1097/00002371-199402000-00009. PMID: 8136948.
74. Naing A., Wong D.J., Infante J.R., Korn W.M., Aljumaily R., Papadopoulos K.P., Autio K.A., Pant S., Bauer T.M., Drakaki A., Daver N.G., Hung A., Ratti N., McCauley S., Van Vlasselaer P., Verma R., Ferry D., Oft M., Diab A., Garon E.B., Tammir N.M. Pegilodecakin combined with pembrolizumab or nivolumab for patients with advanced solid tumours (IVY): a multicentre, multicohort, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2019 Nov; 20(11): 1544-1555. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30514-5. Epub 2019 Sep 25. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Dec; 20(12): e663. PMID: 31563517; PMCID: PMC8436252.
75. Atkins M.B., Robertson M.J., Gordon M., Lotze M.T., DeCoste M., DuBois J.S., Ritz J., Sandler A.B., Edington H.D., Garzone P.D., Mier J.W., Canning C.M., Battiato L., Tahara H., Sherman M.L. Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res.* 1997 Mar; 3(3): 409-17. PMID: 9815699.
76. Motzer R.J., Rakhit A., Schwartz L.H., Olencki T., Malone T.M., Sandstrom K., Nadeau R., Parmar H., Bukowski R. Phase I trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1998 May; 4(5): 1183-91. PMID: 9607576.
77. Wigginton J.M., Komschlies K.L., Back T.C., Franco J.L., Brunda M.J., Wiltrout R.H. Administration of interleukin 12 with pulse interleukin 2 and the rapid and complete eradication of murine renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Jan 3; 88(1): 38-43. Doi: 10.1093/jnci/88.1.38. PMID: 8847724.
78. Gollub J.A., Veenstra K.G., Parker R.A., Mier J.W., McDermott D.F., Clancy D., Tutin L., Koon H., Atkins M.B. Phase I trial of concurrent twice-weekly recombinant human interleukin-12 plus low-dose IL-2 in patients with melanoma or renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 1; 21(13): 2564-73. Doi: 10.1200/JCO.2003.12.119. PMID: 12829677.
79. Dimitriou F., Hauschild A., Mehnert J.M., Long G.V. Double Trouble: Immunotherapy Doublets in Melanoma-Approved and Novel Combinations to Optimize Treatment in Advanced Melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022 Apr; 42: 1-22. Doi: 10.1200/EDBK_351123. PMID: 35658500.
80. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood.* 2012 Jan 19; 119(3): 651-65. Doi: 10.1182/blood-2011-04-325225. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22053109; PMCID: PMC3265196.
81. Kaunitz J.D. Paradigm shifts in perspective III: the discovery of tumor necrosis factor. *Dig Dis Sci.* 2014 Apr; 59(4): 710-1. Doi: 10.1007/s10620-014-3041-6. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24557574; PMCID: PMC4281172.
82. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Sep; 72(9): 3666-70. Doi: 10.1073/pnas.72.9.3666. PMID: 1103152; PMCID: PMC433057.
83. Carswell-Richards E.A., Williamson B.D. A man of vision and the discovery of tumor necrosis factor. *Cancer Immun.* 2012; 12: 4. Epub 2012 May 1. PMID: 22896749; PMCID: PMC3380349.
84. Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F., Merryweather J., Wolpe S., Milsark I.W., Hariri R.J., Fabey T.J. 3rd, Zentella A., Albert J.D. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science.* 1986 Oct 24; 234(4775): 470-4. Doi: 10.1126/science.3764421. PMID: 3764421.
85. Tracey K.J., Fong Y., Hesse D.G., Manogue K.R., Lee A.T., Kuo G.C., Lowry S.F., Cerami A. (December 1987). "Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia". *Nature.* 330 (6149): 662-64. Bibcode:1987 Natur.330..662T. doi:10.1038/330662a0. PMID 3317066. S2CID 4308324.
86. Kaufmann S.H.E. Emil von Behring: translational medicine at the dawn of immunology. *Nat Rev Immunol.* 2017 Jun; 17(6): 341-343. Doi: 10.1038/nri.2017.37. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28393925.

87. *Strebhardt K, Ullrich A*. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jun; 8(6): 473-80. Doi: 10.1038/nrc2394. Epub 2008 May 12. PMID: 18469827
88. *Nissim A, Chernaïovskiy Y*. Historical development of monoclonal antibody therapeutics. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; (181): 3-18. Doi: 10.1007/978-3-540-73259-4_1. PMID: 18071939.
89. *James J.S., Dubs G*. FDA approves new kind of lymphoma treatment. *Food and Drug Administration. AIDS Treat News*. 1997 Dec 5; (No 284): 2-3. PMID: 11364912
90. *Bakhtiar R*. Antibody drug conjugates. *Biotechnol Lett*. 2016 Oct; 38(10): 1655-64. Doi: 10.1007/s10529-016-2160-x. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334710.
91. *Ribas A*. *Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy*. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15; 373(16): 1490-2. Doi: 10.1056/NEJMp1510079. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26348216.
92. *Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19; 363(8): 711-23. Doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 23; 363(13): 1290. PMID: 20525992; PMCID: PMC3549297.
93. *Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., Hodi F.S., Hamid O., Kefford R., Weber J.S., Joshua A.M., Hwu W.J., Gangadhar T.C., Patnaik A*. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014 Sep 20; 384(9948): 1109-17. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25034862.
94. *Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.P., Geva R., Gottfried M., Penel N*. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1; 38(1): 1-10. Doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
95. *Larkin J., Minor D., D'Angelo S., Neyns B., Smylie M., Miller W.H. Jr., Gutzmer R., Linette G., Chmielowski B*. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1; 36(4): 383-390. Doi: 10.1200/JCO.2016.71.8023. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28671856; PMCID: PMC6804912.
96. *Ives N.J., Suciú S., Eggermont A.M.M., Kirkwood J., Lorigan P., Markovic S.N., Garbe C., Wheatley K*. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Sep; 82: 171-183. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.006. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28692949.
97. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P.H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M.M., Grivas P., Joseph R.W., Galsky M.D., Fleming M.T., Petrylak D.P., Perez-Gracia J.L., Burris H.A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajorin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G.M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G.D., Dreicer R*. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7; 387(10031): 1909-20. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26952546; PMCID: PMC5480242.
98. *D'Angelo S.P., Lebbé C., Mortier L., Brohl A.S., Fazio N., Grob J.J., Prinzi N., Hanna G.J., Hassel J.C., Kiecker F., Georges S., Ellers-Lenz B., Shah P., Güzel G., Nghiem P*. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer*. 2021 Jul; 9(7): e002646. Doi: 10.1136/jitc-2021-002646. PMID: 34301810; PMCID: PMC8311489.
99. *Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaily R., Britten C.D., Dirix L., Lee K.W., Taylor M*. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan; 19(1): 51-64. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2. Epub 2017 Dec 5. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Jul; 19(7): e335. PMID: 29217288; PMCID: PMC7984727.
100. *Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Yokoi T., Chiappori A., Lee K.H., de Wit M., Cho B.C., Bourbaba M., Quantin X., Tokito T., Mekhail T., Planchard D., Kim Y.C., Karapetis C.S., Hirt S., Ostoros G., Kubota K., Gray J.E., Paz-Ares L., de Castro Carpeño J., Wadsworth C., Melillo G., Jiang H., Huang Y., Dennis P.A.* PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16; 377(20): 1919-1929. Doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.
101. *Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y., Reinmuth N., Hotta K., Trukhin D., Statsenko G., Hochmair M.J., Kazarnowicz A., Losonczy G., Conev N.V., Armstrong J., Byrne N., Shire N., Jiang H., Goldman J.W.* CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23; 394(10212): 1929-1939. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31590988.
102. *Johnson M.L., Cho B.C., Luft A., Alatorre-Alexander J., Geater S.L., Laktionov K., Kim S.W., Ursol G., Hussein M., Lim F.L., Yang C.T., Araujo L.H., Saito H., Reinmuth N., Shi X., Poole L., Peters S., Garon E.B., Mok T.* POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20; 41(6): 1213-1227. Doi: 10.1200/JCO.22.00975. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36327426; PMCID: PMC9937097.
103. *Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., 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 Jul 16; 114(3): 535-46. Doi: 10.1182/blood-2009-03-211714. Epub 2009 May 18. PMID: 19451549; PMCID: PMC2929689

104. Spiess P.J., Yang J.C., Rosenberg S.A. In vivo antitumor activity of tumor-infiltrating lymphocytes expanded in recombinant interleukin-2. *J Natl Cancer Inst*. 1987 Nov; 79(5): 1067-75. PMID: 3500355.

105. 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; PMCID: PMC3131487.

106. Andersen R., Donia M., Ellebaek E., Borch T.H., Kongsted P., Iversen T.Z., Hölmich L.R., Hendel H.W., Met Ö., Andersen M.H., Thor Straten P., Svane I.M. Long-Lasting Complete Responses in Patients with Metastatic Melanoma after Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and an Attenuated IL2 Regimen. *Clin Cancer Res*. 2016 Aug 1; 22(15): 3734-45. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1879. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27006492.

107. Ben-Avi R., Farbi R., Ben-Nun A., Gorodner M., Greenberg E., Markel G., Schachter J., Itzhaki O., Besser M.J. Establishment of adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes for non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 Aug; 67(8): 1221-1230. Doi: 10.1007/s00262-018-2174-4. Epub 2018 May 29. PMID: 29845338.

108. Yee C., Thompson J.A., Byrd D., Riddell S.R., Roche P., Celis E., Greenberg P.D. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8+ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: in vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Dec 10; 99(25): 16168-73. Doi: 10.1073/pnas.242600099. Epub 2002 Nov 11. PMID: 12427970; PMCID: PMC138583.

110. Schumacher T.N. T-cell-receptor gene therapy. *Nat Rev Immunol*. 2002 Jul; 2(7): 512-9. Doi: 10.1038/nri841. PMID: 12094225.

109. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22; 373(17): 1627-39. Doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412456; PMCID: PMC5705936.

110. Garrido F., Ruiz-Cabello F., Apsiauri N. Rejection versus escape: the tumor MHC dilemma. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Feb; 66(2): 259-271. Doi: 10.1007/s00262-016-1947-x. Epub 2016 Dec 31. PMID: 28040849.

111. Gross G., Waks T., Eshbar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Dec; 86(24): 10024-8. Doi: 10.1073/pnas.86.24.10024. PMID: 2513569; PMCID: PMC298636.

112. Mezzanzanica D., Canevari S., Mazzoni A., Figini M., Colnaghi M.I., Waks T., Schindler D.G., Eshbar Z. Transfer of chimeric receptor gene made of variable regions of tumor-specific antibody confers anticarbohydrate specificity on T cells. *Cancer Gene Ther*. 1998 Nov-Dec; 5(6): 401-7. PMID: 9917095.

113. Krause A., Guo H.F., Latouche J.B., Tan C., Cheung N.K., Sadelain M. Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med*. 1998 Aug 17; 188(4): 619-26. Doi: 10.1084/jem.188.4.619. PMID: 9705944; PMCID: PMC2213361.

114. Salter A.I., Pont M.J., Riddell S.R. Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond. *Blood*. 2018 Jun 14; 131(24): 2621-2629. Doi: 10.1182/blood-2018-01-785840. Epub 2018 May 4. PMID: 29728402; PMCID: PMC6032892.

115. June C.H., Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5; 379(1): 64-73. Doi: 10.1056/NEJMra1706169. PMID: 29972754; PMCID: PMC7433347.