

ТЕРАПИЯ Т-КЛЕТКАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Гаврилина О.А.¹, Галстян Г.М.¹, Щекина А.Е.¹, Котова Е.С.¹, Масчан М.А.², Троицкая В.В.¹, Королева Д.А.¹, Звонков Е.Е.¹, Фидарова З.Т.¹, Васильева В.А.¹, Паровичникова Е.Н.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Внедрение в клиническую практику терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cell — CAR-T) открывает новые перспективы лечения рефрактерных форм и рецидивов (P/P) В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ).

Цель — представить результаты CAR-T-клеточной терапии взрослых больных В-клеточными ЛПЗ.

Материалы и методы. В рамках пилотного исследования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, одобренного локальным этическим комитетом, выполнен анализ проведения CAR-T-клеточной терапии у взрослых больных с P/P течением или персистенцией минимальной остаточной болезни (МОБ) при В-клеточных ЛПЗ: — при остром В-лимфобластном лейкозе / лимфоме (В-ОЛЛ/ЛБЛ), диффузной В крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), лимфоме из клеток зоны мантии (ЛКЗМ), которые не имели альтернативных вариантов эффективного и безопасного лечения. Всем больным после подписания информированного согласия проводили лимфодеплецию флударабином и циклофосфамидом в течение 4 дней перед введением CAR-T-лимфоцитов, профилактику синдрома выброса цитокинов (СВЦ) тоцилизумабом в день введения CAR-T-лимфоцитов, трансфузию CAR-T-клеток в зависимости от экспрессии опухолевых антигенов на поверхности опухолевых клеток. Проводили оценку эффективности и безопасности применения CAR-T-терапии.

Результаты. С 01.01.2020 по 01.01.2022 было выполнено 10 введений CAR-T-лимфоцитов 6 взрослым (возраст — 19–68 лет, медиана — 32 года) больным В-клеточными ЛПЗ: 4 — P/P В-ОЛЛ, 1 — P/P ДВККЛ, 1 — персистенция МОБ при ЛКЗМ. У всех больных с P/P течением до выполнения CAR-T-терапии было проведено от 2 до 5 (медиана — 4) линий химио- и/или иммунотерапии. Трем больным были введены CD19 CAR-T, двум — CD19/CD22 CAR-T, одной — CD19 CAR-T и CD20 CAR-T. Четирем (66%) больным были введены аутологичные CAR-T-клетки, одному — аллогенные CAR-T-клетки, у одной больной было два введения CAR-T-клеток — 1 аутологичных и 1 аллогенных. Медиана введенных CAR-T-лимфоцитов составила $0,5 \times 10^6/\text{кг}$ (от $0,1 \times 10^6/\text{кг}$ до $3 \times 10^6/\text{кг}$). В 7 (87,5%) из 8 случаев после введения CAR-T был достигнут общий ответ на терапию (полная или частичная ремиссия), а полная ремиссия была достигнута в 6 (75%) случаях. Побочные эффекты отмечены после 8 из 10 трансфузий CAR-T-клеток, среди них: СВЦ — в 40% случаев (СВЦ 1–10%, СВЦ 2–20%, СВЦ 3–10%), иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром — в 10%, синдром распада опухоли — в 20%, синдром полиорганной недостаточности — в 10%. Летальных исходов от осложнений CAR-T-терапии не было. Медиана периода наблюдения за больными составила 6 (1–16) месяцев. От рецидива и прогрессии основного заболевания умерли 2 (33%) из 6 больных. Одна (17%) больная умерла в полной ремиссии от инфекционных осложнений. Под наблюдением находятся трое (50%) больных. Медиана циркуляции CAR-T-клеток составила 33 (6–60) дня.

Заключение. CAR-T-клеточная терапия является перспективным методом лечения как при P/P течении В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, так и при персистенции МОБ после циторедуктивной терапии при агрессив-

ных В-клеточных неходжкинских лимфомах высокого риска. Применение данного вида терапии требует мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: CAR-T клеточная терапия, синдром высвобождения цитокинов, иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром, ИКАНС

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е., Котова Е.С., Масчан М.А., Троицкая В.В., Королева Д.А., Звонков Е.Е., Фидарова З.Т., Васильева В.А., Паровичникова Е.Н. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022; 8–28. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28>

CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH B-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Gavrilina O.A.¹, Galstyan G.M.¹, Shchekina A.E.¹, Kotova E.S.¹, Maschan M.A.², Troitskaya V.V.¹, Koroleva D.A.¹, Zvonkov E.E.¹, Fidarova Z.T.¹, Vasilyeva V.A.¹, Parovichnikova E.N.¹

¹National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The introduction of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a promising treatment of patients with relapsed or refractory (R/R) B-cell lymphoproliferative diseases (LPDs).

Aim — to present the results of CAR-T-cell therapy of 6 adult patients with B-cell LPDs.

Materials and methods. This is a pilot study conducted in adult patients with R/R or persistent minimal residual disease B-cell LPDs treated with CAR-T-cells. The study was approved by a local ethical committee of National Research Center for Hematology. Patients did not have alternative options for effective and safe treatment. All patients signed an informed consent. All patients were lymphodepleted with fludarabine and cyclophosphamide for 4 days before the introduction of CAR-T-lymphocytes. Cytokine release syndrome (CRS) was prevented by tocilizumab on the day of CAR-T-cell administration. The efficacy and safety of CAR-T-cell therapy was evaluated.

Results. From 01.01.2020 to 01.01.2022, 10 CAR-T-cell infusions were performed for 6 adult patients (age 19–68 years, median — 32 years) with B-cell LPDs: 4 — R/R B-acute lymphoblastic leukemia, 1 — R/R diffuse large B-cell lymphoma, 1 — persistence of MRD in mantle cell lymphoma. In all patients with a R/R, median — 4 (2–5) lines of chemotherapy and/or immunotherapy were performed before CAR-T-cell therapy. CD19 CAR-T-cells received 3 patients, CD19/CD22 CAR-T-cells — 2 patients, CD19 and CD20 CAR-T-cells received 1 patient. Autologous CAR-T-cells received 4 (66 %) patients, allogeneic CAR-T-cells received 1 patient, and one patient had two CAR-T-cell administrations — 1 autologous and 1 allogeneic. The median number of CAR-T-cells was $0.5 \times 10^6/\text{kg}$ (from $0.1 \times 10^6/\text{kg}$ to $3 \times 10^6/\text{kg}$). In 7 (87.5 %) of the 8 cases after CAR-T-cell administration, overall response to therapy (complete or partial remission) was achieved, and complete remission was achieved in 6 (75 %) cases. Side effects were noted after 8 of 10 CAR-T-cell transfusions: CRS in 40 % (CRS 1 — 10 %, CRS 2 — 20 %, CRS 3 — 10 %), ICANS in 10 %, tumor lysis syndrome in 20 %, multi-organ dysfunction syndrome in 10 %.

There were no lethal complications due to CAR-T-cell administrations. The median follow-up period was 6 (1–16) months. Of the 6 patients, 2 (33 %) died from relapses and progression of LPD. One (17 %) patient died in complete remission from infectious complications. Three (50 %) patients are observed till now. The median time of CAR-T-cell circulation was 33 (6–60) days.

Conclusion. CAR-T-cell therapy is a promising treatment for R/R B-cell LPDs and LPDs with persistence of MRD after cytoreductive therapy. This type of therapy requires a multidisciplinary approach.

Keywords: CAR-T-cell therapy, cytokine release syndrome, CRS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E., Kotova E.S., Maschan M.A., Troitskaya V.V., Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Fidarova Z.T., Vasilyeva V.A., Parovichnikova E.N. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2022; 67(1): 8–28 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28>

Введение

При рецидивах/резистентном течении (Р/Р) острых В-лимфобластных лейкозов/лимфом (В-ОЛЛ/ЛБЛ) и агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) применение противорецидивной химиотерапии (ХТ) позволяет достичь ремиссии заболевания у взрослых больных В-ОЛЛ/ЛБЛ в 30–40 % случаев, у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) — в 50 % и лимфомой из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) — в 25–42 % [1–3]. Внедрение в клиническую практику терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T) открывает новые перспективы лечения этой группы больных. CAR-T-клетки представляют собой генно-инженерные модифицированные Т-лимфоциты, способные экспрессировать на своей поверхности химерный антигенный рецептор (CAR), распознающий специфический опухолевый антиген [4, 5]. CAR состоит из антиген-распознающего домена, который фактически является вариативным фрагментом опухоль-специфического моноклонального антитела с необходимой аминокислотной последовательностью для таргетного воздействия, соединенного с частью Т-клеточного рецептора, состоящего из трансмембранного домена, сигнального домена и костимуляторных молекул, которые опосредуют активацию Т-клетки [6]. Как итог такого слияния, клетка с CAR способна распознавать опухолевый антиген, активироваться и уничтожать опухолевую клетку, то есть имеет преимущества как моноклонального антитела с высокой аффинностью и специфичностью, так и лимфоцита со способностью к пролиферации и цитотоксическому действию [6].

Первое исследование по применению CAR-T-клеток для лечения онкологических заболеваний было выполнено в 2003 г. в США у больных раком яичников. Спустя 7 лет, в 2010 г., были опубликованы первые результаты применения CAR-T-клеток для лечения онкогематологических больных: CAR-T-лимфоциты,

специфичные к антигену CD19 (CD19 CAR-T), были применены в частном некоммерческом медицинском центре клинических исследований «Город надежды» (City of Hope) в США для лечения больных ДВККЛ [7]. Было отмечено, что CAR-T-клетки быстро разрушаются *in vivo* из-за слишком долгого культивирования *in vitro* (до 55 дней), что означало необходимость сокращения времени культивирования. Последующие работы J.N. Kochenderfer и соавт. [8] в 2010 г., а также R. Brentjens и соавт. [9] в 2011 г. показали, что перед CAR-T-клеточной терапией необходимо проведение ХТ, чтобы полностью реализовать противоопухольевую функцию CAR-T-клеток. В 2011 г. группа исследователей под руководством С. Н. June [10] сообщила о первом случае успешного лечения рефрактерного к терапии хронического лимфолейкоза введении небольшой дозы ($1,5 \times 10^5/\text{кг}$) CD19 CAR-T-клеток.

Результаты применения CAR-T у взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ опубликовали J.N. Park и соавт. [11] в 2018 г. В исследование 19–28z было включено 53 взрослых больных: 37 (70 %) — Rh-негативным В-ОЛЛ и 16 (30 %) — Rh-позитивным В-ОЛЛ. У всех больных CAR-T-клеточной терапией предшествовало две или более линий лечения (различные схемы ХТ, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), блинатумомаб). Всем больным выполняли лимфодеплецию циклофосфамидом или циклофосфамидом в сочетании с флударабином, после чего вводили CD19 CAR-T-лимфоциты ($1 \times 10^6/\text{кг}$ или $3 \times 10^6/\text{кг}$). Длительность персистенции CD19 CAR-T-клеток составила от 7 до 138 дней (медиана — 14 дней). При наблюдении от 1 до 65 (медиана — 29) мес. медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12,9 мес., медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) — 6,1 мес. Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 44 (83 %) из 53 больных: 26 (59 %) наблюдались без дальнейшей терапии, из них 9 человек живы, а у 17 возникли рецидивы, летальные исходы;

у 1 (1,8%) из 53 больных проводилось лечение по поводу персистенции минимальной остаточной болезни (МОБ), он был жив на момент публикации, алло-ТГСК была выполнена 17 больным, из них 5 (30%) живы, у 6 (35%) из 17 возник рецидив, и они умерли, еще 6 (35%) больных умерли от осложнений после алло-ТГСК. Вариант заболевания (Ph-позитивный В-ОЛЛ), режим лимфодеплеции, доза введенных CD19 CAR-T-клеток и длительность персистенции CAR-T-клеток (более или менее 14 дней) не влияли на ОВ. В то же время применение CAR-T-клеточной терапии при молекулярном/иммунологическом рецидиве или персистенции МОБ (бластные клетки < 5% в костном мозге) и достижение МОБ-негативного статуса в результате терапии CAR-T-клетками достоверно ассоциировали с лучшими показателями ОВ.

После получения схожих результатов, свидетельствующих об эффективности CD19 CAR-T-клеток в исследовании ELIANA в 2017 г. [12] (табл. 1), Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) впервые был одобрен препарат CTL019 (Tisagenleucel, Kymriah®) для лечения детей и молодых взрослых до 25 лет с Р/Р В-ОЛЛ, а в 2021 г. одобрен второй препарат, КТЕ-Х19 (Brexucabtagene autoleucel, Tecartus®), для лечения взрослых больных Р/Р В-ОЛЛ (исследование ZUMA-3) [14, 21].

ZUMA-1 [22] стало одним из ключевых многоцентровых исследований по оценке эффективности CD19 CAR-T-клеток для лечения взрослых больных Р/Р агрессивными В-клеточными НХЛ, по результатам которого FDA в 2017 г. одобрило препарат КТЕ-С19 (Axicabtagene Ciloleucel, Yescarta®). В 2019 г. были опубликованы обновленные результаты I–II фазы [16], включившей 108 больных ДВККЛ, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой, фолликулярной лимфомой (ФЛ) с трансформацией в ДВККЛ. Больным выполняли лимфодеплецию циклофосфамидом и флударабином, вводили КТЕ-С19 в дозе 2×10^6 /кг. При медиане наблюдения 27 мес. общий ответ на терапию, т.е. доля больных, достигших ПР и частичной ремиссии (ЧР), составил 83%, ПР сохранялась у 58%, при этом треть больных, находившиеся на сроке 30 дней после введения CD19 CAR-T-клеток в состоянии ЧР, к 90-му дню достигли ПР.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования JULIET [17], в которое было включено 111 больных: 88 (79%) больных Р/Р ДВККЛ, 21 (19%) с трансформацией ФЛ в ДВККЛ и 2 (2%) больных другими НХЛ. У всех больных CAR-T предшествовало две или более линий лечения: ХТ, ритуксимаб, трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК). Всем выполняли лимфодеплецию с применением бендомустина или циклофосфамида в сочетании с флударабином, после чего выполняли введение

CD19 CAR-T-клеток (CTL019, Tisagenleucel, Kymriah®) в дозе от $0,1 \times 10^8$ /кг до 6×10^8 /кг (медиана — 3×10^8 /кг). Общий ответ на терапию был получен у 52% больных: у 40% достигнута ПР, у 12% — ЧР. Спустя 12 мес. после достижения начального ответа БСВ составила 65% (79% у больных с ПР).

В исследование Zuma-2 [19] было включено 74 больных с Р/Р лимфомой из клеток зоны мантии (ЛКЗМ). CAR-T-терапии предшествовали от 1 до 5 линий (медиана — 3 линии), среди них терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона, ауто-ТГСК. Лимфодеплеция выполнялась циклофосфамидом в сочетании с флударабином. Введение CD19 CAR-T-клеток (КТЕ-Х19, Brexucabtagene autoleucel, Tecartus®) в количестве 2×10^6 /кг было выполнено 68 (92%) больным. При медиане наблюдения 11,6 мес. ПР была достигнута у 44 (59%), ЧР — у 19 (26%), прогрессия заболевания отмечена у 2 (3%), стабилизация — у 3 (4%) больных, у 6 (8%) больных оценку эффекта не выполнили.

Наряду с исследованиями по применению CAR-T-клеток для лечения Р/Р В-клеточных лимфолифферативных заболеваний (ЛПЗ) появились сообщения [20] об использовании этого метода лечения в качестве первой линии терапии ДВККЛ у больных double/triple hit лимфомой или у больных с международным прогностическим индексом (International prognostic index, IPI) ≥ 3 [23]. В исследование Zuma-12 были включены 42 больных в возрасте от 23 до 86 лет (медиана — 61 год). Введение CD19 CAR-T (КТЕ-С19, Axicabtagene Ciloleucel, Yescarta®) в дозе 2×10^6 /кг было выполнено 40 (97%) больным. При медиане наблюдения 15,9 (6–26,7) мес. ПР сохранялась у 36 (80%) больных, ЧР — у 4 (10%) больных. Данные 7 описанных исследований представлены в таблице 1.

Начиная с 2013 г. количество исследований в мире, посвященных CAR-T-клеточной терапии, растет в геометрической прогрессии. Лидерство в исследованиях в этой области принадлежит Китаю: к концу 2020 г. было опубликовано 357 исследований из Китая, 256 исследований — из США, 58 исследований выполнены в других странах [24]. В России этот метод лечения только начинает появляться. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» получен первый в России опыт проведения CAR-T-клеточной терапии у взрослых больных В-клеточными ЛПЗ.

Цель настоящей работы — представить результаты CAR-T-клеточной терапии у 6 взрослых больных В-клеточными ЛПЗ.

Материалы и методы

CAR-T-клеточную терапию проводили на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 01.01.2020 по 01.01.2022 в рамках пилотного исследования, одобренного локальным этическим комитетом. Лимфодеплецию и введение CAR-T-лимфоцитов

Таблица 1. Ключевые многоцентровые исследования CD19 CAR-T-клеток и их результаты у взрослых больных Р/Р В-клеточными ЛПЗ
Table 1. Key multicenter studies of CD19 CAR-T-cells and their results in adult patients with R/R B-cell LPD

Опухоль Malignancy	В-ОЛЛ/В-АЛЛ				НХЛ/NHL			
	ELIANA* [12] 2018	MSKCC* [11] 2018	ZUMA-3* [13, 14] 2021	ZUMA-1* [15, 16] 2017, 2019	JULIET* [17, 18] 2021	ZUMA-2* [19] 2020	ZUMA-12* [20] 2020	
CAR-T-продукт CAR-T product	CTLO19 19-41BBz (Tisagenleucel, Kymriah®)	19-28z	KTE-X19 (Brexucabtagene autoleucel, Tecartus®)	KTE-C19 (Axicabtagene Ciloleucel, Yescarta®)	CTLO19 19-41BBz (Tisagenleucel, Kymriah®)	KTE-X19 (Brexucabtagene autoleucel, Tecartus®)	KTE-C19 (Axicabtagene Ciloleucel, Yescarta®)	
Популяция Study population	Дети/молодые взрослые после ≥ 3 линий терапии Pediatric/young adults, failed 3 lines	Взрослые после ≥ 2 линий терапии Adults, failed 2 lines	Взрослые после ≥ 2 линий терапии Adults, failed 2 lines	Взрослые после ≥ 2 линий терапии Adults, failed 2 lines	Взрослые после ≥ 2 линий терапии Adults, failed 2 lines	Взрослые после ≥ 1 линии терапии Adults, failed 1 line	Взрослые, первая линия терапии Adults, previously untreated	
Заболевание Disease	Р/Р В-ОЛЛ R/R B-ALL	Р/Р В-ОЛЛ R/R B-ALL	Р/Р В-ОЛЛ R/R B-ALL	Р/Р ДВВКЛ Р/Р ПМВККЛ ФЛ→ДВККЛ R/R DLBCL, R/R PMBCL, R/R tFL	Р/Р ДВВКЛ ФЛ→ДВККЛ Другие НХЛ R/R DBCL, R/R tFL, Other NHL	Р/Р ЛКЗМ R/R MCL	ДВККЛ dou- ble/triple hit или IPI ≥ 3 DBCLL double/triple hit or IPI ≥ 3	
Возраст Me (разброс) Age Me (ranges)	11 (3-23)	44 (23-74)	40 (28-52)	58 (34-69)	56 (46-64)	65 (38-79)	61 (23-86)	
Число больных Patient number	75	53	55	108	115	68	42	
ПР, % CR, %	81	83	71	58	39	67	78	
ОВ Ме, месяцы OS Me, months	19,1	12,9	18,2	Не достигнута	11,1	Не достигнута	Не достигнута	

Примечание. ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, НХЛ — неходжкинская лимфома, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ПМВККЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ФЛ — фолликулярная лимфома, ЛКЗМ — лимфома из клеток зоны мантии, Р/Р — рецидив/резистентное течение, ПР — полная ремиссия, ОВ — общая выживаемость, Me — медиана, IPI — международный прогностический индекс.

Note. ALL — acute lymphoblastic leukemia, NHL — non-Hodgkin's lymphoma, DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma, PMBCL — primary mediastinal B-cell lymphoma, tFL — transformed follicular lymphoma, MCL — mantle cell lymphoma, R/R — relapse/refractory disease, CR — complete remission, OS — overall survival, Me — median, IPI — International Prognostic Index.

выполняли после подписания больными информированного согласия. Все CAR-T-лимфоциты были подготовлены в лицензированных для работы с клеточными продуктами лабораториях (использован химерный антигенный рецептор на основе антиген-распознающей части FMC63 и костимуляторного фрагмента 4-1 BB).

У всех больных были подтверждены диагнозы Р/Р течения или персистенции МОБ при В-клеточных ЛПЗ: В-ОЛЛ/ЛБЛ, ДВККЛ или ЛКЗМ. Включенные в исследование больные не имели альтернативных вариантов эффективного и безопасного лечения.

В зависимости от экспрессии опухолевых антигенов на поверхности опухолевых клеток применяли CD19-специфичные, CD20-специфичные, биспецифичные CD19/CD22 CAR-T-лимфоциты.

Больным перед введением CAR-T-клеток проводили лимфодеплецию флударабином 120 мг/м² (30 мг/м² за 5, 4, 3 и 2 дня до введения CAR-T-клеток) и циклофосфамидом в дозе 750 мг/м² за 2 дня до введения CAR-T-клеток. С целью профилактики синдрома выброса цитокинов (СВЦ) всем больным за 1 час до инфузии CAR-T-лимфоцитов вводили тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, части больным целевую дозу CAR-T-клеток дробили (первая доза составляла 1/5 от целевой, вторая доза — 4/5 от целевой).

Трансфузию CAR-T-клеток и дальнейшее наблюдение за больными проводили в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где осуществляли круглосуточный мониторинг витальных параметров и лабораторный контроль. Срок наблюдения в ОРИТ составлял не менее 7 сут. в зависимости от развивавшихся осложнений. Диагностику СВЦ и с иммунными клетками ассоциированного нейротоксического синдрома (ИКАНС) проводили на основании критериев Американского общества трансплантации и клеточной терапии [25].

У всех больных проводили мониторинг циркуляции CAR-T-клеток спустя 7 и 14 дней терапии с помощью иммунофенотипирования.

У всех больных перед введением CAR-T-клеток исследовали клинический и биохимический анализы крови, сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), выполняли коагулологические исследования, ротационную тромбоэластometriю. Исследования повторяли до лимфодеплеции, в день трансфузии CAR-T-клеток, далее спустя 1, 4, 7 и 14 суток, а при развитии осложнений — ежедневно.

Биохимические исследования, определение концентрации СРБ в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе Cobas c111 (Roche Diagnostics, Швейцария).

ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом (наборы eBioscience) на иммунологическом анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Коагулологические исследования выполняли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-600 (Sysmex Corporation, Япония) с использованием Pathromtin* SL (SIEMENS Healthcare, Германия). Ротационную тромбоэластometriю выполняли на 4-канальном анализаторе ROTEM delta (Pentapharm GmbH, Германия).

При развитии токсичности, ассоциированной с CAR-T-клеточной терапией, в зависимости от ее вида и степени тяжести, проводили симптоматическую, антицитокиновую терапию, экстракорпоральную сорбцию цитокинов, терапию глюкокортикостероидными гормонами (ГКС). При развитии инфекционных осложнений проводили антибактериальную, противовирусную и противогрибковую терапию с учетом выявленных микроорганизмов.

Проводили оценку эффективности (частота и продолжительность ПР, ЧР или рефрактерности, частота рецидивов) и безопасности (частота развития осложнений, частота применения различных методов купирования осложнений) применения CAR-T-клеточной терапии. При анализе побочных реакций частоту событий регистрировали из расчета на количество процедур введения клеток.

Статистический анализ. Использованы методы описательной статистики. Результаты представлены в виде медианы, максимальной и минимальной величин.

Результаты

Трансфузия CAR-T-клеток

С 01.01.2020 по 01.01.2022 в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнено 10 введений CAR-T-клеток 6 взрослым больным В-клеточными ЛПЗ (3 мужчины, 3 женщины). Основные характеристики больных представлены в таблице 2. Медиана возраста больных составила 32 года (разброс — 19–68 лет). Экстремедуллярный рецидив В-ЛБЛ был у 2 (33%) больных, костномозговой рецидив В-ОЛЛ — у 1 (17%), нейрорецидив Rh-положительного В-ОЛЛ — у 1 (17%), первично-рефрактерное течение double-hit ДВККЛ, протекавшей с мутацией гена *TP53*, — у 1 (17%) и у 1 (17%) — персистенция МОБ при ЛКЗМ, бластоидный вариант, протекавшей с гиперлейкоцитозом (лейкоциты — $960 \times 10^9/\text{л}$), множественными хромосомными аномалиями и мутацией гена *TP53*. У всех больных с Р/Р течением до выполнения CAR-T-клеточной терапии были проведены от 2 до 5 (медиана — 4) линий химио- и иммунотерапии. У 3 (50%) больных рецидивы развились после предшествующей алло-ТГСК, в том числе одной больной (РАП с double-hit ДВККЛ) было выполнено повторное введение CAR-T-клеток в связи с вторым рецидивом после алло-ТГСК и предшествующей CAR-T-клеточной терапии. Четверем (66%) больным были введены аутологичные CAR-T-клетки, одному — аллогенные CAR-T-клетки, у одной больной было два введения CAR-T-клеток — аутологичных

и аллогенных. Трех больным были введены CD19 CAR-T-лимфоциты, двум — CD19/CD22 CAR-T-лимфоциты, одной — CD19 и при втором введении CD20 CAR-T-лимфоциты. У 2 больных (*СAB* с экстрамедуллярным рецидивом В-ЛБЛ и *МВЗ* с ЛКЗМ) целевая доза CAR-T-клеток была введена в виде двух трансфузий: сначала 1/5 от целевой дозы, затем, с учетом достижения эффективного ответа после первой дозы и отсутствия тяжелых токсических реакций, была введена оставшаяся доза с интервалом в 1 неделю. Двум (33%) больным CAR-T-терапию выполнили дважды с интервалом в 4 и 8 месяцев по поводу возникновения повторных рецидивов после первого введения CAR-T-клеток: больному *ААД* с костномозговым рецидивом В-ОЛЛ и больной *РАП* с рецидивом double-hit ДВККЛ соответственно. Трех больным (больной *РАП* с повторным введением аллогенных CAR-T-клеток с массивным опухолевым поражением органов брюшинного пространства в рамках рецидива double-hit ДВККЛ после алло-ТГСК, больному *ААД* с тотальной инфильтрацией бластными клетками костного мозга при В-ОЛЛ и больному *ГАО* с нейрорецидивом Ph-позитивного В-ОЛЛ) ввели только одну часть (20%) от запланированной дозы в связи с высоким риском повторного развития СВЦ, ИКАНС и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Медиана введенных CAR-T-лимфоцитов у всех больных составила $0,5 \times 10^6/\text{кг}$ (от $0,1 \times 10^6/\text{кг}$ до $3 \times 10^6/\text{кг}$).

Эффективность

Медиана периода наблюдения за больными составила 6 (1–16) месяцев (рис. 1). В 7 (87,5%) из 8 случаев после введения CAR-T-лимфоцитов был достигнут ответ на терапию (ПР или ЧР), а полная ремиссия была достигнута в 6 (75%) случаях. У больной *ВСС* с экстрамедуллярным рецидивом В-ЛБЛ была достигнута частичная ремиссия, но через 2 месяца был констатирован продолженный рост экстрамедуллярного образования. В последующем у этой больной была достигнута третья ПР заболевания в результате терапии инотузумаб озогамидином, венетоклаксом и повторной алло-ТГСК. Через 6 месяцев после алло-ТГСК был диагностирован третий рецидив В-ОЛЛ. Рецидив заболевания у больных в ПР после CAR-T был диагностирован в 3 случаях (60%) из 5, при медиане наблюдения 2 (1–3) месяца. Двум из трех больных вне ремиссии была выполнена алло-ТГСК. Больной *ААД* умер в раннем посттрансплантационном периоде от прогрессии В-ОЛЛ и инфекционных осложнений. Больной *РАП* с ДВККЛ, у которой развился рецидив после CAR-T-клеточной терапии, была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, в результате чего достигнута ПР, однако через 3 месяца был диагностирован повторный рецидив заболевания. Следующей линией терапии у этой больной было применение венетоклакса и ибрутиниба, однако эффекта на терапии не было, отмечался продолженный

рост образования. Больной *РАП* было выполнено второе введение аллогенных CD20 CAR-T-лимфоцитов, (через 9 месяцев после первого введения CAR-T-лимфоцитов), и достигнута ПР. На сроке наблюдения 6 мес. после достижения ПР наступила смерть больной от инфекционных осложнений, развившихся на фоне РТПХ и иммуносупрессивной терапии. Больная *СAB* после констатации рецидива отказалась от дальнейшего лечения, и смерть наступила через 1 месяц от прогрессии В-ЛБЛ. У двух (33%) больных, *ГАО* с нейрорецидивом Ph-позитивного В-ОЛЛ и *МВЗ* с ЛКЗМ, сохраняется ПР в течение 4 и 2 месяцев после введения CAR-T-клеток соответственно. От рецидива и прогрессии основного заболевания умерли 2 (33%) из 6 больных, медиана наблюдения у этих больных после первой (или единственной) трансфузии CAR-T-лимфоцитов составила 7 (2–12) месяцев. Одна (17%) больная *РАП* умерла в ПР от инфекционных осложнений через 15 и 6 месяцев после первого и второго введения CAR-T-лимфоцитов соответственно. Под наблюдением находятся трое (50%) больных.

У всех больных к +7 дню после трансфузии CAR-T-клеток выявлена персистенция CAR-T-специфичных лимфоцитов с медианой 1,24% (0,1–19%) среди лимфоцитов, и рост их количества к 14-му дню с медианой 6,05% (0,1–36%). Медиана циркуляции CAR-T-клеток по данным иммунофенотипического исследования периферической крови составила 33 (6–60) дня. Максимальное количество циркулирующих специфичных CAR-T-лимфоцитов отмечено к 14-му дню.

Безопасность

Побочные эффекты отмечены при 8 из 10 процедур CAR-T-клеточной терапии, среди них: СВЦ — в 40% случаев, ИКАНС — в 10%, синдром распада опухоли — в 20%, синдром полиорганной недостаточности — в 10%. После введения CAR-T-клеток в виде дробленных доз у 2 больных, у которых вторая доза от исходной целевой была введена с интервалом в неделю (*СAB* с экстрамедуллярным рецидивом В-ЛБЛ и *МВЗ* с ЛКЗМ), новых побочных реакций не развилось. Летальных исходов от осложнений CAR-T-клеточной терапии не было.

СВЦ развился в 4 из 10 случаев CAR-T-клеточной терапии, при этом СВЦ 3-й степени тяжести [25] был в 1 случае, а в 30% имел легкое течение (1-я степень тяжести — 10%, 2-я степень — 20%). Медиана срока развития СВЦ после трансфузии CAR-T-клеток составила 6,5 (5–7) сут. СВЦ характеризовался продолжительностью от 3 до 5 дней (медиана — 4 дня) и полной обратимостью симптомов. В половине случаев регистрировали повышение температуры тела после CAR-T-клеточной терапии, причем у больных с СВЦ она достигала фебрильных значений от 39,3 до 40,0 °С (медиана — 40 °С), период лихорадки соответствовал времени продолжи-

Таблица 2. Характеристика пациентов
Table 2. Patient characteristics

Большой/ Patient	38, Ж/ F	РАП/ RAP	39, Ж/ F	ВСС/ VSS	19, М	ААД/ AAD	20, М	ГАЮ/ GAY	32, М	САВ/ SAV	33, Ж/ F	МВЗ/ MVZ
Возраст, пол/ Age, sex	38, Ж/ F	РАП/ RAP	39, Ж/ F	ВСС/ VSS	19, М	ААД/ AAD	20, М	ГАЮ/ GAY	32, М	САВ/ SAV	33, Ж/ F	МВЗ/ MVZ
Диагноз/ Diagnosis	ДВККЛ/ DLBCL Double-hit, p53 mut	РАП/ RAP	39, Ж/ F	ВСС/ VSS	19, М	ААД/ AAD	20, М	ГАЮ/ GAY	32, М	САВ/ SAV	33, Ж/ F	МВЗ/ MVZ
Линии терапии до CAR-T, статус заболевания на момент введения CAR-T-клеток Treatment lines before CAR-T, disease status at the time of CAR-T-cell infusion	4, РФ 4, RF	6+га-плотГСК, РЦ 6+hap- loHST, RL	39, Ж/ F	ВСС/ VSS	19, М	ААД/ AAD	20, М	ГАЮ/ GAY	32, М	САВ/ SAV	33, Ж/ F	МВЗ/ MVZ
Трансфузии CAR-T клеток по порядку CAR-T-cell infusions	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
CAR-T лимфоциты, ×10 ⁶ /кг CAR-T lymphocytes, ×10 ⁶ /kg	autoCD19	haploCD20	autoCD19/22	auto-CD19/22	autoCD19/22	haplo-CD19	haplo-CD19	autoCD19	autoCD19	autoCD19	autoCD19	autoCD19
Ответ на CAR-T-клеточную терапию Response to CAR-T-cell therapy	1,7	0,15	0,75	0,2	3	0,5	0,2	0,8	0,1	1		
СВЦ тяжесть/ CRS grade	ПР/CR	ПР/CR	ЧР/PR	ПР/CR	ПР/CR	РФ/RF	ПР/CR	ПР/CR	ПР/CR	ПР/CR	ПР/CR	ПР/CR
ИКАНС тяжесть (степень) ICANS severity	2	2	-	3	3	-	3	1	-	-	-	-
День начала СВЦ или ИКАНС от момента трансфузии CRS or ICANS onset day	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-
↓АД/ ↓BP	4	8	-	7	7	-	6	6	-	-	-	-
ВП/ VP	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
ОДН/ ARF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ЗПТ/ RRT	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
↓Фибриноген/ ↓Fibrinogen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
СЛО/ TLS	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
ТЦБ/ TzB	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
ГКС/ GCS	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Сорбция цитокинов Cytokine removal	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Продолжение табл. 2
Table 2 (continued)

Больной/Patient	РАП/RAPI	ВСС/VSS	ААД/AAD	ГАЮ/GAY	САВ/SAV	МВЗ/MVZ
Длительность ответа (ПР + ЧР) Response duration (complete or partial response)	+2	+2	+3	+2	+2	+2
Исход, мес./Outcome, month	РЦ RL	прогрессия, VTX+InO, аллоТГСК, ПР, жива progression, VTX+InO, alloHSCT, CR, alive	РЦ RL	прогрессия, смерть от инфекции progression, death due to infection	ПР, жив CR, alive	ПР, жив CR, alive
Срок наблюдения от момента первой трансфузии, мес. Follow up period, months	15	16	6	2	3	2

Примечание. ОЛП — острый лимфобластный лейкоз, ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЛКЗМ — лимфома из клеток зоны мантии, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, МОБ — минимальная остаточная болезнь, РЦ — рецидив, РФ — рефрактерность, СВЦ — синдром выброса цитокинов, ИКАНС — с иммунными клетками ассоциированный синдром нейротоксичности, АД — артериальное давление, ВП — вазопрессоры, ОДН — острая дыхательная недостаточность, ЗПТ — заместительная почечная терапия, СЛО — синдром лизиса опухоли, ТЦБ — тоцилизумаб, ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. ALL — acute lymphoblastic leukemia, DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma, MCL — mantle cell lymphoma, MRD — minimal residual disease, HSCT — hematopoietic stem cell transplantation, RL — relapse, RF — refractory, CRS — cytokine release syndrome, ICANS — immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, BP — blood pressure, VP — vasopressors, ARF — acute respiratory failure, RRT — renal replacement therapy, TLS — tumor lysis syndrome, TZB — tocilizumab, GCS — glucocorticosteroids, VTX — Venetoclax, InO — Inotuzumab Ozogamicin.

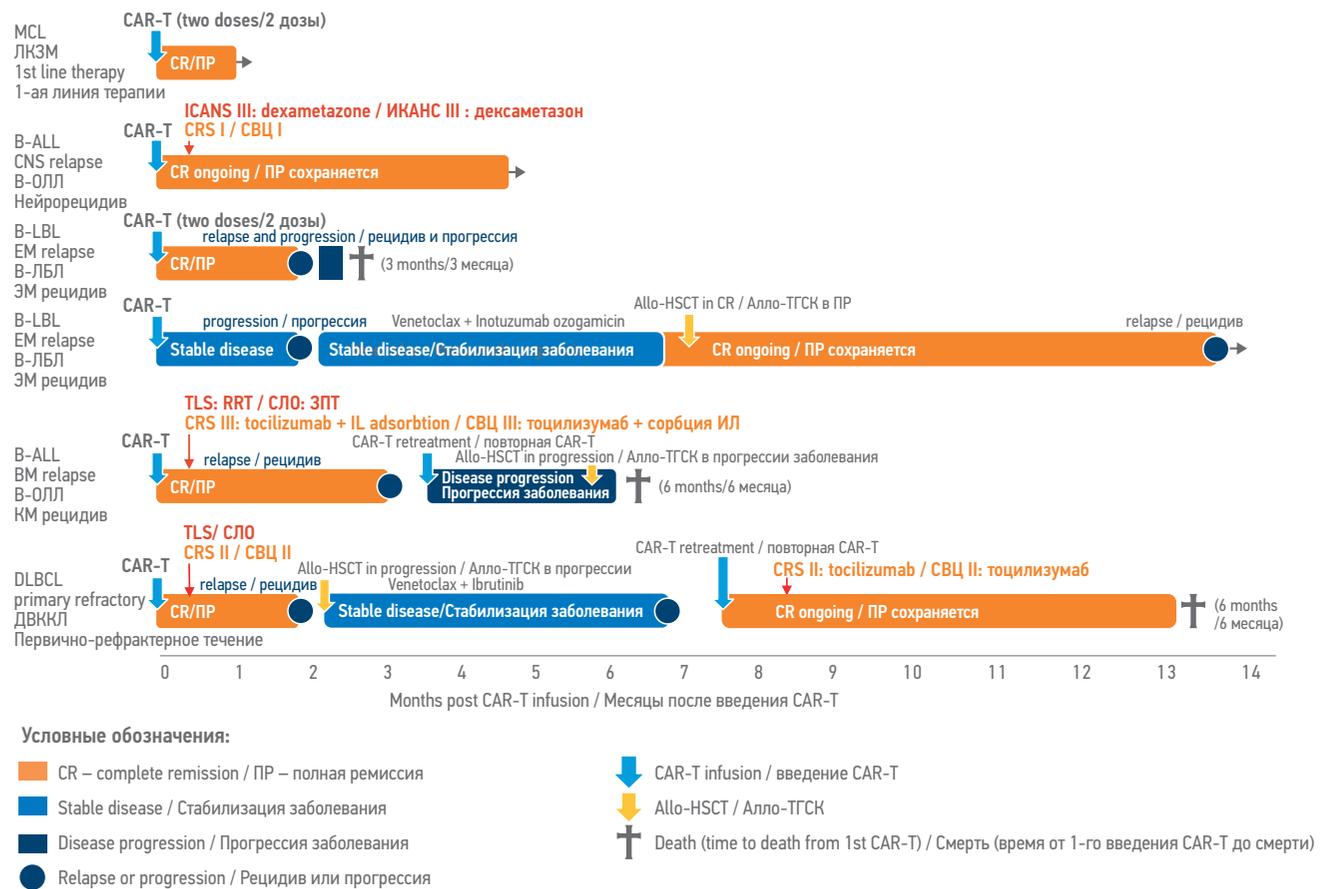


Рисунок 1. Клиническая эффективность CAR-T-клеточной терапии. КМ — костномозговой, ЭМ — экстрамедуллярный, СЛО — синдром лизиса опухоли
Figure 1. Clinical efficacy of CAR-T-cell therapy. BM — bone marrow, EM — extramedullar, TLS — tumor lysis syndrome

тельности СВЦ. Фебрильной лихорадке сопутствовали синусовая тахикардия с медианой ЧСС 140 уд./мин и симптомы общей интоксикации (слабость, миалгии, цефалгии). Частым проявлением СВЦ была артериальная гипотензия, которая развилась в 3 из 4 случаев СВЦ, медиана минимального среднего артериального давления составила 50 мм рт. ст. (44–55 мм рт. ст.), для коррекции которой применялась инфузионная терапия кристаллоидными растворами, в одном случае возникла необходимость применения вазопрессоров (норадреналин 0,6 мкг/кг/мин). Гипоксемия была в 2 (20%) случаях и имела легкое течение, медиана SpO₂ – 88% (84–94%), компенсировалась ингаляцией кислорода через носовые канюли с FiO₂ 35–45%. Во всех случаях СВЦ определялся компенсированный метаболический ацидоз с увеличением концентрации лактата венозной крови до 2,4 ммоль/л (1,9–5,9 ммоль/л). Острая почечная недостаточность с анурией и гиперкалиемией развились в 1 случае (10%) в рамках синдрома полиорганной недостаточности при СВЦ тяжелого течения, что потребовало проведения заместительной почечной терапии. Проведение респираторной поддержки не потребовалось ни в одном случае.

После двух введений CAR-T-клеток у двух различных больных были признаки острого повреждения миокарда, отмечено увеличение концентрации тропонина I до 0,17 и 0,75 нг/мл. В трех из 10 случаев после лимфоде-

пции и введения CAR-T-лимфоцитов развились нарушения ритма (у 1 больного — синдром слабости синусового узла, у 1 больного — желудочковая эктопическая активность IV класса по Лауну — Вольфу, у 1 больной — пароксизм суправентрикулярной тахикардии), что потребовало применения антиаритмических препаратов.

В 5 случаях после введения CAR-T-клеток выявлялось ухудшение функции сердца, сопровождавшееся задержкой жидкости, увеличением размеров камер сердца по данным эхокардиографии, увеличением концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) от 361 до 15600 нг/л (медиана — 799 нг/л).

Частой находкой (50%) являлась гипонатриемия с уменьшением сывороточной концентрации натрия до 131 ммоль/л (122–138 ммоль/л) на сроке +5 день (2–8), при уменьшении концентрации натрия ниже 125 ммоль/л проводилась коррекция гипертоническим 10%-ным раствором натрия хлорида.

Острая печеночная недостаточность развилась в 1 случае (10%), у больного со специфическим поражением печени, и проявлялась синдромом цитолиза, увеличением концентрации аммиака в крови, нарушением белковосинтетической функции печени.

Во всех случаях после всех трансфузий CAR-T-клеток выявлялись коагулологические нарушения. В 9 из 10 случаев отмечалась гипофибриногенемия.

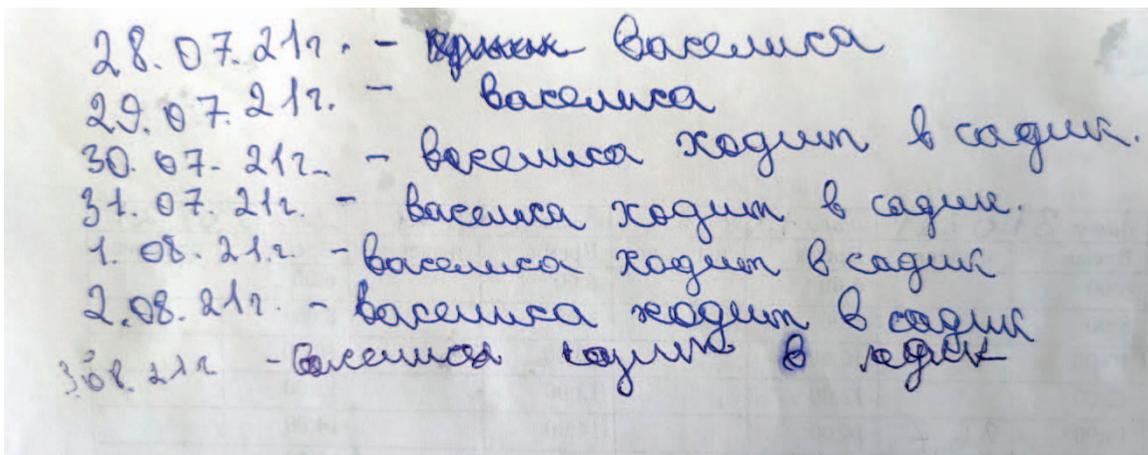


Рисунок 2. Дисграфия у больного с ИКАНС 3-й степени (2 балла по шкале энцефалопатии, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками). Ежедневно больной записывал: «Василиса ходит в садик». Видна дисграфия, возникшая на высоте ИКАНС 03.08.2021

Figure 2. Dysgraphia in a patient with grade 3 ICANS (2 points on the Immune Effector Cell-associated Encephalopathy (ICE) scale). Every day the patient wrote down: «Vasilisa goes to kindergarten.» Visible dysgraphia that arose at the height of ICANS 08/03/2021

Медиана минимальных плазменных концентраций фибриногена составила 1,2 (0,7–1,3) г/л. Ни у одного из больных при этом не было признаков печеночной дисфункции, а в тестах ЕХТЕМ и АРТЕМ при ротационной тромбоэластометрии не выявлена активация фибринолиза. Гипофибриногемия появлялась спустя от 3 до 8 дней (медиана — 6 дней) после введения CAR-T-лимфоцитов и длилась от 8 до 26 дней (медиана — 20 дней). В 2 случаях, когда CAR-T-клетки в уменьшенных дозах вводили дважды с интервалом в неделю, гипофибриногемия появилась, соответственно, спустя 4 и 6 дней после трансфузии первой дозы и сохранялась на протяжении 6 и 21 дня после трансфузии оставшейся дозы. В 5 из 10 случаев при гипофибриногемии менее 1,0 г/л или появлении геморрагического синдрома проводили заместительные трансфузии криопреципитата. В 1 случае СВЦ 3-й степени наблюдались нарушения по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) сочетанной этиологии (острая печеночная недостаточность и коагулопатия потребления). В 9 из 10 случаев тяжелых геморрагических осложнений не было. У больного с ДВС и вторичным дефицитом факторов свертывания отмечались спонтанные и длительные кровотечения из мест пункций и катетеризаций сосудов.

В 1 случае у больного с нейрорлейкемией спустя 7 суток после трансфузии CAR-T-клеток развился ИКАНС 3-й степени тяжести, СВЦ 1-й степени тяжести предшествовал развитию нейротоксичности. Ранними неврологическими проявлениями служили постепенно усиливающиеся головные боли, нарушение памяти и внимания, нарушение критики к своему состоянию, шаткость походки, затем в течение часов появились трудности при вычислении (ошибки при обратном счете от 100), дисфазия и дислексия (нарушение порядка слов в предложениях, трудности при назывании предметов, сложности при подборе слов), дисграфия

(рис. 2), дезориентация во времени и пространстве, атаксия, апраксия, тремор. При энцефалографии определялась диффузная эпилептическая активность, клинически судорожной активности не наблюдалось. По данным нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование диска зрительного нерва) признаков отека головного мозга не выявлено. В спинномозговой жидкости цитоз составил 77 клеток/мл, при иммунофенотировании в ликворе были обнаружены CAR-T-специфичные лимфоциты. Учитывая быстро прогрессирующую неврологическую симптоматику, была начата терапия дексаметазоном в дозе 20 мг/м²/сут., проводили противотечную и противосудорожную терапию. Реверсия тяжелых проявлений ИКАНС наблюдалась в течение 24 ч после начала терапии дексаметазоном, но сохранялись нарушения памяти и внимания. По мере регресса признаков нейротоксичности доза дексаметазона была постепенно редуцирована до 5 мг/м²/сут. с последующей полной отменой через 8 дней. Тоцилизумаб для лечения СВЦ, сочетанного с нейротоксичностью, не применяли.

Для лечения изолированного СВЦ в 2 из 4 случаев был применен тоцилизумаб в виде однократного введения в дозе 8 мг/кг, сывороточная концентрация ИЛ-6 перед введением препарата у этих больных превышала верхнюю границу нормы в 1000 раз (референсные значения — 0–7 пг/мл). У больной с агрессивной лимфомой, у которой для лечения СВЦ 2-й степени тяжести тоцилизумаб был применен на +3 день и оказался эффективным, реверсия симптомов произошла в течение суток, ИЛ-6 уменьшился с 7375 до 725 пг/мл. У другого больного с костномозговым рецидивом В-ОЛЛ и СВЦ 2-й степени тяжести после применения тоцилизумаба не было отмечено улучшения, напротив, нарастали клинические и лабораторные проявления СВЦ, развилась полиорганная дисфункция, концентрация ИЛ-6

увеличилась с 7280 до 69250 пг/мл. Для лечения СВЦ с успехом была применена гемодиализация в сочетании с экстракорпоральной сорбцией цитокинов, это клиническое наблюдение было описано ранее [26].

Синдром распада опухоли был подтвержден в 20% случаев и проявлялся увеличением сывороточных концентраций мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы, острым почечным повреждением. Во всех случаях СВЦ на высоте его проявлений наблюдались клинические симптомы, обусловленные особенностями локализации опухоли: острый панкреатит у больной лимфомой с поражением поджелудочной железы, острая печеночная недостаточность при опухолевой инфильтрации печени у больного В-ОЛЛ, болевой синдром у больной лимфомой и поражением ретроперитонеальных лимфатических узлов в области сдавления опухолью нервных корешков.

Во всех случаях трансфузии CAR-T-лимфоцитов предшествовала лимфодеплеция, после которой наблюдалось уменьшение концентрации гемоглобина до 78 г/л (50–111), тромбоцитов — до 38 (5–83) × 10⁹/л, лейкоцитов — до 0,5 (0,1–1,5) × 10⁹/л. Медианой развития лейкопении являлся день трансфузии CAR-T-лимфоцитов (от –3 до +3 дня введения CAR-T), а медиана продолжительности лейкопении составила 27 (11–65) дней.

У всех больных после CAR-T-клеточной терапии развилась гипогаммаглобулинемия в рамках «on-target/off-tumor» токсичности.

В 20% случаев в течение месяца после CAR-T-клеточной терапии развились инфекционные осложнения: бактериальная пневмония (*n* = 1), инвазивный аспергиллез легких (*n* = 1). В 5 из 10 случаев при проведении CAR-T-клеточной терапии применяли антибактериальную терапию, причем в 3 из этих случаев инфекционный генез не был доказан. Медиана длительности антибактериальной терапии составила 28 дней (7–38). Карбапенемы применялись в 40% случаев, аминогликозиды — в 30%, полимиксин — в 10%.

Таким образом, после 4 (40%) из 10 процедур введения CAR-T-лимфоцитов отмечались осложнения, которые требовали наблюдения и лечения в условиях ОРИТ.

Обсуждение

В настоящей работе представлен первый в России клинический опыт применения CAR-T-клеток в терапии взрослых больных с Р/Р формами В-клеточных ЛПЗ. CAR-T-клеточную терапию у большинства больных проводили как «терапию спасения», после нескольких линий лечения, у одного больного — в качестве терапии при персистенции МОБ после циторедуктивной терапии. Частота достижения общего ответа составила 87,5%, что сопоставимо с данными других исследователей [11, 17, 19]. На эффективность CAR-T-клеточной

терапии влияет много факторов, в частности свойства и структура самих CAR-T-клеток, характер костимулирующих доменов. Одобренные FDA костимулирующие домены CD28 и 4-1BB (CD137) ассоциируются с высокой частотой ответа и имеют различный метаболический профиль. CAR-клетки с CD28 дифференцируются в эффекторные клетки памяти, используя в основном аэробный гликолиз, в то время как CAR-клетки с 4-1BB доменом дифференцируются в центральные клетки памяти и повышают окислительный метаболизм. В нашем исследовании использован химерный антигенный рецептор на основе антиген-распознающей части FMC63 и костимуляторного фрагмента 4-1BB. Многообещающими представляются и CAR-T-клетки с другими костимулирующими доменами — ICOS, CD27, MYD88, CD40, OX40 [27].

Одной из проблем CAR-T-клеточной терапии является развитие резистентности опухоли к единственному антигену CAR-T-клетки. Хотя исходно у 70–90% больных с Р/Р В-ОЛЛ отмечается надежный ответ на CD19 CAR-T-клетки, при рецидивах после лечения у 30–70% отмечается подавление/потеря CD19-антигена [28, 29]. Уменьшить частоту рецидивов после CAR-T-клеточной терапии помогает использование нескольких антигенов. Это подразумевает использование CAR-T-клеток с двумя антигенами или тандемная CAR-T-терапия, когда одна конструкция CAR содержит два одноцепочечных вариативных фрагмента scFvs, позволяющих сделать целью CAR-T-клетки несколько опухолевых антигенов. Клинически это проявляется длительными стойкими ремиссиями в исследованиях, в которых использовали CAR-T-лимфоциты, специфичные к двум антигенам: CD19/CD20 или CD19/CD22 [30]. В нашем исследовании, учитывая экспрессию опухолевых антигенов, было три введения у двух больных CAR-T-лимфоцитов, специфичных к двум антигенам CD19/CD22, однако из-за малого количества наблюдений нельзя сделать выводов об их преимуществах.

CAR-T-клеточная терапия позволяет добиться у большинства больных ПР, но продолжительность ПР чаще всего не превышает 6 месяцев, особенно у больных ОЛЛ/ЛБЛ. Как видно из представленных данных, несмотря на достигнутую ПР в 4 из 6 случаях через 2 месяца после последнего введения CAR-T-клеток отмечались рецидив и прогрессия заболевания. Неслучайно в литературе в последние годы стали рассматривать CAR-T-клеточную терапию как «мост» («bridge»): либо после иммунохимиотерапии, лучевой терапии, либо перед выполнением алло-ТГСК [31, 32]. По результатам исследования ZUMA-1 [22], несмотря на общий ответ 82%, 18-месячная общая выживаемость составила всего 52%. Подобные результаты были получены и в исследовании JULIET [4]: 12-месячная безрецидивная выживаемость составила 65%. Это при том,

что в обоих исследованиях больные были тщательно отобраны и, как правило, не включали наиболее тяжелых больных. В реальности у больных-кандидатов на CAR-T-клеточную терапию часто имеется прогрессия заболевания, и им необходимо проведение химиотерапии от момента лейкафереза до трансфузии CAR-T-клеток. В исследовании С.С. Pinnix и соавт. [32] сравнили исходы 81 больного, получивших химио-, лучевую или таргетную терапию («bridge») до запланированного введения CAR-T-клеток с 67 больными, которые ее не получали. При этом больные, получавшие «bridge» перед CAR-T, имели худший прогноз 12-месячной выживаемости без прогрессии, чем больные, не получавшие ее. Более того, в целом, включенная в это исследование когорта больных имела худший прогноз, чем больные, включенные в исследования ZUMA-1 и JULIET. Bridge-терапию проводили либо в виде системной терапии (стероиды, химиотерапия, таргетная терапия) ($n = 45$), либо лучевой терапии ($n = 11$), либо комбинированной терапии ($n = 11$). У больных, не получивших bridge-терапию, однолетняя выживаемость без прогрессии была лучше, чем у больных, получивших bridge-терапию с использованием цитостатических или таргетных препаратов (44% против 25%, $p = 0,01$), но не было значимых различий с больными, получившими bridge-терапию в виде облучения (44%, $p = 0,52$), или комбинированную терапию (25%, $p = 0,36$) [32], т.е. самой эффективной предшествующей CAR-T-клеточной терапии была лучевая терапия, при которой и выживаемость оказалась выше, чем при системной терапии. Объяснений этому феномену может быть несколько. При предшествующей системной терапии 69% больных получили цитотоксические препараты, а CAR-T-клетки были введены только 74% больных, в отличие от группы лучевой терапии, где все больные получили CAR-T-клетки. После предшествующей CAR-T системной циторедуктивной терапии было 7 летальных исходов, чаще всего от септического шока, при этом не было ни одной смерти в группе лучевой терапии. В целом, проблема bridge-терапии, в частности лучевой, перед введением CAR-T-клеток до сих пор не решена, и Международная ассоциация специалистов, занимающихся лучевой терапией лимфом (International Lymphoma Radiation Oncology Group, ILROG), создала консорциум для ее изучения.

Учитывая полученную высокую эффективность CAR-T-клеточной терапии при Р/Р как В-ОЛЛ, так и В-клеточных НХЛ, создается впечатление о высокой перспективности включения этого вида терапии в более ранние сроки терапии В-клеточных ЛПЗ, первую или вторую линию терапии. В настоящем исследовании у одного больного, который был отнесен к группе высокого риска ЛКЗМ, заболевание протекало с инициальным гиперлейкоцитозом ($960 \times 10^9/л$), комплексными изменениями кариотипа и мутацией гена *TP53*, у которого минимальный остаточный клон сохранял-

ся, несмотря на проводимую терапию венетоклаксом и ибрутинибом, CAR-T-клеточная терапия была включена условно в первую линию лечения, учитывая высокую вероятность развития раннего рецидива (табл. 2). В исследовании ZUMA-12 [33] из 42 рекрутированных больных в качестве первой линии терапии, после кондиционирования флударабином и циклофосфамидом, CAR-T-лимфоциты в дозе $2 \times 10^6/клеток$ получили 40 больных, среди них у 48% было 4 балла по шкале Deauville, у 53% — 5 баллов (т.е. признаки прогрессии [34]), у 25% больных была Double/Triple-hit лимфома, у 78% — IPI шкала [35] была ≥ 3 баллов. Эффект CAR-T-клеточной терапии оценен у 37 больных: полная ремиссия достигнута у 29 (78%) больных, период наблюдения составил 15,9 мес.

Фактором, ограничивающим эффективность CAR-T-клеточной терапии, в том числе в первой линии терапии, является ее токсичность, поскольку возникшие вследствие нее серьезные побочные эффекты могут определить исход лечения. Различают следующие виды побочных эффектов CAR-T-терапии [36, 37].

- «On target on tumor toxicity» — Т-лимфоциты оказывают повреждающее действие на клетки опухоли, параллельно активируя иммунную систему, что проявляется синдромом лизиса опухоли и СВЦ.

- «On target off tumor toxicity» — антиген имеется не только на опухолевых, но и на неопухолевых клетках, в результате Т-лимфоциты оказывают повреждающий эффект и на здоровые ткани, что может вести к тяжелым проявлениям токсичности, вплоть до летальных исходов.

- «Off target toxicity» наблюдается, когда Т-лимфоциты неожиданно атакуют другие антигены, чем было предусмотрено, или если антигены на других клетках активировались сами по себе. Внеклеточный фрагмент (Fc) CAR-клеток может взаимодействовать с Fc-рецептором (FcR), экспрессируемым на врожденных иммунных клетках, приводя к антиген-независимой активации. В рамках этого эффекта описана фатальная кардиотоксичность у 2 больных, которые получили аутологичные CAR-T-клетки, направленные против антигена MAGE-A3 опухолевых миеломных и меланомных клеток, который не экспрессировался на сердечной ткани, но эти Т-лимфоциты перекрестно взаимодействовали с экспрессируемым кардиомиоцитами титином, мутация которого приводит к дилатационной кардиомиопатии [38].

- Нейротоксичность — ИКАНС.

- Возможна анафилаксия при введении CAR-T-клеток.

В нашем исследовании при 10 процедурах введения CAR-T-лимфоцитов в 4 (40%) случаях наблюдался СВЦ и в 1 случае — ИКАНС, синдром распада опухоли — в 2 случаях, ни один больной не умер в связи с токсичностью после CAR-T-клеточной терапии, несмотря на большое количество предшествующих линий лечения и накопленную токсичность, большую

«опухолевую нагрузку» в 75 % случаев. Всего 3 случая СВЦ были отнесены к 2–3-й степени по тяжести (один при ОЛЛ, два при лимфомах), единственный случай ИКАНС — к 3-й степени, что подчеркивает обоснованность наблюдения всех больных в ранние сроки после CAR-T-клеточной терапии в условиях ОРИТ с целью круглосуточного мониторинга и возможностью urgentного начала интенсивной терапии при развитии осложнений. По данным международного исследования CARTTAS [39], в которое было включено суммарно 942 пациента, 21 центр, 8 стран мира, которым было выполнена CAR-T-терапия, в переводе в ОРИТ нуждались 27,2 % больных лимфомами, 38,7 % больных ОЛЛ и 24,2 % больных множественной миеломой.

По данным литературы [40], частота и тяжесть возникновений СВЦ при различных заболеваниях системы крови различна. Всего СВЦ регистрировали в 82 % при ОЛЛ, в 90 % — при лимфомах и ММ, однако тяжелые случаи СВЦ встречались значительно реже: СВЦ ≥ 3 регистрировали в 20 % случаев при ОЛЛ, в 16 % — при лимфомах, и лишь в 4 % — при множественной миеломе.

Таким образом, частота и тяжесть развития осложнений после введения CAR-T-клеток указывает на необходимость мультидисциплинарного подхода к терапии таких больных, и подчеркивает важность наблюдения и терапии в сроки как минимум первой недели после введения CAR-T-клеток в условиях ОРИТ.

Есть данные, что при выполнении CAR-T-клеточной терапии у больных с небольшой «опухолевой нагрузкой», при отсутствии массивной опухолевой массы или персистенции опухолевых бластных клеток менее 5 % в костном мозге, частота развития тяжелых токсических осложнений значимо меньше и не превышает 5 %. Это подтверждается данными исследования [40], в котором показано, что у больных ОЛЛ количество бластных клеток в костном мозге более 22 % является фактором риска развития СВЦ с 45%-ной специфичностью и 90%-ной чувствительностью. В наших наблюдениях у больного с наиболее тяжело протекавшим СВЦ, потребовавшим проведения сорбции цитокинов и заместительной почечной терапии, до введения CAR-T-клеток была тотальная инфильтрация опухолевыми клетками костного мозга. Это указывает на особую перспективность применения данного метода терапии в виде консолидации ранее достигнутого химиотерапевтического эффекта.

В отличие от ОЛЛ, при лимфомах факторами риска развития СВЦ, по данным литературы [40], являлись высокие пиковые концентрации ИЛ-6 и СРБ в крови, минимальное соотношение CD4/CD8 и наличие опухолевых клеток в костном мозге.

До 19–43 % случаев СВЦ протекает с гипотензией, которая является частой причиной перевода больных в ОРИТ [12, 17, 22]. В основе сосудистой недо-

статочности лежат капиллярная утечка и вазоплегия. У большинства больных гипотензию удается скорректировать инфузионной нагрузкой, однако у 6–27 % требуется инфузия вазопрессорных препаратов [12, 17, 22]. В наших наблюдениях в 3 случаях отмечалась артериальная гипотензия, но лишь в одном из них потребовалось применение норадреналина, в остальных она была скорректирована увеличением объема инфузий.

Помимо относительной гиповолемии при СВЦ возникает кардиомиопатия. Патогенез кардиомиопатии при СВЦ может быть схож с таковым при септической миокардиальной дисфункции или при стресс-индуцированной кардиомиопатии [42]. Кроме того, многие больные до проведения CAR-T-клеточной терапии получали кардиотоксичные препараты, например, антрациклины, циклофосфамид, лучевую терапию. В исследовании J. N. Kochenderfer и соавт. [43], в которое были включены 10 больных, у мужчины 66 лет с хроническим лимфолейкозом отмечено уменьшение фракции выброса (ФВ) с 66 до 25 % через 12 дней после трансфузии CAR-T-клеток, которая затем в течение 4 мес. восстановилась. Сообщалось об остановке сердечной деятельности, произошедшей через 7 дней после трансфузии CAR-T-клеток (4-е сутки СВЦ), у 15-летнего мальчика, которая была ассоциирована со снижением ФВ, больной был успешно реанимирован [44]. В исследовании J. N. Brudno и соавт. [45] развитие сердечной недостаточности было выявлено у 2 из 20 больных, в исследовании F. L. Locke и соавт. [46] — у 1 из 7 больных. Другим проявлением кардиотоксичности является возникновение аритмий. Наиболее распространенными аритмиями при СВЦ были синусовая тахикардия (8–30%) [45, 47] и фибрилляция предсердий (в 4–25% случаев) [4, 47]. Биохимическим маркером кардиотоксичности может служить повышение концентрации тропонина в крови. В исследовании [48], в которое было включено 137 больных, СВЦ развился в 59% случаев. Повышение концентрации тропонина было выявлено у 29 из 53 тестированных больных, а уменьшение ФВ у 8 из 29 больных с СВЦ ≥ 2 -й степени, у 5 больных были аритмии, у 6 — застойная сердечная недостаточность (концентрация NT-pro-BNP была > 3000 пг/мл). Считают, что повреждению миокарда может способствовать позднее введение тоцилизумаба. Риск сердечно-сосудистых событий возрастал в 1,7 раза на каждые 12 часов отсрочки введения тоцилизумаба. В наших наблюдениях нарушения ритма сердца были в 3 из 10 случаев введения CAR-T, все успешно медикаментозно купированы, увеличение концентрации тропонина после введения CAR-T-клеток в 2 из 10 случаях, застойная сердечная недостаточность — в 5 случаях.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) при СВЦ может иметь как кардиогенные, так и некардиогенные причины — развитие острого респираторного дистресс синдрома [4], избыточная инфузионная

терапия [49]. В наших наблюдениях ОДН была только у 1 больного с СВЦ 3-й степени и 1 одной больной, у которой лечение осложнилось пневмонией.

Острое повреждение почек (ОПП) после CAR-T-терапии чаще всего вторично и возникает вследствие гипотензии, гиповолемии, капиллярной утечки, кардиомиопатии и кардиоренального синдрома, синдрома лизиса опухоли [50]. Сообщается о 5–19% частоте развития ОПП после CAR-T-терапии [12, 44, 46, 47, 51], потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ) — у 5–9% больных [12, 17]. Риск развития ОПП увеличивается с увеличением тяжести СВЦ. Для больных с СВЦ 3-й и 4-й степени отношение шансов для развития ОПП составило 9,8 (95% ДИ: 2,3–41,8) в сравнении с больными с СВЦ меньшей степени тяжести [51]. Факторами риска для развития ОПП явились факт предшествующей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, нахождение в ОРИТ и СВЦ 3–4-й степени [52].

Распространенным осложнением CAR-T-клеточной терапии являются коагулологические нарушения. В работе китайской группы [53] у 50 из 100 включенных в исследование больных после CAR-T-клеточной терапии выявлены значимые по сравнению с исходными изменения коагулологических параметров: у 50% больных — увеличение концентрации D-димера и продуктов деградации фибрина, у 23% — гипофибриногенемия, протромбиновое время, АЧТВ и тромбиновое время удлинились у 10%, 17% и 7% соответственно; 7% больных соответствовали критериям ДВС [54]. Частота клинически значимых кровотечений достигала 20% [53], были в том числе единичные фатальные внутричерепные кровоизлияния [53, 55], встречались тромботические осложнения [56]. Факторами риска развития нарушений гемостаза были большой объем опухолевого поражения при ОЛЛ, исходные низкие значения концентрации тромбоцитов, количество предшествующих линий химиотерапии [53]. Частота и тяжесть нарушений гемостаза коррелировали с тяжестью СВЦ [53, 57], при этом ДВС был ассоциирован с 60% безрецидивной летальностью в первые 90 дней после CAR-T-терапии [53]. Предполагается, что в основе патогенеза коагулологических нарушений после CAR-T-клеточной терапии лежит активация эндотелия [58], коагуляционного каскада, фибринолитической системы под воздействием фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкинов [57, 59]. В нашем исследовании, хотя у большинства больных была гипофибриногенемия, не удалось выявить гиперфибринолиз в тестах РОТЭМ (тесты ЕХТЕМ, АРТЕМ). В отличие от данных других исследователей, которые отмечали ассоциацию между коагулопатией и СВЦ ($p < 0,0001$) [57], мы наблюдали выраженную гипофибриногенемию (концентрации фибриногена от 0,7 до 1,3 г/л,

медиана — 1,2 г/л) после всех введений CAR-T-клеток, даже в случаях отсутствия СВЦ.

Проведение CAR-T-клеточной терапии помимо СВЦ нередко осложняется сепсисом, причем клинически очень сложно дифференцировать сепсис от СВЦ. По данным исследования CARTTAS [39], сепсис возникал примерно в те же сроки, что и СВЦ и был у 16,2% больных. Развитию инфекционных осложнений способствовали как иммунокомпрометированный статус онкогематологических больных, так и лимфодепрессия с развитием лейкопении. В наших наблюдениях, при СВЦ ≥ 2 все больные получали противомикробную терапию, хотя инфекция (инвазивный аспергиллез легких) была доказана только у 1 больной.

ИКАНС является еще одним серьезным осложнением CAR-T-клеточной терапии. По данным литературы [60], инцидентность всех степеней тяжести ИКАНС составляет от 2 до 64%, и в 0–50% этот синдром протекает тяжело. Возникновение ИКАНС коррелирует с возникновением СВЦ и достигает пика обычно через несколько дней после СВЦ. Мы наблюдали ИКАНС у 1 больного с нейрорлейкемией, у которого неврологические проявления в виде дезориентации, дисграфии, дислексии были значительно больше выражены, чем симптомы СВЦ. При развитии ИКАНС тоцилизумаб не оказывает эффекта, поскольку не способен проникать через гематоэнцефалический барьер [61]. Поэтому при развитии ИКАНС мы применяли только дексаметазон.

Современные исследования и разработки в сфере CAR-T-клеточной терапии направлены на модификацию самой структуры CAR-T-клеток, чтобы сделать вероятность развития осложнений редкой, и при этом улучшить долгосрочную эффективность терапии за счет более долгой возможной персистенции этих клеток. В настоящее время медиана сохранения полной ремиссии после CAR-T-клеточной терапии по литературным данным составляет 12 месяцев [62], по данным нашего исследования — 6 месяцев. Уже есть данные, что выполнение алло-ТГСК в ПР у больных с В-ОЛЛ после CAR-T-клеточной терапии улучшает долгосрочные результаты [63], но при этом у больных с В-клеточными НХЛ такие данные не получены, и результаты более оптимистичные даже без выполнения алло-ТГСК.

Таким образом, CAR-T-терапия является перспективным методом как для лечения Р/Р В-клеточных ЛПЗ, так и в качестве первой линии терапии агрессивных В-клеточных НХЛ из группы высокого риска. Применение этого вида терапии требует мультидисциплинарного подхода. Наблюдение за больными в ранние сроки после введения CAR-T-клеток в условиях ОРИТ позволили вовремя диагностировать и начать терапию возникших осложнений.

Литература

1. Gökbuget N., Dombret H., Ribera J.M., et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016; 101(12): 1524–33. DOI: 10.3324/haematol.2016.144311.
2. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U., et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16): 1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
3. Wang M., Munoz J., Goy A., et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020; 382(14): 1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.KTE-X19.
4. Schuster S.J., Svoboda J., Chong E.A., et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2545–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.
5. Jackson H.J., Rafiq S., Brentjens R.J. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(6): 370–83. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.36.
6. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359(6382): 1361–5. DOI: 10.1126/science.aar6711.
7. Jensen M.C., Popplewell L., Cooper L.J., et al. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2010; 16(9): 1245–56. DOI: 10.1016/J.BBMT.2010.03.014.
8. Kochenderfer J.N., Wilson W.H., Janik J.E., et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010; 116(20): 4099–102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281931.
9. Brentjens R.J., Rivière I., Park J.H., et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*. 2011; 118(18): 4817–28. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348540.
10. Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., et al. Chimeric antigen receptor – modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 365(8): 725. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849.
11. Park J.H., Rivière I., Gonen M., et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 449–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
12. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
13. Shah B.D., Bishop M.R., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood*. 2021; 138(1): 11–22. DOI: 10.1182/blood.2020009098.
14. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: Phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021; 398(10299): 491–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
15. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
16. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
17. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S., et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(1): 45–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.

References

1. Gökbuget N., Dombret H., Ribera J.M., et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016; 101(12): 1524–33. DOI: 10.3324/haematol.2016.144311.
2. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U., et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16): 1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
3. Wang M., Munoz J., Goy A., et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020; 382(14): 1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.KTE-X19.
4. Schuster S.J., Svoboda J., Chong E.A., et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2545–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.
5. Jackson H.J., Rafiq S., Brentjens R.J. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(6): 370–83. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.36.
6. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359(6382): 1361–5. DOI: 10.1126/science.aar6711.
7. Jensen M.C., Popplewell L., Cooper L.J., et al. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2010; 16(9): 1245–56. DOI: 10.1016/J.BBMT.2010.03.014.
8. Kochenderfer J.N., Wilson W.H., Janik J.E., et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010; 116(20): 4099–102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281931.
9. Brentjens R.J., Rivière I., Park J.H., et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*. 2011; 118(18): 4817–28. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348540.
10. Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., et al. Chimeric antigen receptor – modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 365(8): 725. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849.
11. Park J.H., Rivière I., Gonen M., et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 449–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
12. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
13. Shah B.D., Bishop M.R., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood*. 2021; 138(1): 11–22. DOI: 10.1182/blood.2020009098.
14. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: Phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021; 398(10299): 491–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
15. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
16. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
17. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S., et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(1): 45–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.

18. Schuster S.J., Tam C.S., Borchmann P., et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(10): 1403–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.
19. Wang M., Munoz J., Goy A., et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(14): 1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.
20. Neelapu S.S., Dickinson M., Ulrickson M.L., et al. Interim analysis of ZUMA-12: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) as first-line therapy in patients (Pts) with high-risk large B cell lymphoma (LBCL). *Blood.* 2020; 136(Supplement 1): 49. DOI: 10.1182/blood-2020-134449.
21. Approved Cellular and Gene Therapy Products FDA. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
22. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(26): 2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
23. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
24. Wei J., Guo Y., Wang Y., et al. Clinical development of CAR T cell therapy in China: 2020 update. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18(4): 792–804. DOI: 10.1038/s41423-020-00555-x.
25. Lee D.W., Santomaso B.D., Locke F.L., et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019; 25(4): 625–38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
26. Щекина А.Е., Галстян Г.М., Гаврилина О.А. и др. Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021; 93(7): 811–7. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200931.
27. Sterner R.C., Sterner R.M. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021; 11(4): 69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
28. Majzner R.G., Mackall C.L. Tumor antigen escape from CAR T-cells therapy. *Cancer Discov.* 2018; 8(10): 1219–26. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0442.
29. Maude S.L., Teachey D.T., Porter D.L., Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 125(26): 4017–23. DOI: 10.1182/blood-2014-12-580068.
30. Rafiq S., Hackett C.S., Brentjens R.J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17(3): 147–67. DOI: 10.1038/s41571-019-0297-y.
31. Yang J.C., Plataras J.P. Navigating the narrow bridge to CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2020; 4(13): 2884–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002346.
32. Pinnix C.C., Gunther J.R., Dabaja B.S., et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020; 4(13): 2871–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001837.
33. Neelapu S.S., Dickinson M., Munoz J., et al. Primary analysis of ZUMA-12: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) as first-line therapy in patients with high-risk large B-cell lymphoma (LBCL). *Blood.* 2021; 138(Suppl 1): 739. DOI: 10.1182/blood-2021-148009.
34. Meignan M., Barrington S., Itti E., et al. Report on the 4th International Workshop on positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 3–5 October 2012. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(1): 31–7. DOI: 10.3109/10428194.2013.802784.
18. Schuster S.J., Tam C.S., Borchmann P., et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(10): 1403–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.
19. Wang M., Munoz J., Goy A., et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(14): 1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.
20. Neelapu S.S., Dickinson M., Ulrickson M.L., et al. Interim analysis of ZUMA-12: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) as first-line therapy in patients (Pts) with high-risk large B cell lymphoma (LBCL). *Blood.* 2020; 136(Supplement 1): 49. DOI: 10.1182/blood-2020-134449.
21. Approved Cellular and Gene Therapy Products FDA. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
22. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(26): 2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
23. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
24. Wei J., Guo Y., Wang Y., et al. Clinical development of CAR T cell therapy in China: 2020 update. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18(4): 792–804. DOI: 10.1038/s41423-020-00555-x.
25. Lee D.W., Santomaso B.D., Locke F.L., et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019; 25(4): 625–38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
26. Shchekina A.E., Galstyan G.M., Gavrilina O.A., et al. Extracorporeal cytokine removal in chimeric antigen receptor T-cell therapy associated cytokine release syndrome in patient with acute lymphoblastic leukemia. Case report. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021; 93(7): 811–7. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200931. (In Russian).
27. Sterner R.C., Sterner R.M. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021; 11(4): 69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
28. Majzner R.G., Mackall C.L. Tumor antigen escape from CAR T-cells therapy. *Cancer Discov.* 2018; 8(10): 1219–26. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0442.
29. Maude S.L., Teachey D.T., Porter D.L., Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 125(26): 4017–23. DOI: 10.1182/blood-2014-12-580068.
30. Rafiq S., Hackett C.S., Brentjens R.J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17(3): 147–67. DOI: 10.1038/s41571-019-0297-y.
31. Yang J.C., Plataras J.P. Navigating the narrow bridge to CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2020; 4(13): 2884–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002346.
32. Pinnix C.C., Gunther J.R., Dabaja B.S., et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020; 4(13): 2871–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001837.
33. Neelapu S.S., Dickinson M., Munoz J., et al. Primary analysis of ZUMA-12: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) as first-line therapy in patients with high-risk large B-cell lymphoma (LBCL). *Blood.* 2021; 138(Suppl 1): 739. DOI: 10.1182/blood-2021-148009.
34. Meignan M., Barrington S., Itti E., et al. Report on the 4th International Workshop on positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 3–5 October 2012. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(1): 31–7. DOI: 10.3109/10428194.2013.802784.

35. Ruppert A.S., Dixon J.G., Salles G., et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: A comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020; 135(23): 2041–8. DOI: 10.1182/blood.2019002729.
36. Sun S., Hao H., Yang G., et al. Immunotherapy with CAR-modified T cells: Toxicities and overcoming strategies. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 2386187. DOI: 10.1155/2018/2386187.
37. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.Б. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. *Онкогематология*. 2017; 12(1): 17–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32.
38. Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V., et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood*. 2013; 122(6): 863–71. DOI: 10.1182/blood-2013-03-490565.
39. Azoulay É., Castro P., Maamar A., et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CART-TAS): An international, multicentre, observational cohort study. *Lancet Haematol*. 2021; 8(5): e355–64. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00060-0.
40. Yan Z., Zhang H., Cao J., et al. Characteristics and risk factors of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T cell treatment. *Front Immunol*. 2021; 12: 611366. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.611366.
41. Gardner R.A., Finney O., Annesley C., et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CART cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017; 129(25): 3322–31. DOI: 10.1182/blood-2017-02-769208.
42. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014; 124(2): 188–95. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
43. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Carpenter R.O., et al. Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013; 122(25): 4129–39. DOI: 10.1182/blood-2013-08-519413.
44. Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M., et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015; 385(9967): 517–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
45. Brudno J.N., Somerville R.P.T., Shi V., et al. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2016; 34(10): 1112–21. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5929.
46. Locke F.L., Neelapu S.S., Bartlett N.L., 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): 285–95. DOI: 10.1016/j.ymthe.2016.10.020.
47. Ali S.A., Shi V., Maric I., et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(13): 1688–700. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711903.
48. Alvi R.M., Frigault M.J., Fradley M.G., et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(25): 3099–108. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.
49. Hanidziar D., Bittner E. A growing problem of critical illness due to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Crit Care Med*. 2018; 46(11): e1086–7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003374.
50. Jhaveri K.D., Rosner M.H. Chimeric antigen receptor T cell therapy and the kidney: What the nephrologist needs to know. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(5): 796–8. DOI: 10.2215/CJN.12871117.
51. Gupta S., Seethapathy H., Strohhenn I.A., et al. Acute kidney injury and electrolyte abnormalities after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy for diffuse
35. Ruppert A.S., Dixon J.G., Salles G., et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: A comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020; 135(23): 2041–8. DOI: 10.1182/blood.2019002729.
36. Sun S., Hao H., Yang G., et al. Immunotherapy with CAR-modified T cells: Toxicities and overcoming strategies. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 2386187. DOI: 10.1155/2018/2386187.
37. Pavlova A.A., Maschan M.A., Ponomarev V.B. Adoptive immunotherapy with genetically modified T-lymphocytes expressing chimeric antigenic receptors. *Onkogematologiya*. 2017; 12(1): 17–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32. (In Russian).
38. Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V., et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood*. 2013; 122(6): 863–71. DOI: 10.1182/blood-2013-03-490565.
39. Azoulay É., Castro P., Maamar A., et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CART-TAS): An international, multicentre, observational cohort study. *Lancet Haematol*. 2021; 8(5): e355–64. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00060-0.
40. Yan Z., Zhang H., Cao J., et al. Characteristics and risk factors of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T cell treatment. *Front Immunol*. 2021; 12: 611366. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.611366.
41. Gardner R.A., Finney O., Annesley C., et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CART T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017; 129(25): 3322–31. DOI: 10.1182/blood-2017-02-769208.
42. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014; 124(2): 188–95. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
43. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Carpenter R.O., et al. Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013; 122(25): 4129–39. DOI: 10.1182/blood-2013-08-519413.
44. Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M., et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015; 385(9967): 517–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
45. Brudno J.N., Somerville R.P.T., Shi V., et al. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2016; 34(10): 1112–21. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5929.
46. Locke F.L., Neelapu S.S., Bartlett N.L., 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): 285–95. DOI: 10.1016/j.ymthe.2016.10.020.
47. Ali S.A., Shi V., Maric I., et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(13): 1688–700. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711903.
48. Alvi R.M., Frigault M.J., Fradley M.G., et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(25): 3099–108. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.
49. Hanidziar D., Bittner E. A growing problem of critical illness due to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Crit Care Med*. 2018; 46(11): e1086–7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003374.
50. Jhaveri K.D., Rosner M.H. Chimeric antigen receptor T cell therapy and the kidney: What the nephrologist needs to know. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(5): 796–8. DOI: 10.2215/CJN.12871117.
51. Gupta S., Seethapathy H., Strohhenn I.A., et al. Acute kidney injury and electrolyte abnormalities after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy for diffuse

large B-cell lymphoma. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(1): 63–71. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.011.

52. Gutgarts V., Jain T., Zheng J., et al. Acute kidney injury after CAR-T cell therapy: Low incidence and rapid recovery. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(6): 1071–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.02.012.

53. Wang Y., Qi K., Cheng H., et al. Coagulation disorders after chimeric antigen receptor T cell therapy: Analysis of 100 patients with relapsed and refractory hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2020; 26(5): 865–75. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.11.027.

54. Taylor Jr F., Toh C.-H., Hoots W.K., et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86(5): 1327–30.

55. Buechner J., Grupp S.A., Hiramatsu H., et al. Practical guidelines for monitoring and management of coagulopathy following tisagenlecleucel CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2021; 5(2): 593–601. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002757.

56. Hashmi H., Mirza A.S., Darwin A., et al. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020; 4(17): 4086. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002060.

57. Jiang H., Liu L., Guo T., et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Ann Hematol.* 2019; 98(7): 1721–32. DOI: 10.1007/s00277-019-03685-z.

58. Hay K.A., Hanafi L.A., Li D., et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. *Blood.* 2017; 130(21): 2295–306. DOI: 10.1182/blood-2017-06-793141.

59. Knipe L., Meli A., Hewlett L., et al. A revised model for the secretion of tPA and cytokines from cultured endothelial cells. *Blood.* 2010; 116(12): 2183–91. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276170.

60. Xiao X., Huang S., Chen S., et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 367. DOI: 10.1186/s13046-021-02148-6.

61. Kotch C., Barrett D., Teachey D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(8): 813–22. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904.

62. Martino M., Alati C., Canale F.A., et al. A review of clinical outcomes of CAR T-cell therapies for B-acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1–18. DOI: 10.3390/ijms22042150.

63. Zhang X., Lu X.-A., Yang J., et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features. *Blood Adv.* 2020; 4(10): 2325–38. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001466.

Информация об авторах

Гаврилина Ольга Александровна*, кандидат медицинских наук, заведующая наблюдением отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

large B-cell lymphoma. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(1): 63–71. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.011.

52. Gutgarts V., Jain T., Zheng J., et al. Acute kidney injury after CAR-T cell therapy: Low incidence and rapid recovery. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(6): 1071–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.02.012.

53. Wang Y., Qi K., Cheng H., et al. Coagulation disorders after chimeric antigen receptor T cell therapy: Analysis of 100 patients with relapsed and refractory hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2020; 26(5): 865–75. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.11.027.

54. Taylor Jr F., Toh C.-H., Hoots W.K., et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86(5): 1327–30.

55. Buechner J., Grupp S.A., Hiramatsu H., et al. Practical guidelines for monitoring and management of coagulopathy following tisagenlecleucel CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2021; 5(2): 593–601. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002757.

56. Hashmi H., Mirza A.S., Darwin A., et al. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020; 4(17): 4086. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002060.

57. Jiang H., Liu L., Guo T., et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Ann Hematol.* 2019; 98(7): 1721–32. DOI: 10.1007/s00277-019-03685-z.

58. Hay K.A., Hanafi L.A., Li D., et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. *Blood.* 2017; 130(21): 2295–306. DOI: 10.1182/blood-2017-06-793141.

59. Knipe L., Meli A., Hewlett L., et al. A revised model for the secretion of tPA and cytokines from cultured endothelial cells. *Blood.* 2010; 116(12): 2183–91. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276170.

60. Xiao X., Huang S., Chen S., et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 367. DOI: 10.1186/s13046-021-02148-6.

61. Kotch C., Barrett D., Teachey D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(8): 813–22. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904.

62. Martino M., Alati C., Canale F.A., et al. A review of clinical outcomes of CAR T-cell therapies for B-acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1–18. DOI: 10.3390/ijms22042150.

63. Zhang X., Lu X.-A., Yang J., et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features. *Blood Adv.* 2020; 4(10): 2325–38. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001466.

Information about the authors

Olga A. Gavrilina*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Observational Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Щекина Антонина Евгеньевна, аспирант, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shekina_ae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

Котова Екатерина Сергеевна, аспирант отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора, директор Института молекулярной и экспериментальной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mmaschan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, первый заместитель директора по лечебной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Королева Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Gennadiy M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Antonina E. Shchekina, Postgraduate Student, Physician, Resuscitation and Intensive Care Unit, National Research Center for Hematology,
e-mail: shekina_ae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

Ekaterina S. Kotova, Postgraduate Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Haemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Michail M. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: mmaschan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director General for Medicine, National Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Daria A. Koroleva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas, National Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Haemoblastosis and Hematopoiesis Depressions,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Васильева Вера Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 07.02.2022

Принята в печать: 16.02.2022

Vera A. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Immunochemotherapy Department for Patients after BMT, National Research Center for Hematology, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO of the National Research Center for Hematology, e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* **Corresponding author**

Received 07.02.2022

Accepted 16.02.2022