

10.24287/1726-1708-2021-20-2-143-147

ЦНС-рецидив В-лимфобластной лимфомы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: терапия донорскими CD19-специфичными CAR-T-лимфоцитами

О.О. Молостова, Л.Н. Шелихова, Д.Е. Першин, А.М. Попов, М.Э. Дубровина, М.А. Климентова, А.А. Масчан, М.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

На сегодняшний день нет единого мнения относительно оптимальной тактики лечения рецидивов В-лимфоидного острого лимфобластного лейкоза/лимфомы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), в особенности при наличии экстрамедуллярных очагов поражения. Существует определенный набор противоопухолевых препаратов, которые можно применять в случае рецидива после алло-ТГСК, однако проспективные рандомизированные исследования, которые напрямую бы сравнивали различные подходы к химиотерапии и иммунотерапии, практически отсутствуют. Ретроспективные исследования терапии рецидивов трудно сравнивать из-за неоднородности популяций пациентов и терапевтических подходов. В таких ситуациях на выбор терапии влияют характеристики опухолевой популяции, в частности ее иммунофенотип, доступные препараты, а также опыт медицинского учреждения и врачей. Представленный клинический случай демонстрирует процесс лечения пациента с В-лимфобластной лимфомой и возможность применения донорских CD-19-специфичных CAR-T-лимфоцитов в качестве терапии изолированного ЦНС-рецидива после алло-ТГСК. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, В-лимфобластная лимфома, CAR-T-лимфоциты

Молостова О.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 143–147. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-143-147

CNS relapse of B-lymphoblastic lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: therapy with donor CD19-specific CAR-T cells

O.O. Molostova, L.N. Shelikhova, D.E. Pershin, A.M. Popov, M.E. Dubrovina, M.A. Klimentova, A.A. Maschan, M.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Presently, there is no consensus on the best treatment for relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), particularly in patients with extramedullary lesions. There are certain anti-tumor drugs that can be used in case of relapse after allo-HSCT, however, prospective randomized studies directly comparing different chemotherapy and immunotherapy approaches are generally lacking. Retrospective studies exploring therapy for relapsed disease are difficult to compare due to the inhomogeneity of patient populations and the diversity of treatment approaches. In such situations, the treatment choice is influenced by the characteristics of the tumor population, particularly, its immunophenotype, available drugs, and the experience of a healthcare facility and physicians. This clinical case report describes the process of treating a patient with B-lymphoblastic lymphoma and shows the possibility of using donor CD19-specific CAR-T cells as a treatment for isolated CNS relapse after allo-HSCT. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, relapse, B-lymphoblastic lymphoma, CAR-T cells

Molostova O.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 143–147. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-143-147

Основной причиной смертности пациентов с В-клеточными лейкозами/лимфомами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является развитие рецидива основного заболевания [1]. Безрецидивная выживаемость зависит от характеристик самого заболевания,

его статуса перед ТГСК, а также составляющих ТГСК (выбор донора, кондиционирование, состав трансплантата) [2]. Лечебные опции для пациентов с рецидивами В-лимфобластных лейкозов/лимфом после ТГСК крайне лимитированы. К ним можно отнести инфузии донорских лимфоцитов, высокодо-

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.04.2021
Принята к печати 23.04.2021

Контактная информация:

Шелихова Лариса Николаевна, канд. мед. наук, заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №1 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lnik1976@mail.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 02.04.2021

Accepted 23.04.2021

Correspondence:

Larisa N. Shelikhova, cand. med. sci., Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No.1, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: lnik1976@mail.ru

зную химиотерапию, лучевую терапию, применение таргетных препаратов и моноклональных антител. Данные опции как в варианте монотерапии, так и в комбинациях показывают ограниченную эффективность. Примерно 20–30% пациентов с рецидивом В-клеточного лейкоза/лимфомы имеют поражение центральной нервной системы (ЦНС), что при условии уже проведенного краниального облучения и/или тотального облучения тела в составе кондиционирования перед ТГСК еще больше сужает возможности терапии. Даже в случае достижения ремиссии пациентам с рецидивами после трансплантации в качестве консолидации требуется проведение повторной аллогенной ТГСК от альтернативного донора. Однако результаты повторных трансплантаций также не гарантируют высокого уровня выживаемости, по данным ретроспективного исследования рабочей группы EBMT, 5-летняя выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом после повторной трансплантации составляет 31% [3].

На фоне неудовлетворительных результатов терапии рецидивов В-клеточных новообразований после ТГСК многообещающим выглядит применение CAR-T-лимфоцитов. CAR-T-лимфоциты представляют собой Т-лимфоциты, экспрессирующие на поверхности химерный антигенный рецептор (CAR), способный распознавать определенный антиген на поверхности клеток. Аутологичные CAR-T-лимфоциты, специфичные к антигену CD19, продемонстрировали высокую активность у пациентов с В-линейными злокачественными заболеваниями в клинических исследованиях [4, 5]. Однако данные о применении донорских CD19-специфичных CAR-T-лимфоцитов после аллогенной ТГСК ограничиваются описаниями клинических случаев и наблюдениями за малыми группами пациентов. Это обосновано в первую очередь ролью Т-клеток в развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и высокими рисками индуцировать ее развитие, что ограничивает применение метода у пациентов, уже имеющих проявления РТПХ [6, 7]. Также в аллогенной среде активация CAR-T-лимфоцитов может быть более выраженной, что может привести к тяжелому синдрому выброса цитокинов [8]. На настоящий момент не опубликованы результаты полноценных клинических исследований, посвященных этой теме. Кроме того, пациенты детского возраста с изолированным ЦНС-рецидивом после аллогенной ТГСК не рассматриваются в литературе отдельно, поэтому оценить их шансы на достижение и поддержание ремиссии при внутривенном введении CAR-T-лимфоцитов при условии отсутствия опухолевой мишени в периферической крови и костном мозге крайне затруднительно.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Мальчик, 15 лет, болен с апреля 2018 г., когда появились болезненность и увеличение левого яичка, снижение слуха. По данным ультразвукового исследования мошонки левое яичко увеличено в размерах до 3,8 × 2,2 см, признаки очагового образования. Выполнена орхфуникулэктомия слева, по данным гистологического исследования выявлена В-лимфобластная лимфома. По данным магнитно-резонансной томографии обнаружено множественное очаговое поражение головного мозга. В миелограмме опухолевых клеток не выявлено. Пациенту установлен диагноз: В-лимфобластная лимфома с поражением головного мозга, левого яичка. Начата терапия по протоколу NHL-BFM: EURO-LB 02, зафиксирована первая ремиссия. Пациенту выполнено краниальное облучение в суммарной очаговой дозе 18 Гр, начата поддерживающая терапия.

В июле 2019 г. зарегистрирован ранний комбинированный рецидив с поражением ЦНС (бластные клетки в ликворе), крыловидных мышц с двух сторон, левой височной мышцы, подчелюстных и шейных лимфатических узлов, костный мозг оставался интактным. Начата терапия по протоколу ALL-MB-REZ-2016: циторедуктивная фаза, блок FLAI, курс блинатумомаба с введением аутолимфоцитов. После курса блинатумомаба патологического накопления радиофармпрепарата по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в ранее пораженных областях не отмечалось, в ликворограмме бластные клетки не выявлялись, однако по данным исследования ликвора методом проточной цитометрии обнаружены единичные опухолевые клетки.

Принято решение о проведении аллогенной ТГСК от родственного 10/10 HLA-совместимого донора (сестры). По техническим причинам отсутствовала возможность включения тотального облучения тела в состав кондиционирования, выполнено краниальное облучение в суммарной очаговой дозе 18 Гр. Проведено кондиционирование в составе: треосульфат 42 г/м² + тиотепа 10 мг/кг + флударабин 150 мг/м² + велкейд 2,6 мг/м² + орения 10 мг/кг + актепра 8 мг/кг + ритуксимаб 100 мг/м². В декабре 2019 г. выполнена инфузия периферических стволовых клеток крови с процессингом трансплантата с TCRαβ/CD19-деплецией от полностью HLA-совместимого родственного донора (сестры). В качестве профилактики РТПХ использовался бортезомиб

1,3 мг/м² на +2-е, +5-е сутки и абатацепт 10 мг/кг на +7-е, +14-е, +28-е сутки. Было зафиксировано приживление лейкоцитарного ростка трансплантата на +10-е сутки, мегакариоцитарного ростка на +11-е сутки. Нейтропенический энтероколит, стоматит купировались на фоне приживления лейкоцитарного ростка трансплантата. Признаков РТПХ не отмечалось.

На +30-е сутки от ТГСК проведено обследование: миелограмма, ликворограмма, исследование костного мозга и ликвора методом проточной цитометрии, магнитно-резонансная томография головного мозга, установлена ремиссия основного заболевания. На +60-е сутки от ТГСК по данным миелограммы, ликворограммы, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 5-фтордезоксиглюкозой сохранялась ремиссия, однако по данным исследования ликвора методом проточной цитометрии обнаружены опухолевые клетки, экспрессия маркеров CD19 и CD22 выявлена в 100% опухолевой популяции.

Проведена клеточная терапия CD45RA-деплементированными лимфоцитами в дозе 50 тыс/кг внутривенно, также выполнено два интравентрикулярных введения (цитозар 30 мг, дексаметазон 2 мг). Однако после проведенной терапии в ликворе по-прежнему определялись опухолевые клетки, как морфологически, так и методом проточной цитометрии.

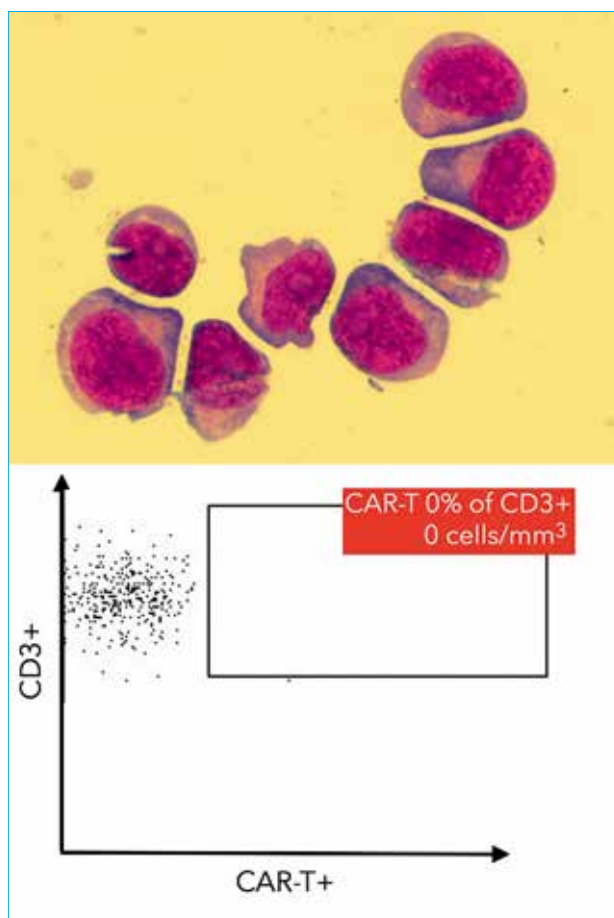
В связи с сохраняющейся персистенцией опухолевых клеток в ликворе и отсутствием иных эффективных методов лечения принято решение о проведении терапии аллогенными CD-19-специфичными CAR-T-лимфоцитами от донора периферических стволовых клеток крови (сестры). Произведен аферез донорских лейкоцитов с последующим изготовлением CAR-T-лимфоцитов в автоматизированном закрытом биореакторе CliniMACs Prodigy в течение 7 дней. Пациенту проведена лимфодеплетирующая химиотерапия – флударабин в суммарной дозе 90 мг/м².

В марте 2020 г. выполнено введение донорских CD-19-специфичных CAR-T-лимфоцитов в дозе 100 тыс/кг. За 1 ч до введения CAR-T-лимфоцитов была выполнена инфузия тоцилизумаба 8 мг/кг в качестве профилактики синдрома выброса цитокинов.

На +10-е сутки от терапии отмечены проявления синдрома выброса цитокинов I степени: стойкий фебрилитет, проявления CAR-T-ассоциированной нейротоксичности I степени в виде сонливости, головной боли, тошноты, рвоты, тремора верхних конечностей. Проводилась терапия тоцилизумабом 8 мг/кг, дексаметазоном 0,4 мг/кг, петлевыми диуретиками, маннитолом, на фоне лечения отмечалось купирование проявлений.

Рисунок 1
Цитологическое и иммунофенотипическое исследование ликвора на +7-е сутки от CAR-T-терапии

Figure 1
Cytological examination and immunophenotyping of CSF on Day +7 post CAR-T therapy



На +7-е сутки от терапии при цитологическом исследовании ликвора клеточный состав полностью представлен бластными клетками (100%). Персистенция CAR-T-лимфоцитов в ликворе отсутствует, в периферической крови – 0,86% (рисунок 1).

На +11-е сутки материал с высокой клеточностью, клеточный состав представлен бластными клетками (34%) и лимфоцитами (53%). Цитометрически выявляются опухолевые клетки. Персистенция CAR-T-лимфоцитов в ликворе 8% (рисунок 2).

На +14-е сутки цитологически и иммунофенотипически популяция опухолевых клеток не выявлена. Персистенция CAR-T-лимфоцитов в ликворе 55% (рисунок 3).

В дальнейшем проводилось обследование в контрольные точки +28 сут, +2 мес, +6 мес, +8 мес, + 1 год от проведения терапии. Персистенция CAR-T-лимфоцитов в ликворе прекратилась спустя 6 мес после лечения. На сроке +1 год от терапии у пациента сохраняется полная ремиссия и персистенция CAR-T-лимфоцитов в крови 0,297%.

Рисунок 2

Цитологическое и иммунофенотипическое исследование ликвора на +11-е сутки от CAR-T-терапии

Figure 2

Cytological examination and immunophenotyping of CSF on Day +11 post CAR-T therapy

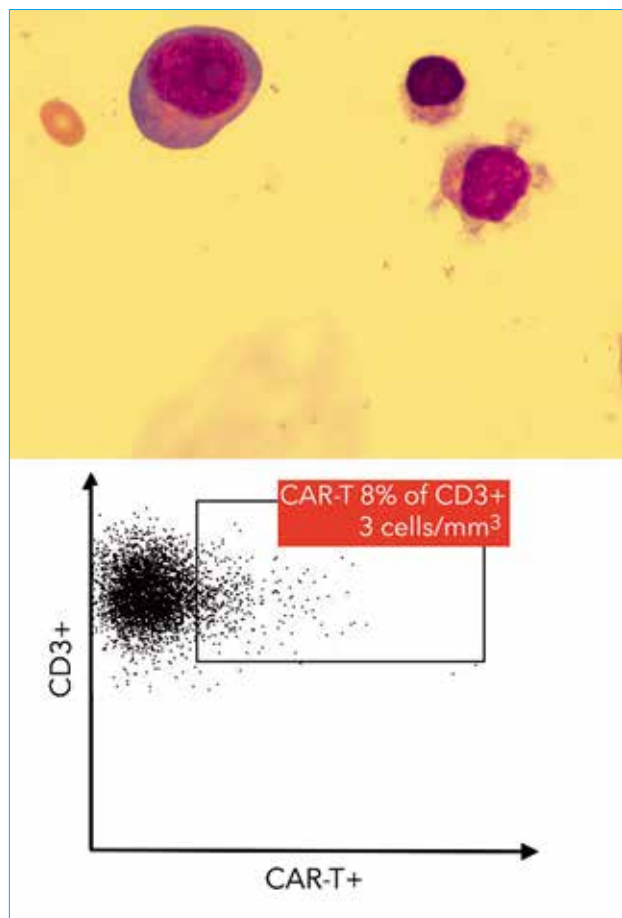
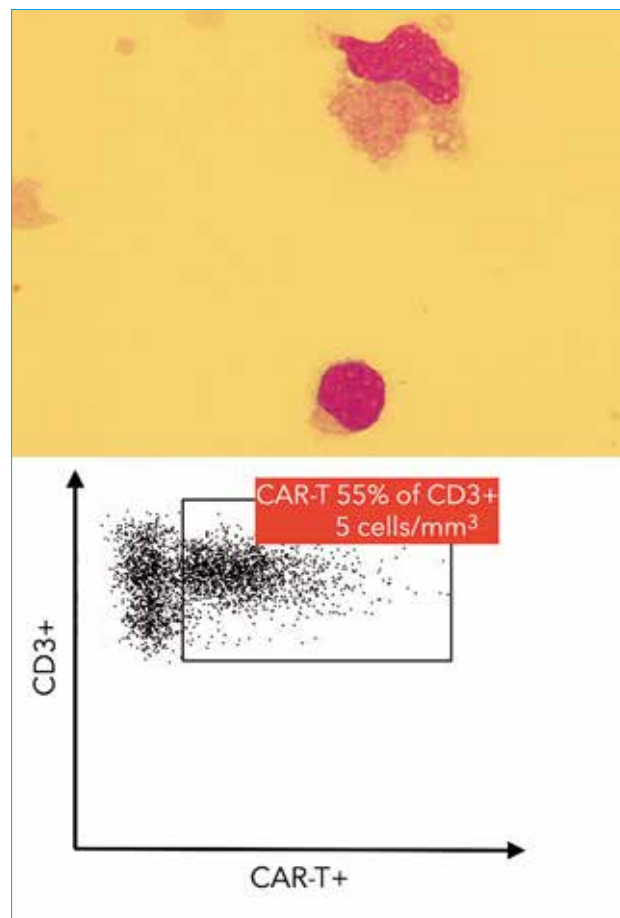


Рисунок 3

Цитологическое и иммунофенотипическое исследование ликвора на +14-е сутки от CAR-T-терапии

Figure 3

Cytological examination and immunophenotyping of CSF on Day +14 post CAR-T therapy



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленном клиническом случае после подтверждения изолированного ЦНС-рецидива после аллогенной ТГСК введение донорских CD45RA-деплементированных лимфоцитов в комбинации с интравентрикулярными введениями химиопрепаратов не принесло успеха, что подтверждает имеющиеся данные о низкой эффективности инфузий донорских лимфоцитов у пациентов с В-линейными злокачественными новообразованиями [9, 10]. Даже в случае успеха этого вида терапии пациенту потребовались бы дополнительные вмешательства для поддержания ремиссии, однако токсичность ранее полученного лечения в сочетании с ранними сроками после аллогенной ТГСК не позволили бы применить агрессивные методы терапии на данном этапе.

Пациент достиг полной ремиссии после однократного введения донорских CAR-T-лимфоцитов. Внутривенное введение CAR-T-лимфоцитов обеспечило их эффективное проникновение в церебро-

спинальную жидкость, значительную экспансию и длительную персистенцию, элиминацию опухолевых клеток и долгосрочное поддержание ремиссии. Способность CAR-T-лимфоцитов проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать высоких пиков концентрации в ликворе, несмотря на отсутствие опухолевого субстрата в костном мозге и В-клеточную аплазию после ТГСК, является основой для возможного применения CAR-T-лимфоцитов в лечении ЦНС-рецидивов В-клеточных новообразований, в том числе изолированных. Ранее эта особенность была описана учеными из Китая на примере 3 взрослых пациентов с ЦНС-рецидивом В-линейного острого лимфобластного лейкоза, получивших внутривенное введение аутологичных CAR-T-лимфоцитов после предшествующей интратекальной терапии. Все пациенты достигли ремиссии с обратимой токсичностью [11]. Однако у 1 пациента с опухолевой нагрузкой в костном мозге развились судороги на фоне терапии, что является тяжелой CAR-T-ассоциированной нейротоксичностью. Логично предположить, что донорские CAR-T-лим-

фоциты могут вызвать схожие по тяжести и, вероятно, даже более выраженные побочные эффекты, нежели аутологичные. По данным других авторов, терапия CAR-T-клетками донорского происхождения также может быть связана с высоким риском развития тяжелого синдрома выброса цитокинов и тяжелой нейротоксичности [12]. В описанном нами клиническом случае токсичность была умеренной и обратимой, однако в связи с высокими рисками токсичности данный метод имеет ограничения в широком применении. Зачастую осложнения развиваются стремительно, могут быть серьезными, вплоть до жизнеугрожающих, и требуют экстренных вмешательств. В учреждениях, где планируется применение CAR-T-клеток, необходимо обеспечить наличие палат интенсивной терапии и достаточного технического оснащения, которое позволит оперативно провести необходимые лабораторно-инструментальные исследования. Персонал должен быть обучен распознавать нежелательные явления и осуществлять их менеджмент, а тоцилизумаб должен быть доступен для немедленного применения.

В представленном случае пациент не имел проявлений РТПХ как до, так и после проведения терапии донорскими CAR-T-лимфоцитами. Вероятно, это связано с типом донора, предшествующим конди-

онированием и иммуносупрессией. Однако баланс между эффектом «трансплантат против опухоли» и РТПХ по-прежнему является основной проблемой применения любых донорских Т-клеток и требует дальнейшего изучения для того, чтобы их использование могло стать максимально безопасным и эффективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия донорскими CD19-специфичными CAR-T-лимфоцитами обеспечивает стойкую ремиссию в случае изолированного ЦНС-рецидива В-лимфобластной лимфомы. Данный вид лечения может быть потенциально безопасным и эффективным при рецидивах В-линейного острого лимфобластного лейкоза/лимфомы после аллогенной ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

- Merli P., Algeri M., Del Bufalo F., Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2019; 14 (2): 94–105. DOI: 10.1007/s11899-019-00502-2
- Giebel S., Boumendl A., Labopin M., Seesaghur A., Baron F., Ciceri F., et al. Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Hematol* 2019; 98 (10): 2389–98. DOI: 10.1007/s00277-019-03771-2
- Yaniv I., Krauss A.C., Beohou E., Dalisier A., Corbacioglu S., Zecca M., et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (8): 1629–42. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.002
- Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378 (5): 439–48.
- Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M., Cui Y.K., Delbrook C., Feldman S.A., et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385 (9967): 517–28.
- Smith M., Zakrzewski J., James S., Sad-elain M. Posttransplant chimeric antigen receptor therapy. *Blood* 2018; 131 (10): 1045–52. DOI: 10.1182/blood-2017-08-752121
- Chen Y., Cheng Y., Suo P., Yan C., Wang Y., Chen Y., et al. Donor-derived CD19-targeted T cell infusion induces minimal residual disease-negative remission in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukaemia with no response to donor lymphocyte infusions after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2017; 179 (4): 598–605. DOI: 10.1111/bjh.14923. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29076142.
- Yang Y., Jacoby E., Fry T.J. Challenges and opportunities of allogeneic donor-derived CAR T cells. *Curr Opin Hematol* 2015; 22 (6): 509–15. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000181
- Deol A., Lum L.G. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (7): 528–38. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.03.004
- Talleur A.C., Li Y., Akel S., Sharma A., Qudeimat A., Srinivasan A., et al. Haploidentical CD45RA-Negative Donor Lymphocyte Infusions Are Feasible, Safe and Associated with Clinical Benefit. *Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN; 2 Human Applications Lab, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN.* DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.12.435
- He X., Xiao X., Li Q., Jiang Y., Cao Y., Sun R., et al. Anti-CD19 CAR-T as a feasible and safe treatment against central nervous system leukemia after intrathecal chemotherapy in adults with relapsed or refractory B-ALL. *Leukemia* 2019; 33: 2102–4. DOI: 10.1038/s41375-019-0437-5
- Zhang C., Wang X.Q., Zhang R.L., Liu F., Wang Y., Yan Z.-L., et al. Donor-derived CD19 CAR-T cell therapy of relapse of CD19-positive B-ALL post allotransplant. *Leukemia* 2020. DOI: 10.1038/s41375-020-01056-6