

Současné použití CAR buněk v terapii lymfomů

Current use of CAR cells in lymphoma therapy

MUDr. Kamila Polgárová, Ph.D.; prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

V posledních letech došlo k významnému pokroku v porozumění a rozvoji terapie lymfomů. Imunoterapie se stala nedílnou součástí armamentaria hematologa. Genetická modifikace s indukcí exprese chimérického antigenního receptoru (chimeric antigen receptor, CAR) cíleného proti nádorovým antigenům představuje jeden z účinných způsobů rekrutace imunokompetentních buněk a aktivace protinádorové odpovědi. Úspěchy posledních let vedly k využití takto modifikovaných buněk v terapii pacientů s refrakterními/relabovanými agresivními i indolentními lymfomy a s mnohočetným myelomem. Otevírá se také diskuse o využití této léčebné strategie v časnějších terapeutických liniích. Stále však nejsou známy všechny faktory, které ovlivňují účinnost či specifickou toxicitu CAR T terapie. Dosavadní úspěch navíc potencuje další rozvoj technologie, který by umožnil zvýšení efektivity a snížení toxicity nebo její využití i u jiných diagnóz, jako jsou T buněčné malignity. Vznikají tak další generace CAR T lymfocytů, buňky s více než jedním antigenním receptorem nebo buňky s bezpečnostními vypínači.

Klíčová slova: chimérický antigenní receptor, CAR T lymfocyty, imunoterapie lymfomů, buněčná terapie, B-NHL
Polgárová K, Trněný M. Současné použití CAR buněk v terapii lymfomů. *Onkol Revue* 2022;9(5):408–416.

SUMMARY

Neoadjuvant chemotherapy is also included in the treatment of less advanced, operable tumors with unfavorable biological characteristics. However, its wider use opens up new questions regarding post-operative radiotherapy. The most debatable is the indication for radiotherapy in women who achieve pathological complete remission after neoadjuvant chemotherapy. On the one hand, they have a better prognosis, on the other hand, skipping radiotherapy can lead to a greater rate of locoregional recurrences. The indication for radiotherapy is therefore still based on preoperative classification and data from retrospective studies. Since radiotherapy can be burdened with late irreversible side effects, the effort is to better identify the patients who will benefit the most from it. Prospective studies are leading to this, the conclusions of which we still have to wait for.

Key words: chimeric antigen receptor, CAR T lymphocytes, immunotherapy for lymphoma, cell therapy, B-NHL
Polgarova K, Trneny M. Current use of CAR cells in lymphoma therapy. *Onkol Revue* 2022;9(5):408–416.

ÚVOD

Terapie hematoonkologických onemocnění byla po mnoho let postavena na využití chemoterapie a radioterapie. Přesto, že role imunitního systému v protinádorové surveillance byla dlouho známa, první skutečné využití imunoterapie přineslo až zavedení rituximabu, který znamenal revoluci

v terapii CD20+ malignit. Od té doby se v léčbě lymfomů, Hodgkinova lymfomu (Hodgkin's lymphoma, HL) i non-Hodgkinových lymfomů (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) uplatnila celá řada přípravků ovlivňujících imunitní odpověď. Vedle monoklonálních protilátek cílených proti nádorovým antigenům to byly především inhibitory kontrolních bodů,

bispecifické protilátky a buňky nesoucí chimérický antigenní receptor (chimeric antigen receptor, CAR).

PRINCIP

Buňky s chimérickým antigenním receptorem vznikají genetickou manipulací, při které je pomocí vektoru (virového nebo jiného) vnesena do buňky infor-

mace o struktuře CAR. Tento umělý konstrukt obsahuje jednořetězový fragment cílený proti vybranému nádorovému antigenu a kostimulační a stimulační doménu, které umožní aktivaci imunokompetentních buněk.¹ Absence kostimulační domény u konstruktů první generace nevedla k dostatečné stimulaci, naopak indukovala anergii, či v některých případech i apoptózu.² Konstrukty třetí a vyšších generací pak mohou obsahovat i další genetickou informaci umožňující produkci stimulačních cytokinů³, či různé bezpečnostní „vypínače“ k cílené inhibici aktivity CAR buněk v případě potřeby, kupř. při toxicitě⁴.

Nejčastějším zdrojem buněk pro tuto léčebnou strategii jsou autologní T lymfocyty. Po aferéze mononukleárních buněk pacienta jsou T lymfocyty *ex vivo* selektované, geneticky modifikované a po kultivaci a sérii vyšetření hodnotících účinnost transdukčního procesu či viabilitu buněk jsou navracené do těla pacienta. Infuzi modifikovaných CAR T lymfocytů předchází tzv. lymfodepleční chemoterapie, která limituje riziko kontraregulační tlumivé odpovědi umožňující tak CAR T lymfocytům adekvátně se v těle pacienta aktivovat a expandovat. Po vazbě CAR na cílový antigen pak dochází k aktivaci CAR T lymfocytů (bez nutnosti dalšího signálu, tuto roli plní již zmíněná kostimulační doména), následuje vznik tzv. cytolytické synapse s uvolněním granzemu a perforinu s indukci apoptózy nádorových buněk.¹ Tato reakce je zcela nezávislá na specificitě původního T buněčného receptoru modifikované buňky. Po destrukci nádorových buněk pak může dojít k uvolnění dalších antigenů s potenciálem stimulace imunitního systému, na které se podílí i změna cytokinového milieu včetně sekrece interferonu γ (IFN- γ). To dále potencuje intenzitu protinádorové odpovědi.⁵

Toxicita této léčebné strategie je rovněž odlišná od nežádoucích účinků konvenční chemoterapie. Specifickými nežádoucími účinky jsou syndrom z uvolnění cytokinů, kde se za klíčový mediátor považuje interleukin 6 (IL-6), a neurotoxicita asociovaná s imunokompetentními buňkami (immune cells associated neurotoxicity syndrome, ICANS), kde pravděpodobně hraje klíčovou roli IL-1.⁶ Dalšími častými nežádoucími účinky jsou cytopenie, které mají komplexnější etiopatogenezi, s významnou rolí předchozích léčebných modalit, lymfodeplece a i samotné terapie CAR T lymfocytů⁷, dále infekce včetně

oportunních. Ty nakonec představují i jednu z nejčastějších příčin morbidity a mortality mimo relaps onemocnění.⁸

CAR T BŮNKY V TERAPII DIFUZNÍHO VELKOBUNĚČNÉHO LYMFOMU

V terapii non-Hodgkinových lymfomů z B řady (B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL) jsou aktuálně k dispozici čtyři komerční a celá řada experimentálních přípravků. Komerčně dostupné, schválené Food and Drug Administration (FDA) a/nebo European Medicines Agency (EMA), jsou axicabtagen ciloleucel (axi-cel) pro relabovaný nebo refrakterní difuzní velkobuněčný B lymfom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) a primární mediastinální B lymfom (primární mediastinální B-cell lymphoma, PMBL), lisocabtagen maraleucel (liso-cel) pro relabovaný/refrakterní DLBCL, tisagenlecleucel (tiso-cel) pro relabovaný/refrakterní DLBCL a akutní B lymfoblastovou leukemii a brexucabtagen autoleucel (brexu-cel) pro relabovaný/refrakterní lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymphoma, MCL). V současné indikaci se uplatňují ve třetí nebo vyšších liniích terapie. Ve všech případech se jedná o přípravky druhé generace čili s obsahem kostimulační domény 4-1BB (liso-cel a tisa-cel) nebo CD28 (axi-cel a brexu-cel). Rozdíly v přípravcích a výsledky registračních studií jsou shrnuty v **tab. 1**. Ve srovnání s konvenční chemoterapií třetí linie relabovaného/refrakterního DLBCL, která vede k dlouhodobému přežití jenom u cca 20 % pacientů^{9,10}, byly výsledky studií hodnotících tyto přípravky skutečně impozantní. Celkové odpovědi bylo dosaženo u 52 až 82 % pacientů, 40–54 % pacientů dosáhlo kompletní remise. K dispozici jsou již i data z dlouhodobého sledování – relapsy jsou nejčastější v prvních 12 měsících po terapii a na křivkách přežití dochází k plateau, což indikuje, že část pacientů mohou tyto přípravky vyléčit.^{11–13} Rozdíly mezi výsledky jednotlivých přípravků lze vysvětlit jednak samotnými produkty (kupř. výběr kostimulační domény – CD28 – vede k rychlé prudké expanzi, 4-1BB k pozvolnější expanzi s delším trváním¹⁴, nebo definovaný poměr CD4 a CD8 T lymfocytů), ale i designem jednotlivých studií s rozdílným výběrem pacientské populace či přístupem k tzv. přemostující terapii. S ohledem na délku používání těchto přípravků v klinické praxi máme již dnes k dispozici i data z reálného světa.^{15–17} Ta potvrzují dokla-

dovanou účinnost jednotlivých komerčních přípravků i v situaci, kdy pacientská populace neodpovídá přísným kritériím vstupu do klinické studie. Vzhledem k podobným indikacím se diskutuje i o přednostech či nevýhodách jednotlivých komerčních přípravků. Situaci komplikuje fakt, že studie měly různý design a léčené populace se v nich značně lišily. Existují analýzy statisticky párující pacientské populace léčené přípravky axi-cel vs. tisa-cel vs. liso-cel podle vybraných faktorů a skórovacích systémů, nicméně jejich výsledky jsou kontradiktorní.^{18–20} Poslední rozsáhlou analýzu přinesla francouzská studie využívající data z reálné praxe z registru Descar-T, která skórovala 504 pacientů s DLBCL na základě 15 různých parametrů (pohlaví, věk, feritin, CRP, LDH, ECOG PS, počet předchozích linií terapie, klinické stadium atd.).¹⁹ Skórování mělo za úkol „vyrovnat“ vstupní charakteristiky obou skupin a umožnit srovnání pacientů léčených přípravky axi-cel a tisa-cel v poměru 1 : 1 (144 v každé skupině). V této analýze pacienti léčení axi-celem versus tisa-celem dosahovali vyššího procenta odpovědí (celková odpověď 73 % vs. 60 %) a měli delší přežití bez progresu (progression free survival, PFS) (53 % vs. 32 % v 6 měsících); to se nicméně nepromítlo do rozdílu v celkovém přežití. Axi-cel měl pak vyšší toxicitu, především ve smyslu tzv. syndromu neurotoxicity souvisejícím s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) (41 % vs. 21 %). Nutno však poznamenat, že i přes poměrně komplexní statistické zpracování jeden z významných faktorů ovlivňujících účinnost terapie CAR T lymfocyty – celková nádorová masa²¹ – do hodnocených parametrů zahrnut nebyl. Další recentní analýza z reálné praxe od italských autorů¹⁸ rozdíly mezi účinností těchto dvou přípravků nepozoruje, podobně tak i srovnání axi-celu s liso-celem.²⁰

Aktuálně jsou k dispozici i data o úspěšné terapii pacientů s postižením centrálního nervového systému (CNS) (primárním či sekundárním)^{22–24}, což bylo v studiích ZUMA-1 i JULIET vylučovací kritérium. Důvodem byly obavy z většího rizika neurotoxicity při aktivaci CAR T buněk přímo v CNS²⁵, ale také předpoklad specifického imunomodulačního mikroprostředí²⁶. I tyto výsledky pravděpodobně změní aktuální praxi výběru pacientů.

Za skutečně revoluční a potenciálně měnící praxi pak lze považovat použití CAR T lymfocytů v druhé terapeutické

linii pacientů s relabovaným/refrakterním DLBCL, ve které se podle aktuálních standardů používá záchranná chemoterapie postavená na platinovém režimu s následnou konsolidací autologní transplantací kmenových buněk (autologous stem cell transplantation, ASCT). Tato léčebná strategie umožní dlouhodobou kontrolu onemocnění u 40–50 % pacientů; část pacientů indikovaných k záchranné terapii nicméně konsolidační ASCT neabsolvuje pro onemocnění refrakterní na chemoterapii;

navíc část pacientů není kandidáty pro takto intenzivní léčbu v důsledku věku, komorbidit či jiných faktorů zvyšujících tzv. „křehkost“. Recentně byly publikovány tři studie hodnotící účinnost axi-celu, liso-celu a tisa-celu v druhé linii léčby.

V multicentrické studii fáze III ZUMA-7 bylo léčeno celkem 359 pacientů s primárně refrakterním DLBCL (74 %) nebo časným relapsem do 12 měsíců.²⁷ Po randomizaci bylo 180 pacientů léčeno axi-celem a 179 dostalo standardní terapii – chemoterapii s cílem následně

konsolidační ASCT. Medián věku byl 59 let, klinické stadium III–IV mělo 79 % pacientů. Reálně se k ASCT dostalo 64 pacientů (35,5 %). Důvodem jejího neprovedení byla ve většině případů refrakterita onemocnění na chemoterapii s nedosažením odpovědi po záchranné terapii. V rameni s axi-celem byla terapie podána 170 ze 180 zařazených pacientů; důvodem nepodání byla signifikantní progresse nebo jiné komplikace, selhání výroby axi-celu nebylo v této studii popsáno. Jako přemostující terapie byly

Tab. 1 Srovnání vybraných parametrů studií hodnotících účinnost axicabtagen ciloleucelu, lisocabtagen maraleucelu a tisagenlecleucelu v terapii relabovaného nebo refrakterního difuzního velkobuněčného B lymfomu

Studie	JULIET	TRANSCEND	ZUMA-1
Přípravek	Tisagenlecleucel	Lisocabtagen maraleucel	Axicabtagen ciloleucel
Generace	2	2	2
Kostimulační doména	4-1BB	4-1BB	CD28
Cílová populace	DLBCL, trFL, B-ALL	DLBCL, trFL, FL G3a	DLBCL, trFL, PMBL
Počet pacientů	115	269	101
Medián věku	56 let	63 let	58 let
Pacienti ≥ 65 let	23 %	42 %	24 %
Ženy	29 %	35 %	33 %
Předchozí linie terapie	3 (1–6)	3 (2–4)	3
Předchozí ASCT	49 %	33 %	21 %
KS III–IV	76 %	NA	85 %
IPI > 2	61 %	NA	46 %
DH/TH/HG B-NHL	27 %	13 %	7 %
Přemostující terapie	94 %	59 %	Nepovolena
ORR	61 %	73 %	74 %
CR	39 %	53 %	54 %
PFS	2,9 m (medián nedosažen pro pacienty v CR)	6,8 m	5,9 m
OS	11,1 m (medián nedosažen pro pacienty v CR)	27,3 m	25,8 m
CRS	58 %*	42 % [†]	93 % [†]
CRS G ≥ 3	23 %*	2 % [†]	13 % [†]
Neurotoxická	21 %	30 %	64 %
Neurotoxická G ≥ 3	12 %	10 %	28 %

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk, autologous stem cell transplantation; B-ALL – akutní B lymfoblastová leukémie, B-cell acute lymphoblastic leukemia; CR – kompletní remise, complete remission; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů, cytokine release syndrome; DH – se dvěma zásahy, double hit; DLBCL – difuzní velkobuněčný B lymfom, diffuse large B-cell lymphoma; FL – folikulární lymfom, follicular lymphoma; G – stupeň, grade; HG B-NHL – high-grade non-Hodgkinův lymfom z řady B, high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma; IPI – Mezinárodní prognostický index, International Prognostic Index; KS – klinické stadium; m – měsíce; NA – nelze aplikovat, not applicable; ORR – celková odpověď, overall response rate; OS – celkové přežití, overall survival; PFS – přežití bez progresse, progression free survival; PMBL – primární mediastinální B lymfom, primary mediastinal B-cell lymphoma; TH – se třemi zásahy, triple hit; trFL – transformovaný folikulární lymfom, transformed follicular lymphoma

* podle Penna⁷⁰

[†] podle Leeho⁷¹

Zdroj: upraveno podle citací 11, 13, 70 a 71

u pacientů s axi-celem povoleny pouze kortikosteroidy, které byly použity u 36 % pacientů. Odpovědi – parciální remise (partial remission, PR) nebo kompletní remise (complete remission, CR) – bylo dosaženo u 80 % pacientů v rameni s axi-celem vs. 50 % v rameni standardní terapie. Medián PFS byl v rameni s axi-celem 14,7 měsíce vs. ve standardním rameni 3,7 měsíce. Celkové přežití (overall survival, OS) po 2 letech bylo 61 % vs. 52 % pro pacienty léčené axi-celem vs. standardně.

Podobných slibných výsledků bylo dosaženo ve studii TRANSFORM – tyto zatím byly publikovány jenom ve formě interim analýzy²⁸; již nyní je ale jasné, že i léčba liso-celem ve své účinnosti předčila výsledky dosud používaného léčebného přístupu s konsolidací ASCT.

Efektivitu tisa-celu ve druhé linii terapie DLBCL ve srovnání se standardní druholiniovou terapií pak hodnotila studie BELINDA.²⁹ Do studie bylo zařazeno 322 pacientů – 162 do ramene s tisa-celem, přičemž 155 jich reálně bylo i infundováno. V rameni se standardní terapií absolvovalo ASCT 32,5 % pacientů; neabsolvování ASCT bylo opět nejčastěji způsobeno chemorefrakterností onemocnění s nedosažením odpovědi po záchranné terapii. Část pacientů (53,8 %) v standardním rameni byla léčena minimálně dvěma chemoterapeutickými režimy; podobně 12 % pacientů léčených v rameni s tisa-celem. Přemostující terapie v rameni s tisa-celem byla méně účinná než terapie v rameni standardního postupu – 26 % pacientů do léčby tisa-celem vstupovalo s progredující nemocí a pouze 28 % mělo po přemostující terapii nějakou odpověď (oproti 36 % v rameni standardní péče před ASCT).

Není zcela zřejmé, proč dvě z těchto tří studií přinesly pozitivní výsledky a třetí nikoli. Přímé srovnání přípravků však v kontextu odlišného designu studií či jiných charakteristik souboru není možné.

Recentně byly také publikovány výsledky jednoramenné studie fáze II ZUMA-12, ve které bylo axi-celem léčeno 40 pacientů s vysoce rizikovým DLBCL – definováno jako nedosažení negativity vyšetření PET/CT (positron emission tomography / computed tomography) po dvou cyklech prvoliniové terapie.³⁰ Odpovědi bylo dosaženo u 89 % pacientů, s CR u 78 % pacientů.

I přes tyto povzbudivé výsledky je zde pořád populace pacientů, která nedosáhne adekvátní odpovědi na léčbu CAR T lymfocyty nebo po ní zrelabuje.

V tuto chvíli se diskutuje o několika faktorech rizikových pro selhání terapie: nádorová masa (nad 80 ml)²¹, aktivita cMYC a mikroprostředí nádoru³¹, komorbidity³²; kalendářní věk naopak signifikantní roli nehraje – i starší pacienti (≥ 65 let) z této terapie profitují^{16,33}. Diskutabilní zůstává vliv počtu předchozích linií, kdy dostupná data poukazují na trend horší odpovědi u pacientů více předléčených.³⁴ Rovněž se diskutuje o vlivu konkrétních cytotoxických agens, kupř. bendamustinu, který má známý protražovaný lymfodepleční účinek.³⁵ I přes veškerou snahu definovat všechny prognostické vlivy se zatím nepodařilo identifikovat konkrétní skupinu pacientů, která by byla z tohoto typu terapie jednoznačně diskvalifikována.

CAR T BUNĚKY V TERAPII LYMFOMU Z PLÁŠŤOVÝCH BUNĚK

Pro pacienty s MCL je aktuálně komerčně k dispozici jeden přípravek CAR T lymfocytů – brexucaptagen autoleucel (brexu-cel). Brexu-cel má CAR identický s axi-celem, ale liší se v produkčním postupu, ve kterém je extendovaná deplece CD19+ buněk.³⁶ Jeho schválení je postaveno na výsledcích studie ZUMA-2³⁶, která zahrnovala 74 pacientů, z nichž 68 pacientů bylo i skutečně infundováno. Medián věku byl 65 let, mezinárodní prognostický index pro lymfom z plášťových buněk (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI) se středním a vysokým rizikem mělo 56 % pacientů, mutace *TP53* (tumor protein p53) byla detekována u 17 % pacientů. Medián předchozích linií terapie byl tři (1–5), ASCT absolvovalo 43 % pacientů, 54 % dostalo v předchozí terapii bendamustin. Všichni pacienti byli předléčeni inhibitory Brutonovy kinázy. Jako přemostující terapie, kterou dostalo 37 % pacientů, byly povoleny pouze kortikosteroidy nebo inhibitory Brutonovy kinázy. Celkové odpovědi bylo dosaženo u 85 % zařazených pacientů, CR dosáhlo 59 % pacientů (67 % ze skutečně infundovaných). Medián PFS a OS byl 25,8 měsíce a 46,6 měsíce.³⁷ K dispozici již jsou i recentně publikovaná data z reálného světa z 11 evropských center.³⁸ Do této analýzy bylo zařazeno 39 pacientů po aferéze s cílem produkce brexu-celu; 33 pacientů bylo infundovaných (85 %), zbylým šesti pacientům brexu-cel podán nebyl pro fulminantní progresi, infekci nebo dosažení CR po přemostující terapii. K selhání produkce došlo u tří pacientů, z nichž dva potřebovali druhou aferézu a jeden pacient i třetí

aferézu. Medián věku byl 67 let, 55 % pacientů mělo MIPI s vysokým rizikem, 12 % mělo mutaci *TP53*; medián předchozích linií terapie byl 2 (1–8), 34 % pacientů absolvovalo ASCT, 15 % bylo po alogenní transplantaci. Cytokinová bouře se rozvinula u 91 % pacientů, většinou nízkého stupně (1–2), neurotoxicitu mělo 64 % pacientů (n = 21), neurotoxicitu stupně 3 a více 36 % (n = 12). Dalšími frekventními komplikacemi byly protražované (trvajících více jak 4 týdny po infuzi) cytopenie – trombocytopenii stupně 3 a více mělo 50 % pacientů. Pět pacientů zemřelo v souvislosti s komplikacemi spojenými s terapií, především infekčními, čtyři z nich měli projevy neurotoxicity 3. a 4. stupně. Kompletní remise bylo dosaženo u 79 % infundovaných pacientů, PR u 12 %, PFS a OS po 12 měsících byly 51 % a 61 %. Účinností byla tedy podobná jako v registrační studii, nicméně toxicita terapie byla v reálné praxi vyšší. Lze to vysvětlit více rizikovou populací, terapií pacientů, kteří byli ze studie ZUMA-2 vyloučeni, po předchozí alogenní transplantaci i delší dobou přípravy produktu (29 dní vs. 13 dní). V kontextu terapeutických možností této populace pacientů s relabovaným/refrakterním MCL tak brexu-cel představuje účinnou záchrannou léčbu nabízející dlouhodobou kontrolu onemocnění. Zdali jeho toxicita povede ke striktnější selekci pacientů nebo jiným preventivním či časně terapeutickým opatřením, ukáží až další zkušenosti.

CAR T BUNĚKY V TERAPII INDOLENTNÍCH NON-HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ Z B LYMFOCYTŮ

Prvotní úspěchy terapie CAR T lymfocytů u agresivních lymfomů inspirovaly jejich klinické zkoušení i u lymfomů indolentních, především folikulárního lymfomu (FL). Pro tuto heterogenní skupinu onemocnění jsou aktuálně dostupné i nechemoterapeutické léčebné možnosti, jako inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) různých generací či lenalidomid.³⁹ Přesto se však indolentní B-NHL považují za nevyléčitelná onemocnění, a i když je díky konvenční imunochemoterapii obvykle dosaženo dlouholetého přežití, významná část pacientů se prezentuje refrakterní či opakovaně relabující nemocí. I když po první linii terapie je medián PFS kolem 6,5 roku, po druhé a třetí linii se tento čas zkracuje na cca 18 a 10 měsíců.⁴⁰ Významně horší prognózu pak mají pacienti s relapsem v průběhu prvních

24 měsíců po iniciační terapii (progression of disease within 24 months, POD24), u kterých je 5leté OS 50 %, ve srovnání s 90 % 5letého OS v celé populaci pacientů s folikulárním lymfomem.⁴¹ V minulosti již byly publikovány menší kohorty pacientů s indolentními lymfomy úspěšně léčenými CAR T lymfocyty.⁴² Tato data spolu s povzbudivými výsledky v terapii agresivních lymfomů pak vedla k iniciaci několika studií zaměřených na tuto populaci pacientů. K dispozici jsou aktuálně data hodnotící účinnost tří již komerčně dostupných přípravků CAR T lymfocytů: axi-cel, liso-cel a tisa-cel; výsledky terapie axi-celem a tisa-celem jsou shrnuty v **tab. 2**. Liso-cel byl zatím testován pouze u folikulárního lymfomu grade 3a. Účinnost i toxicitu axi-celu u pacientů s relabovaným nebo refrakterním folikulárním lymfomem a lymfomem z marginální zóny (marginal zone lymphoma, MZL) hodnotila jednoramenná multicentrická studie ZUMA-5.⁴³ Studie zahrnovala 153 pacientů, odpovědi byly v primární analýze k dispozici u 104 pacientů (84 s FL a 20 s MZL); celkové četnosti odpovědí (overall response rate [ORR] = kompletní remise [complete remission, CR] + částečná remise [partial remission, PR]) bylo dosaženo u 92 % pacientů (94 % pro FL a 85 % pro MZL), CR byla dosažena u 74 % pacientů (79 % pro FL a 55 % pro MZL). Odhadované parametry PFS a OS po 18 měsících byly 64,8 % a 87,4 %. Třináct pacientů (11 s FL), kteří po dosažení odpovědi zrelabovali, dostali i druhou infuzi axi-celu, přičemž všech 13 opět odpovědělo, 10 dosáhlo CR; při mediánu sledování 11,4 měsíce šest pacientů (44 %) CR udrželo. Syndrom z uvolnění cytokinů byl pozorován u 82 % pacientů (78 % pro FL a 100 % pro MZL), většinou stupně 1–2. Neurotoxicita byla pozorována u 59 % pacientů (56 % pro FL a 71 % pro MZL), přičemž 19 % pacientů mělo neurotoxicitu stupně 3 a více. Dalšími častými nežádoucími účinky byly, podobně jako i v předchozích studiích u DLBCL, infekce a cytopenie. Třináct procent pacientů v průběhu studie zemřelo (12 % pro FL a 17 % pro MZL), pouze jedno úmrtí bylo vyhodnoceno jako související s axi-celem.

Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii ELARA, která hodnotila účinnost tisa-celu. Opět se jednalo o multicentrickou studii fáze II, která zahrnovala 119 pacientů s folikulárním lymfomem grade 1–3a, hodnocení účinnosti bylo k dispozici u 92 pacientů.⁴⁴ Odpovědi bylo dosaženo u 86 % pacientů, CR dosáhlo 73 % pacientů; u pacientů s POD24 bylo pozorováno nižší procento

dosažené odpovědi: CR dosaženo u 59 % versus 88 % pro pacienty bez POD24. Mediánu OS ani PFS nebylo dosaženo při mediánu sledování 16,6 měsíce. Přežití bez progresu pro celou populaci bylo ve 12 měsících 67 %; pacienti, kteří dosáhli CR, měli ve 12 měsících PFS 85,5 %. Syndrom z uvolnění cytokinů byl pozorován u necelé poloviny pacientů, ve všech případech maximálně 2. stupně; jakékoli neurotoxické projevy mělo 37 % pacientů, stupeň 3 a více 3 % pacientů, nicméně pouze u 4 % byly neurotoxické projevy hodnoceny jako asociované s imunokompetentní-

mi buňkami (ICANS) (1 % stupně ≥ 3). Podobně jako ve studii ZUMA-5 dalšími frekventními nežádoucími účinky byly cytopenie (68,9 % stupně ≥ 3) a infekce (18,6 % jakéhokoli stupně). Ve studii zemřelo sedm pacientů, ani jedna smrt nebyla dána do souvislosti s tisa-celem. Zajímavé je, že v této studii bylo 18 % pacientů infundováno a sledováno v ambulantním režimu. Na základě těchto výsledků byly tisa-cel i axi-cel schváleny FDA i EMA pro použití v terapii relabovaného/refrakterního folikulárního lymfomu a jsou v této indikaci k dispozici i v České republice.

Tab. 2 Srovnání vybraných parametrů axicabtagen ciloleucel a tisagenlecleucel ve studiích ZUMA-5 a ELARA u pacientů s folikulárním lymfomem

Studie	ZUMA-5	ELARA
Přípravek	Axicabtagen ciloleucel	Tisagenlecleucel
Počet pacientů	153	119
Počet pacientů zařazených do analýzy účinnosti	104	94
Medián věku	61 let (53–68)	57 let (49–64)
Pacient > 65 let	34 %	25 %
Ženy	43 %	34 %
KS III–IV	86 %	86 %
FLIPI – vysoké riziko	44 %	60 %
Vysoká nádorová nálož (podle GELF)	50 %	64 %
Medián předchozích linií terapie	3 (2–4)	4 (2–13)
Předchází ASCT	24 %	36 %
POD24	55 %	63 %
Přemostující terapie	4 %	45 %
ORR	92 %	86 %
CR	74 %	73 %
OS	87,4 % OS po 18 m	97 % OS po 12 m
PFS	64,8 % PFS po 18 m	67 % PFS po 12 m
CRS	82 %	49 %
CRS G ≥ 3	7 %	0 %
Neurotoxicita	59 %	37 %
Neurotoxicita G ≥ 3	19 %	3 %
Cytopenie G ≥ 3 > 30 dní po aplikaci	34 %	69 %

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk, autologous stem cell transplantation; CR – kompletní remise, complete remission; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů, cytokine release syndrome; FLIPI – Mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfom, Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G – stupeň, grade; GELF – Studijní skupina Folikulárního lymfomu, Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; KS – klinické stadium; m – měsíce; ORR – celková odpověď, overall response rate; OS – celkové přežití, overall survival; PFS – přežití bez progresu, progression free survival; POD24 – progresu do 24 měsíců od ukončení terapie, progression of disease within 24 months

Zdroj: upraveno podle citací 43 a 44

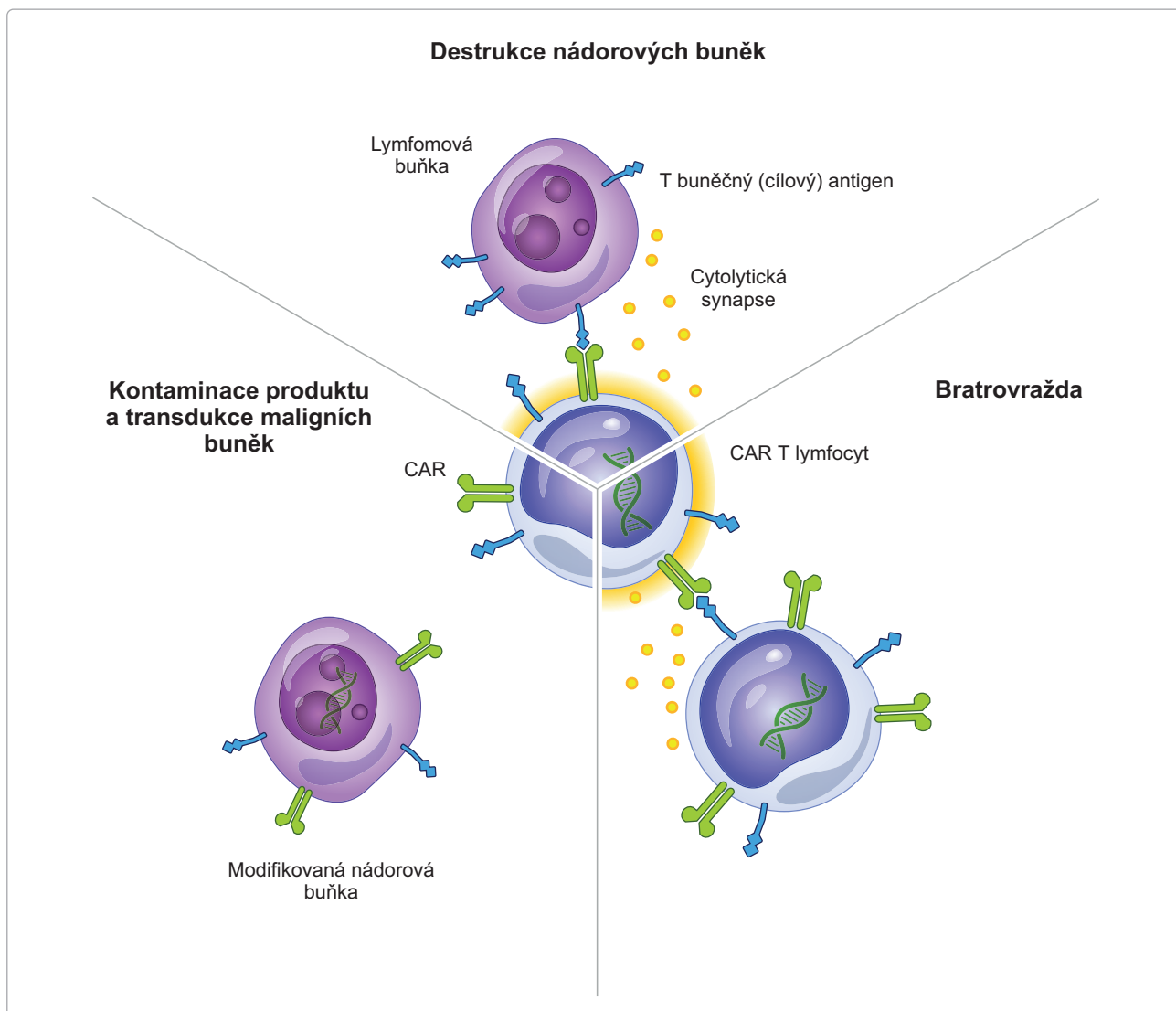


Schéma 1 Znárodnění očekávaného (nahore) a nežádoucích jevů při výrobě CAR T lymfocytů cílených proti T lymfocytárním antigenům. Cílem produkce je vytvoření CAR T lymfocytu s účinnou vazbou na nádorový antigen, vytvoření cytolytické synapse s indukci apoptózy nádorové buňky; s ohledem na přítomnost T buněčných antigenů i na nádorových buňkách může při produkci dojít ke kontaminaci finálního výrobku maligními, v procesu výroby modifikovanými buňkami; antigeny přítomné na povrchu T buněčných malignit mohou být exprimovány i na povrchu normálních T lymfocytů. Při výrobě a kultivaci CAR T lymfocytů pak může dojít k destrukci normálních i transdukovaných T lymfocytů, tzv. bratrovraždě.

CAR – chimérický antigenní receptor, chimeric antigen receptor

Zdroj: upraveno podle citace 49

Aktuálně je také aktivní studie fáze I/II ZUMA-8, hodnotící účinnost brexu-celu u pacientů s relabovanou/refrakterní chronickou lymfocytární leukémií po dvou liniích terapie včetně inhibitorů Brutonovy kinázy.⁴⁵

CAR T BUNĚKY V TERAPII NON-HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ Z T LYMFOCYTŮ

V kontextu povzbudivých dat u pacientů s B-NHL sílí v posledních letech snaha o využití této technologie i v léčbě non-Hodgkinových lymfomů z T lymfocytů (T-cell non-Hodgkin's lymphoma, T-NHL). Tato skupina onemocnění má nepříznivou prognózu – je známo, že kolem 40 % pacientů je primárně refrak-

terních a dalších 15 % zrelabuje v průběhu prvních 12 měsíců po terapii.⁴⁶ Medián přežití pacientů s relabovaným/refrakterním onemocněním je pouhých několik měsíců⁴⁷ bez významného rozdílu v jednotlivých léčebných modalitách vyjma transplantace⁴⁸. Na rozdíl od léčby B-NHL je však využití CAR buněk u T-NHL spojeno s celou řadou výzev (schéma 1). První komplikací je výběr vhodného cílového antigenu. Většina potenciálních antigenů je exprimována nejenom na buňkách lymfomových, ale i na normálních T lymfocytech; cílení na tyto povrchové molekuly pak může vést k tzv. bratrovraždě čili vzájemné destrukci CAR T lymfocytů v průběhu expanze. Zajímavostí je, že některé pan-T

antigeny, kupř. CD5, vedou k bratrovraždě pouze limitovaně, což je výsledkem snížení povrchové exprese CD5 na T lymfocytech.⁴⁹ Klinické využití cílení na tento antigen je ve stadiu zkoumání (NCT03081910), aktuálně jsou dostupná pouze limitovaná data u pacientů s relabovanou/refrakterní T buněčnou akutní lymfoblastickou leukémií (T-ALL) (n = 5) a relabovaným/refrakterním T-NHL (n = 4) s dosažením CR u 33 % pacientů.⁵⁰ Další možností je snížení exprese povrchových antigenů T lymfocytů pomocí genetické či posttranslační modifikace.^{51,52} Aktuálně je aktivních několik studií využívajících podobný přístup, z nichž některé (NCT04689659) prokázaly významnou účinnost s ORR až 90 % v terapii relabo-

vaných/refrakterních malignit z T lymfocytů.⁵³ V úvahu také přichází použití nádorového antigenu, který se na zdravých T lymfocytech nenachází. Příkladem je CD30, který je potenciálně možné využít i v terapii Hodgkinova lymfomu.⁵⁴ Dostupná data pro terapii T-NHL pomocí CAR T lymfocytů cílených proti CD30 jsou však zatím limitovaná.^{54,55} Dalším zajímavým přístupem, který umožňuje redukovat riziko bratrovraždy, je využití konstantní domény 1 a 2 B řetězce T buněčného receptoru (T cell receptor beta constant 1 a 2 [TRBC1 a TRBC2]).⁵⁶ Normální T buněčná populace je tvořená směsí subpopulací TRBC1 a TRBC2; T-NHL jakožto klonální onemocnění pak exprimují pouze jeden typ TRBC.⁵⁶ Dalším z rizik produkce CAR T lymfocytů namířeným proti T-NHL je kontaminace produktu maligními transdukovanými buňkami, pokud se k selekci T lymfocytů vybere antigen exprimovaný i na buňkách nádorových (u produkce komerčních CAR T lymfocytů v terapii B-NHL je tímto selekčním antigenem CD3). Toto riziko lze obejít využitím alogenních T lymfocytů⁵⁷ nebo použitím NK (natural killer) buněk⁵⁸. Nezanedbatelnou toxicitu nakonec představuje i riziko syndromu podobnému HIV/AIDS (HIV/AIDS-like syndrome) při dlouhodobé depleci (CD4+) T lymfocytů.⁵⁹ Z tohoto pohledu jsou pak selektivní antigeny jako TRBC nebo CD30 vhodnějšími kandidáty k cílení CAR buněk proti T-NHL. Aktuálně je aktivní celá řada studií hodnotících účinnost CAR T lymfocytů u pacientů s relabovaným/refrakterním T-NHL, většinou fáze I nebo I–II.⁶⁰ V kontextu nepříznivé prognózy této populace by potenciální úspěch léčebné strategie založené na CAR buněčné imunoterapii byl skutečně revoluční.

BUDOUCNOST

Od zahájení prvního testování druhogeneračních CAR T lymfocytů uplynulo již takřka 10 let a podobně jako v jiných oblastech medicíny, i zde jsme svědky významného pokroku. Vzhledem k dosavadním úspěchům lze očekávat snahu o zařazení terapie CAR T lymfocytů do časnějších fází léčby pacientů s B-NHL. Již výsledky studií ZUMA-7 a TRANSFORM otrásají dosud zavedenými postupy.

Ve snaze urychlit produkci CAR T lymfocytů, která v klinické praxi může trvat

i několik týdnů, se dále objevují nové technologie výroby. Ve fázi zkoušení jsou aktuálně produkty molekulárně identické s komerčními, jejichž produkce se však při změněných kultivačních podmínkách zkracuje na několik dní (NCT03960840).⁶¹ Vyjma lentivirů se pak ke genetické modifikaci a indukci exprese CAR či jiným úpravám využívají i transpozony nebo cílená mutagenese.⁶⁰ Na rozdíl od lentivirálních vektorů, u kterých ani několik let sledování nepotvrdilo původní obavy z mutagenese, je u těchto přístupů riziko vyšší, a to včetně rizika chromotripse.⁶² Navíc, při použití některých typů modifikace byl hlášen vznik CAR T derivovaných lymfomů.⁶³

V kontextu strategií rezistence nádorových buněk, kde se mimo jiné uplatňuje i ztráta cílového antigenu, se dnes vyvíjejí nové generace přípravků cílených na více než jednu povrchovou molekulu – tzv. duální CAR T lymfocytů.⁶⁴ Ty obsahují dva jednořetězcové fragmenty monoklonálních protilátek, a to buď v jedné CAR molekule, nebo v rámci dvou CAR molekul. Různé chimérické antigenní receptory pak mohou být exprimovány současně v jedné buňce anebo lze použít i směs CAR T lymfocytů s různými CAR konstrukty. Tento přístup má tedy za cíl zvýšit účinnost CAR T lymfocytů a snížit riziko antigenního úniku nádorových buněk. Nejčastěji využívanými antigeny u B-NHL jsou CD19 a CD22.⁶⁴ Antigenní receptory v duálních CAR T lymfocytech lze ale využít i ke zlepšení specifity imunokompetentních buněk, kdy k aktivaci lymfocytů dojde pouze při vazbě obou receptorů nebo vazba na některý receptor přímo inhibuje vznik cytotolytické synapse.⁶⁵

Další modifikací regulující aktivitu CAR buněk jsou bezpečnostní „vypínače“. K tomuto typu regulace lze využít indukci povrchových antigenů, které pak slouží jako cíl pro monoklonální protilátky; tzv. sebevražedné geny, spouštějící apoptózu CAR T buněk, nebo adaptéry, které řídí interakce CAR T lymfocytů s cílovou buňkou.⁶⁶ Již dnes jsou aktivní studie s využitím těchto přípravků (NCT 04572308, NCT04916860).

Jako zdroj buněk pro genetickou modifikaci lze také využít buňky alogenní od zdravých dárců. Tyto obcházejí riziko selhání produkce a umožňují i vytvoření rychle dostupného „univerzálního“ pro-

duktu. Zároveň se v situaci cílení terapie proti T-NHL limituje riziko kontaminace produktu maligními buňkami.⁶⁷ Využití alogenních T lymfocytů však naráží na přítomnost funkčních T buněčných receptorů na jejich povrchu, a riziko reakce štěpu proti hostiteli. Je proto potřeba expresi přirozených T buněčných receptorů inhibovat, nejčastěji opět genetickou manipulací.⁶⁷

Kromě T lymfocytů lze indukovat expresi CAR i na NK buňkách. Tyto imunitní efekторы využívají podobnou cytotoxickou strategii (sekrece granzymu a perforinu) jako T lymfocyty. Na rozdíl od T lymfocytů, které jsou aktivovány prostřednictvím repertoáru T buněčných receptorů, NK buňky využívají aktivační a inhibiční signály mediované receptory jako NKG2D, Ly 49, KIR (killer-Ig-like receptor) nebo CD94-NKG2 heterodimery.⁶⁸ Právě absence T buněčných receptorů významně redukuje riziko reakce štěpu proti hostiteli při použití alogenních CAR NK buněk. Strategie alogenního produktu by pak mohla urychlit produkci, která by navíc nebyla zatížena rizikem neefektivního sběru u významně předléčených pacientů nebo rizikem sběru a transdukcí maligních buněk. Komerční přípravky využívající autologní či alogenní CAR NK buňky prozatím nejsou k dispozici, nicméně již byly publikovány studie potvrzující jejich účinnost v terapii CD19+ malignit.⁶⁹ Zajímavostí je, že terapie CAR NK buňkami je zatížena významně menším rizikem neurotoxicity ve srovnání s terapií CAR T lymfocytů.⁵⁸

ZÁVĚR

Využití imunitního systému v terapii hematologických i solidních malignit přineslo revoluci v léčebném přístupu k těmto onemocněním. S rozvojem molekulární biologie a biotechnologií je progres v této oblasti v posledních letech skokový a lze očekávat další turbulentní vývoj. Využití CAR buněk sice nese i riziko specifických komplikací, nicméně také zde se objevují nové metody umožňující lepší regulaci imunitní protinádorové odpovědi. Dalšími výzvami jsou identifikace rizikových faktorů ze selhání terapie, identifikace mechanismů rezistence k této léčbě a zvýšení její účinnosti a hledání možností využití imunitního systému i u dalších onemocnění, jako je non-Hodgkinův lymfom z T lymfocytů.

LITERATURA

- Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov* 2013;3:388–398.
- Duell J, Lurati S, Dittrich M, et al. First generation chimeric antigen receptor display functional defects in key signal pathways upon antigen stimulation. *Blood* 2010;116:2088–2088.
- Bell M, Gottschalk S. Engineered cytokine signaling to improve CAR T cell effector function. *Front Immunol* 2021;12:684642.
- Foster MC, Savoldo B, Lau W, et al. Utility of a safety switch to abrogate CD19.CAR T-cell-associated neurotoxicity. *Blood* 2021;137:3306–3309.
- Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, et al. Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells. *Int J Mol Sci* 2019;20:1283.
- Siegler EL, Kenderian SS. Neurotoxicity and cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy: Insights into mechanisms and novel therapies. *Front Immunol* 2020;11:1973.
- Schaefer A, et al. Cytopenias after chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) infusion; patterns and outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:S171.
- Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 2018;131:121–130.
- Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:51–57.
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800–1808.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, 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;20:31–42.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al.; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45–56.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839–852.
- Weinkove R, George P, Dasyam N, McLellan AD. Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations. *Clin Transl Immunol* 2019;8:e1049–e1049.
- Riedell PA, Walling C, Nastoupil LJ, et al. A multicenter retrospective analysis of clinical outcomes, toxicities, and patterns of use in institutions utilizing commercial axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas. *Blood* 2019;134:1599.
- Jagowski S, Hu ZH, Zhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Real world experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Blood* 2019;134:766.
- Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, et al. Axicabtagene ciloleucel in the real world: Outcomes and predictors of response, resistance and toxicity. *Blood* 2018;132:92–92.
- Chiappella A, et al. Real-life CAR-T cell treatment in large B-cell lymphomas indicates that axi-cel and tisa-cel have similar outcomes, but long-term cytopenia is an emerging problem. *Blood* 2021;138:3867.
- Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A propensity score-matched comparison of axi-cel and tisa-cel for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in real-life: A Lysa Study from the Descar-T Registry. *Blood* 2021;138:92.
- Maloney DG, Kuruvilla J, Liu FF, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2021;14:140.
- Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;4:5607–5615.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Pivotal safety and efficacy results from transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphomas. *Blood* 2019;134:241.
- Wu X, Zhanh XY, Xun RD, et al. Efficacy and safety of axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel administration in lymphoma patients with secondary CNS involvement: a systematic review. *Front Immunol* 2021;12:693200.
- Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Blood* 2022;139:2306–2315.
- Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020;11:577027.
- Sampson J H, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer* 2020;20:12–25.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al.; All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:640–654.
- Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, et al. Lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, versus standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) large B-Cell lymphoma (LBCL): Results from the randomized phase 3 transform study. *Blood* 2021;138:91.
- Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;386:629–639.
- Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med* 2022;28:735–742.
- Jaeger U, Bishop MR, Salles G, et al. Myc expression and tumor-infiltrating T cells are associated with response in patients (Pts) with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL) treated with tisagenlecleucel in the Juliet Trial. *Blood* 2020;136:48–49.
- Kittai AS, Huang Y, Gordon M, et al. Comorbidities predict inferior survival in patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy for diffuse large B cell lymphoma: A multicenter analysis. *Transplant Cell Ther* 2021;27:46–52.
- Sano D, Nastoupil LJ, Fowler NH, et al. Safety of axicabtagene ciloleucel CD19 CAR T-cell therapy in elderly patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132:96–96.
- Khurana A, Hathcock M, Habermann TM, et al. Lines of therapy before autologous stem cell transplant and CAR-T affect outcomes in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2021;96:E386–E389.
- Korell F, Laier S, Sauer S, et al. Current challenges in providing good leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with relapsed/refractory NHL or ALL. *Cells* 2020;9:1225.
- 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;382:1331–1342.
- Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *J Clin Oncol* 2022; JCO2102370.
- Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 2022;6:3606–3610.
- Shah H, Stephens D, Seymour J, Maddocks K. Incorporating novel

- targeted and immunotherapeutic agents in the treatment of B-cell lymphomas. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2021;310–327.
40. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J* 2020;10:74.
 41. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, et al. Early relapse in first-line follicular lymphoma: A review of the clinical implications and available mitigation and management strategies. *Oncol Ther* 2021;9:329–346.
 42. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, et al. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood* 2019;134:636–640.
 43. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91–103.
 44. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: The phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325–332.
 45. Flinn I, Marris M, Wierda WG, et al. ZUMA-8: A phase 1/2 multicenter study evaluating KTE-X19 in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* 2019;37:TPS7566–TPS7566.
 46. Schuster SJ, Svoboda J, Nasta S, et al. Sustained remissions following chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed or refractory CD19+ lymphomas. *Blood* 2015;126:183–183.
 47. Bellei M, Foss FM, Shustov AR, et al.; International T-cell Project Network. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first-line therapy: a report from the prospective, International T-Cell Project. *Haematologica* 2018;103:1191–1197.
 48. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010;18:843–851.
 49. Mamonkin M, Rouce RH, Tashiro H, Brenner MK. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood* 2015;126:983–992.
 50. Hill LC, et al. Safety and anti-tumor activity of CD5 CAR T-cells in patients with relapsed/refractory T-cell malignancies. *Blood* 2016;127:134:199.
 51. Georgiadis C, Rasaiyaah J, Gkazi SA, et al. Base-edited CAR T cells for combinational therapy against T cell malignancies. *Leukemia* 2021;35:3466–3481.
 52. Pan J, Tan Y, Wang G, et al. Donor-derived CD7 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia: First-in-Human, phase I trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3340–3351.
 53. Wang X, Li S, Gao L, et al. Abstract CT052: Clinical safety and efficacy study of TruUCAR™ GC027: The first-in-human, universal CAR-T therapy for adult relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r T-ALL). *Cancer Res* 2020;80:CT052–CT052.
 54. Ramos CA, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes. *J Clin Invest* 2017;127:3462–3471.
 55. Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, et al. Autologous T Cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory hodgkin lymphoma: An open-label phase I trial. *Clin Cancer Res* 2017;23:1156–1166.
 56. Maciocia PM, Wawrzyniecka PA, Philip B, et al. Targeting the T cell receptor β -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med* 2017;23:1416–1423.
 57. Huang Y, et al. HLA-matched allogeneic anti-CD19 CAR-T therapy in treating a relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia patient with high tumor burden. *ImmunoMedicine* 2022;e1032.
 58. Zhang L, Meng Y, Feng X, Han Z. CAR-NK cells for cancer immunotherapy: from bench to bedside. *Biomark Res* 2022;10:12.
 59. Alcantara M, Tesio M, June CH, Houot R. CAR T-cells for T-cell malignancies: challenges in distinguishing between therapeutic, normal, and neoplastic T-cells. *Leukemia* 18;32:2307–2315.
 60. Polgárová K, Otáhal P, Šálek C, Pytlík R. Chimeric antigen receptor based cellular therapy for treatment of T-cell malignancies. *Front Oncol* 2022;12:876758.
 61. Flinn IW, Jaeger U, Shah NN, et al. A first-in-human study of YTB323, a novel, autologous CD19-directed CAR-T cell therapy manufactured using the novel T-charge TM platform, for the treatment of patients (Pts) with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2021;138:740.
 62. Leibowitz ML, Papathanasiou S, Doerfler PA, et al. Chromothripsis as an on-target consequence of CRISPR–Cas9 genome editing. *Nat Genet* 2021;53:895–905.
 63. Bishop DC, Clancy LE, Simms R, et al. Development of CAR T-cell lymphoma in 2 of 10 patients effectively treated with piggyBac-modified CD19 CAR T cells. *Blood* 2021;38:1504–1509.
 64. Zhao J, Song Y, Liu D. Clinical trials of dual-target CAR T cells, donor-derived CAR T cells, and universal CAR T cells for acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol* 2019;12:17.
 65. Nguyen A, Johannung G, Shi Y. Emerging novel combined CAR-T cell therapies. *Cancers (Basel)* 2022;14:1403.
 66. Brandt LJB, Barnkob MB, Michaels YS, et al. Emerging approaches for regulation and control of CAR T cells: a mini review. *Front Immunol* 2020;11:326.
 67. Lin H, Cheng J, Mu W, et al. Advances in universal CAR-T cell therapy. *Front Immunol* 2021;12:744823.
 68. Terme M, Ullrich E, Delahaye NF, et al. Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nat Immunol* 2008;9:486–494.
 69. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med* 2020;382:545–553.
 70. Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* 2018;11:35.
 71. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188–195.