

ОБЗОРЫ

REVIEWS

CAR T-клетки для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза: обзор литературы

И.В. Грибкова, А.А. Завьялов

ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, Москва, Российская Федерация, 115088

РЕФЕРАТ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным злокачественным лимфоидным заболеванием взрослых. Несмотря на появление новых высокоэффективных таргетных препаратов, прогноз у больных с рецидивами и резистентной формой заболевания остается неблагоприятным. CAR T-клеточная терапия, предполагающая использование Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR), продемонстрировала свою эффективность в лечении ряда онкогематологических заболеваний, таких как В-клеточные неходжкинские лимфомы и острый лимфобластный лейкоз. В настоящем обзоре литературы рассматривается опыт применения CAR T-клеток для лечения ХЛЛ. Представлены преимущества и недостатки данной технологии, а также проблемы, которые еще предстоит решить для внедрения метода в широкую клиническую практику.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, CAR T-клеточная терапия, химерный антигенный рецептор, адоптивная терапия, иммунотерапия.

Получено: 15 декабря 2020 г.

Принято в печать: 10 марта 2021 г.

Для переписки: Ирина Владимировна Грибкова, канд. биол. наук, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, Москва, Российская Федерация, 115088; тел.: +7(916)078-73-90; e-mail: igribkova@yandex.ru

Для цитирования: Грибкова И.В., Завьялов А.А. CAR T-клетки для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза: обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):225–30.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-225-230

CAR-T Cells for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Literature Review

IV Gribkova, AA Zavyalov

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, 9 Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, Russian Federation, 115088

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult malignant lymphoid disease. Despite new highly effective targeted drugs, the prognosis of relapsed and resistant form of this disease is poor. CAR-T cell therapy using T-lymphocytes with chimeric antigen receptor (CAR) demonstrated its efficacy in the treatment of such oncohematological diseases as B-cell non-Hodgkin's lymphomas and acute lymphoblastic leukemia. The present literature review focuses on the experience of using CAR-T cells for CLL therapy. It presents the advantages and drawbacks of this technique as well as the challenging issues to be solved for its implementation into broad clinical practice.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, CAR-T cell therapy, chimeric antigen receptor, adoptive therapy, immunotherapy.

Received: December 15, 2020

Accepted: March 10, 2021

For correspondence: Irina Vladimirovna Gribkova, PhD in Biology, 9 Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, Russian Federation, 115088; Tel.: +7(916)078-73-90; e-mail: igribkova@yandex.ru

For citation: Gribkova IV, Zavyalov AA. CAR-T Cells for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Literature Review. Clinical oncohematology. 2021;14(2):225–30. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-225-230

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным злокачественным лим-

фоидным заболеванием взрослых (предполагаемая частота 2–4 случая на 100 000 населения в год) [1]. Это опухоль из малых В-лимфоцитов, характеризующаяся пролиферацией и накоплением aberrантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфо-

идных тканях. ХЛЛ — опухоль в основном пожилых людей, 5-летняя выживаемость составляет 79,2 % [2]. Прогноз оценивается преимущественно на основе цитогенетического и молекулярно-биологического исследований. Два наиболее неблагоприятных фактора связаны с плохим прогнозом: 1) изменения р53 (делеция 17p и/или мутация гена *TP53*) и 2) комплексный кариотип (> 3 аномалий) [1].

До недавнего времени лечение ХЛЛ первой линии заключалось главным образом в применении цитостатических препаратов, что не всегда предотвращало развитие рецидивов заболевания [3]. Разработка новых препаратов, таких как ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) ибрутиниб и ингибитор В-клеточной лимфомы 2 (Vcl-2) венетоклак, привела к повышению эффективности терапии. Данные препараты высокоэффективны при ХЛЛ и вызывают длительные ремиссии, в т. ч. у пациентов с рецидивами после химиотерапии [4, 5]. Однако они дорогостоящие и требуют постоянного применения, что приводит к высокой экономической нагрузке. К тому же существуют пациенты с опухолями, резистентными к такому лечению. Только у 10–30 % пациентов, получавших венетоклак или ибрутиниб, достигалась полная ремиссия [6, 7]. Кроме того, примерно у 50 % пациентов, применяющих эти препараты, рецидивы развиваются в течение 3–4 лет. Такие пациенты имеют неблагоприятный прогноз [8, 9].

При ХЛЛ признается, что высоким лечебным потенциалом обладает трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [10]. Однако из-за преклонного возраста и множества сопутствующих заболеваний у большинства пациентов с ХЛЛ трансплантация часто становится невозможной.

CAR Т-клеточная терапия, предполагающая использование Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR) в настоящее время привлекает все большее внимание из-за ее многообещающих результатов. Т-клетки, несущие химерный антигенный рецептор (CAR Т-клетки), генерируются с помощью генной инженерии. На поверхности иммунокомпетентных Т-клеток пациента находится активирующий рецептор, состоящий из: 1) внецитоплазматического вариабельного фрагмента иммуноглобулина (scFv), направленного против мишени опухоли, 2) молекулы активации внутриклеточного рецептора Т-клеток (CD3 ζ) и 3) молекулы положительной костимуляции (обычно CD28 и/или 4-1BB) [11]. Преимущество CAR Т-клеток по сравнению с обычными аутологичными Т-клетками заключается в том, что они могут идентифицировать антигены независимо от главного комплекса гистосовместимости. При этом уничтожение опухолевой клетки происходит с помощью цитотоксических эффекторных механизмов.

Самые эффективные CAR Т-клетки, разработанные к настоящему времени, направлены против CD19: тисагенлеклейсел и аксикабтаген силолейсел. Препараты одобрены для применения в Соединенных Штатах и Европе в 2017–2018 гг. Тисагенлеклейсел рекомендуется для лечения пациентов в возрасте до 25 лет с рефрактерным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) при рецидивах

или резистентности к стандартной иммунохимиотерапии. Аксикабтаген силолейсел зарегистрирован только для терапии ДВКЛ [11, 12].

ХЛЛ был одним из первых заболеваний, при которых использовались CAR Т-клетки [13]. Однако опыт применения этого метода лечения в настоящее время наиболее широкий при ОЛЛ и ДВКЛ. Доклинические и клинические данные показывают, что CAR Т-клеточная терапия вполне может использоваться как способ лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ХЛЛ. Объяснением низкого уровня ответа на CAR Т-терапию считается глубокая иммунная модуляция при ХЛЛ [14]. Иммунные эффекторные клетки, которые необходимы для успешной иммунотерапии, такие как Т-лимфоциты CD4+ и CD8+, имеют фенотипические и функциональные дефекты. Однако данные о том, что в настоящее время есть пациенты с устойчивой ремиссией в течение более 8 лет после однократной инфузии CAR Т-клеток, подтверждают, что этот подход может быть высокоэффективным по крайней мере у некоторой части пациентов с рецидивами и резистентным ХЛЛ.

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ Т-КЛЕТОК ПРИ ХЛЛ

Изменения Т-клеток при ХЛЛ были описаны, начиная с наблюдения, в котором отмечалось, что у пациентов с данным заболеванием увеличивается количество Т-клеток CD4+ и CD8+ [15]. Далее было показано, что фенотип и функции Т-клеток заметно отличаются у пациентов с ХЛЛ по сравнению со здоровыми людьми. Так, продемонстрировано уменьшение количества наивных Т-клеток и увеличение подмножеств Т-клеток памяти [16]. Т-лимфоциты CD8+ имеют функциональное нарушение, характеризующееся неспособностью формировать иммунные синапсы с клетками-мишенями, сниженную цитотоксичность и способность к пролиферации [17]. Т-клетки также отличаются повышенной экспрессией нескольких ингибирующих рецепторов на клеточной поверхности, таких как PD-1, CD160, CD244 и TIGIT [17, 18]. Кроме того, у пациентов с ХЛЛ увеличено количество регуляторных Т-клеток, которые ослабляют противоопухолевые иммунные ответы [19].

На измененный фенотип и функцию Т-клеток CD4+ и CD8+ непосредственно влияют клетки ХЛЛ, т. к. показано, что изменения в экспрессии генов могут индуцироваться в здоровых Т-клетках путем совместного их культивирования с клетками ХЛЛ [20]. Также доказано, что клетки ХЛЛ индуцируют дифференцировку Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки [21].

Таким образом, хотя и было показано, что Т-клетки CD4+ и CD8+ способны распознавать опухолевые клетки ХЛЛ, функциональная модуляция клоном опухоли приводит к ингибированию опосредованных Т-клетками иммунных ответов и неадекватному контролю опухоли.

Эти изменения Т-клеток влияют на эффективность CAR Т-клеточной терапии и обуславливают необходимость дополнительных воздействий для повышения ответа.

ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ CAR T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХЛЛ

Со времени первого сообщения об эффективности CAR T-клеток при ХЛЛ в 2011 г. [13] были опубликованы результаты более 15 исследований применения CAR T-клеточной терапии в общей сложности более чем у 130 пациентов с ХЛЛ [13, 22–36]. В большинстве исследований использовались конструкции, распознающие CD19 на опухолевых клетках и содержащие домены костимуляции CD28 или 4-1BB. Пациенты, принимавшие участие в этих исследованиях, имели особенно плохой прогноз, большинство из них были с рецидивами после большого количества линий предшествующей терапии. Около половины пациентов уже получали ибрутиниб [27, 28, 31, 33–35], около 20 % — венетоклак [31, 33, 35], некоторые пациенты находились в стадии рецидива после аллотГСК [25, 29]. Кроме того, около 70 % больных имели изменения p53, а 60 % обследованных — комплексный кариотип. Анализ представленных данных показывает, что примерно 50–70 % пациентов с ХЛЛ имели ответ на CAR T-клеточную терапию, при этом полный ответ был получен у 20–30 % больных. Выживаемость без прогрессирования оценивается в 25 % через 18 мес. [27, 37]. В рандомизированном исследовании II фазы по оптимизации дозы [38, 39] было показано, что более высокая доза CAR T-клеток (5×10^8 vs 5×10^7) дает более высокие показатели общего и полного ответов.

По сравнению с данными об эффективности CAR T-клеточной терапии при ОЛЛ и ДВКЛ результаты при ХЛЛ оказываются ниже: частота полной ремиссии при ХЛЛ составляет 20–30 vs 70 % при ОЛЛ и 50 % при ДВКЛ [40, 41]. Однако, несмотря на то что число пациентов, у которых достигается полный ответ, невысокое, прогноз у этих больных благоприятный, с низкой вероятностью рецидивов. По этой причине в настоящее время главной задачей CAR T-клеточной терапии у пациентов с ХЛЛ является повышение частоты полных ответов [40, 42].

Поскольку предполагается, что более низкая эффективность CAR T-клеток при ХЛЛ может быть отчасти обусловлена функциональными нарушениями T-клеток пациентов при данном заболевании, то и надежды на повышение эффективности связывают с воздействием на T-клетки. В настоящее время для повышения эффективности используют предшествующую инфузии CAR T-клеток химиотерапию, сопровождающуюся лимфодеплецией — устранением собственных клеток, способных снижать активность CAR T-лимфоцитов. Дело в том, что собственная иммунная система организма, и прежде всего регуляторные T-клетки, подавляет функции T-хелперов, цитотоксических T-лимфоцитов и естественных киллеров. Так, в исследованиях [43, 44] было показано, что лимфодеплеция приводит к созданию более благоприятной среды для пролиферации инфузировавшихся лимфоцитов, вероятно, за счет сокращения популяции регуляторных T-клеток, которые могут снижать активность CAR T-лимфоцитов. Это, в свою очередь, может способствовать более надежному клиническому ответу. Наиболее эффективными с точки

зрения лимфодеплеции считаются схемы на основе флударабина и циклофосфида [42].

В ряде случаев CAR T-клеточную терапию комбинируют с ибрутинибом. Исследования *in vitro* [28, 45] продемонстрировали способность ибрутиниба стимулировать экспансию, поддержание уровня и цитотоксичности CAR T-клеток, а также стимулировать клеточные иммунные ответы (в частности, ибрутиниб способствует уменьшению маркеров истощения, модификации профилей секреции цитокинов, увеличению разнообразия T-клеток и др.). Комбинирование CAR T-клеток и ибрутиниба описано в исследованиях [28, 33, 34, 46], в которых сообщается о повышении эффективности при использовании такой комбинации. В работе M.V. Geyer и соавт. [46] частота объективных ответов у пациентов, которые получали ибрутиниб до сбора T-клеток, составляла 80 %, тогда как у всех пациентов она была только 45 %. Другое исследование [28] включало 3 пациентов, которые прекратили принимать ибрутиниб незадолго до лейкафереза, предшествующего CAR T-клеточной терапии. Ответ наблюдался у всех пациентов, включая полную ремиссию в 1 случае, несмотря на отсутствие лимфодеплеции. В 2 недавних исследованиях сообщается о результатах в двух сериях из 19 пациентов, получавших структурно разные CAR T-клетки в сочетании с ибрутинибом. Общий уровень ответа был более 80 %, а частота полного ответа с неопределяемой минимальной остаточной болезнью превысила 90 % [33, 34].

Таким образом, хотя и требуются более длительные наблюдения, представленные данные свидетельствуют о том, что добавление ибрутиниба до лейкафереза, а также его применение совместно с инфузией CAR T-клеток могут существенно улучшить эффективность CAR T-клеточной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ CAR T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХЛЛ

В исследованиях [47, 48] сообщается, что наивные T-клетки (TN) и центральные клетки памяти (TCM) превосходят по противоопухолевой активности эффекторные клетки памяти (TEM) и эффекторные T-клетки (TE). Они показывают большую способность к пролиферации и цитотоксичности. К сожалению, CAR T-клеточные продукты пациентов с ХЛЛ всегда демонстрируют низкое соотношение TN/TE и, таким образом, не могут быть достаточно эффективными. Интерлейкины-7/15 (IL-7/IL-15) могут индуцировать дифференцировку T-клеток в TN и TCM. Следовательно, можно использовать IL-7/IL-15 в качестве стимуляторов в процессе производства CAR T-клеток [48].

Кроме того, наблюдается некоторая кооперация при одновременном использовании TN и TCM, а определенное соотношение T-клеток CD4+/CD8+, например 1:1, приводит к лучшим результатам терапии [49]. К сожалению, соотношение T-клеток CD4+/CD8+ у пациентов с ХЛЛ, получавших предшествующую терапию, далеко от соотношения 1:1, а популяции

Т-клеток содержат в основном ТЕМ и ТЕ. Следовательно, для повышения эффективности CAR Т-клеточной терапии при ХЛЛ желательны перераспределение соотношения Т-клеток CD4+/CD8+ и выбор TN и TCM путем сортировки Т-клеток в соответствии с различным фенотипом.

Опубликованы данные исследований CAR Т-клеточной терапии, нацеленной на опухолевые мишени, отличные от CD19: CD23, ROR1, κ- и λ-цепи CD20, Fc-рецептор иммуноглобулина М (FcμR) и др. [41]. Показано, что некоторые из этих мишеней могут оказаться более перспективными для терапии ХЛЛ [41].

ДАнные О БЕЗОПАСНОСТИ CAR Т-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХЛЛ

Синдром цитокинового шторма (СЦШ), В-клеточная аплазия, нейротоксичность и инфекции являются частыми побочными эффектами CAR Т-клеточной терапии при ХЛЛ [50–52]. Частота СЦШ относительно высокая при ХЛЛ и составляет почти 83 %, наиболее часто СЦШ встречается у пациентов, которые ранее принимали ибрутиниб [31]. Однако комбинация ибрутиниба и CAR Т-клеток, по-видимому, связана с более низкой частотой возникновения СЦШ ≥ III степени тяжести [33, 34]. При цитокиновом шторме возможно поражение с нарушением функции разных органов и систем. Клинические симптомы при СЦШ могут быть различными: лихорадка, нарушение дыхательной функции, тахикардия, гипотензия, генерализованные отеки, нарушение сознания, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, эритематозная или зудящая сыпь. Тяжесть течения СЦШ варьирует и может достигать уровня полиорганной недостаточности с летальным исходом [26]. Для лечения применяются антагонист рецептора IL-6 тоцилизумаб и кортикостероиды [53].

Поскольку CD19 широко экспрессируется на В-клетках, анти-CD19 CAR Т-клетки могут уничтожать как клетки ХЛЛ, так и нормальные В-лимфоциты, вызывая аплазию В-клеток, которая характеризуется дефицитом В-клеток и иммуноглобулина (эффект «on target/off tumor») [24]. Возможным решением этой проблемы является заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного введения [54].

У некоторых пациентов с ХЛЛ отмечается неврологическая токсичность, механизм развития которой остается неясным. Нейротоксичность I–III и IV–V степени тяжести при ХЛЛ встречается у 29 и 4 % пациентов соответственно [52]. Как правило, ее симптомы включают делирий, афазию, судороги и т. д. Следует отметить, что большая часть неврологической токсичности обратима и может спонтанно разрешаться без какого-либо лечения. При тяжелой нейротоксичности рекомендуется использовать высокие дозы кортикостероидов. Кроме того, возможно применение анти-IL-6-антител (тоцилизумаб) при неврологической токсичности с одновременным СЦШ [55].

Инфекции также бывают тяжелыми побочными эффектами при CAR Т-клеточной терапии из-за гипогаммаглобулинемии и нейтропении. Частота возникновения инфекционных осложнений III сте-

пени тяжести и выше при ХЛЛ составляет 21–25 %. Бактерии — наиболее частая причина, но также встречаются вирусные и грибковые инфекции [50]. Факторами высокого риска инфекции являются число (> 4) предыдущих схем противоопухолевого лечения, высокая доза CAR Т-клеток и высокая степень тяжести СЦШ/нейротоксичности [50]. При возникновении инфекционных осложнений применяют антибиотики, противогрибковые и противовирусные средства.

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С CAR Т-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИЕЙ

Несмотря на то что терапия на основе CAR Т-клеток может быть очень эффективной, она имеет существенные недостатки. Во-первых, получение аутологичного продукта может быть затруднено из-за недостаточного количества Т-клеток, особенно у пациентов с большим объемом предшествующего противоопухолевого лечения. Во-вторых, достаточно длительное время производства CAR Т-клеток делает лечение невозможным у пациентов с агрессивными злокачественными опухолями. Кроме того, CAR Т-клеточная терапия связана с серьезными побочными эффектами. Одной из основных проблем также является высокая стоимость производства аутологичных Т-клеток индивидуально для каждого пациента. Общие затраты могли бы быть снижены за счет использования аллогенных Т-клеток. Однако подобная терапия может обусловить риск опасных для жизни осложнений, связанных с реакцией «трансплантат против хозяина».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CAR Т-клеточная терапия является перспективным и активно развивающимся направлением в онкологии и гематологии, особенно при злокачественных опухолях с неблагоприятным прогнозом. Опыт применения данной терапии при ХЛЛ в настоящее время отстает от такового при ОЛЛ или ДВКЛ, поскольку доклинические и клинические результаты демонстрируют более низкую эффективность CAR Т-терапии при ХЛЛ. Данный факт связывают с наличием у больных ХЛЛ иммунной модуляции, снижающей эффективность CAR Т-клеточной терапии. Однако последние научные разработки в этой области показали, что существуют подходы, позволяющие эффективно применять аутологичные CAR Т-клетки и у пациентов с ХЛЛ. Так, например, комбинация CAR Т-клеток с ибрутинибом, проведение предшествующей инфузии CAR Т-клеток лимфодеплеции, а также дополнительное использование IL-7/IL-15 в качестве стимуляторов в процессе производства CAR Т-клеток представляются многообещающими вариантами успешной терапии ХЛЛ.

Несмотря на то что многие проблемы до сих пор не решены, быстрое продвижение в понимании и развитии технологий клеточной иммунотерапии приведет к появлению новых терапевтических способов, которые, возможно, окажутся прорывными в лечении пациентов с ХЛЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.В. Грибкова.

Подготовка рукописи: И.В. Грибкова, А.А. Завьялов.

Предоставление материалов исследования: И.В. Грибкова.

Анализ и интерпретация данных: И.В. Грибкова.

Окончательное одобрение рукописи: А.А. Завьялов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2017;92(9):946–65. doi: 10.1002/ajh.24826.
- Fernandez-Martinez JL, de Andres-Galiana EJ, Sonis ST. Genomic data integration in chronic lymphocytic leukemia. *J Gene Med.* 2017;19(1–2):e2936. doi: 10.1002/jgm.2936.
- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):16096. doi: 10.1038/nrdp.2016.96.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1513257.
- Botthcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):980–8. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9348.
- Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica.* 2014;99(8):1350–5. doi: 10.3324/haematol.2014.104661.
- Mato AR, Nabhan C, Barr PM, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood.* 2016;128(18):2199–205. doi: 10.1182/blood-2016-05-716977.
- Anderson MA, Tam C, Lew TE, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood.* 2017;129(25):3362–70. doi: 10.1182/blood-2017-01-763003.
- Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: Stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014;124(26):3841–9. doi: 10.1182/blood-2014-07-586826.
- June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018;359(6382):1361–5. doi: 10.1126/science.aar6711.
- Грибкова И.В., Завьялов А.А. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR) В-клеточной неходжкинской лимфомы: возможности и проблемы. *Вопросы онкологии.* 2021. В печати.
[Gribkova IV, Zav'yalov AA. Chimeric antigen receptor T-cell therapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: opportunities and challenges. *Voprosy onkologii.* 2021. In print. (In Russ)]
- Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725–33. doi: 10.1056/NEJMoa1103849.
- Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood.* 2015;126(5):573–81. doi: 10.1182/blood-2015-03-567388.
- Pourghesari B, Bruton R, Parry H, et al. The number of cytomegalovirus-specific CD4+ T cells is markedly expanded in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and determines the total CD4+ T-cell repertoire. *Blood.* 2010;116(16):2968–74. doi: 10.1182/blood-2009-12-257147.
- Palma M, Gentilcore G, Heimersson K, et al. T cells in chronic lymphocytic leukemia display dysregulated expression of immune checkpoints and activation markers. *Haematologica.* 2017;102(3):562–72. doi: 10.3324/haematol.2016.151100.

- Riches JC, Davies JK, McClanahan F, et al. T cells from CLL patients exhibit features of T-cell exhaustion but retain capacity for cytokine production. *Blood.* 2013;121(9):1612–21. doi: 10.1182/blood-2012-09-457531.
- Ramsay AG, Clear AJ, Fatah R, Gribben JG. Multiple inhibitory ligands induce impaired T-cell immunologic synapse function in chronic lymphocytic leukemia that can be blocked with lenalidomide: Establishing a reversible immune evasion mechanism in human cancer. *Blood.* 2012;120(7):1412–21. doi: 10.1182/blood-2012-02-411678.
- D'Arena G, Laurenti L, Minervini MM, et al. Regulatory T-cell number is increased in chronic lymphocytic leukemia patients and correlates with progressive disease. *Leuk Res.* 2011;35(3):363–8. doi: 10.1016/j.leukres.2010.08.010.
- Gorgun G, Holderried TA, Zahrieh D, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells induce changes in gene expression of CD4 and CD8 T cells. *J Clin Invest.* 2005;115(7):1797–805. doi: 10.1172/JCI24176.
- Piper KP, Karanth M, McLarnon A, et al. Chronic lymphocytic leukaemia cells drive the global CD4+ T cell repertoire towards a regulatory phenotype and leads to the accumulation of CD4+ forkhead box P3+ T cells. *Clin Exp Immunol.* 2011;166(2):154–63. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04466.x.
- Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, 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.
- Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011;3(95):95ra73. doi: 10.1126/scitransmed.3002842.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood.* 2012;119(12):2709–20. doi: 10.1182/blood-2011-10-384388.
- Cruz CRY, Micklethwaite KP, Savoldo B, et al. Infusion of donor-derived CD19-redifferentiated virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study. *Blood.* 2013;122(17):2965–73. doi: 10.1182/blood-2013-06-506741.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, 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.
- Porter DL, Hwang W-T, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2015;7(303):303ra139. doi: 10.1126/scitransmed.aac5415.
- Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood.* 2016;127(9):1117–27. doi: 10.1182/blood-2015-11-679134.
- Brudno JN, Somerville RPT, 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.
- Ramos CA, Savoldo B, Torrano V, et al. Clinical responses with T lymphocytes targeting malignancy-associated κ light chains. *J Clin Invest.* 2016;126(7):2588–96. doi: 10.1172/JCI86000.
- Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol.* 2017;35(26):3010–20. doi: 10.1200/JCO.2017.72.8519.
- Geyer MB, Riviere I, Senechal B, et al. Autologous CD19-targeted CAR T cells in patients with residual CLL following initial purine analog-based therapy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2018;26(8):1896–905. doi: 10.1016/j.jymthe.2018.05.018.
- Gauthier J, Hirayama AV, Hay KA, et al. Comparison of efficacy and toxicity of CD19-specific chimeric antigen receptor T-cells alone or in combination with ibrutinib for relapsed and/or refractory CLL. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):299. doi: 10.1182/blood-2018-99-111061.
- Gill SI, Vides V, Frey NV, et al. Prospective clinical trial of anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia shows a high response rate. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):298. doi: 10.1182/blood-2018-99-115418.
- Siddiqi T, Soumerai JD, Wierda WG, et al. Rapid MRD-negative responses in patients with relapsed/refractory CLL treated with Liso-Cel, a CD19-directed CAR T-cell product: preliminary results from transcendent CLL 004, a phase 1/2 study including patients with high-risk disease previously treated with ibrutinib. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):300. doi: 10.1182/blood-2018-99-110462.
- Geyer MB, Riviere I, Senechal B, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight.* 2019;4(9):e122627. doi: 10.1172/jci.insight.122627.
- Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med.* 2018;24(5):563–71. doi: 10.1038/s41591-018-0010-1.
- Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed, refractory CLL. *Blood.* 2014;124(21):1982. doi: 10.1182/blood.V124.21.1982.1982.

39. Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_Suppl):3009. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3009.
40. Hofland T, Eldering E, Kater AP, Tonino SH. Engaging Cytotoxic T and NK Cells for Immunotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4315. doi: 10.3390/ijms20174315.
41. Zou Y, Xu W, Li J. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):130. doi: 10.1186/s13045-018-0676-3.
42. Bair SM, Porter DL. Accelerating chimeric antigen receptor therapy in chronic lymphocytic leukemia: The development and challenges of chimeric antigen receptor T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2019;94(Suppl 1):S10–S17. doi: 10.1002/ajh.25457.
43. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J Exp Med*. 2005;202(7):907–12. doi: 10.1084/jem.20050732.
44. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2346–57. doi: 10.1200/JCO.2005.00.240.
45. Yin Q, Sivina M, Robins H, et al. Ibrutinib therapy increases T cell repertoire diversity in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Immunol*. 2017;198(4):1740–7. doi: 10.4049/jimmunol.1601190.
46. Geyer MB, Park JH, Riviere I, et al. Implications of concurrent ibrutinib therapy on CAR T cell manufacturing and phenotype and on clinical outcomes following CD19-targeted CAR T cell administration in adults with relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2016;128(22):58. doi: 10.1182/blood.V128.22.58.58.
47. Golubovskaya V, Wu L. Different subsets of T cells, memory, effector functions, and CAR-T immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2016;8(3):36. doi: 10.3390/cancers8030036.
48. Hoffmann JM, Schubert ML, Wang L, et al. Differences in expansion potential of naive chimeric antigen receptor T cells from healthy donors and untreated chronic lymphocytic leukemia patients. *Front Immunol*. 2018;8:1956. doi: 10.3389/fimmu.2017.01956.
49. Sommermeyer D, Hudecek M, Kosasih PL, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo. *Leukemia*. 2016;30(2):492–500. doi: 10.1038/leu.2015.247.
50. Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):121–30. doi: 10.1182/blood-2017-07-793760.
51. Hay KA, Hanafi LA, 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.
52. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1404–19. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
53. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226.
54. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507–17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.
55. Neelapu SS, 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.
-