

*Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Россия, Москва)*

ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ

И.В. Самойленко, Я.И. Жуликов, Л.В. Демидов

PROSPECTS FOR IMMUNOTHERAPY OF VIRUS-ASSOCIATED TUMORS

И.В. Самойленко

*Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,
отделение биотерапии опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ,
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе д.23.
E-mail: i.samoylenko@ronc.ru.
SPIN-код: 3691-8923.*

Я.И. Жуликов

Клинический ординатор, отделение биотерапии опухолей.

Л.В. Демидов

*Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением биотерапии опухолей.
SPIN-код: 5362-6386.*

I.V. Samoilenko

*Candidate of Medicine, Senior Researcher,
Department of Tumor Biotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
115478, Moscow, Kashirskoe Shosse, 23.
E-mail: i.samoylenko@ronc.ru.
SPIN-code: 3691-8923.*

Ya.I. Zbulikov

Clinical Intern, Department of Tumor Biotherapy.

L.V. Demidov

*Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department of Tumor Biotherapy.
SPIN-code: 5362-6386.*

Вирус-ассоциированные злокачественные новообразования представляют собой частую проблему, в том числе в России. Лечение вирус-ассоциированных опухолей в контексте развития новых технологий растормаживания иммунного ответа со стороны организма пациента или конструирования новых искусственных иммунных клеток, способных распознавать вирусные антигены, представляют собой заманчивую перспективу для миллионов заболевших по всему миру. В данном обзоре литературы мы приводим состояние проблемы на конец 2018 года.

Ключевые слова: вирус-ассоциированные опухоли, иммунотерапия, CAR-T, сконструированные TCR, анти-PD1.

Virus-associated malignancies are still common problem worldwide and in Russia as well. In context of new treatment modalities development such as inhibition of negative immune regulations or engineering immune cells with artificial receptors which are capable to recognize viral antigens looks very attractive for billions of patients worldwide. We reviewed the problem at the end of 2018.

Keywords: virus-associated malignancies, immunotherapy, CAR-T, engineered TCR, anti-PD1.

Введение

Хотя роль вирусов в этиологии злокачественных новообразований активно изучается только с середины XX века, когда отечественные ученые сформулировали положения вирусогенетической теории возникновения злокачественных новообразований [1], уже к 2012 году среди 14 миллионов зарегистрированных случаев рака, на вирус-ассоциированные опухоли приходится не менее 2,2 миллиона (15,4%) случаев [2].

К настоящему времени считается установленной роль пяти ДНК-вирусов и трех РНК-вирусов, инфицирование которыми может быть связано с риском развитием различных злокачественных новообразований (см. также таблицу 1) [3]. Среди них к ДНК вирусам относят вирус Эпштейна-Бара (EBV), вирус папилломы человека (HPV), герпес-вирус 8 типа (HHV-8), полиомавирус карциномы Меркеля (MCPyV), вирус гепатита человека В (HBV). К РНК-вирусам относят: Т-лимфотропный вирус человека (HTLV), вирус гепатита С (HCV) и вирус иммунодефицита человека (HIV) [3]. В данном обзоре мы рассмотрим роль некоторых из них в возникновении опухолей и новые точки приложения современных иммунологических препаратов.

Несмотря на то, что теория о том, что вирус остается «невинным пассажиром» не может быть полностью отклонена, присутствие активного вирусного генома во всех опухолевых клетках позволяет предположить причинно-следственную связь между инфекцией и возникновением опухоли [4].

Эффективные меры по снижению заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, ассоциированных с этими вирусами, разработаны для отдельных вирусов (HPV, HBV, HCV, HIV). Большие

усилия международных и национальных противораковых организаций и отдельных государств направлены на профилактику инфицирования населения из групп риска, разработаны стратегии вакцинации против вируса папилломы человека, против вируса гепатита В, эффективная противовирусная терапия против гепатита В и С, антиретровирусная терапия для контроля инфекции HIV. Тем не менее, злокачественные новообразования, ассоциированные с вирусными инфекциями, все еще остаются частой проблемой. В этой связи разработка эффективных методов лечения вирус-ассоциированных злокачественных новообразований остается актуальной проблемой для всего мира.

Роль иммунной системы

Присутствие и обнаружение чужеродных многоклеточному организму антигенов в вирус-ассоциированных опухолях, а также понимание ключевой роли цитотоксического иммунного ответа в элиминации пораженных вирусом клеток, создает предпосылки для развития специфических иммунотерапевтических подходов в лечении [5].

Масса причин существует для персистенции вируса в клетках организма-хозяина, и, очевидно, что все случаи вирус-ассоциированных опухолей, о которых мы сегодня знаем, связаны с тем, что элиминации вируса после инфицирования организма, не происходит, несмотря на наличие «работоспособной» иммунной системы. Тем не менее, мы не оставляем надежду на то, что современные средства для управления иммунной системой, которые появились в 2010-х и продолжают появляться в арсенале у онкологов, могут позволить сделать опухолевые клетки, несущие «вирусную метку» видимыми для иммунитета и элиминировать их из организма.

Таблица 1.

Вирусы и некотры вирус-ассоциированные опухоли

ДНК-вирусы

Вирус Эпштейна-Бара (EBV)

В- и Т-клеточные лимфомы, рак желудка, назофарингеальная карцинома

Вирус папилломы человека (HPV)

Рак шейки матки, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак полового члена, вульвы

Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8),

Саркома Капоши, первичная выпотная лимфома, мультицентрическая форма болезни Кастелмана

Полиомавирус (MCPV)

Карцинома Меркеля

Вирус гепатита человека В (HBV)

Гепатоцеллюлярный рак

РНК-вирусы

Т-лимфотропный вирус человека (HTLV)

Т-клеточная лимфома

Вирус гепатита С (HCV)

Гепатоцеллюлярный рак

Вирус иммунодефицита человека (HIV)

Саркома Капоши

Глобально иммунотерапевтические подходы, которые применяются или изучаются сегодня, можно разделить на два направления: *модуляция иммунного синапса* (при помощи моноклональных антител – блокаторов или стимуляторов (агонистов) тех или иных сигнальных молекул на иммунных клетках – иммунных контрольных точек) и *адоптивная Т-клеточная иммунотерапия* (в том числе генномодифицированными лимфоцитами).

Модуляторы иммунного синапса (в частности, ингибиторы иммунных контрольных точек) показали высокую эффективность в лечении различных злокачественных новообразований [6]. Зарегистрированные в мире блокаторы PD1/PDL1, CTLA4 для большого числа нозологий стали лекарственными препаратами первого выбора, опережая по эффективности ранее созданные цитотоксические, цитостатические или даже таргетные лекарственные препараты. Но данные об эффективности анти-PD-1 препаратов – пембролизумаба и ниволумаба – в лечении вирус-ассоциированных злокачественных новообразований стали появляться в международной литературе относительно недавно [7, 8]. Нет сомнений, что лекарственные препараты этого класса как в монотерапии, так и в различных комбинациях, будут активно изучаться в том числе при вирус-ассоциированных опухолях.

Адоптивная клеточная терапия селективно направлена на определенный антиген, именно поэтому изучение эффективности данного подхода в лечении вирус-ассоциированных опухолей наиболее интересно. В литературе представлено немало работ, оценивающих эффективность адоптивной Т-клеточной терапии в лечении EBV- и HPV-ассоциированных новообразований [9, 10]. Адоптивный перенос аутологичных опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов был одним из первых подходов к «специфической пассивной» противоопухолевой иммунотерапии, который продемонстрировал успех еще в 1980–2000 годы [11–13]. К сожалению, данный подход имеет не слишком хорошее соотношение безопасности и эффективности: невысокая специфичность опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), сложности в их выделении, наработке необходимого количества, потребность в иммуносупрессии и, в целом, невысокая эффективность в дополнении к синдрому выброса цитокинов делал этот способ лечения терапией отчаяния на протяжении многих лет и уделом отдельных центров, опыт которых, в целом, был практически невоспроизводим в других медицинских организациях.

Однако, успехи молекулярной генетики позволили создать генномодифицированные Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T) или искусственно созданным Т-клеточным рецептором (TCR). Клетки CAR-T узнают антиген на поверхности комплекса HLA (Human Leucocyte Antigens) вне зависимости от типа HLA, что позволяет избежать такого механизма резистентности опухоли к терапии как по-

терю экспрессии HLA 1 типа [14, 15]. Кроме того, внутриклеточная часть рецептора содержит молекулы, активирующие Т-лимфоцит: 4-1BB, OX-40 или CD27 и их комбинацию, что стимулирует пролиферацию Т-лимфоцита в ответ на взаимодействие с комплексом HLA-антиген [15]. Терапия CAR-T 2-го поколения показала высокую эффективность в лечении острого лимфобластного лейкоза у пациентов после неудачи аллогенной трансплантации костного мозга [16–19].

Применение CAR-T и TCR может сопровождаться тяжелыми нежелательными реакциями, в случае направленной иммунной реакции против антигенов, находящихся на здоровых тканях. Так например, при применении CAR-T против В-лимфоцитов всегда требуется длительная заместительная терапия внутривенными препаратами человеческого иммуноглобулина. Также было опубликовано 2 работы о смертельных исходах после применения CAR против Her2 у 1 пациентки [20] и TCR против MAGE-A3 у двух больных [21, 22]. В этой связи вирусные антигены, которые могут стать мишенями в вирус-ассоциированных опухолях выглядят весьма привлекательно.

В то время как мишенями для CAR-T главным образом служат поверхностные антигены, экспрессирующиеся на мембране опухолевых клеток с различной плотностью, то для сконструированных TCR основными мишенями могут служить внутриклеточные пептиды, представляемые на поверхности клетки в комплексе с МНС I [23]. Эффективность CART- и TCR-клеточной терапии вирус-ассоциированных опухолей в данный момент времени изучается. Однако, поскольку большинство вирусных антигенов представляют собой внутриклеточные мишени (в отличие от приведенного в примере выше кластера дифференцировки на клетках лейкоза), сконструированные Т-клеточные рецепторы представляются наиболее перспективной стратегией для распознавания и элиминации клеток, несущих такие антигены.

В этом обзоре будут приведены результаты клинических исследований по эффективности различных иммунотерапевтических подходов и перспективы в лечении вирус-ассоциированных злокачественных новообразований.

Вирус Эпштейн-Барр и некоторые ассоциированные с ним опухоли

EBV относится к вирусам, содержащим двуцепочечную ДНК, кодирующую около 90 генов, и вовлечен в развитие В- и Т-клеточных лимфом, рака желудка, назофарингеальной карциномы [24]. В EBV-положительных клетках экспрессируются вирусные антигены, которые могут быть мишенями цитотоксических Т-лимфоцитов. Клетки лимфомы Беркита, назофарингеальной карциномы и EBV-ассоциированного рака желудка экспрессируют только EBNA1 и BARF1. В- и Т-клеточные лимфомы экспрессируют более иммуногенные белки LMP1

и LMP2 [25]. Вирус-специфические белки являются мишенью CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, что предполагает потенциальную эффективность адоптивной Т-клеточной терапии [25].

Лимфома Ходжкина

Высокодозная химиотерапия и, в ряде случаев, аллогенная трансплантация костного мозга, эффект которой обусловлен иммунологической реакцией трансплантата против опухоли, используется как один из стандартных методов лечения лимфомы Ходжкина на протяжении нескольких десятилетий [26]. Однако, улучшение понимания механизмов взаимодействия иммунной системы с опухолью и появление ингибиторов иммунных контрольных точек привело к появлению новой эффективной опции терапии пациентов с лимфомой Ходжкина. Для лимфомы Ходжкина характерна экспрессия вирус-ассоциированных белков, высокая частота амплификаций PD-L1 (Programmed death ligand-1), PD-L2 и JAK2, что достоверно связано с эффективностью анти-PD-1 терапии при различных злокачественных опухолях [27].

Ниволумаб стал первым препаратом из класса анти-PD-1 одобренным для лечения лимфомы Ходжкина. Во II фазе клинического исследования изучалась эффективность ниволумаба в лечении лимфомы Ходжкина после рецидива на фоне аутологичной трансплантации костного мозга и брентуксимаба-ведотина [27]. В исследование было включено 243 пациента. Частота объективного ответа составила 65–73% соответственно в зависимости от условий применения. Медиана продолжительности ответа составила 16,6 месяцев (12,8 месяцев – не достигнута). На основании чего, ниволумаб был одобрен для лечения лимфомы Ходжкина после рецидива на фоне аутологичной трансплантации костного мозга.

В исследовании II фазы изучалась эффективность пембролизумаба в лечении лимфомы Ходжкина у аналогичной когорты пациентов [28]. В исследование были включены 210 больных. Частота объективного ответа составила 64–74% также в различных когортах. Частота 9-ти месячной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 63% и 98%. Опираясь на данные этого исследования, можно сказать, что пембролизумаб обладает сравнимой эффективностью как у пациентов не прошедших аутологичную трансплантацию, так и после рецидива после аутологичной трансплантации костного мозга.

Следует отметить, что высокая эффективность блокаторов PD1 у больных лимфогранулематозом объясняется, в первую очередь, гиперэкспрессией PD-L1 в опухолевых клетках, при этом роль вируса в появлении такой гиперэкспрессии обсуждается [27].

Клеточная иммунотерапия CART-клетками 2 поколения в настоящее время активно изучается для лимфомы Ходжкина. На данный момент ни один препарат из этого класса не одобрен для лечения

лимфомы Ходжкина, но клинические испытания нескольких препаратов запущены и первые результаты ожидаются в ближайшее время (NCT01316146, NCT02624258).

Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы являются большой гетерогенной группой лимфопролиферативных заболеваний с различным прогнозом и подходами к лечению. К EBV-ассоциированным неходжкинским лимфомам относят диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) и лимфому Беркита, НК/Т-клеточные лимфомы [4].

Диффузная В-крупноклеточная лимфома является самой частой опухолью из этого класса, в двух третях случаев успешно лечится комбинацией ритуксимаба и химиотерапии [29]. Около 10% всех случаев ДВККЛ являются положительными по EBV [30]. Аутологичная трансплантация костного мозга является стандартом терапии ДВККЛ, пациенты с рецидивом заболевания после данной терапии имеют крайне неблагоприятный прогноз. Терапия CAR-T, направленная против антигена CD19 показала свою высокую эффективность в лечении ДВККЛ и фолликулярной лимфомы у пациентов, у которых другие варианты лечения оказались исчерпаны. На данный момент для лечения неходжкинских лимфом одобрено два препарата из этого класса. В исследование препарата STL019 были включены 28 пациентов, 14 с ДВККЛ и 14 с фолликулярной лимфомой [31]. Полный ответ на терапию наблюдался в 18 из 28 случаев (64%; 95% доверительный интервал [ДИ], 44–81), в том числе у 6 из 14 пациентов с ДВККЛ. Все пациенты, достигшие полной ремиссии в течении 6 месяцев, находились в ремиссии от 7,7 до 37,9 месяцев (медиана, 29,3 месяцев). В исследование 1 фазы препарата КТЕ-С19 были включены 9 пациентов ДВККЛ с отсутствием эффективных клинических опций [32]. Два пациента не получили препарат в связи с развитием токсичности на этапе химиотерапии и были исключены из конечного анализа эффективности. У 5 из 7 пациентов был достигнут объективный ответ на терапию КТЕ-С19, в том числе полный ответ у 4 пациентов (57%). У трех пациентов наблюдалась продолжительность полной ремиссии более 12 месяцев. Основным нежелательным явлением, связанным с терапией, была нейротоксичность, у 1 пациента наблюдался синдром лизиса опухоли. На данный момент времени все препараты из этого класса, одобренные для лечения неходжкинских лимфом, направлены на поверхностные дифференцировочные антигены, но не внутриклеточные вирусные антигены.

Недавно опубликованы результаты исследования II фазы по изучению эффективности EBV-специфичных CART-клеток в терапии экстранодальных НК/Т-клеточных лимфом. Экстранодальные НК/Т-клеточные лимфомы являются редким заболеванием, ассоциированным с EBV. В исследо-

вании II фазы CITADEL изучалась эффективность CAR-T-клеточной терапии [33]. В исследование были включены 11 пациентов с рефрактерными экстранодальными НК/Т-клеточными лимфомами, из которых 3 не имели измеряемой болезни и 8 имели измеряемую болезнь (в анализ было включено 6 больных). Объективный ответ был достигнут у 3 (50%) пациентов. Длительность ответов составила 6, 3,5, 2,2 месяцев, при этом у 6 пациентов уровень ДНК EBV цельной крови снижался в процессе лечения. Авторы пришли к выводу о необходимости изучения эффективности препарата CMD-003 на большей популяции пациентов [33].

Рак желудка

EBV-ассоциированный рак желудка составляет около 10% от всех случаев рака желудка и выделен в отдельный молекулярно-генетический подтип рака желудка [34]. Для данного подтипа характерны гиперэкспрессия PD-L1 и амплификация JAK2, что ассоциировано с эффективностью анти-PD-1 терапии [34]. И хотя сама по себе связь с EBV инфекцией на сегодня не является отдельным фактором выбора терапии, EBV-инфекция, судя по всему, является важным прогностическим фактором. На данный момент модулятор иммунного синапса – блокатор PD1 пембролизумаб – включен в ряд международных рекомендаций (например, NCCN) как стандарт лечения рака желудка при наличии микросателлитной нестабильности во второй линии терапии и при высокой экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток в третьей линии терапии [35]. В исследовании II фазы изучалась эффективность монотерапии пембролизумабом в лечении метастатического рака желудка после прогрессирования на двух и более линиях системной терапии [36]. В исследование были включены 259 пациентов, частота объективного ответа составила 11,6% (95% ДИ, 8,0–16,1%; 30 из 259 пациентов). Медиана продолжительности ответа составила 8,4 месяцев (1,6+...17,3+). В другом исследовании подгрупповой анализ показал, что все (100%) пациенты с EBV-ассоциированным раком желудка достигли объективного ответа на терапию [7]. Авторы делают вывод о том, что EBV может стать хорошим предиктивным маркером ответа на иммунотерапию блокаторами PD1 [7].

Назофарингеальный рак

EBV обнаруживается у 95% больных неороговевающим низкодифференцированным назофарингеальным раком [37]. Эффективность адоптивной Т-клеточной терапии EBV-ассоциированной назофарингеальной карциномы, резистентной к стандартной химиотерапии, изучалась в клиническом исследовании I фазы [37]. В исследование были включены 28 пациентов, 21 из которых получил исследуемую терапию. Частота объективного ответа составила 4,8% (N=1). У одного пациента был достигнут полный

ответ продолжительностью более 8 лет и у одного пациента отмечена стабилизация заболевания продолжительностью 18,5 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,2 месяца и общая выживаемость 16,7 месяцев. Еще одно исследование, в котором изучается эффективность и безопасность клеточного препарата EBV-TCR-T (YT-E00), в настоящее время в ходу (NCT03648697).

Модуляторы иммунного синапса (ниволумаб, пембролизумаб, кармелизумаб, CPDR001 [NCT03390738, NCT02605967, NCT03097939, NCT03544099, NCT03707509]) в настоящее время также изучаются в исследованиях II фазы. Также в ранних фазах исследуется ингибитор вирусного ядерного антигена EBNA1. Данные о первых результатах все еще не опубликованы (NCT03682055).

Таким образом, EBV-ассоциированные опухоли могут нести дополнительные молекулярно-генетические признаки, которые делают их высокочувствительными к современным иммунонкологическим препаратам – блокаторам PD1, PDL1. Но связь между этими двумя особенностями (наличие EBV и экспрессия PDL 1,2, амплификация JAK2) устанавливается. Специфическая иммунотерапия при помощи CAR-T или сконструированных TCR против внутриклеточных вирусных антигенов в настоящее время находится на ранних фазах клинической или доклинической разработки.

Вирус папилломы человека и некоторые ассоциированные с ним опухоли

Почти все случаи рака шейки матки, 40–50% случаев рака вульвы, 88–94% рака анального канала и 40–50% случаев рака полового члена ассоциированы с носительством HPV [38]. Более того, до 25% случаев плоскоклеточного рака головы и шеи (и до 60% случаев рака ротоглотки) могут быть также связаны с носительством HPV [39]. Причинно-следственная связь между вирусом папилломы человека и раком впервые была описана лауреатом нобелевской премии профессором Харальдом цур Хаусеном в 1970-х [40, 41]. Позднее, в 1983 году, наличие HPV было доказано в некоторых образцах рака ротоглотки [42]. С тех пор, роль HPV в канцерогенезе опухолей головы и шеи получала все больше доказательств [43], и за прошедшие десятилетия отмечается существенный рост случаев плоскоклеточного рака головы и шеи, ассоциированного с HPV как во всем мире, так и в нашей стране, при этом некоторые виды опухолей (например, рак ротоглотки), по некоторым данным в 60% случаев оказываются HPV-положительными, а сам факт наличия HPV в опухоли оказывается прогностическим и предиктивным [44–46].

Применение бивалентной вакцины против HPV 16/18 уменьшает риск возникновения CIN высокой степени на 17% для всех типов HPV и на 44% для HPV 16/18, что потенциально способно снизить забо-

леваемость раком шейки матки с 50–80 на 100 тыс. населения до 9,5 на 100 тыс населения [47, 48]. Однако в исследовании Joura E. и соавт. при сравнении 9-валентной (типы 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58) и 4-валентной вакцины (типы 6, 11, 16 и 18) против ВПЧ частота тяжелой дисплазии шейки матки, вульвы или влагалища для обеих вакцин составляла 14 на 1000 пациенто-лет, тогда как частота возникновения дисплазий, связанных с 31, 33, 45, 52 или 58 типов HPV снижалась с 1,6 до 0,1 на 1000 пациенто-лет в случае применения 9-валентной вакцины [49].

Тем не менее, несмотря на потрясающие успехи вакцинопрофилактики ВПЧ, случаи возникновения инвазивного и метастатического рака шейки матки, ассоциированного с ВПЧ, все еще частая проблема. При метастатическом раке шейки матки вирус-ассоциированные белки E6 и E7 являются основными мишенями для разработки специфической иммунотерапии, поскольку присутствуют в опухолевых и отсутствуют в здоровых клетках.

Первые данные по эффективности иммунотерапии рака шейки матки были получены в ходе исследований адоптивной Т-клеточной терапии. В клиническом исследовании изучалась эффективность адоптивной Т-клеточной терапии рака шейки матки, резистентного к препаратам платины [10]. В исследовании были включены 9 пациенток, у 3 из 9 пациенток был получен объективный ответ, в том числе 2 полных ответа. Продолжительность частичного ответа составила 3 месяца, полных ответов 15 и 22 месяца. Авторы пришли к выводу о наличии эффективности адоптивной Т-клеточной терапии и необходимости проведения более крупных исследований для оценки эффективности данного метода [10].

Новая волна интереса к клеточной терапии возникла с появлением более тонких лабораторных технологий. Так, например, ученые из Национального института рака (США) выделили специфические Т-лимфоциты с рецептором рестриктированным по HLA-A*02:01 против пептида вирусного белка E7. Следующим этапом получили генетически сконструированные TCR против пептида E7 и запустили клиническое исследование I фазы этих генетически модифицированных лимфоцитов (NCT02858310) [50].

А результаты другого исследования были представлены на ASCO 2018 [51]. В исследовании I–II фазы, в котором 12 больных злокачественными новообразованиями, ассоциированными с HPV, получали Т-клетки, экспрессирующие TCR против HLA-A*02:01-рестриктированного эпитопа E6 (E6 TCR Т-клетки) в дозах 1×10^9 – $1-2 \times 10^{11}$ клеток. Пациенты получали немиелоаблативный режим кондиционирования циклофосфамидом и флударабином, однократную инфузию Т-клеток E6 TCR и внутривенное введение альдеслейкина. У 6 больных был рак шейки матки, у 4 – рак анального канала, у 1 рак ротоглотки и у 1 – рак влагалища. Дозолимитирующей токсичности,

цитокинового шторма или серьезных иммуноопосредованных реакций не наблюдалось. У двух больных раком анального канала, которые получили самую высокую дозу клеток, наблюдались частичные ответы на лечение длительностью 6 и 3 месяца. У одной из больных после достигнутого ответа на лечение удалось выполнить хирургическое удаление резидуальной опухоли, и у нее не было признаков заболевания через 22 месяца после окончания лечения. Эффективность передачи гена рецептора Т-клеток составляла 45% и 51% у ответивших пациентов, и 47–76% (медиана 61%) у не ответивших на лечение пациентов. У больных, ответивших на лечение, были обнаружены устойчивые уровни памяти TCR E6 (30 и 46% циркулирующих Т-клеток через 1 месяц после лечения). Экспрессия PD1 на циркулирующих E6 TCR Т-клеток через 1 месяц после лечения была низкой у всех пациентов (<5%). У больного с 6-месячным ответом на лечение было выявлено 7% E6 TCR Т-клеток в резецированной опухоли через 10 месяцев после завершения терапии, причем на 25% E6 TCR Т-клеток отмечалась экспрессия PD1. У пациента, у которого нет было ответа на лечение, не было обнаружено E6 TCR Т-клеток в резецированной опухоли через 3 месяца после окончания лечения. Авторы приходят к выводу, что Т-клеточная терапия E6 TCR была безопасной при дозах до 2×10^{11} клеток. Регрессия метастатического плоскоклеточного HPV-позитивного рака наблюдалась у двух пациентов [51]. Потенциально эффективность этой терапии может быть усилена при комбинировании ее с блокаторами PD1.

К настоящему моменту опубликованы результаты исследования 2 фазы, в котором изучали комбинацию блокаторов PD1 с вакциной ISA 101 – синтетическим длинноцепочечным пептидом против HPV-16. По данным этой работы 8 из 24 больных ответили на лечение (33%) [52].

Блокаторы PD1 в монотерапии также изучались в популяции больных с HPV-ассоциированными опухолями. Так, в исследовании II фазы KEYNOTE-158 был проведен анализ эффективности пембролизумаба в когорте из 98 пациенток с метастатическим раком шейки матки [8]. Частота объективного ответа составила 13,3% (95% ДИ, 7,3–21,6%). Все пациентки, ответившие на терапию, оказались PD-L1 положительными (N=81). Частота объективного ответа в группе PD-L1 положительных пациенток составила 16,0%. Медиана продолжительности ответа не была достигнута (3,7+ – 12,4+ месяцев). Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 2,1 (2,1–2,2 месяцев) и 9,4 (7,9–13,4 месяцев). Терапия пембролизумабом обладает невысокой эффективностью в общей группе пациенток с раком шейки матки, однако отдельные пациентки достигают длительного ответа на терапию [8].

Похожие результаты были получены и для плоскоклеточного рака головы и шеи. Так, в исследовании

III фазы, в котором принимал участие 361 пациент с рецидивным или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, частота объективных ответов на лечение в группе ниволумаба составила 13,3% (95% ДИ, 9,3–18,3%) (включая 6 полных и 26 частичных ответов), а в группе сравнения – 5,5% (включая 1 полный и 6 частичных ответов на лечение). При этом уровень экспрессии p16 определяли у 178 больных (в том числе у 113 из группы ниволумаба), он оказался положительным у 26,2% и у 24,0% больных, соответственно, в группе ниволумаба и в группе химиотерапии. При подгрупповом анализе у 10 из 63 (15,9%) больных с p16-положительной опухолью был отмечен объективный ответ на ниволумаб (1 из 29 (3,4%) – в группе химиотерапии, ОР 5,28 (95%ДИ 0,64–43,4)), и только у 4 из 50 (8,0%) больных с p16-негативной опухолью был зарегистрирован объективный ответ на ниволумаб (4 из 36 (11,1%) – в группе химиотерапии, ОР 0,70 (95%ДИ 0,16–2,99)). Тем не менее, авторы приходят к выводу, что экспрессия p16 не влияет на эффективность ниволумаба [53].

Таким образом, HPV-ассоциированные опухоли, по всей видимости, не отличаются высокой чувствительностью к современным иммуноонкологическим препаратам – блокаторам PD1, PDL. Специфическая иммунотерапия при помощи CAR-T или сконструированных TCR против внутриклеточных вирусных антигенов в настоящее время также находится на ранних фазах клинической или доклинической разработки.

Полиомавирус карциномы Меркеля (MCPyV)

Связь между редким злокачественным новообразованием кожи – карциномой Меркеля и полиомавирусом (MCPyV) была установлена не более 10 лет назад и к настоящему времени принято считать, что приблизительно в 80% образцов карциномы Меркеля можно обнаружить антигены MCPyV (малый sT или большой LT) или встроенную в геном опухоли ДНК MCPyV [54, 55]. Редкость заболевания не позволяет широко изучать различные терапевтические подходы, и единственное относительно неплохо организованное исследование II фазы (несравнительное), было начато в 2014 году. Приводятся данные о включенных в исследование 88 больных метастатической или неоперабельной карциномой Меркеля, частота объективных ответов на лечение авелумабом (блокатор PDL1) в этой когорте составила 33% (в том числе 11,4% полных ответов) [56].

В более малочисленном исследовании с применением пембролизумаба частота объективных ответов среди 25 пациентов, прошедших по крайней мере одно контрольное обследование на фоне терапии, составила 56% (95% – ДИ, 35–76%). При медиане наблюдения 33 недели рецидивы наблюдались у двух (14%) пациентов из 14 с ответом на терапию. Что

интересно, из 26 пациентов у 17 (65%) был обнаружен полиомавирус в опухоли. Частота объективного ответа среди пациентов с полиомавирус-положительным статусом опухоли составила 62% (10 из 16 пациентов) и 44% среди пациентов с полиомавирус-негативным статусом опухоли (4 из 9) [56].

Наличие опухоль-специфических лимфоцитов в лимфоидном инфильтрате в карциноме Меркеля достоверно связано с лучшим прогнозом, что позволяет авторам сделать вывод о том, что такие опухоль-специфические лимфоциты могут иметь и терапевтическое значение, если их вводить пациенту [57]. В этой связи большой интерес представляют исследования, начатые в некоторых исследовательских центрах, которые позволяют получать генетически сконструированные TCR против отдельных эпитопов антигенов MCPyV (например, KLEIAPNC с рестрикцией по HLA-F*02:01) [57]. В другом исследовании была показана активность подобных сконструированных T-клеток *in vitro* и *in vivo* [58]. Имеются также публикации с малым числом наблюдений о более высокой эффективности комбинации терапии блокаторами PD1/ PD-1 и адоптивного переноса специфических опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [54].

Вирусы гепатита В и С и ассоциированный с ними гепатоцеллюлярный рак

Несмотря на то, что вирусы гепатита В и С относят к разным типам (ДНК- и РНК-вирус, соответственно) и у них отличаются известные механизмы канцерогенеза, нам показалось уместным обсудить их вместе. Профилактика инфекции (вакцинация) гепатита В и противовирусная терапия для обоих вариантов инфекции остается важной стратегией профилактики злокачественных новообразований печени. К сожалению, лечебные опции у пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком остаются ограниченными. Сорафениб и регорафениб обладают весьма умеренной активностью, а недавно завершившиеся исследования с блокатором PD1, также демонстрируют невысокую частоту объективных ответов на уровне 20% [59]. Интересно, что частота ответов на лечение была наиболее низкой в когорте больных, инфицированных HBV (14%) в сравнении с HCV-положительными пациентами (20%) или неинфицированными лицами или лицами с неизвестным статусом (20%), хотя эти численные показатели не имели (да и не могли иметь из-за малой мощности исследования) каких-либо статистических отличий [59].

Изучаются также и другие иммунотерапевтические подходы. Онколитические вирусы изучаются в нескольких исследованиях у больных с гепатоцеллюлярным раком. Так в исследовании II фазы внутриопухольное введение онколитического вируса JX-594

(Реха-Вес) приводило к объективным ответам на лечение. Это исследование было прекращено досрочно из-за того, что пациенты, получавшие большую дозу JX-594, имели лучшую общую выживаемость (медиана 14,1 мес. против 6,7 мес. в низкой дозе) [60]. В настоящее время идет исследование III фазы (NCT02562755).

Стратегия с разработкой HCV-специфических Т-клеток с сконструированными TCR пока находится на ранних фазах исследований. Тем не менее, существуют работы, которые демонстрируют возможность создания таких генетически модифицированных Т-клеток с HLA-A2-рестриктированным высоко аффинным к HCV NS3:1406-1415 Т-клеточным рецептором [61]. Аналогичная преclinical работа была выполнена для гепатоцеллюлярного рака, ассоциированного с вирусом гепатита В, в качестве мишени для TCR служил комплекс HLA-A0201/ HBs183-91 [62]. Авторы выражают надежду, что в ближайшее время клинические исследования продемонстрируют эффективность этой стратегии.

Вирус иммунодефицита человека, вирус герпеса человека 8 типа и некоторые ассоциированные с ним опухоли

Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8; также известный как вирус, ассоциированный с саркомой Капоши, KSHV) был обнаружен в очагах саркомы Капоши. Клинические проявления, связанные с активностью этого вируса (саркома Капоши, а также более редкие – типа мультицентрической болезни Каstellмана или первичной выпотной лимфомы) как правило сопровождаются синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), развивающийся на фоне ВИЧ-инфекции [63]. В качестве профилактики развития таких осложнений лицам с иммунодефицитом проводят профилактику и лечение вирусной инфекции противовирусными препаратами [63], в том числе адекватную комбинированную антиретровирусную терапию (КАРТ).

Таблица 2.

Наиболее часто встречающиеся злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных в эру доступной комбинированной антиретровирусной терапии [60]

Новообразование	Частота (только ВИЧ/ СПИД)	Частота у ВИЧ-инфицированных (на 100 000 пациенто-лет)	% от всех ЗНО 2004–2007 у больных ВИЧ/ СПИД в США	Связь с вирусом	Связь с курением
<i>ЗНО, входящие в состав синдрома приобретенного иммунодефицита</i>					
Неходжкинская лимфома					
системная	10–15 / 30–60	>153	25,9%	EBV, KSHV	–
первичная лимфома ЦНС	250 / 1,020	27	3%	EBV	–
Саркома Капоши	1,300 / 3,640	110	18,5%	KSHV	Обратная связь
Рак шейки матки	2,9 / 5,3	47	2,4%	HPV	+
<i>ЗНО, не входящие в состав синдрома приобретенного иммунодефицита</i>					
Рак легкого	2,6 / 2,6	78	10%	–	+
Рак анального канала	9,2 / 20	59	5,7%	HPV	+
Классическая лимфома Ходжкина	5,6 / 14	33	4,4%	EBV	–
Рак ротоглотки	1,7 / 2,1	22	2,5%	HPV	+
Гепатоцеллюлярный рак	2,7 / 3,3	32	2,3%	HBV, HCV	+
<i>Немеланомные опухоли кожи</i>					
Базальноклеточный рак кожи	1,8 / 2,5	1197	–		–
Плоскоклеточный рак кожи	1,6 / 4,2	405	–	? HPV (не доказано)	+

Первоначально наблюдаемое снижение частоты СПИД-ассоциированных злокачественных новообразований после внедрения в практику комбинированной антиретровирусной терапии дало повод для оптимизма в отношении того, что ВИЧ-ассоциированные злокачественные опухоли более не будут клинической проблемой. На самом деле произошло обратное: рак в настоящее время является основной причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов в ряде исследований, и крайне важно, чтобы мы рассматривали средства для эффективной профилактики. Значительный прогресс уже достигнут на нескольких фронтах, таких как снижение заболеваемости ЗНО на фоне низкого количества лимфоцитов CD4+, проведение КАРТ, эффективная вакцинация против ВПЧ и эффективная противовирусная терапия для ВГВ и ВГС. В то же время многие проблемы сохраняются, и дальнейшее улучшение профилактики рака представляется весьма возможным [64].

Лечебные опции для больных с ВИЧ-инфекцией и злокачественным новообразованием мало изучаются в клинических исследованиях, потому данные о применимости того или иного режима, как правило, можно получить анализируя лишь отдельные клинические случаи, описанные в литературе. Например, складывается впечатление, что блокаторы PD1 вполне безопасны и сохраняют свою эффективность и у больных ВИЧ/ СПИД. В качестве иллюстрации приведем клинический случай из США, который описывает пациента со СПИД-ассоциированной классической рефрактерной лимфомой Ходжкина, острой печеночной недостаточностью и энцефалопатией, который был вылечен применением блокатора PD1 после неудачи на фоне стандартной химиотерапии [65]. Еще один клинический пример свидетельствует в пользу эффективного и безопасного применения комбинации блокатора CTLA4 и PD1 у пациента с ВИЧ-инфекцией и внелегочным мелкоклеточным метастатическим раком хвоста поджелудочной железы с массивными метастазами в печень и мягкие ткани орбиты. Лечение осложнилось острой почечной недостаточностью, которая была купирована высокими дозами глюкокортикостероидов, а лечение далее возобновлено и к 12 неделе терапии был достигнут полный ответ (!) [66].

Заключение

Злокачественные новообразования, ассоциированные с вирусной инфекцией, остаются широко распространенными во всем мире, несмотря на набирающую обороты международную кампанию по профилактике вирус-ассоциированных опухолей. Вакци-

нация против гепатита В и против вируса папилломы человека, доступ к эффективным противовирусным препаратам (включая комбинированную антиретровирусную терапию) для пациентов с ВИЧ – важные шаги по снижению заболеваемости и смертности от этого типа опухолей. Современное поколение зарегистрированных иммуно-онкологических препаратов блокаторов PD1/ PD-L1 имеет высокую эффективность при некоторых EBV-ассоциированных опухолях, что связано с амплификацией PD-L1 и JAK2, однако при других вирус-ассоциированных опухолях эффективность блокаторов PD1/ PD-L1 судя по всему не выше, чем при других опухолях. С другой стороны, потрясающие успехи современной молекулярной биологии и генетики открывают перед учеными большие возможности по конструированию новых иммунных препаратов. Имеющиеся возможности тонко охарактеризовать опухоль-ассоциированный антиген, который имеет вирусную природу, создавать высокоаффинные химерные рецепторы и Т-клеточные рецепторы, соединенные с активирующими конструкциями, которые путем электропорации могут быть перемещены на достаточное количество аутологичных Т-клеток (получаемых из периферической крови) делают весьма привлекательными идею получения нового класса иммунных препаратов с большой степенью индивидуализации для каждого отдельного пациента. В случае с вирус-ассоциированными опухолями антиген имеет «приятную» особенность – кросс-реактивности со здоровыми тканями можно не ожидать, такой антиген должен быть только на опухоли или в тканях с предопухоловой трансформацией. Другая особенность заключается в том, что большая часть таких антигенов – внутриклеточные, что требует использования генетически модифицированных TCR и (может быть менее вероятно) CAR-T. Однако проблемы эффективной доставки эффекторных клеток, намечающиеся при применении генномодифицированных лимфоцитов при солидных опухолях, связанные в том числе с иммуносупрессивным микроокружением, сохраняются и при применении этой технологии при вирус-ассоциированных новообразованиях. В этой связи комбинирование воздействия на иммунный синапс, неспецифическая иммунная стимуляция и применение онколитических вирусов в комбинации с генетическим конструированием высокоаффинного TCR или CAR против вирусных опухоль-ассоциированных антигенов – вот тенденции, наметившиеся в последнее десятилетие и которые демонстрируют первые позитивные результаты в ранних фазах клинических исследований.

Список литературы

1. Zilber L.A. On the viral etiology of cancer. – Acta Unio Int Contra Cancrum. – 1963. – No. 19. – P. 219–227.
2. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. – Lancet Glob Health. – 2016. – No. 4, Vol. 9. P. e609–616.

3. *Tashiro H., Brenner M.K.* Immunotherapy against cancer-related viruses. – *Cell Res.* – 2017. – No. 27, Vol. 1. – P. 59–73.
4. *Shannon-Lowe C., Rickinson A.B., Bell A.I.* Epstein-Barr virus-associated lymphomas. – *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2017. – No. 372, Vol. 1732.
5. *Smith C., Khanna R.* Immune-based therapeutic approaches to virus-associated cancers. – *Curr Opin Virol.* – 2018. – No. 32. – P. 24–29.
6. *Helmink B.A., Gaudreau P.O., Wargo J.A.* Immune Checkpoint Blockade across the Cancer Care Continuum. – *Immunity.* – 2018. – No. 48, Vol. 6. – P. 1077–1080.
7. *Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sber X., Jung H., Lee M. et al.* Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. – *Nat Med.* – 2018. – No. 24, Vol. 9. – P. 1449–1458.
8. *Chung H.C., Schellens J.H.M., Delord J.-P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R., Manzuk L., Piba-Paul S.A., Wang J., Zeigenfuss S. et al.* Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. – *Journal of Clinical Oncology.* – 2018. – No. 36, Suppl. 15. – P. 5522–5522.
9. *Gottschalk S., Rooney C.M.* Adoptive T-Cell Immunotherapy. – *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2015. – No. 391. – P. 427–454.
10. *Stevanovic S., Draper L.M., Langhan M.M., Campbell T.E., Kwong M.L., Wunderlich J.R., Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S. et al.* Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. – *J Clin Oncol.* – 2015. – No. 33, Vol. 14. – P. 1543–1550.
11. *Restifo N.P., Dudley M.E., Rosenberg S.A.* Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. – *Nat Rev Immunol.* – 2012. – No. 12, Vol. 4. – P. 269–281.
12. *Rosenberg S.A.* Adoptive immunotherapy for cancer. – *Sci Am.* – 1990. – No. 262, Vol. 5. – P. 62–69.
13. *Mathisen D.J., Rosenberg S.A.* The in vivo distribution of transferred syngeneic, allogeneic, and xenogeneic lymphoid cells: implication for the adoptive immunotherapy of tumors. – *J Immunol.* – 1980. – No. 124, Vol. 5. – P. 2295–2300.
14. *Park J.H., Riviere I., Gonen M., Wang X., Senechal B., Curran K.J., Sauter C., Wang Y., Santomasso B., Mead E. et al.* Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. – *N Engl J Med.* – 2018. – No. 378, Vol. 5. – P. 449–459.
15. *Mubammad N., Mao Q., Xia H.* CAR T-cells for cancer therapy. – *Biotechnol Genet Eng Rev.* – 2017. – No. 33, Vol. 2. – P. 190–226.
16. *Weng J., Lai P., Qin L., Lai Y., Jiang Z., Luo C., Huang X., Wu S., Shao D., Deng C. et al.* A novel generation 1928zT2 CAR T cells induce remission in extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia. – *J Hematol Oncol.* – 2018. – No. 11, Vol. 1. – P. 25.
17. *Wen S., Niu Z., Xing L., Wang Y., Li H., Kuang N., Luo J., Zhang X., Wang F.* CAR-T bridging to allo-HSCT as a treatment strategy for relapsed adult acute B-lymphoblastic leukemia: a case report. – *BMC Cancer.* – 2018. – No. 18, Vol. 1. – P. 1143.
18. *Peblihan K.C., Duncan B.B., Lee D.W.* CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease. – *Curr Hematol Malig Rep.* – 2018. – No. 13, Vol. 5. – P. 396–406.
19. *Cao J., Wang G., Cheng H., Wei C., Qi K., Sang W., Zhenyu L., Shi M., Li H., Qiao J. et al.* Potent anti-leukemia activities of humanized CD19-targeted Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. – *Am J Hematol.* – 2018. – No. 93, Vol. 7. – P. 851–858.
20. *Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. – *Mol Ther.* – 2010. – No. 18, Vol. 4. – P. 843–851.
21. *Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V., Rapoport A.P., Levine B.L., Emery L., Litzky L., Bagg A., Carreno B.M., Cimino P.J. et al.* Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. – *Blood.* – 2013. – No. 122, Vol. 6. – P. 863–871.
22. *Cameron B.J., Gerry A.B., Dukes J., Harper J.V., Kannan V., Bianchi F.C., Grand F., Brewer J.E., Gupta M., Plesa G. et al.* Identification of a Titin-derived HLA-A1-presented peptide as a cross-reactive target for engineered MAGE A3-directed T cells. – *Sci Transl Med.* – 2013. – No. 5, Vol. 197. – P. 197ra103.
23. *Harris D.T., Kranz D.M.* Adoptive T Cell Therapies: A Comparison of T Cell Receptors and Chimeric Antigen Receptors. – *Trends Pharmacol Sci.* – 2016. – No. 37, Vol. 3. – P. 220–230.
24. *Ko Y.H.* EBV and human cancer. – *Exp Mol Med.* – 2015. – No. 47. – P. e130.
25. *Kalra M., Gerdemann U., Luu J.D., Ngo M.C., Leen A.M., Louis C.U., Rooney C.M., Gottschalk S.* Epstein-Barr Virus (EBV)-derived BARF1 encodes CD4- and CD8-restricted epitopes as targets for T-cell immunotherapy. – *Cytotherapy.* – 2018.
26. *Appelbaum F.R., Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A., Deeg H.J., Fefer A., Neiman P.E., Sanders J., Stewart P., Storb R. et al.* Treatment of non-Hodgkin's lymphoma with chemoradiotherapy and allogenic marrow transplantation. – *Hematol Oncol.* – 1983. – No. 1, Vol. 2. – P. 149–157.
27. *Armand P., Engert A., Younes A., Fanale M., Santoro A., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Collins G.P., Ramchandren R., Cohen J.B. et al.* Nivolumab for Relapsed/ Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. – *J Clin Oncol.* – 2018. – No. 36, Vol. 14. – P. 1428–1439.
28. *Sbindiapina P., Alinari L.* Pembrolizumab and its role in relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: evidence to date and clinical utility. – *Ther Adv Hematol.* – 2018. – No. 9, Vol. 4. – P. 89–105.

29. Feugier P., Van Hoof A., Sebban C., Solal-Celigny P., Bouabdallah R., Ferme C., Christian B., Lepage E., Tilly H., Morschhauser F. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. – J Clin Oncol. – 2005. – No. 23, Vol. 18. – P. 4117–4126.
30. Healy J.A., Dave S.S. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. – Curr Top Microbiol Immunol. – 2015. – No. 390, Vol. Pt 1. – P. 315–337.
31. Schuster S.J., Svoboda J., Chong E.A., Nasta S.D., Mato A.R., Anak O., Brogdon J.L., Pruteanu-Malinici I., Bhoj V., Landsburg D. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. – N Engl J Med. – 2017. – No. 377, Vol. 26. – P. 2545–2554.
32. Locke F.L., Neelapu S.S., Bartlett N.L., Siddiqi T., Chavez J.C., Hosing C.M., Ghobadi A., Budde L.E., Bot A., Rossi J.M. et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. – Mol Ther. – 2017. – No. 25, Vol. 1. – P. 285–295.
33. Kim W.S., Ardesbna K.M., Lin Y., Oki Y., Ruan J., Jacobsen E.D., Yoon D.H., Sub C., Suarez F., Porcu P. et al. Autologous EBV-Specific T Cells (CMD-003): Early Results from a Multicenter, Multinational Phase 2 Trial for Treatment of EBV-Associated NK/T-Cell Lymphoma. – Blood. – 2017. – No. 130, Suppl. 1. – P. 4073–4073.
34. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. – Nature. – 2014. – No. 513, Vol. 7517. – P. 202–209.
35. Ajani J.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. – Gastric Cancer. – 2018. – No. 2.
36. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M., Sun W., Jalal S.I., Shab M.A., Metges J.P. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. – JAMA Oncol. – 2018. – No. 4, Vol. 5 – P. e180013.
37. Huang J., Fogg M., Wirth L.J., Daley H., Ritz J., Posner M.R., Wang F.C., Lorch J.H. Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for recurrent, metastatic nasopharyngeal carcinoma. – Cancer. – 2017. – No. 123, Vol. 14. – P. 2642–2650.
38. Smola S. Immunopathogenesis of HPV-Associated Cancers and Prospects for Immunotherapy. – Viruses. – 2017. – No. 9, Vol. 9.
39. Spence T., Bruce J., Yip K.W., Liu F.F. HPV Associated Head and Neck Cancer. – Cancers (Basel). – 2016. – No. 8, Vol. 8.
40. Zur Hausen H. The role of viruses in human tumors. – Adv Cancer Res. – 1980. – No. 33. – P. 77–107.
41. Zur Hausen H. Virus induced oncogenesis. – Med Welt. – 1970. – No. 47. – P. 2020–2023.
42. Syrjanen K.J., Pyrrhonen S., Syrjanen S.M., Lamberg M.A. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. – Br J Oral Surg. – 1983. – No. 21, Vol. 2. – P. 147–153.
43. Humans IWGoTEoCRt. Human papillomaviruses. – IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. – 1995. – No. 64. – P. 1–378.
44. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. – Nature. – 2015. – No. 517, Vol. 7536. – P. 576–582.
45. Shi W., Kato H., Perez-Ordóñez B., Pintilie M., Huang S., Hui A., O'Sullivan B., Waldron J., Cummings B., Kim J. et al. Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. – J Clin Oncol. – 2009. – No. 27, Vol. 36. – P. 6213–6221.
46. O'Sullivan B., Huang S.H., Siu L.L., Waldron J., Zhao H., Perez-Ordóñez B., Weinreb I., Kim J., Ringash J., Bayley A. et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. – J Clin Oncol. – 2013. – No. 31, Vol. 5. – P. 543–550.
47. Kabn J.A. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. – N Engl J Med. – 2009. – No. 361, Vol. 3. – P. 271–278.
48. Harper D.M., Vierthaler S.L. Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females. – ISRN Obstet Gynecol. – 2011. – No. 2011 – P. 457204.
49. Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E., Bouchard C., Mao C., Mehlsen J., Moreira E.D., Jr, Ngan Y., Petersen L.K., Lazcano-Ponce E. et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. – N Engl J Med. – 2015. – No. 372, Vol. 8. – P. 711–723.
50. Jin B.Y., Campbell T.E., Draper L.M., Stevanovic S., Weissbrich B., Yu Z., Restifo N.P., Rosenberg S.A., Trimble C.L., Hinrichs C.S. Engineered T cells targeting E7 mediate regression of human papillomavirus cancers in a murine model. – JCI Insight. – 2018. – No. 3, Vol. 8.
51. Hinrichs C.S., Doran S.L., Stevanovic S., Adbikary S., Mojadidi M., Kwong M.L., Faquin W.C., Feldman S., Somerville R., Sherry R.M. et al. A phase I/II clinical trial of E6 T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus (HPV)-associated epithelial cancers. – Journal of Clinical Oncology. – 2017. – No. 35, Suppl. 15. – P. 3009–3009.
52. Massarelli E., William W., Johnson F., Kies M., Ferrarotto R., Guo M., Feng L., Lee J.J., Tran H., Kim Y.U. et al. Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients With Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. – JAMA Oncol. – 2018.
53. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. – N Engl J Med. – 2016. – No. 375, Vol. 19. – P. 1856–1867.
54. Paulson K.G., Perdicchio M., Kulikauskas R., Wagener F., Church C., Bui K.-T., Vandeven N., Thomas H., McAfee M., Miller N. et al. Augmentation of adoptive T-cell therapy for Merkel cell carcinoma with avelumab. – Journal of Clinical Oncology. – 2017. – No. 35, Suppl. 15. – P. 3044–3044.

55. Orlova K.V. *et al.* The prevalence of Merkel cell polyomavirus in Russian patients with Merkel cell carcinoma. – J Clin Oncol. – 2018. – No. 36. – Suppl; abstr e21605.
56. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L., Berry S., Chhantyal E.K., Daud A., Fling S.P. *et al.* PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. – N Engl J Med. – 2016. – No. 374, Vol. 26. – P. 2542–2552.
57. Miller N.J., Church C.D., Dong L., Crispin D., Fitzgibbon M.P., Lachance K., Jing L., Shinohara M., Gavvovidis I., Willimsky G. *et al.* Tumor-Infiltrating Merkel Cell Polyomavirus-Specific T Cells Are Diverse and Associated with Improved Patient Survival. – Cancer Immunol Res. – 2017. – No. 5, Vol. 2. – P. 137–147.
58. Gavvovidis I., Leisegang M., Willimsky G., Miller N., Nghiem P., Blankenstein T. Targeting Merkel Cell Carcinoma by Engineered T Cells Specific to T-Antigens of Merkel Cell Polyomavirus. – Clin Cancer Res. – 2018. – No. 24, Vol. 15. – P. 3644–3655.
59. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H.R. *et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check Mate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. – Lancet. – 2017. – No. 389, Vol. 10088. – P. 2492–2502.
60. Heo J., Reid T., Ruo L., Breitbach C.J., Rose S., Bloomston M., Cho M., Lim H.Y., Chung H.C., Kim C.W. *et al.* Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. – Nat Med. – 2013. – No. 19, Vol. 3. – P. 329–336.
61. Spear T.T., Callender G.G., Roszkowski J.J., Moxley K.M., Simms P.E., Foley K.C., Murray D.C., Scurti G.M., Li M., Thomas J.T. *et al.* TCR gene-modified T cells can efficiently treat established hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma tumors. – Cancer Immunol Immunother. – 2016. – No. 65, Vol. 3. – P. 293–304.
62. Kob S., Tan A.T., Li L., Bertolotti A. Targeted Therapy of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Present and Future. – Diseases. – 2016. – No. 4, Vol. 1.
63. Ganit S., Casper C. Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. – Curr Opin Infect Dis. – 2011. – No. 24, Vol. 4. – P. 295–301.
64. Goncalves P.H., Montezuma-Rusca J.M., Yarchoan R., Uldrick T.S. Cancer prevention in HIV-infected populations. – Semin Oncol. – 2016. – No. 43, Vol. 1. – P. 173–188.
65. Sandoval-Sus J.D., Mogollon-Duffo F., Patel A., Visweshwar N., Laber D.A., Kim R., Jagal M.V. Nivolumab as salvage treatment in a patient with HIV-related relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and liver failure with encephalopathy. – J Immunother Cancer. – 2017. – No. 5 – P. 49.
66. Husnain M., Park W., Ramos J.C., Johnson T.E., Chan J., Dasari A., Mudad R., Hosein P.J. Complete response to ipilimumab and nivolumab therapy in a patient with extensive extrapulmonary high-grade small cell carcinoma of the pancreas and HIV infection. – J Immunother Cancer. – 2018. – No. 6, Vol. 1. – P. 66.

References

1. Zilber L.A. On the viral etiology of cancer. Acta Unio Int Contra Cancrum. 1963; 19: 219-227.
2. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health. 2016; 4(9): e609-616.
3. Tashiro H., Brenner M.K. Immunotherapy against cancer-related viruses. Cell Res. 2017; 27(1): 59-73.
4. Shannon-Lowe C., Rickinson A.B., Bell A.I. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017; 372(1732).
5. Smith C., Khanna R. Immune-based therapeutic approaches to virus-associated cancers. Curr Opin Virol. 2018; 32: 24-29.
6. Helmink B.A., Gaudreau P.O., Wargo J.A. Immune Checkpoint Blockade across the Cancer Care Continuum. Immunity. 2018; 48(6): 1077-1080.
7. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sber X., Jung H., Lee M. *et al.* Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. Nat Med. 2018; 24(9): 1449-1458.
8. Chung H.C., Schellens J.H.M., Delord J.-P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R., Manzuk L., Piba-Paul S.A., Wang J., Zeigenfuss S. *et al.* Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(15 suppl): 5522-5522.
9. Gottschalk S., Rooney C.M. Adoptive T-Cell Immunotherapy. Curr Top Microbiol Immunol. 2015; 391: 427-454. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_15.
10. Stevanovic S., Draper L.M., Langhan M.M., Campbell T.E., Kwong M.L., Wunderlich J.R., Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S. *et al.* Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. J Clin Oncol. 2015; 33(14): 1543-1550.
11. Restifo N.P., Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. Nat Rev Immunol. 2012; 12(4): 269-281. doi: 10.1038/nri3191.
12. Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy for cancer. Sci Am. 1990; 262(5): 62-69.
13. Mathisen D.J., Rosenberg S.A. The in vivo distribution of transferred syngeneic, allogeneic, and xenogeneic lymphoid cells: implication for the adoptive immunotherapy of tumors. J Immunol. 1980; 124(5): 2295-2300.
14. Park J.H., Riviere I., Gonen M., Wang X., Senechal B., Curran K.J., Sauter C., Wang Y., Santomasso B., Mead E. *et al.* Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018; 378(5): 449-459. doi: 10.1056/NEJMoa1709919.

15. Mubammad N., Mao Q., Xia H. CAR T-cells for cancer therapy. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 2017; 33(2): 190-226.
16. Weng J., Lai P., Qin L., Lai Y., Jiang Z., Luo C., Huang X., Wu S., Shao D., Deng C. et al. A novel generation 1928zT2 CAR T cells induce remission in extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1): 25.
17. Wen S., Niu Z., Xing L., Wang Y., Li H., Kuang N., Luo J., Zhang X., Wang F. CAR-T bridging to allo-HSCT as a treatment strategy for relapsed adult acute B-lymphoblastic leukemia: a case report. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 1143. doi: 10.1186/s12885-018-5037-7.
18. Peblivan K.C., Duncan B.B., Lee D.W. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018; 13(5): 396-406.
19. Cao J., Wang G., Cheng H., Wei C., Qi K., Sang W., Zhenyu L., Shi M., Li H., Qiao J. et al. Potent anti-leukemia activities of humanized CD19-targeted Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2018; 93(7): 851-858.
20. Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther.* 2010; 18(4): 843-851.
21. Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V., Rapoport A.P., Levine B.L., Emery L., Litzky L., Bagg A., Carreno B.M., Cimino P.J. et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood* 2013; 122(6): 863-871.
22. Cameron B.J., Gerry A.B., Dukes J., Harper J.V., Kamman V., Bianchi F.C., Grand F., Brewer J.E., Gupta M., Plesa G. et al. Identification of a Titin-derived HLA-A1-presented peptide as a cross-reactive target for engineered MAGE A3-directed T cells. *Sci Transl Med* 2013; 5(197): 197ra103. doi: 0.1126/scitranslmed.3006034.
23. Harris D.T., Kranz D.M. Adoptive T Cell Therapies: A Comparison of T Cell Receptors and Chimeric Antigen Receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37(3): 220-230.
24. Ko Y.H. EBV and human cancer. *Exp Mol Med.* 2015; 47: e130.
25. Kalra M., Gerdemann U., Luu J.D., Ngo M.C., Leen A.M., Louis C.U., Rooney C.M., Gottschalk S. Epstein-Barr Virus (EBV)-derived BART1 encodes CD4- and CD8-restricted epitopes as targets for T-cell immunotherapy. *Cytotherapy.* 2018. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.08.001.
26. Appelbaum F.R., Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A., Deeg H.J., Fefer A., Neiman P.E., Sanders J., Stewart P., Storb R. et al. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma with chemoradiotherapy and allogeneic marrow transplantation. *Hematol Oncol.* 1983; 1(2): 149-157.
27. Armand P., Engert A., Younes A., Fanale M., Santoro A., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Collins G.P., Ramchandren R., Cohen J.B. et al. Nivolumab for Relapsed/ Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1428-1439.
28. Shindriapina P., Alinari L. Pembrolizumab and its role in relapsed/ refractory classical Hodgkin's lymphoma: evidence to date and clinical utility. *Ther Adv Hematol.* 2018; 9(4): 89-105.
29. Feugier P., Van Hoof A., Sebban C., Solal-Celigny P., Bouabdallah R., Ferme C., Christian B., Lepage E., Tilly H., Morschhauser F. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18): 4117-4126. doi: 10.1200/JCO.2005.09.131.
30. Healy J.A., Dave S.S. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 390(Pt 1): 315-337. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_13.
31. Schuster S.J., Svoboda J., Chong E.A., Nasta S.D., Mato A.R., Anak O., Brogdon J.L., Pruteanu-Malinici I., Bhoj V., Landsburg D. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med.* 2017; 377(26): 2545-2554.
32. Locke F.L., Neelapu S.S., Bartlett N.L., Siddiqi T., Chavez J.C., Hosing C.M., Gbobi A., Budde L.E., Bot A., Rossi J.M. et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther.* 2017; 25(1): 285-295.
33. Kim W.S., Ardesbna K.M., Lin Y., Oki Y., Ruan J., Jacobsen E.D., Yoon D.H., Sub C., Suarez F., Porcu P. et al. Autologous EBV-Specific T Cells (CMD-003): Early Results from a Multicenter, Multinational Phase 2 Trial for Treatment of EBV-Associated NK/T-Cell Lymphoma. *Blood.* 2017; 130(Suppl 1): 4073-4073.
34. Cancer Genome Atlas Research N: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513(7517): 202-209.
35. Ajani J.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Gastric Cancer.* 2018, 2.
36. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M., Sun W., Jalal S.I., Shah M.A., Metges J.P. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018, 4(5): e180013.
37. Huang J., Fogg M., Wirth L.J., Daley H., Ritz J., Posner M.R., Wang F.C., Lorch J.H. Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for recurrent, metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2017; 123(14): 2642-2650.
38. Smola S. Immunopathogenesis of HPV-Associated Cancers and Prospects for Immunotherapy. *Viruses.* 2017; 9(9).
39. Spence T., Bruce J., Yip K.W., Liu F.F. HPV Associated Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel).* 2016; 8(8).
40. Zur Hausen H. The role of viruses in human tumors. *Adv Cancer Res.* 1980; 33: 77-107.
41. Zur Hausen H. Virus induced oncogenesis. *Med Welt.* 1970; 47: 2020-2023.
42. Syrjanen K.J., Pyrbonen S., Syrjanen S.M., Lamberg M.A. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br J Oral Surg.* 1983; 21(2): 147-153.

43. Humans IWGotEoCRt. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1995; 64: 1-378.
44. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015; 517(7536): 576-582.
45. *Sbi W., Kato H., Perez-Ordóñez B., Pintilie M., Huang S., Hui A., O'Sullivan B., Waldron J., Cummings B., Kim J. et al.* Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6213-6221. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1670.
46. *O'Sullivan B., Huang S.H., Siu L.L., Waldron J., Zhao H., Perez-Ordóñez B., Weinreb L., Kim J., Ringash J., Bayley A. et al.* Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol*. 2013; 31(5): 543-550.
47. *Kabn J.A.* HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009; 361(3): 271-278.
48. *Harper D.M., Vierthaler S.L.* Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011; 2011: 457204. doi: 10.5402/2011/457204.
49. *Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E., Bouchard C., Mao C., Meibsen J., Moreira E.D., Jr., Ngan Y., Petersen L.K., Lazcano-Ponce E. et al.* A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372(8): 711-723.
50. *Jin B.Y., Campbell T.E., Draper L.M., Stevanovic S., Weissbrich B., Yu Z., Restifo N.P., Rosenberg S.A., Trimble C.L., Hinrichs C.S.* Engineered T cells targeting E7 mediate regression of human papillomavirus cancers in a murine model. *JCI Insight*. 2018; 3(8). doi: 10.1172/jci.insight.99488.
51. *Hinrichs C.S., Doran S.L., Stevanovic S., Adhikary S., Mojadidi M., Kwong M.L., Faquin W.C., Feldman S., Somerville R., Sherry R.M. et al.* A phase I/II clinical trial of E6 T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus (HPV)-associated epithelial cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15 suppl): 3009-3009.
52. *Massarelli E., William W., Johnson F., Kies M., Ferrarotto R., Guo M., Feng L., Lee J.J., Tran H., Kim Y.U. et al.* Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients With Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018.
53. *Ferris R.L., Blumenschein G. Jr., Fayette J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C. et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1856-1867.
54. *Paulson K.G., Perdicchio M., Kulikauskas R., Wagener F., Church C., Bui K.-T., Vandeven N., Thomas H., McAfee M., Miller N. et al.* Augmentation of adoptive T-cell therapy for Merkel cell carcinoma with avelumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15 suppl): 3044-3044.
55. *Orlova K.V. et al.* The prevalence of Merkel cell polyomavirus in Russian patients with Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (suppl): abstr e21605).
56. *Nghiem P.T., Bhatia S., Lipsos E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L., Berry S., Chertash E.K., Daud A., Fling S.P. et al.* PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2542-2552.
57. *Miller N.J., Church C.D., Dong L., Crispin D., Fitzgibbon M.P., Lachance K., Jing L., Shinohara M., Gavvovidis I., Willimsky G. et al.* Tumor-Infiltrating Merkel Cell Polyomavirus-Specific T Cells Are Diverse and Associated with Improved Patient Survival. *Cancer Immunol Res*. 2017; 5(2): 137-147.
58. *Gavvovidis I., Leisegang M., Willimsky G., Miller N., Nghiem P., Blankenstein T.* Targeting Merkel Cell Carcinoma by Engineered T Cells Specific to T-Antigens of Merkel Cell Polyomavirus. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(15): 3644-3655. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2661.
59. *El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H.R. et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check Mate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017; 389(10088): 2492-2502.
60. *Heo J., Reid T., Ruo L., Breitbart C.J., Rose S., Bloomston M., Cho M., Lim H.Y., Chung H.C., Kim C.W. et al.* Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med*. 2013; 19(3): 329-336.
61. *Spear T.T., Callender G.G., Roszkowski J.J., Moxley K.M., Simms P.E., Foley K.C., Murray D.C., Scurti G.M., Li M., Thomas J.T. et al.* TCR gene-modified T cells can efficiently treat established hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma tumors. *Cancer Immunol Immunother*. 2016; 65(3): 293-304.
62. *Kob S., Tan A.T., Li L., Bertolotti A.* Targeted Therapy of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Present and Future. *Diseases*. 2016; 4(1). doi: 10.3390/diseases4010010.
63. *Gantt S., Casper C.* Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24(4): 295-301.
64. *Goncalves P.H., Montezuma-Rusca J.M., Yarchoan R., Uldrick T.S.* Cancer prevention in HIV-infected populations. *Semin Oncol*. 2016; 43(1): 173-188. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.011.
65. *Sandoval-Sus J.D., Mogollon-Duffo F., Patel A., Visveshwar N., Laber D.A., Kim R., Jagal M.V.* Nivolumab as salvage treatment in a patient with HIV-related relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and liver failure with encephalopathy. *J Immunother Cancer*. 2017; 5: 49.
66. *Husnain M., Park W., Ramos J.C., Johnson T.E., Chan J., Dasari A., Mudad R., Hosein P.J.* Complete response to ipilimumab and nivolumab therapy in a patient with extensive extrapulmonary high-grade small cell carcinoma of the pancreas and HIV infection. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 66. doi: 10.1186/s40425-018-0379-x.