

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ И РЕЦИДИВОВ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ: ТЕРАПИЯ Т-ЛИМФОЦИТАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ

Смолянинова А.К.*, Алешина О.А., Боголюбова А.В., Звонков Е.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) — самая частая индолентная лимфома. Несмотря на продолжительную общую выживаемость, опухоль остается неизлечимой у большинства больных. Не существует алгоритма выбора лечения ФЛ после 3 линий терапии. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, CAR) оказалась эффективной при ФЛ.

Цель: систематизировать данные об эффективности и безопасности современной CAR Т терапии при ФЛ.

Основные сведения. CAR Т терапия — это лечебная опция для больных ФЛ как после множества курсов терапии, так и с первично рефрактерной опухолью. Продолжается совершенствование этого метода, улучшается безопасность и расширяются возможности использования, проводится интеграция CAR Т терапии в противорецидивные схемы ФЛ.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, CAR Т терапия, рецидив, рефрактерность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в соответствии с государственным заданием «Исследование эффективности и безопасности CAR Т-лимфоцитов 2-го поколения, специфичных к CD19 антигену В-клеток, у взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточных лимфо-пролиферативных заболеваний» ПК № 124012300248–3.

Для цитирования: Смолянинова А.К., Алешина О.А., Боголюбова А.В., Звонков Е.Е. Новые стратегии в лечении рефрактерных форм и рецидивов фолликулярной лимфомы: терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(2):252–263. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-252-263>

NEW STRATEGIES IN THE TREATMENT OF REFRACTORY FORMS AND RELAPSES OF FOLLICULAR LYMPHOMA: CAR T-CELL THERAPY

Smolyaninova A.K.*, Aleshina O.A, Bogolyubova A.V., Zvonkov E.E., Parovichnikova E.N.

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent lymphoma. Despite the long overall survival, the tumor remains incurable in most patients. Currently, there is no specific algorithm for choosing therapy for ≥ 3 lines of patients with FL. CAR T-cell therapy (therapy with genetically modified T-lymphocytes carrying a chimeric antigen receptor — CAR) has proven effective in many tumors, including FL.

Aim. to systematize data on the efficacy and safety of modern CAR T-cell therapy for follicular lymphoma.

Main findings. CAR T-cell therapy is an effective option both for patients with FL after multiple courses of therapy, and for refractory tumors. Ongoing advancements continue to refine this method, enhancing its safety and expanding the possibilities of use. CAR T-cell therapy is increasingly being integrated into anti-relapse regimens for FL.

Keywords: follicular lymphoma, CAR T cell therapy, relapse, refractory tumor

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

Financial disclosure: the study was performed in accordance with the State Assignment 'Study of efficacy and safety of CAR T lymphocytes of the 2nd generation, specific to CD19 antigen of B-cells, in adult patients with relapsed and refractory forms of B-cell lymphoproliferative diseases' № 124012300248-3.

For citation: Smolyaninova A.K., Aleshina O.A, Bogolyubova A.V., Zvonkov E.E., Parovichnikova E.N. New strategies in the treatment of refractory forms and relapses of follicular lymphoma: CAR T-cell therapy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(2):252–263 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-252-263>

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — это одна из самых часто встречающихся индолентных неходжкинских лимфом. Заболеваемость ФЛ составляет 3–4 новых случая на 100 000 населения в год [1]. В первой линии лечения ФЛ обычно применяют иммунохимиотерапию (R-CHOP или R-B). Несмотря на чувствительность к иммунохимиотерапии, ФЛ остается неизлечимой опухолью [2].

На протяжении своей жизни больные ФЛ получают множество курсов химиотерапии из-за рецидивов заболевания, это отражается как на физическом, так и на психологическом статусе больных, ведет к снижению качества жизни и нередко — к грубой инвалидизации [3]. С каждой последующей линией терапии выбор вариантов лечения существенно сужается, а продолжительность противоопухолевого ответа становится короче [3]. Отдельную проблему представляет когорта больных с ранней прогрессией опухоли после начала терапии 1-й линии (progression of disease

within 24 months — POD24), в которой выживаемость гораздо ниже, чем в общей группе ФЛ (5-летняя общая выживаемость (ОВ) 64 % в группе POD24 против 90 % в общей группе ФЛ) [4]. Кардинально поменять сценарий развития опухоли и добиться излечения больного ФЛ можно, прибегнув к первичной интенсификации терапии. Доказано, что у 50–70 % больных ФЛ рецидив никогда больше не развивается, если провести консолидацию высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [5–7]. Оба этих метода малодоступны в клинической практике из-за токсичности, прежде всего у пожилых больных, высокой ранней смертности от причин, не связанных с ФЛ (например, реакции «трансплантат против хозяина»).

Одним из ключевых механизмов развития многих опухолей является «ускользание» от иммунного надзора, так как в норме Т-клетки быстро идентифи-

цируют и уничтожают злокачественные клоны [8]. Терапия генномодифицированными Т-лимфоцитами, несущими химерный антигенный рецептор (Chimeric antigen receptor, CAR), или CAR Т терапия позволяет Т-клеткам иммунной системы распознать и атаковать клетки, имеющие на своей поверхности целевой антиген [8, 9]. Появление нового класса препаратов поменяло парадигму выбора терапии и прогноз при рефрактерных формах и рецидивах (Р/Р) ФЛ, так как эффективность такого лечения оказалась высока. В настоящей статье обобщены данные о CAR Т терапии при Р/Р ФЛ, а также представлены перспективы использования CAR Т в будущем [10–12].

Цель: систематизировать данные об эффективности и безопасности современной CAR Т терапии ФЛ.

Структура химерного антигенного рецептора и общие принципы производства CAR Т-клеток

При CAR Т терапии применяют генетически модифицированные собственные Т-лимфоциты больного, экспрессирующие химерный антигенный рецептор, нацеленный на определенный антиген, который представляет собой гибридный белок, состоящий из 4 компонентов [11–13]. Внеклеточный домен состоит из антиген-распознающего одноцепочечного фрагмента антитела (single-chain variable fragment, scFv), он определяет специфичность связывания с антигеном. Для связывания внеклеточного домена с трансмембранным доменом и обеспечения конформационной гибкости используется шарнирный домен. Внутриклеточный домен состоит из костимуляторного домена (например, последовательности CD28 или 4-1BB), который имитирует костимуляторный сигнал для Т-клеточного рецептора во время активации Т-лимфоцита. Сигнальный домен состоит из последовательности CD3 ζ Т-клеточного рецепторного комплекса. CAR Т-лимфоциты могут распознать целевой антиген на клетках и направленно уничтожить их. Распознавание антигена CAR Т-клетками является независимым от молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) [10]. Производство CAR Т-клеточного продукта — сложный, многостадийный процесс, стадии которого тщательно подбираются и оптимизируются под каждый клеточный препарат. В общем случае производство начинается с лейкофеза для получения аутологичных мононуклеарных клеток крови больного. Далее Т-клетки подвергаются последовательным стадиям активации, трансдукции с использованием лентивирусного или гамма-ретровирусного вектора и экспансии клеток [14].

Во время производства CAR Т-клеток многие больные получают «мостиковую» терапию для максимального уменьшения опухолевой массы; в качестве нее может выступать иммунохимиотерапия, таргетная те-

рапия [11]. Перед введением CAR Т-клеток больному проводят лимфодеплецию, которая обычно завершается за 1–4 дня до введения CAR Т-клеток. Основными целями лимфодеплеции являются уменьшение количества эндогенных неопухолевых лимфоцитов и объема опухоли, а также подготовка микроокружения для избежания быстрого истощения CAR Т-клеток, обеспечения их оптимального приживления и длительной персистенции [11, 12, 15]. На этом этапе больному вводят флударабин, циклофосфамид или бендамустин [11]. Несмотря на негативное влияние бендамустина, введенного до заготовки клеток, на результаты CAR Т терапии использование препарата в качестве лимфодеплеционной терапии является эффективным и безопасным [16, 17].

Ранние исследования CAR Т при ФЛ

Исследования CAR Т терапии началось с работы, проведенной в израильском Институте имени Вейцмана Z. Eshar и соавт. [18], в которой впервые был сконструирован химерный антигенный рецептор, состоящий из scFv домена, распознающего CD20, и сигнального домена CD3 ζ . Данная конструкция впоследствии была названа CAR первого поколения. Дальнейшие исследования CAR Т-клеток первого поколения показали, что цитотоксическая активность модифицированных Т-клеток была кратковременной и не имела клинической эффективности в исследованиях на людях [19, 20]. Позже несколько научных групп опубликовали сообщения [21, 22] об эффективности CAR Т-клеток второго поколения с дополнительным костимуляторным доменом в конструкторе CAR, добавление которого привело к существенному увеличению экспансии, персистенции и противоопухолевой активности препарата.

Первоначально эффективность анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии была показана при Р/Р диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДБККЛ) [23–26], первые же сообщения о противоопухолевой активности CAR Т-клеток при Р/Р ФЛ появились в исследованиях Национального института рака в 2010-х гг., в которых больным была проведена терапия препаратом аксикабтаген цилолеусел (Yescarta), представляющим собой анти-CD19 CAR Т-клетки второго поколения с костимуляторным доменом CD28. В работе J. Kochenderfer и соавт. описали случай быстрого регресса опухоли у больного прогрессирующей ФЛ, при этом CD19⁺ В-клетки не определялись в крови и костном мозге на протяжении 39 недель наблюдения [27]. Позже были опубликованы данные более долгосрочных наблюдений после CAR Т-терапии, подтвердившие устойчивый эффект при ФЛ: 3-летняя продолжительность противоопухолевого ответа составила 63%, у одного больного зафиксирована продолжающаяся ремиссия на 9-м году наблюдения после CAR Т-терапии [10, 28].

Первое исследование CAR Т-клеточного препарата тисагенлейклеяцел (Кимрая) при ФЛ, в котором использован конструктор CAR второго поколения с ко-стимуляторным доменом 4-1BB, было опубликовано S. Schuster и соавт. [29] (CTL019), оно включало 15 больных Р/Р ФЛ, из которых у 10 (76%) больных была достигнута полная ремиссия (ПР). Пик экспансии CAR Т-клеток наступал позже, чем при использовании аксикабтагена цилолеусела (медиана 8 дней), экспансия характеризовалась большей площадью под кривой. В соответствии с обновленными данными этой работы 5-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) составила 43%, а медиана продолжительности ответа достигнута не была [28, 30].

Многообещающие результаты пилотных исследований CAR Т-терапии при ФЛ обусловили старт однокрупных исследований II фазы для оценки эффективности и безопасности применения препаратов аксикабтагена цилолеусела и тисагенлейклеяцела [31, 32]

Современные клинические исследования CAR Т-клеточных лекарственных препаратов при ФЛ

Аксикабтаген цилолеусел был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для больных ФЛ после 2 и более линий терапии, Европейским агентством лекарственных средств — после 3 линий терапии. Одобрение было получено в ускоренном порядке на основании результатов II фазы исследования «ZUMA-5», включавшего больных Р/Р ФЛ и 24 больных Р/Р лимфомой из клеток маргинальной зоны [31]. Во включенной выборке больных преобладали больные с крайне неблагоприятным прогнозом: у 84% была IV стадия ФЛ, у 54% размер опухоли превышал 6 см, у 44% — высокий риск по прогностическому индексу для ФЛ — FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [33], 55% больных были с POD24, 63% больных были после 3 и более линий терапии (от 2 до 4). Из 84 больных, подлежащих финальной оценке эффективности, у 79 больных (94%; 95% доверительный интервал (ДИ): 87–98%) был установлен противоопухолевый ответ. Полный ответ наблюдали у 66 больных (79%; 95% ДИ: 62–97%). Эффективность аксикабтагена цилолеусела в группе больных с POD24 была не ниже, чем в общей когорте.

При медиане наблюдения 23,3 мес. медиана ВБП достигнута не была; у 78% больных, у которых был достигнут полный ответ, сохранялась ремиссия заболевания. 13 из 26 больных, у которых была получена частичная ремиссия (ЧР), по данным оценки на +4 неделе после введения CAR Т-клеток, достигли полного ответа позже. У 13 больных с рецидивом после терапии аксикабтагеном цилолеуселом вновь был получен противоопухолевый ответ после повторно-

го введения препарата, у 77% из них наступила ПР (у 46% ремиссия сохранялась на момент проведения анализа). Медиана времени между первым и вторым введениями CAR Т-клеток (post-hoc анализ) составила 10,6 мес.

На конференции Американского общества гематологов в 2023 г. были представлены обновленные результаты исследования «ZUMA-5», согласно которым 4-летняя ВБП составила 53%, медиана ВБП — 57,3 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) достигнута не была (медиана наблюдения — 47,6 мес.) [34]. Начиная с 28 до 48 мес. наблюдения только у одного больного была зарегистрирована прогрессия заболевания. Устойчивость противоопухолевого ответа была намного выше у больных с ПР: медиана продолжительности ответа у больных с ПР составила 60,4 мес. против 4,9 мес. у больных с ЧР. По данным корреляционного анализа большее количество циркулирующих CAR Т-клеток было ассоциировано с большей продолжительностью ответа.

Тисагенлейклеяцел был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейским агентством лекарственных средств для лечения ФЛ после 3 и более линий терапии после получения данных исследования «ELARA», в которое были включены 97 больных. По сравнению с «ZUMA-5» в исследовании «ELARA» была набрана еще более неблагоприятная по прогнозу группа больных [35, 36]. Больные были после множества линий терапии в анамнезе (медиана линий терапии 4, максимально — 13 линий), с оценкой по шкале оценки общего состояния ECOG [37] ≥ 1 у 41% больных, большой размер опухоли — у 62%, высокий риск по FLIPI — у 58% больных. У 61% больных был POD24, а 76% были рефрактерны к последней линии терапии. Тисагенлейклеяцел 18% больных вводили амбулаторно. Частота общего ответа (ОО) составила 86,2% (95% ДИ: 77,5–92,4%), из них ПР — у 69,1% (95% ДИ: 58,8–78,3%). Через 12 мес. ВБП составила 67% (95% ДИ: 56–76%) в общей группе и 85,5% (95% ДИ: 74,0–92,2%) у больных с ПР.

В 2023 г. были опубликованы обновленные 3-летние данные исследования «ELARA»: через 36 мес. у 53% больных сохранялась ПР, а медиана БПВ составила 37 мес. (медиана наблюдения — 41 мес.). В группе POD24 36-месячная ВБП составила 50% по сравнению с 59% у больных без POD24 [32]. По данным многофакторного анализа, поражение более четырех групп лимфатических узлов, POD24, высокая опухолевая нагрузка, инфильтрация опухоли Т-клетками с истощенным фенотипом LAG3⁺ CD3⁺ были значимыми предикторами короткой ВБП. Персистенция трансгена CAR наблюдалась до 1290 дня. У больных без POD24 была более высокая медиана экспансии и длительность персистенции CAR Т-клеток.

Несмотря на высокую эффективность, существуют ограничения для применения CAR T-клеточной терапии. В первую очередь это побочные эффекты [38, 39]. Уникальный профиль токсичности, являющийся класс-специфичным, включает синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и с иммунными клетками ассоциированный нейротоксичный синдром (ИКАНС). Оба этих вида токсичности обусловлены супрафизиологической воспалительной реакцией, которая развивается в ответ на связывание CAR с таргетным антигеном, лизисом опухолевых клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов [11, 12]. В исследовании «ZUMA-5» у 78% больных ФЛ развился СВЦ, из них у 6% — СВЦ тяжелой (≥ 3) степени. Введение тоцилизумаба потребовалось 50% больным, глюкокортикоидов и вазопрессоров — 18 и 5% больных соответственно [34]. ИКАНС наблюдался у 56% больных, из них ИКАНС тяжелой (≥ 3) степени — у 15% больных. Средняя продолжительность ИКАНС составила 14 дней (5–43 дня). Всего один больной умер в исследовании «ZUMA-5», смерть была связана с полиорганной недостаточностью.

В исследовании «ELARA» частота развития неблагоприятных явлений была ниже: СВЦ развился у 49% больных, во введении тоцилизумаба и глюкокортикоидов нуждались 34 и 6,4% больных соответственно [32]. Развитие тяжелого СВЦ не наблюдалось ни у одного больного. ИКАНС был у 4,1% больных, и лишь у 1% осложнение было тяжелой степени. Смертей, связанных с лечением, не было.

Инфекционные осложнения — еще один тип часто встречающихся при проведении CAR T-терапии неблагоприятных явлений [40]. В исследовании «ZUMA-5» инфекционные осложнения ≥ 3 -й степени развились у 18% больных, а в «ELARA» — у 5,2% больных. У 33% больных в «ZUMA-5» наблюдалась длительная (более 30 дней) цитопения ≥ 3 -й степени. В исследовании «ELARA» длительная цитопения наблюдалась у 20% больных, из них у 8% она сохранялась более 12 мес.

Еще одним долгосрочным осложнением после CAR T-терапии является В-клеточная аплазия, которая приводит к гипогамма-глобулинемии (14% после аксикабтагена цилолеусела и 18% после тисагенлейклейцела) и к риску инфекций, особенно у больных с длительной цитопенией [40–43].

Данные об эффективности и безопасности CAR T-терапии в реальной клинической практике в неселектированной популяции больных (в том числе у больных старше 65 лет) были аналогичны результатам клинических исследований. С. А. Jacobson и соавт. [44] провели исследование регистра CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), в котором зарегистрирован 151 больной Р/Р ФЛ, получивший аксикабтаген цилолеусел. Из этих больных 40 человек не подошли по критериям для «ZUMA-5»

из-за сопутствующей патологии. Показатели ОО и ПР составили 93 и 84%, а ОВ и ВВП через 6 мес. — 88 и 96% соответственно. СВЦ степени ≥ 3 и ИКАНС наблюдались у 2 и 13% больных соответственно.

Показатели выживаемости были сопоставимы независимо от соответствия критериям «ZUMA-5». Было показано, что группа больных в возрасте ≥ 65 лет имела сопоставимые с общей группой профили эффективности и безопасности. В настоящее время предполагается, что аксикабтаген цилолеусел характеризуется более высокими показателями противоопухолевого ответа, в то время как терапия тисагенлейклейцелом является более безопасной (табл. 1) [11]. Данное предположение основано на экстраполяции результатов прямых сравнительных исследованиях разных CAR T-клеточных продуктов при терапии ДБКЛ [45, 46].

Прямых сравнительных исследований CAR T-клеток разных поколений для ФЛ не проводилось. Непрямое сравнение с поправкой (match-adjusted indirect comparison (MAIC)) данных исследований «ZUMA-5» и «ELARA» провели М. Dickinson и соавт. [47]. Анализ показал, что частота ОО (91,2% против 94,2%, $p = 0,58$) и полного ответа (74,0% против 79,1%, $p = 0,60$) на терапию тисагенлейклейцелом и аксикабтагеном цилолеуселом существенно не отличались. В то же время частота развития СВЦ любой степени после терапии тисагенлейклейцелом была на 33,7% меньше, чем после аксикабтагена цилолеусела (тяжелого СВЦ на 6,5% меньше), а ИКАНС любой степени после терапии тисагенлейклейцелом наблюдался на 47% реже (тяжелый ИКАНС на 15% реже). Все различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Данные о прямом проспективном сравнении CAR T-клеточной терапии и стандартной терапии при ФЛ в настоящее время отсутствуют. Клиническое испытание «ZUMA-22» является первым текущим рандомизированным проспективным исследованием III фазы, в котором напрямую будут сравниваться эффективность и безопасность CAR T-терапии и стандартной терапии ФЛ, но данные этой работы еще недоступны [48].

Проведены два ретроспективных исследования по сравнительному анализу CAR T терапии и стандартного лечения.

В первом исследовании были проведено сравнение больных ФЛ, получивших CAR T-клетки в рамках «ZUMA-5», и больных Р/Р ФЛ, получивших 3 и более линий стандартной терапии, из международной когорты «SCHOLAR-5» [49]. Группы сравнения были сбалансированы с помощью метода псевдорандомизации. В результате были отобраны 85 больных из «SCHOLAR-5» и 86 больных из «ZUMA-5». Частота ОО составила 49,4% для «SCHOLAR-5» и 94,2% для «ZUMA-5», а медиана ВВП — 13 и 57,3 мес. соответственно. Через 48 мес. ОВ составила 61,4 и 72,4% в группах «SCHOLAR-5» и «ZUMA-5». Таким обра-

Таблица 1. Сравнение эффективности и безопасности CAR T-терапии у больных с Р/Р ФЛ**Table 1.** Comparison of the effectiveness and safety of CAR T therapy in patients with R/R FL

CAR T-продукт CAR T product	Исследова- ние Trial	n	ОО OR (%)	ПР CR (%)	Медиана ВБП Median PFS	Медиана ОВ Median OS	Медиана ПО Median DR	СВЦ 1–2 CRS 1–2	СВЦ 3–4 CRS 3–4	ИКАНС 1–2 ICANS 1–2	ИКАНС 3–4 ICANS 3–4
Аксикабтаген цилолеусел Axicabtagene ciloleucel	ZUMA-5 (4 года)* ZUMA-5 (4 years)*	124	95	79	57,3 мес. 57,3 month	Н/д N/r	55 мес. 55 months	78 %	6 %	56 %	18 %
Тисагенлей- клейцел Tisagenlecleucel	ELARA (3 года) ELARA (3-years*)	97	86	69	37 мес. 37 months	Н/д N/r	Н/д N/r	49 %	0 %	4,1 %	1 %

Примечания: ОО — общий ответ; ПР — полная ремиссия; ОВ — общая выживаемость; ПО — продолжительность ответа; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; ИКАНС — иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром, Н/д — не достигнут, * — длительность наблюдения.

Notes: OR — overall response; CR — complete remission; OS — overall survival; DR — duration of response; CRS — Cytokine Release Syndrome; ICANS — immune cell-associated neurotoxicity syndrome; N/r — Not reached; * — follow up duration.

зом, было показано, что эффективность аксикабтагена цилолеусела значительно превосходит все доступные методы стандартного лечения.

Во втором исследовании аналогичного дизайна сравнили 143 больных, получивших тисагенлейклейцел, из исследования «ELARA», с группой из 97 больных из исследования «ReCORD», получивших стандартную терапию. ПР была достигнута у 69,1 % (95 % ДИ: 59,8–78,3 %) и 37,3 % (95 % ДИ: 26,4–48,3 %) для больных из «ELARA» и «ReCORD» соответственно. Через 12 мес. ВБП составила 70,5 и 52 %, а ОВ — 97 и 72 % соответственно в пользу тисагенлейклейцела [50].

Интеграция CAR T-терапии в текущий алгоритм выбора лечения Р/Р ФЛ — сложная задача, в рамках которой должно учитываться множество факторов. Для успешного сбора Т-клеток и оптимизации заготовки CAR T-клеток больной должен какое-то время не получать цитостатической противоопухолевой терапии, что не всегда возможно [11]. В недавних исследованиях показано, что применение некоторых препаратов, таких как бендамустин, может снизить эффективность CAR T-клеток вследствие лимфотоксического действия препарата. У больных, получавших бендамустин в течение 6 мес. до CAR T-терапии, ВБП была короче, чем в общей группе [51, 52]. Оптимальный период, который нужно выждать перед лейкоферезом после применения бендамустина, составляет не менее 9 мес. [53]. У больных после алло-ТГСК, в соответствии с рекомендациями Европейского общества по трансплантации костного мозга [54], в течение месяца перед лейкоферезом не должно быть признаков реакции «трансплантат против хозяина» и они не должны получать иммуносупрессивную терапию.

CAR T-терапия эффективна у больных ФЛ с POD24, но неясно оптимальное время для применения этого варианта лечения. Согласно существующему консенсусу, больным с первым ранним химиочувствительным рецидивом ФЛ по возможности проводится ау-

то-ТГСК [55]. Однако в исследовании по применению аксикабтагена цилолеусела во второй линии лечения ДБККЛ (ZUMA-7) показано преимущество во ВБП CAR T-терапии перед стандартной «терапией спасения» и ауто-ТГСК [56]. Поэтому, вероятно, в будущем можно будет говорить о замене ауто-ТГСК на CAR T-терапию и при ФЛ, если устойчивость противоопухолевого ответа после CAR T-терапии подтвердится в долгосрочных наблюдениях.

При определении показаний для CAR T-клеточной терапии необходимо руководствоваться индивидуальным подходом, взвешивать преимущества и риски терапии у конкретного больного, учитывать темпы прогрессии опухоли, а также время, необходимое для производства CAR T-клеточного продукта. Кандидатами для CAR T терапии могут быть прежде всего больные с ранним рецидивом ФЛ, больные с признаками агрессивного течения опухоли и возможной гистологической трансформацией (В-симптомы, быстрый рост опухоли, увеличение активности лактатдегидрогеназы, высокая метаболическая активность по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией). При этом больные должны быть без тяжелой сопутствующей патологии и в удовлетворительном соматическом статусе (ECOG 0–1). У пожилых соматически ослабленных больных, больных с факторами риска развития осложнений, такими как высокая опухолевая нагрузка, целесообразно делать выбор в пользу CAR T-клеток с меньшей токсичностью (тисагенлейклейцел) [12].

Ограничения применения CAR T-терапии и современные методы их преодоления

Резистентность к CAR T-терапии — это серьезная проблема, появившаяся в новой эре терапии CAR T-клетками и биспецифическими антителами. Механизмы развития резистентности малоизучены.

Одной из причин может быть потеря экспрессии CD19 опухолевыми клетками. Активно разрабатываются CAR T-продукты, направленные на альтернативные целевые антигены, такие как CD20 и CD22. М. Shadman и соавт. [57] опубликовали данные пилотного исследования препарата MB-106, представляющего CAR T-клетки третьего поколения (с двумя костимуляторными доменами 4-1BB и CD28), нацеленные на CD20. У 2 из 3 больных ФЛ, включенных в исследование, была достигнута ПР. Работа была продолжена, набрано 20 больных Р/Р ФЛ в среднем с 4 предшествующими линиями терапии. ОО и полный ответ были получены у 93 и 80% больных соответственно. ПР была достигнута в том числе у 1 больного с прогрессией ФЛ после анти-CD19 CAR T-клеточной терапии. Также проводятся исследования анти-CD19/20 биспецифических CAR T-клеток, показана их эффективность при неходжкинских лимфомах (преимущественно ДБККЛ) [58, 59]. В эти исследования пока включены только единичные больные ФЛ.

Другими ограничениями широкого использования CAR T-клеток являются сложная логистика доставки препарата с производства в клинический центр, а также риск неудачной заготовки CAR T-клеток и получения продукта низкого качества. Терапия аллогенными CAR T-клетками, полученными от здоровых доноров, позволяет обойти все эти препятствия [10, 60]. Аллогенные CAR T-клетки могут быть альтернативой для больных с агрессивным течением заболевания, для которых ожидание лейкафереза и процесса производства CAR T-клеток нежелательно.

В клиническом исследовании I фазы «ALPHA» применяли аллогенные анти-CD19 CAR T-клетки. CAR T-клеточный продукт производили с применением технологии генного редактирования с использованием эндонуклеазы рестрикции TALEN для получения T-клеток с дефицитом TCR/CD52 для исключения аллореактивности [60]. В исследование был включен 61 больной ДБККЛ и 26 больных ФЛ. По предварительным данным, в общей группе ОО и ПР состави-

ли 63 и 37% соответственно (медиана наблюдения 3,8 мес.) [60]. Переносимость была удовлетворительной: СБЦ 1–4-й степени наблюдался у 23% больных, СБЦ ≥ 3 -й степени — у 1 больного. Реакция «трансплантат против хозяина» или ИКАНС ≥ 3 -й степени не наблюдались. Недостатком аллогенных CAR T-клеток является сложный дорогостоящий процесс изготовления, а также использование в процессе производства технологий редактирования генома, несущих потенциальные риски злокачественной трансформации клеток.

Благодаря разработке новых вариантов CAR T-продуктов существует возможность уменьшения частоты тяжелых осложнений, уменьшение времени ожидания терапии больным, а также может быть решена проблема резистентности к предшествующей CAR T-терапии. В то же время следует дожидаться результатов клинических исследований, чтобы подтвердить безопасность и эффективность новых вариантов CAR T-клеток и их преимущества по сравнению с уже вышедшими на рынок вариантами продуктами.

Таким образом, появление CAR T-клеточной терапии коренным образом меняет представление о крайне неблагоприятном прогнозе у больных Р/Р ФЛ. Однократная инфузия CAR T-клеток позволяет достичь противоопухолевого ответа, избежать длительного лечения, накопленной токсичности химиопрепаратов, применяемых в противорецидивных программах. Для молодых больных, продолжительность жизни которых будет ожидаемо короче вследствие множества рецидивов ФЛ, для больных Р/Р ФЛ высокого риска введение CAR T-клеток является «терапией выбора». Проводятся исследования по интеграции CAR T-клеточной терапии в более ранние линии лечения лимфатических опухолей. CAR T может быть терапией «одного выстрела»: части больных может больше никогда не потребоваться лечение. Поэтому такой вариант терапии может стать альтернативой ауто-ТГСК и алло-ТГСК. Терапия с использованием генетически модифицированных иммунных клеток в будущем будет играть все более значимую роль в лечении ФЛ.

Литература

1. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood*. 2006;107(1):265–76. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2508.
2. Watanabe T., Tobinai K., Wakabayashi M., et al. R-CHOP treatment for patients with advanced follicular lymphoma: Over 15-year follow-up of JCOG0203. *Br J Haematol*. 2024;204(3):849–60. DOI: 10.1111/bjh.19213.
3. Ghione P., Palomba M.L., Ghesquieres H., et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica*. 2023;108(3):822–32. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2022.281421.
4. Casulo C., Dixon J.G., Le-Rademacher J., et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical

References

1. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood*. 2006;107(1):265–76. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2508.
2. Watanabe T., Tobinai K., Wakabayashi M., et al. R-CHOP treatment for patients with advanced follicular lymphoma: Over 15-year follow-up of JCOG0203. *Br J Haematol*. 2024;204(3):849–60. DOI: 10.1111/bjh.19213.
3. Ghione P., Palomba M.L., Ghesquieres H., et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica*. 2023;108(3):822–32. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2022.281421.
4. Casulo C., Dixon J.G., Le-Rademacher J., et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical

- trials. *Blood*. 2022;139(11):1684–93. DOI: 10.1182/blood.2020010263.
5. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2021;107(5):543–52. DOI: 10.1111/ejh.13691.
6. Jiménez-Ubieto A., Grande C., Caballero D., et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1631–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021.
7. Смольянинова А.К., Беляева А.В., Сидорова Ю.В. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии терапии фолликулярной лимфомы. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):344–62. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-344-362.
8. Giraudo M., Jackson Z., Das I., et al. Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pathogens and Immunity*. 2024;9(1):1–17. DOI: 10.20411/pai.v9i1.647.
9. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е. и др. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(1):8–28. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28.
10. Jacobs R., Jacobson C. The treatment of follicular lymphoma with CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Front Oncol*. 2024;14:1384600. DOI: 10.3389/fonc.2024.1384600.
11. Fowler N.H., Chavez J.C., Riedell P.A. Moving T-Cell Therapies into the Standard of Care for Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: A Review. *Target Oncol*. 2024;19(4):495–510. DOI: 10.1007/s11523-024-01070-z.
12. Thiruvengadam S.K., Shouse G., Danilov A. V. Thinking “outside the germinal center”: Re-educating T cells to combat follicular lymphoma. *Blood Rev*. 2023;61:101099. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101099.
13. Perica K., Curran K.J., Brentjens R.J., et al. Building a CAR Garage: Preparing for the Delivery of Commercial CAR T Cell Products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1135–41. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.02.018.
14. Ayala Ceja M., Khericha M., Harris C.M., et al. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *J Exp Med*. 2024;221(2):e20230903. DOI: 10.1084/jem.20230903.
15. Lickfett B., Chu L., Ortiz-Maldonado V., et al. Lymphodepletion — an essential but undervalued part of the chimeric antigen receptor T-cell therapy cycle. *Front Immunol*. 2023;14:1303935. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1303935.
16. Chong E.A., Chong E.R., Therwhanger D., et al. Bendamustine as lymphodepletion for Brexucabtagene Autoleucl Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(7):726.e1–e8. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.03.015.
17. Ghilardi G., Chong E.A., Svoboda J., et al. Bendamustine is safe and effective for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphomas. *Ann Oncol*. 2022;33(9):916–28. DOI: 10.1016/j.anonc.2022.05.521.
18. Eshhar Z., Waks T., Gross G., et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Nat Acad Sci*. 1993;90(2):720–4. DOI: 10.1073/pnas.90.2.720.
19. Till B.G., Jensen M.C., Wang J., et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood*. 2008;112(6):2261–71. DOI: 10.1182/blood-2007-12-128843.
20. Kershaw M.H., Westwood J.A., Parker L.L., et al. A Phase I Study on Adoptive Immunotherapy Using Gene-Modified T Cells for Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6106–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1183.
- trials. *Blood*. 2022;139(11):1684–93. DOI: 10.1182/blood.2020010263.
5. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2021;107(5):543–52. DOI: 10.1111/ejh.13691.
6. Jiménez-Ubieto A., Grande C., Caballero D., et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1631–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021.
7. Smolyaninova A.K., Belyayeva A. V., Sidorova Y. V., et al. High-dose chemotherapy with transplantation of autologous hematopoietic stem cells in the first line of follicular lymphoma therapy. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2023;68(3):344–62 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-344-362.
8. Giraudo M., Jackson Z., Das I., et al. Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pathogens and Immunity*. 2024;9(1):1–17. DOI: 10.20411/pai.v9i1.647.
9. Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E., et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2022;67(1):8–28 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28.
10. Jacobs R., Jacobson C. The treatment of follicular lymphoma with CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Front Oncol*. 2024;14: 1384600. DOI: 10.3389/fonc.2024.1384600.
11. Fowler N.H., Chavez J.C., Riedell P.A. Moving T-Cell Therapies into the Standard of Care for Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: A Review. *Target Oncol*. 2024;19(4):495–510. DOI: 10.1007/s11523-024-01070-z.
12. Thiruvengadam S.K., Shouse G., Danilov A. V. Thinking “outside the germinal center”: Re-educating T cells to combat follicular lymphoma. *Blood Rev*. 2023;61:101099. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101099.
13. Perica K., Curran K.J., Brentjens R.J., et al. Building a CAR Garage: Preparing for the Delivery of Commercial CAR T Cell Products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1135–41. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.02.018.
14. Ayala Ceja M., Khericha M., Harris C.M., et al. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *J Exp Med*. 2024;221(2):e20230903. DOI: 10.1084/jem.20230903.
15. Lickfett B., Chu L., Ortiz-Maldonado V., et al. Lymphodepletion — an essential but undervalued part of the chimeric antigen receptor T-cell therapy cycle. *Front Immunol*. 2023;14:1303935. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1303935.
16. Chong E.A., Chong E.R., Therwhanger D., et al. Bendamustine as lymphodepletion for Brexucabtagene Autoleucl Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(7):726.e1–e8. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.03.015.
17. Ghilardi G., Chong E.A., Svoboda J., et al. Bendamustine is safe and effective for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphomas. *Ann Oncol*. 2022;33(9):916–28. DOI: 10.1016/j.anonc.2022.05.521.
18. Eshhar Z., Waks T., Gross G., et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Nat Acad Sci*. 1993;90(2):720–4. DOI: 10.1073/pnas.90.2.720.
19. Till B.G., Jensen M.C., Wang J., et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood*. 2008;112(6):2261–71. DOI: 10.1182/blood-2007-12-128843.
20. Kershaw M.H., Westwood J.A., Parker L.L., et al. A Phase I Study on Adoptive Immunotherapy Using Gene-Modified T Cells for Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6106–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1183.

21. van der Stegen S.J.C., Hamieh M., Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(7):499–509. DOI: 10.1038/nrd4597.
22. Savoldo B., Ramos C.A., Liu E., et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor–modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest.* 2011;121(5):1822–6. DOI: 10.1172/JCI46110.
23. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I., et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396(10254):839–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Cappell K.M., Sherry R.M., Yang J.C., et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3805–15. DOI: 10.1200/JCO.20.01467.
29. 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.
30. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Kassim S.H., et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):540–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2025.
31. Jacobson C.A., Chavez J.C., Sehgal A.R., et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
32. Schuster S.J., Fowler N., Dickinson M., et al. Clinical Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel: Phase 2 Elara 3-Year Follow-up. *Blood.* 2023;142(Suppl. 1):601. DOI: 10.1182/blood-2023-180936.
33. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
34. Neelapu S.S., Chavez J.C., Sehgal A.R., et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: 4-Year Follow-up from the Phase 2 ZUMA-5 Trial. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):4868. DOI: 10.1182/blood-2023-174914.
35. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Abramson J.S., et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(6):650–61. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0029.
36. Fowler N.H., Dickinson M., Dreyling M., et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022;28(2):325–32. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0.
37. Mor V., Laliberte L., Morris J.N., et al. The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer.* 2015;125(12):3115–21. DOI: 10.1002/cncr.29311.
21. van der Stegen S.J.C., Hamieh M., Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(7):499–509. DOI: 10.1038/nrd4597.
22. Savoldo B., Ramos C.A., Liu E., et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor–modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest.* 2011;121(5):1822–6. DOI: 10.1172/JCI46110.
23. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I., et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396(10254):839–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Cappell K.M., Sherry R.M., Yang J.C., et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3805–15. DOI: 10.1200/JCO.20.01467.
29. 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.
30. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Kassim S.H., et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):540–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2025.
31. Jacobson C.A., Chavez J.C., Sehgal A.R., et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
32. Schuster S.J., Fowler N., Dickinson M., et al. Clinical Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel: Phase 2 Elara 3-Year Follow-up. *Blood.* 2023;142(Suppl. 1):601. DOI: 10.1182/blood-2023-180936.
33. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
34. Neelapu S.S., Chavez J.C., Sehgal A.R., et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: 4-Year Follow-up from the Phase 2 ZUMA-5 Trial. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):4868. DOI: 10.1182/blood-2023-174914.
35. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Abramson J.S., et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(6):650–61. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0029.
36. Fowler N.H., Dickinson M., Dreyling M., et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022;28(2):325–32. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0.
37. Mor V., Laliberte L., Morris J.N., et al. The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer.* 2015;125(12):3115–21. DOI: 10.1002/cncr.29311.

- 1984;53(9):2002–7. DOI: 10.1002/1097-0142(19840501)53:9<2002::AID-CNCR2820530933>3.0.CO;2-W.
38. 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 (CARTAS): an international, multicentre, observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(5):e355–64. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00060-0.
39. Щекина А.Е., Галстян Г.М., Гаврилина О.А., и др.. Синдром высвобождения цитокинов и другие осложнения после терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором у взрослых с В-клеточными лимфомами и лейкозами. *Гематология и трансфузиология.* 2022;67(S2):88.
40. Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P., et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(1):47–62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
41. Kymriah® (tisagenlecleucel) [package insert]. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2022.
42. Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) [package insert]. Santa Monica (CA): Kite Pharma, Inc.; 2022.
43. Adkins, S. CAR T-Cell Therapy: Adverse Events and Management. *J Adv Pract Oncol.* 2019;10(Suppl 3): 21–28. DOI: 10.6004/jadpro.2019.10.4.11.
44. Jacobson C.A., Hemmer M.T., Hu Z.-H., et al. Real-world early outcomes of axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):7509. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7509.
45. Ghafouri S., Fenerty K., Schiller G., et al. Real-World Experience of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas: A Single-Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(12):861–72. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.002.
46. Kwon M., Iacoboni G., Reguera J.L., et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2022;108(1):110–21. DOI: 10.3324/haematol.2022.280805.
47. Dickinson M., Martinez-Lopez J., Jousseume E., et al. Comparative efficacy and safety of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel among adults with r/r follicular lymphoma. *Leuk Lymph.* 2024;65(3):323–32. DOI: 10.1080/10428194.2023.2289854.
48. Flinn I.W., Jacobson C.A., Nastoupil L.J., et al. ZUMA-22: A phase 3, randomized controlled study of axicabtagene ciloleucel (axi-cell) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):TPS7579. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS7579.
49. Ghione P., Palomba M.L., Patel A.R., et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cell) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood.* 2022;140(8):851–60. DOI: 10.1182/blood.2021014375.
50. Salles G., Schuster S.J., Dreyling M., et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(22):5835–43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008150.
51. Visco C., Chiappella A., Nassi L., et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e15–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
52. Neelapu S.S., Chavez J., Sehgal A.R., et al. 3-Year Follow-up Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood.* 2022;140(Supplement 1):10380–3. DOI: 10.1182/blood-2022-156120.
53. Iacoboni G., Navarro V., Martín-López A.Á., et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With
- 1984;53(9):2002–7. DOI: 10.1002/1097-0142(19840501)53:9<2002::AID-CNCR2820530933>3.0.CO;2-W.
38. 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 (CARTAS): an international, multicentre, observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(5):e355–64. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00060-0.
39. Shchekina A.E., Galstyan G.M., Gavrilina O.A., et al. Cytokine release syndrome and other complications after chimeric antigen receptor T-lymphocyte therapy in adults with B-cell lymphoma and leukemia. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2022;67(S2):88 (In Russian).
40. Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P., et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(1):47–62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
41. Kymriah® (tisagenlecleucel) [package insert]. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2022.
42. Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) [package insert]. Santa Monica (CA): Kite Pharma, Inc.; 2022.
43. Adkins, S. CAR T-Cell Therapy: Adverse Events and Management. *J Adv Pract Oncol.* 2019;10(Suppl 3): 21–28. DOI: 10.6004/jadpro.2019.10.4.11.
44. Jacobson C.A., Hemmer M.T., Hu Z.-H., et al. Real-world early outcomes of axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):7509. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7509.
45. Ghafouri S., Fenerty K., Schiller G., et al. Real-World Experience of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas: A Single-Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(12):861–72. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.002.
46. Kwon M., Iacoboni G., Reguera J.L., et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2022;108(1):110–21. DOI: 10.3324/haematol.2022.280805.
47. Dickinson M., Martinez-Lopez J., Jousseume E., et al. Comparative efficacy and safety of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel among adults with r/r follicular lymphoma. *Leuk Lymph.* 2024;65(3):323–32. DOI: 10.1080/10428194.2023.2289854.
48. Flinn I.W., Jacobson C.A., Nastoupil L.J., et al. ZUMA-22: A phase 3, randomized controlled study of axicabtagene ciloleucel (axi-cell) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):TPS7579. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS7579.
49. Ghione P., Palomba M.L., Patel A.R., et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cell) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood.* 2022;140(8):851–60. DOI: 10.1182/blood.2021014375.
50. Salles G., Schuster S.J., Dreyling M., et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(22):5835–43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008150.
51. Visco C., Chiappella A., Nassi L., et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e15–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
52. Neelapu S.S., Chavez J., Sehgal A.R., et al. 3-Year Follow-up Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood.* 2022;140(Supplement 1):10380–3. DOI: 10.1182/blood-2022-156120.
53. Iacoboni G., Navarro V., Martín-López A.Á., et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With

- Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2024;42(2):205–17. DOI: 10.1200/JCO.23.01097.
54. Yakoub-Agha I., Chabannon C., Bader P., et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020;105(2):297–316. DOI: 10.3324/haematol.2019.229781.
55. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W., et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1163–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
56. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A., et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
57. Shadman M., Caimi P.F., O'Brien S.M., et al. Efficacy and Safety of a Third Generation CD20 CAR-T (MB-106) for Treatment of Relapsed/Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Phase-1 Results from a Multicenter Trial. *Blood.* 2023;142(Suppl. 1):2102. DOI: 10.1182/blood-2023-175007.
58. Shah N.N., Johnson B.D., Schneider D., et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nature Med.* 2020;26(10):1569–75. DOI: 10.1038/s41591-020-1081-3.
59. Tong C., Zhang Y., Liu Y., et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B cell lymphoma. *Blood.* 2020; 135 (14): 1632–44. DOI: 10.1182/blood.2020005278.
60. Locke F.L., Munoz J.L., Tees M.T., et al. ALLO-647 for Lymphodepletion in the Allogeneic CAR T Setting: Safety Experience with ALLO-501/501A in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory (r/r) Large B-Cell and Follicular Lymphomas. *Blood.* 2023;142 (Suppl. 1):2095. DOI: 10.1182/blood-2023-189196.

Информация об авторах

Смолянинова Анна Константиновна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Алешина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клеточной и иммунной терапии, гематолог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Боголюбова Аполлиния Васильевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией трансплантационной иммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

- Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2024;42(2):205–17. DOI: 10.1200/JCO.23.01097.
54. Yakoub-Agha I., Chabannon C., Bader P., et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020;105(2):297–316. DOI: 10.3324/haematol.2019.229781.
55. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W., et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1163–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
56. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A., et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
57. Shadman M., Caimi P.F., O'Brien S.M., et al. Efficacy and Safety of a Third Generation CD20 CAR-T (MB-106) for Treatment of Relapsed/Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Phase-1 Results from a Multicenter Trial. *Blood.* 2023;142(Suppl. 1):2102. DOI: 10.1182/blood-2023-175007.
58. Shah N.N., Johnson B.D., Schneider D., et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nature Med.* 2020;26(10):1569–75. DOI: 10.1038/s41591-020-1081-3.
59. Tong C., Zhang Y., Liu Y., et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B cell lymphoma. *Blood.* 2020; 135 (14):1632–44. DOI: 10.1182/blood.2020005278.
60. Locke F.L., Munoz J.L., Tees M.T., et al. ALLO-647 for Lymphodepletion in the Allogeneic CAR T Setting: Safety Experience with ALLO-501/501A in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory (r/r) Large B-Cell and Follicular Lymphomas. *Blood.* 2023;142 (Suppl. 1):2095. DOI: 10.1182/blood-2023-189196.

Information about the authors

Anna K. Smolianinova*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Olga A. Aleshina, Cand. Sci. (Med.), Head of cell and immunotherapy department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Apolinaria V. Bogolyubova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of transplantation immunology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zvonkov@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>.

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 20.12.2024

Принята к печати: 10.06.2025

*** Corresponding author**

Received 20 Dec 2024

Accepted 10 Jun 2025