



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.02

文章编号: 2095-1264(2024)01-0009-07

## CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的进展\*

廖丹颖, 梅 恒\*

(华中科技大学同济医学院附属协和医院, 血液病研究所, 湖北 武汉, 430022)

**摘要:** CD19 CAR-T 细胞治疗复发/难治性 B 细胞淋巴瘤取得了前所未有的应答率和持久的缓解。CAR-T 细胞治疗在国内外迅速获批用于治疗二线上复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤, 随后其套细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤的适应证也相继获批。CAR-T 细胞治疗改变了 B 细胞淋巴瘤治疗的格局。随着 CAR-T 细胞在真实世界的广泛应用和早期治疗病例随访时间的延长, 有部分患者可通过 CAR-T 细胞治疗获得临床治愈, 这进一步肯定了 CAR-T 细胞在治疗高危淋巴瘤中的作用和地位。然而, CAR-T 细胞治疗也还存在着许多问题, 如患者的选择和治疗的时机、与现有治疗方式的优劣对比; 同时也面临着很多的挑战, 如通过桥接治疗以及联合治疗进一步提高安全性和有效性, 进一步确认对霍奇金淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤等疾病的治疗作用等。本文将概述 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的相关进展, 并浅要讨论 CAR-T 细胞治疗的相关问题及解决方法。

**关键词:** 淋巴瘤; CAR-T; 细胞治疗

**中图分类号:** R733 **文献标识码:** A

## Advances in CAR-T cell therapy for lymphoma\*

LIAO Danying, MEI Heng\*

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical School, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, Hubei, China)

**Abstract:** CD19 CAR-T cell therapy for relapsed and refractory (R/R) B-cell lymphoma has achieved an unprecedented response rate and durable remission. Then CAR-T cell therapy has been rapidly approved at home and abroad for the treatment of more than the second lines of R/R large B-cell lymphoma. Subsequently, its indication of mantle cell lymphoma and follicular lymphoma has been approved. CAR-T cell therapy has changed the treatment paradigm of B-cell lymphoma. With its wide application in the real world and the long follow-up time, some patients can be clinically cured by CAR-T cell therapy, which further confirms the leading role of CAR-T cell therapy in high-risk lymphoma. Yet, CAR-T cell therapy still has many problems, such as patient selection and treatment timing, advantages and disadvantages in comparison with existing treatments. At the same time, it also faces many challenges, such as further improving the safety and effectiveness with bridging therapy and combination therapy, and CAR-T cell has not yet shown a positive effect on Hodgkin's lymphoma and T-cell lymphoma. In this review, we summarized the current progress in CAR-T cell therapy for lymphoma, and briefly discussed the related problems and their solutions.

**Keywords:** Lymphoma; CAR-T; Cellular therapy

据世界卫生组织统计, 淋巴瘤发病率年增长率为 5%~7%, 年死亡人数超过 20 万。目前, 淋巴瘤在

中国的发病率约为 6.68/10 万, 每年新发病例约 10 万, 严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。淋巴瘤是一类异质性的疾

\*基金项目: 国家自然科学基金项目(青年项目 82000141)。

作者简介: 廖丹颖, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: CAR-T 细胞治疗。

\*通信作者: 梅恒, 男, 博士生导师, 教授, 主任医师, 研究方向: CAR-T 细胞治疗、血栓与止血。

病,包括霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),而 NHL 又分为侵袭性(如弥漫大 B 细胞淋巴瘤)和惰性(滤泡性、边缘区淋巴瘤)两大类。对于侵袭性淋巴瘤,40%~50%的患者可经免疫化疗达到临床治愈,而另一部分患者为复发/难治性(relapsed or refractory, R/R)淋巴瘤,难以获得预期治疗效果。对于复发/难治性淋巴瘤,传统的治疗方式是挽救治疗+自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)。但在临床实践中,仅约 25% 的患者符合 auto-HSCT 条件,仅约 10% 的患者能获得长期缓解,而不适合做 auto-HSCT 治疗或移植后复发的患者预后和生存情况极差<sup>[2]</sup>。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法的出现开启了大 B 细胞淋巴瘤(large B-cell lymphoma, LBCL)治疗的新时代。随着临床试验的开展和商品化 CAR-T 细胞治疗产品[axi-cabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel), lisocabtagene maraleucel (liso-cel)]的面世, CAR-T 细胞治疗 LBCL 已显示出显著成效,成为二线及以上复发/难治性侵袭性淋巴瘤的标准治疗(standard of care, SOC)方式。随后 brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) 获批治疗 R/R 套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL), axi-cel 也获批治疗滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)。对于 HL 和 T 细胞淋巴瘤,也有研究者在初步探索采用 CAR-T 细胞治疗。截至 2023 年 9 月,在临床试验注册中心(<https://clinicaltrials.gov/>)注册的 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的相关临床试验有 690 项。本综述将讨论 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的最新进展,包括患者选择、CAR-T 细胞治疗的适应证、桥接治疗和联合治疗等,以及未来研究的方向,以期帮助临床医生做出更好的治疗决策,让淋巴瘤患者获得更大的临床益处。

## 1 大 B 细胞淋巴瘤

2019 年 ZUMA-1 研究结果显示,111 例接受 axi-cel 进行三线及以上治疗的复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤(R/R LBCL)患者中,总体反应率(overall response rate, ORR)为 82%,完全缓解(complete remission, CR)率为 54%<sup>[3]</sup>。CAR-T 细胞在淋巴瘤治疗中显示出巨大潜力,促进了细胞治疗技术的快速推广。5 年随访结果显示,ZUMA-1 研究中 31% 的患者获得持续缓解,预计 5 年总体生存(overall sur-

vival, OS)率为 42%<sup>[4]</sup>,这表明 CAR-T 细胞治疗可以使部分 R/R LBCL 患者实现临床治愈。这也引发了研究者的进一步思考:哪些患者适合做 CAR-T 细胞治疗? 什么时候最适合做 CAR-T 细胞治疗? 如何进一步提高 CAR-T 细胞治疗的疗效和安全性?

ZUMA-7 研究<sup>[5]</sup>和 TRANSFORM 研究<sup>[6]</sup>都表明, CAR-T 细胞治疗原发难治或 12 个月内复发的 R/R LBCL 的疗效优于包括 auto-HSCT 在内的标准治疗方式。ALYCANTE(axi-cel)<sup>[7]</sup>和 PILOT<sup>[8]</sup>(liso-cel) 研究显示,作为不适合 auto-HSCT 治疗的患者的二线治疗, CAR-T 细胞治疗可获得高反应率和良好的安全性。但对于包括晚期复发在内的化疗敏感人群,挽救化疗+AUTO-HSCT 的地位仍然不容撼动。随着越来越多的研究肯定了 CAR-T 细胞治疗 R/R LBCL 的疗效,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐 CAR-T 细胞用于二线治疗,但 CAR-T 细胞在一线治疗中的作用仍有待证实。ZUMA-12 是一项探索高危 LBCL 患者在两个周期免疫化疗的不完全一线治疗后接受 axi-cel 作为一线治疗的单臂研究,即评估 CAR-T 细胞作为 0.5 线治疗高危 LBCL 患者的有效性和安全性<sup>[9]</sup>。在纳入首次疗效分析的 37 例患者中,CR 率为 78%,至首次 CR 的中位时间为 30 天,ORR 为 89%。关键亚组的 CR 率和 ORR 与总体患者人群基本一致:4 例双打击或三打击淋巴瘤且国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分 $\geq 3$  的患者均达到 CR,13 例 $\geq 65$  岁的患者均达到 PR 或以上的缓解,中位随访 15.9 个月时,中位缓解持续时间(duration of remission, DOR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和无事件生存期(event-free survival, EFS)尚未观察到,12 个月 DOR、PFS、EFS 估计率分别为 81%、75%、73%,12 个月预估 OS 率为 91%。ZUMA-12 研究结果表明,axi-cel 作为高危 LBCL 患者一线治疗的一部分,显示出较好的有效性和安全性,但还需要进一步探索,以明确 axi-cel 作为一线治疗与标准免疫化疗相比的获益。

CAR-T 细胞从采集到回输通常需要 3~4 周的时间,而大 B 细胞淋巴瘤因其侵袭性特性,容易在短时间内快速进展,单采后的桥接治疗旨在控制疾病进展、降低肿瘤负荷、减少 CAR-T 细胞治疗副作用,以及提高治疗疗效。美国淋巴瘤 CAR-T 联盟报道的真实世界桥接治疗比例为 53%,常用的桥接治疗

方案包括激素、化疗、免疫治疗、放疗以及联合治疗等<sup>[10]</sup>。一项来自英国的研究回顾性分析了 375 名接受 axi-cel 或 tisa-cel 治疗的患者,接受放疗和含抗 CD79b 的抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) (CD79b-ADC, polatuzumab, pola) 化疗方案的患者的反应率更高,而对桥接治疗无应答是 CAR-T 细胞治疗预后不良的危险因素<sup>[11]</sup>。因此,对于化疗不敏感的患者,需要更谨慎地选择桥接方案,尽量选择新药、靶向药、毒副作用较小的药物,对于局限性/孤立性病灶,放疗可获得较高的局部控制率,且不增加系统性毒性<sup>[12]</sup>。

尽管大多数复发/难治性淋巴瘤患者肿瘤负荷高,对化疗敏感性差,但仍然有一部分患者在挽救治疗或桥接治疗后达到完全缓解,对于这样的患者是否需要回输 CAR-T 细胞? 在 JULIET 研究中,96% 的患者进行了桥接治疗,其中 7 例患者桥接治疗后达完全缓解,并回输了 tisa-cel,在这 7 例患者中均观察到了 CAR-T 细胞扩增,药代动力学特征与非完全缓解患者相似<sup>[13]</sup>;3 个月 CR 率为 100%,中位随访时间 14.5 个月,1 年 PFS 率达 71.4%,有效性和安全性与整体人群相似。2023 年有报道了 36 例经过挽救化疗后达完全缓解的复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (R/R B-NHL) 患者,中位随访时间 15.3 个月,且 91.67% 的患者获得持续性 CR,而 CAR-T 细胞的扩增并未受到肿瘤负荷的影响<sup>[14]</sup>。一项回顾性、多中心研究报道了 PET-CT 检测不同缓解状态下 CAR-T 细胞治疗复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的结果:中位随访时间 16 个月时,无病灶患者和有病灶患者 1 年 EFS 率分别为 59.6% 和 11%,1 年 OS 率分别为 81.3% 和 59%, $\geq 3$  级细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 发生率分别为 0% 和 6%, $\geq 3$  级免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 发生率分别为 3% 和 21.3%;无病灶组 100 天 CR 率为 78.8%,其血细胞减少发生率更低,恢复时间更快<sup>[15]</sup>。综上所述,对于挽救/桥接治疗后达 CR 患者,CAR-T 细胞治疗作为巩固治疗可降低患者复发和死亡风险,且安全性良好。而 CAR-T 细胞治疗是否能作为缓解后常规巩固治疗方案还需要更大样本的研究和更长的随访来证实。

## 2 套细胞淋巴瘤

套细胞淋巴瘤兼具侵袭性淋巴瘤和惰性淋巴

瘤的特点,诱导治疗后需要维持治疗,且容易复发或进展,通常需要行异基因造血干细胞移植才能治愈。尽管有新的靶向药物,如布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂 (Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi)、PI3K 抑制剂、BCL-2 抑制剂等,但 R/R MCL 患者的预后较差,ORR 为 25%~42%,中位 OS 为 6~10 个月<sup>[16]</sup>。

Brexucabtagene autoleucl (brexu-cel) 是第二代 CD19 CAR-T 细胞,含有 CD28 共刺激结构域。Brexu-cel 比 axi-cel 多了一个步骤,即在体外去除表达 CD19 的细胞,从而减少循环恶性肿瘤细胞和 B 细胞的污染。在 ZUMA-2 研究<sup>[17]</sup>中,74 例患者接受了单采,其中 68 例最终回输了 CAR-T 细胞。其中包括 Ki67 指数 $\geq 30\%$  (82%)、中/高危套细胞淋巴瘤国际预后指数 (56%)、对末线治疗应答不佳 (40%)、母细胞型 (31%) 等预后不良的高危因素患者。ZUMA-2 研究更新后的长期随访数据显示,在 35.6 个月的中位随访时间里,ORR 为 91%,CR 率为 68%,DOR、PFS、OS 分别为 28.2 个月、25.8 个月、46.6 个月,37% 的治疗患者保持 CR,13 例患者在 6 个月复发。在不同亚组中,缓解率和持续应答率无显著差异,包括那些有预后不良高危因素的人群。另外,只有 3% 的患者出现治疗相关的迟发不良反应,表明 brexu-cel 治疗 R/R MCL 显示出良好的长期应答和安全性。

Liso-cel 治疗 R/R MCL 的临床研究 (TRANSCEND NHL 001) 中也有相似的发现,截至 2023 年 1 月 19 日,88 例患者接受了 liso-cel 治疗,中位随访时间为 16.1 个月。在可评估疗效的 83 例患者中,ORR 为 83.1%,CR 率为 72.3%。其中包括 Ki67 指数 $\geq 30\%$  (75%)、对末线治疗应答不佳 (69%)、BTKi 难治性 (53%)、TP53 突变 (23%) 等患者<sup>[18]</sup>。

CD19 CAR-T 细胞治疗 R/R MCL 取得了前所未有的反应率和缓解时间,尤其是在高风险和 BTKi 治疗失败的人群中。基于此,brexu-cel 获得了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的加速批准,用于治疗成年 R/R MCL 患者,成为 BTKi 治疗后疾病进展患者的首选治疗方法。在真实世界中,189 例 R/R MCL 患者在美国 16 家医疗机构进行商业化 brexu-cel 治疗,其中 149 例 (79%) 患者并不符合 ZUMA-2 的入组标准,168 例患者接受 brexu-cel 治疗的最佳 ORR 为 90%,CR 率为 82%<sup>[19]</sup>。在后续的分析中,研究者发现 BTKi 暴露史并不影响患者的 PFS 和 OS<sup>[19]</sup>。不仅如此,有研究表

明在单采前联用伊布替尼,并持续至 CAR-T 细胞治疗后至少 6 个月,80% 的患者可达 CR,流式细胞术和分子学方法分别检测到 70% 和 40% 的患者微小残留疾病 (minimal residual disease, MRD) 阴性。BTKi 暴露史和 TP53 突变均不影响疗效,BTKi 可能是通过减少 T 细胞耗竭和维持 CAR-T 细胞稳步扩增从而导致深度应答<sup>[20]</sup>。这表明新药或既有疗法可通过与 CAR-T 细胞联合应用提高疗效,从而产生 1+1>2 的效果。

### 3 滤泡性淋巴瘤和边缘区淋巴瘤

滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 和边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) 是最常见的两种惰性非霍奇金淋巴瘤 (indolent non-Hodgkin's lymphoma, iNHL), 部分患者可等待观察, 有治疗指征的患者可接受免疫化疗或放疗, 且总体应答率较好, 绝大多数患者可达缓解后进入维持治疗。惰性淋巴瘤以进展缓慢、反复复发为特点, 但随着时间推移, 每次复发后再治疗的缓解持续时间、生存期均减少, 难治性概率增加, 或转化为侵袭性淋巴瘤, 对于全身治疗开始后 24 个月内出现疾病进展或复发 (progression of disease, POD24) 的患者, 可考虑大剂量化疗+自体造血干细胞移植术, 但 5 年的 OS 率也仅为 50%, 最终需要行异基因造血干细胞移植才可治愈<sup>[21]</sup>。

ZUMA-5 是一项 CD19 CAR-T 治疗 R/R iNHL 的临床试验, 包括 124 例滤泡性淋巴瘤和 24 例边缘区淋巴瘤。中位随访时间为 17.5 个月, 在 84 例可评估的滤泡性淋巴瘤患者中, ORR 为 94%, CR 率为 79%<sup>[22]</sup>。基于此, 美国 FDA 于 2021 年批准 CAR-T 细胞用于治疗二线后 R/R 滤泡性淋巴瘤。另两项关于 CAR-T 细胞治疗 iNHL 的临床研究 (ELARA<sup>[23]</sup>, TRANSCEND<sup>[24]</sup>) 也观察到相似数据。有研究<sup>[25]</sup>首次报道了 axi-cel 治疗 R/R 滤泡性淋巴瘤的真实世界数据, 在 148 例可评估的患者中, 138 例 (93%) 获得缓解, CR 率为 84% (124/148)。尽管基线不平衡, 但无论患者是否符合 ZUMA-5 入组标准、既往是否接受过苯达莫司汀治疗, 以及年龄、既往治疗线数如何, 真实世界的 ORR 与 ZUMA-5 研究结果一致, 在既往接受过二线治疗的患者中, ORR 为 100%。

鉴于 iNHL 惰性的特点, 在评价 CAR-T 细胞治疗疗效的时候, 需要更长时间的随访以便明确缓解持续时间。目前尚无“头对头”的研究, 但通过加权

平衡患者特征, 可以将 CAR-T 细胞治疗和其他疗法进行比较。ZUMA-5 (加权后 127 例) 和 SCHOLAR-5 (加权后 129 例) 的中位随访时间分别为 36.8 个月和 26.2 个月。SCHOLAR-5 的 ORR 为 54.0%, ZUMA-5 的 ORR 为 93.7%。SCHOLAR-5 的 CR 率为 34.9%, ZUMA-5 的 CR 率为 78.7%。SCHOLAR-5 的中位 PFS 为 13.0 个月, ZUMA-5 的中位 PFS 为 40.2 个月。SCHOLAR-5 的中位至下一次治疗时间 (time-to-next treatment, TTNT) 为 26.5 个月, ZUMA-5 未达到。SCHOLAR-5、ZUMA-5 均未达到中位 OS<sup>[26]</sup>。相较于传统治疗方法, axi-cel 使有意义的临床终点均得到显著改善, 突出了 axi-cel 治疗 R/R FL 的持久效果。目前也有新的药物如 PI3K 抑制剂、EZH2 抑制剂、来那度胺、双特异性抗体等药物显示出巨大潜力。2021 年美国血液学学会 (American Society of Hematology, ASH) 年会报道了 CD20/CD3 双抗 mosunetuzumab (Mosun) 单药治疗既往接受二线及以上治疗的 R/R FL 患者, ORR 为 80%, CR 率为 60%; 2022 年欧洲血液学协会 (European Hematology Association, EHA) 年会报道, Mosun 在年龄 ≥65 岁和 <65 岁的 R/R FL 患者中均表现出较好的疗效 (ORR: 86.7% vs. 76.7%; CR 率: 70.0% vs. 55.0%), 且耐受性良好<sup>[27]</sup>。我们仍然需要更多的研究和更长时间的随访来明确各种治疗手段的优劣。对于那些 POD24、短 PFS 或快速进展、不适合移植、双抗等新药不可及的患者, CAR-T 细胞治疗不失为一个好的选择。

### 4 T 细胞淋巴瘤

相比 B 细胞恶性肿瘤, T 细胞恶性肿瘤患者对免疫化疗的应答和预后更差。鉴于 CAR-T 细胞治疗在 B 细胞恶性肿瘤中取得的显著效果, 我们期待 CAR-T 细胞能够在治疗 T 细胞疾病中有所突破。但 CAR-T 细胞治疗 T 细胞淋巴瘤还面临一些挑战, 以至于仍处于临床前探索和临床试验中, 包括缺乏特异性的肿瘤靶抗原及自体 CAR-T 细胞中肿瘤细胞污染、自相残杀等。

CD7 在 95% 的急性 T 淋巴细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL) 和 T 细胞淋巴瘤中高表达, 是治疗 T 细胞肿瘤较为理想的靶点<sup>[28]</sup>。在 <https://clinicaltrials.gov/> 上注册的靶向 CD7 治疗 T 细胞疾病的项目就有近 50 项, 但因为 T 细胞本身也表达 CD7, 所以通常需要敲除或者干预 T 细胞上 CD7 的表达, 再制备为 CAR-T 细胞<sup>[29]</sup>。在一项 I 期

临床试验<sup>[30]</sup>中,20例R/R T-ALL患者接受了供者来源的CD7 CAR-T细胞输注,在27个月的中位随访时间里,总缓解率和完全缓解率分别为95%和85%,35%的患者后续接受造血干细胞移植。6例患者出现疾病复发,中位复发时间为6个月,其中4例患者复发时CD7抗原丢失,中位PFS和OS分别为11.0个月和18.3个月。值得注意的是治疗相关副作用:12例患者在治疗30 d后发生不良反应,其中50%的患者出现感染,且3级及以上严重感染发生率41.7%。其原因可能是CD7 CAR-T细胞可靶向正常T细胞,患者常面临T细胞再生障碍,从而增加了感染的风险。除CD7外,研究者也在探索更多新的靶点用于治疗T细胞肿瘤,例如CD30、CD5、TRBC1、CD1A、CD3、CD4、CD37、CCR4、CD26<sup>[31]</sup>等,未来需要在更多的临床前和临床研究中验证其有效性和安全性,甚至探索双靶CAR-T细胞以克服抗原丢失的问题。

另一个挑战是在T细胞分离过程中肿瘤细胞污染的问题。尤其是对于肿瘤负荷高的患者,制备自体CAR-T细胞时发生细胞污染的可能性更高。供者来源的CAR-T细胞可解决这一问题,但由于同种异体可能产生移植物抗宿主病,增加不良反应的同时,也可能被宿主免疫系统识别并攻击,减少CAR-T细胞续存时间并降低其扩增能力,从而影响肿瘤杀伤功能。另外,还有如 $\gamma\delta$ T细胞、NK细胞等固有免疫细胞可以克服CAR-T细胞的肿瘤细胞污染和T细胞功能不全的问题,但因本身的特性和制备工艺等限制,还需要更多的研究来证实其应用前景。

## 5 霍奇金淋巴瘤

CD30在经典型霍奇金淋巴瘤中普遍表达。CD30抗体药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC) brentuximab vedotin (BV)在复发/难治性霍奇金淋巴瘤中取得的良好结果证实CD30是一个比较理想的靶点。目前,已经有多项临床试验评估抗CD30 CAR-T细胞治疗R/R HL的安全性和有效性<sup>[32-33]</sup>。一项来自中国的临床试验显示,6例HL患者回输CD30 CAR-T细胞后,5例患者达到完全缓解,3例患者缓解时间超过24个月<sup>[33]</sup>。在另一项临床试验中,27例患者接受了抗CD30 CAR-T治疗,67%的患者在6周内达到完全缓解,但中位随访时间9.5个月时,63%的患者出现了疾病进展<sup>[34]</sup>。

CAR-T细胞治疗短短十余年间已取得巨大成

功,改变了复发/难治性侵袭性B细胞淋巴瘤的治疗格局,已成为原发耐药、auto-HSCT后12个月内复发、不适合auto-HSCT患者的首选治疗方式。然而,CAR-T细胞治疗能否替代免疫化疗成为高危侵袭性淋巴瘤的一线标准治疗方案,能否在惰性淋巴瘤中线数前移,尚未有肯定结论。另外,CAR-T细胞虽已在T细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤的治疗中显示出优势,但也面临着很多机遇和挑战:寻找新的靶点、优化CAR-T细胞结构工艺、探索新的细胞载体,在T细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤等疾病中有所突破;进一步明确传统治疗手段(免疫化疗、auto-HSCT)和CAR-T细胞治疗的适应人群,采取更精准的个体化诊疗;新药如小分子抑制剂、双抗、ADC药物等与CAR-T细胞联合应用,优化使用顺序,或通过桥接治疗充分减瘤,增加CAR-T细胞治疗的有效性和安全性,让患者获得更大获益,这些问题还需要进一步的研究和探索。

## 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟,中国临床肿瘤学会(CSCO)抗白血病联盟.淋巴瘤化疗所致血小板减少症防治中国专家共识[J].白血病·淋巴瘤,2020,29(2):65-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2020.02.001.
- [2] SEHN L H, SALLES G. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 842-858. DOI: 10.1056/NEJM-ra2027612.
- [3] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): 31-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [4] NEELAPU S S, JACOBSON C A, GHOBADI A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma [J]. Blood, 2023, 141(19): 2307-2315. DOI: 10.1182/blood.2022018893.
- [5] LOCKE F L, MIKLOS D B, JACOBSON C A, et al. Axicabtagene Ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2022, 386(7): 640-654. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
- [6] KAMDAR M, SOLOMON S R, ARNASON J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet, 2022, 399(10343): 2294-2308. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6.
- [7] HOUOT R, BACHY E, CARTRON G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma in transplant-ineligible patients: final analysis of ALYCANTE, a phase 2 LYSA study [J]. HemaSphere, 2023, 7(S3): p

- e56791ba. DOI: 10.1097/01.HS9.0000967844.56791.ba. [https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/08003/s233\\_axicabtagene\\_ciloleucel\\_as\\_second\\_line.135.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/08003/s233_axicabtagene_ciloleucel_as_second_line.135.aspx).
- [8] SEHGAL A, HODA D, RIEDELL P A, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1066–1077. DOI: 10.1016/S1470–2045(22)00339–4.
- [9] NEELAPU S S, 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 [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 735–742. DOI: 10.1038/s41591–022–01731–4.
- [10] NASTOUPIL L J, JAIN M D, FENG L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR T Consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3119–28. DOI: 10.1200/JCO.19.02104.
- [11] RODDIE C, NEILL L, OSBORNE W, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR–T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma [J]. *Blood Advance*, 2023, 7(12): 2872–2883. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009019.
- [12] PINNIX C C, GUNTHER J R, DABAJA B S, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2871–2883. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001837.
- [13] BISHOP M R, MAZIARZ R T, WALLER E K, et al. Tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients without measurable disease at infusion [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(14): 2230–2236. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000151.
- [14] LIU R, YANG F, XUE F, et al. CAR–T cell therapy is an excellent strategy for R/R B–NHL [J]. *HemaSphere*, 2023, 7(S3): p e08818a8. DOI: 10.1097/01.HS9.0000976052.08818.a8. [https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/08003/pb2333\\_car\\_t\\_cell\\_therapy\\_is\\_a\\_excellent\\_strategy.2187.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/08003/pb2333_car_t_cell_therapy_is_a_excellent_strategy.2187.aspx).
- [15] WUDHIKARN K, TOMAS A A, FLYNN J R, et al. Low toxicity and excellent outcomes in patients with DLBCL without residual lymphoma at the time of CD19 CAR T-cell therapy [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(13): 3192–3198. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008294.
- [16] EPPERLA N, HAMADANI M, CASHEN A F, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a “real world” study [J]. *Hematol. Oncol*, 2017, 35(4): 528–535. DOI: 10.1002/hon.2380.
- [17] 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]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 555–567. DOI: 10.1200/JCO.21.02370.
- [18] WANG M, SIDDIQI T, GORDON L I, et al. Lisocabtagene Maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study [J]. *J Clin Oncol*, 2023: JCO2302214. DOI: 10.1200/JCO.23.02214.
- [19] WANG Y C, JAIN P, LOCKE F L, et al. Brexucabtagene Auto-leucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma in standard-of-care practice: results from the US Lymphoma CAR T Consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(14): 2594–2606. DOI: 10.1200/JCO.22.01797.
- [20] MINSON A G, HAMAD N, CHEAH C Y, et al. CAR T-cells and time-limited ibrutinib as treatment for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: phase II TARMAC study [J]. *Blood*, 2023, Oct 26: blood.2023021306. DOI: 10.1182/blood.2023021306.
- [21] HAMADANI M, HOROWITZ M M. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all [J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(12): 798–806. DOI: 10.1200/JOP.2017.026336.
- [22] JACOBSON C A, CHAVEZ J C, SEHGAL A R, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA–5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 91–103. DOI: 10.1016/S1470–2045(21)00591–X.
- [23] FOWLER N H, DICKINSON M, DREYLING M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 325–332. DOI: 10.1038/s41591–021–01622–0.
- [24] ABRAMSON J S, PALOMABA M L, GORDON LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 839–852. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)31366–0.
- [25] CARON A J M T H, ZHEN–HUAN H, MATTHEW J F, et al. Real-world early outcomes of axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) [J]. *ASCO 2023 Abstract 7509*. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.7509.
- [26] GHIONE P, PALOMBA M L, PATEL A R, et al. Comparative effectiveness of ZUMA–5 (axi-cel) vs SCHOLAR–5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 140(8): 851–860. DOI: 10.1182/blood.2021041375.
- [27] MATASAR M, BARTLETT N L, SEHN L H, et al. Mosunetuzumab is efficacious and well tolerated in patients aged <65 and ≥65 years with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥2 prior therapies: subgroup of a pivotal phase II study [J]. *HemaSphere*, 2022, 6(S3): 1955–1956. [https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/abstract\\_book\\_for\\_the\\_27th\\_congress\\_of\\_the.I.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/abstract_book_for_the_27th_congress_of_the.I.aspx).
- [28] LI S, WANG X, YUAN Z, et al. Eradication of T–ALL cells by CD7-targeted universal CAR–T cells and initial test of ruxolitinib-based CRS management [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1242–1246. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–20–1271.
- [29] SAFARZADEH KOZANI P, SAFARZADEH KOZANI P, RAHBARIZADEH F. CAR–T cell therapy in T-cell malignancies: is success a low-hanging fruit? [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 527. DOI: 10.1186/s13287–021–02595–0.
- [30] TAN Y, SHAN L, ZHAO L, et al. Long-term follow-up of donor-derived CD7 CAR T-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 16(1): 34. DOI: 10.1186/s13045–023–01427–3.
- [31] KOBAYASHI E, KAMIHARA Y, ARAI M, et al. Development of a novel CD26-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CD26-expressing T-cell malignancies [J]. *Cells*, 2023, 12(16): 2056. DOI: 10.3390/cells12162059.
- [32] RAMOS CA, GROVER NS, BEAVEN AW, et al. Anti-CD30

CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3794–3804. DOI: 10.1200/JCO.20.01342.

- [33] WANG D, ZENG C, XU B, et al. Anti-CD30 chimeric antigen receptor T cell therapy for relapsed/refractory CD30<sup>+</sup> lymphoma patients [J]. *Blood Cancer*, 2020, 10(1): 8. DOI: 10.3389/fimmu.2022.858021.
- [34] VOORHEES TJ, ZHAO B, OLDAN J, et al. Pretherapy metabolic tumor volume is associated with response to CD30 CAR

T cells in Hodgkin lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(4): 1255–1263. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005385.

校稿: 王娟 于静

**本文引用格式:** 廖丹颖, 梅恒. CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的进展[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(1): 9–15. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.02.

**Cite this article as:** LIAO Danying, MEI Heng. Advances in CAR-T cell therapy for lymphoma[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 9–15. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.02.