

علاجات إعادة توجيه الخلايا التائية من أجل علاج لمفومة الخلايا البائية: التطورات الأخيرة

* Guillaume Manson ، Roch Houot ، Ondine Messéant

قسم أمراض الدم، مستشفى جامعة رين، رين 35000، فرنسا؛ (O.M.) ondine.messeant@chu-rennes.fr
Roch.HOUOT@chu-rennes.fr (R.H.)
*المراسلات: guillaume.manson@chu-rennes.fr

ملخص بسيط: تشمل للمفومة اللاهودجكينية للخلايا البائية (NHL) العديد من الأمراض ذات الآليات المرضية، والإنذارات والتدابير المختلفة والمميزة. بشكل عام، تحقق العلاجات المستخدمة فعالية ملحوظة لدى غالبية المرضى وتسمح بالشفاء أو سكون المرض لفترات زمنية طويلة. مع ذلك، تؤدي هذه للمفومة عند انتكاسها أو مقاومتها للعلاج إلى إنذار سيء. في العقود الأخيرة، طورت العديد من العلاجات المناعية الجديدة بهدف إعادة توجيه الخلايا التائية بشكل خاص لتهاجم مستضدات الورم. أثبتت البيانات الأخيرة فعالية الخلايا التائية CAR وسلامتها في هذا الإطار. بالإضافة إلى ذلك، يوجد في الوقت الحالي العديد من التجارب على الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية بهدف استخدامها في علاج هؤلاء المرضى، إذ أظهرت هذه الأجسام المضادة نتائج أولية مشجعة، سواء عند إعطائها قبل العلاج بالخلايا التائية CAR أو بعده. تركز هذه المقالة على مراجعة النتائج الرئيسية لدراسات الخلايا التائية CAR وإشراك الخلايا التائية ثنائية الخصوصية فيما يتعلق بعلاج للمفومة اللاهودجكينية للخلايا البائية. أحدثت هذه التطورات في العلاجات المناعية تحولاً في إنذار لمفومة الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة كما أنها ستنتظر مستقبلاً في للمفومة اللاهودجكينية NHL بطيئة التنامي. إن نتائج هذه العلاجات من شأنها تحقيق مستوى جديد من الرعاية للمرضى المعالجين سابقاً بشدة.

تحقق من وجود تحديثات

استشهاد: Messéant, O.; Houot, R.; Manson, G.

علاجات إعادة توجيه الخلايا التائية من أجل علاج لمفوما الخلايا البائية: التطورات الأخيرة
السرطانات. 2021, 13, 4274.
https://doi.org/10.3390/cancers13174274

المحرر الأكاديمي: David Wong

تاريخ الاستلام: 28 يوليو 2021

تاريخ القبول: 20 أغسطس 2021

تاريخ النشر: 25 أغسطس 2021

الكلمات المفتاحية: لمفومة، العلاج المناعي، الخلايا التائية CAR؛ الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية؛ رابطات الخلايا التائية

1. مقدمة

تحقق العلاجات المستخدمة فعالية لدى غالبية المرضى المصابين بالأورام اللمفاوية (المفومة) اللاهودجكينية للخلايا البائية (B-NHL) وتسمح بالشفاء أو سكون المرض لفترات زمنية طويلة. مع ذلك، يظهر المرضى الذين يعانون من مقاومة العلاج أو الانتكاس (R/R) بعد العلاجات القياسية إنذاراً سيئاً، ولا سيما المرضى المصابون بلمفومة الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) ممن يعانون من R/R. في الواقع، ذكرت دراسة SCHOLAR-1 بواسطة Crump et al أن متوسط إجمالي البقاء على قيد الحياة يبلغ 6.3 شهراً من بدء العلاج الإنقاذي للمرضى الذين يعانون من R/R DLBCL [1] من جهة أخرى، يفشل علاج المرضى المصابين بالمفومة بطيئة التنامي في غالبية الحالات، وقد تستلزم معالجتهم استخدام خطوط متعددة من العلاج، مع فترات أقصر من سكون المرض بمرور الوقت.

نتيجة لذلك، ظهرت الحاجة لتطوير مقاربات علاجية جديدة من أجل تحسين إنذار المرض لدى هؤلاء المرضى. في السنوات الأخيرة، طورت العديد من العلاجات الجديدة الهادفة إلى إعادة توجيه الجهاز المناعي ضد الخلايا البائية الخبيثة لدى المرضى الذين فشلوا في اختبار أي تحسن بعد خضوعهم للعلاجات القياسية. يمكن الوصول إلى مثل هذه العلاجات من خلال تسخير الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية رابطات الخلايا التائية (TCE) والخلايا التائية ذات مستقبلات المستضد الخيميري (CAR-T). في الوقت الحالي، حصلت أربعة أنواع من الخلايا التائية CAR – CAR – axicabtagene ciloleucel (Axi-cel)، Yescarta®، هوفدوروب، هولندا، وtisagenlecleucel (Tisa-cel)، Kymriah®، بازل، سويسرا، وlisocabtagene brexucabtagene autoleucel (Liso-cel)، Breyanzi®، سياتل، واشنطن، والولايات المتحدة، وmaraleucel

ملاحظة الناشر: تبقى MDPI محايدة فيما يتعلق بالمطالبات القضائية في الخرائط المنشورة والارتباطات المؤسسية.



حقوق الطبع والنسخ © 2021 بواسطة المؤلفين. مرخص MDPI، بازل، سويسرا. هذه المقالة مفتوحة الوصول ويتم توزيعها بموجب شروط وأحكام ترخيص Creative Commons Attribution (CC BY). (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

(Brexu-cel، Tecartus®، هوفدوروب، هولندا) – على موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA لعلاج لمفومة الخلايا البائية، بما في ذلك لمفومة الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL)، ولمفومة الخلايا القشرية (MCL) والمفومة الجريبية (FL) (الجدول 1). لم تحصل رابطات الخلايا التائية (TCE) على أي موافقة بعد لاستخدامها في علاج لمفومة الخلايا البائية

الجدول 1. الخلايا التائية CAR التي وافقت عليها FDA من أجل علاج لمفوما الخلايا البائية.

Liso-cel (Breyanzi®)	Brexu-cel (Tecartus®)	Tisa-cel (Kymriah®)	Axi-cel (Yescarta®)	الخلايا التائية CAR
2021	-	2018	2017	DLBCL
-	2020	-	-	MCL
-	-	-	2021	FL

DLBCL، لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة؛ FL، للمفومة الجريبية؛ MCL، لمفومة الخلايا القشرية.

تركز هذه المقالة على مراجعة التطورات الأخيرة للخلايا التائية CAR ورابطات الخلايا التائية (TCE) فيما يتعلق بعلاج لمفومة الخلايا البائية. أحدثت هذه التطورات في العلاجات المناعية تحولاً في إنذار لمفومة الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة كما أنها ستُنظر مستقبلاً في للمفومة اللاهودجكينية NHL بطيئة التنامي. إن نتائج هذه العلاجات من شأنها تحقيق مستوى جديد من الرعاية للمرضى المعالجين مسبقاً بشدة في غالبية الأحيان.

2. الخلايا التائية CAR

1.2. الخلايا التائية CAR الحالية في DLBCL

1.1.2. سلامتها وفعاليتها المثبتة في DLBCL

يمتلك المرضى الذين يعانون من DLBCL المقاومة للعلاج أو المنتكسة متوسط عمر متوقع ضعيف، وخاصة عند إصابتهم بمرض مقاوم أو انتكاسي (R/R) بعد العلاج الإنقاذي. قامت دراسة SCHOLAR-1 الدولية بتحليل البيانات من 636 مريضاً مصاباً بـ DLBCL المقاومة للعلاج في الخطوط الأمامية [1]. في هذه الفئة، بلغ إجمالي معدل الاستجابة (ORR) لخط جديد من العلاج 26%، بما في ذلك 7% من الاستجابات الكاملة (CR). استطاع 20% فقط من المرضى البقاء على قيد الحياة لمدة عامين، وبلغ متوسط البقاء الإجمالي (OS) 6.3 شهراً.

بناءً على التجريبتين المحوريتين ZUMA-1 و JULIET، حصل نوعان من الخلايا التائية CAR CD19 - axi-cel (Yescarta®) و tisa-cel (Kymriah®) – على الموافقة في عامي 2017 و 2018 على الترتيب، من أجل علاج مرضى DLBCL الذين فشلوا في اختبار أي تحسن بعد خضوعهم لخطين علاجيين على الأقل [2,3] (الجدول 1). شهدت هذه الدراسات تطورات جديدة. بعد متابعة لمدة 51.1 شهر وسطيًا لتجربة ZUMA-1 و 40.3 شهر لتجربة JULIET، بلغ إجمالي الاستجابة (ORR) والاستجابة الكاملة (CR) 83% و 58% من أجل axi-cel، و 54% و 40% من أجل tisa-cel، على الترتيب. بلغ معدل البقاء الإجمالي (OS) 44% خلال 4 سنوات من أجل axi-cel و 36% خلال 3 سنوات من أجل tisa-cel [4,5] (الجدول 2). تؤكد هذه النتائج الفعالية طويلة الأمد للخلايا التائية CAR في DLBCL، مع عدد قليل من حالات الانتكاس بعد سنة واحدة. اختبر المرضى حالات طويلة من سكون المرض على الرغم من استعادة معظم مرضى الاستجابات الكاملة (CR) الخلايا البائية الطبيعية 2 و 12 بعد عدة شهور من تسريب axi-cel و tisa-cel على الترتيب [4]. بغض النظر عن التأثيرات الضارة، لم يجد تحليل السلامة طويل الأمد للخلايا التائية CAR حالات غير متوقعة من السمية. تُعتبر حالات السمية المبكرة الرئيسية المرتبطة بعلاج الخلايا التائية CAR سمية التهابية، مثل متلازمة إفراز السيتوكين (CRS)، والسمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) و قلة الكريات [7,8]. بعد العلاج بالتسريب، تتعرف الخلايا التائية CAR على الهدف الذي ينشطها ويحفز إفراز العديد من العوامل الالتهابية (GM-CSF، IL-6، IL-1b، بروتين C التفاعلي) [7,8]. كانت متلازمة إفراز السيتوكين (CRS) الملاحظة ≤ 3 لدى 11% من المرضى مع Yescarta® و 23% مع Kymriah®. ظهرت درجة ≤ 3 لدى 32% و 12% من العلاجين على الترتيب [4,5] (الجدول 2).

الجدول 2. الدراسات المحورية للخلايا التائية CAR المحدث في DLBCL

Liso-cel (Breyanzi®)	Tisa-cel (Kymriah®)	Axi-cel (Yescarta®)	الخلايا التائية CAR	
Abramson et al [6]	Scuster et al [3]	Neelapu et al [2]	المرجع	
Celgene/BMS	Novartis	Kite-Gilead	الشركة	
TRANSCEND NHL 001	JULIET	ZUMA-1	اسم الدراسة	المرجع
18.8	40.3	51.1	متوسط المتابعة (الأشهر)	
63 (18–86)	56 (22–76)	58 (23–76)	متوسط العمر (النطاق)	
269 (78%)	111 (67%)	101 (91%)	المرضى الخاضعين للتسريب	المرضى
DLBCL/tiNHL/PMBCL/FL3B	DLBCL	DLBCL/PMBCL/TFL	أنواع للمفومة الفرعية	
73	54	83	أفضل ORR، %	
53	40	58	CR، %	
6.8	-	5.9	متوسط PFS (أشهر)	الفعالية
شهر 12 @ 44%	شهر 36 @ 31%	شهر 24 @ 39%	PFS، %	
21.1	11.1	25.8	متوسط OS (أشهر)	
شهر 12 @ 58%	شهر 36 @ 36%	شهر 48 @ 44%	OS، %	
42	58	93	CRS، % ≥ 1 درجة	
2	23	13	CRS، % ≥ 3 درجة	
30	21	64	ICANS، % ≥ 1 درجة	السمية
10	12	28	ICANS، % ≥ 3 درجة	

CR، استجابة كاملة؛ CRS، متلازمة تحرير السيتوكين؛ DLBCL، لمفومة الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة؛ FL3B، للمفومة الجريبية من الدرجة B3؛ ICANS، السمية العصبية المرتبطة بخلايا CR، المستجيب المناعي؛ PFS، البقاء الخالي من تقدم المرض؛ ORR، إجمالي معدل الاستجابة؛ OS، إجمالي البقاء؛ PMBCL، لمفومة الخلايا البائية المنصفية الأولية؛ tiNHL، للمفومة اللاهودجكينية بطيئة النمو المتحولة.

يعتمد تدبير حالات السمية على شدة الأعراض ويركز على العلاجات المضادة للالتهاب وعلاج الأعراض [7]. في الوقت الحالي، يُعد tocilizumab، مناهض مستقبلات IL-6، الدواء الوحيد الموافق عليه من قبل FDA بهدف علاج متلازمة إفراز السيتوكين (CRS). يمكن وصف الكورتيكوستيرويدات أيضًا في الحالات التي يُعد فيها tocilizumab غير كافٍ لاحتواء أعراض الحالات الشديدة من متلازمة إفراز السيتوكين (CRS). علاوة على ذلك، خضعت العديد من الجزيئات المضادة للالتهاب الأخرى للدراسة، مثل siltuximab، مناهض IL-6، أو anakinra، مناهض مستقبلات IL-1 المعتمد على الجسم المضاد (IL-1R) القادر على عبور الحاجز الدماعي الدموي (BBB) [7,8]. قد يتزامن حدوث السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) مع متلازمة إفراز السيتوكين (CRS) أو يحدث بشكل مستقل عنها. عادة ما يُستخدم ديكساميثازون لعكس أعراض السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) نتيجة قدرته على اختراق BBB [8]. تبقى السمية طويلة المدى للعلاج بالخلايا التائية CAR غير شائعة ويمكن التحكم فيها: في دراسة ZUMA-1، من بين 101 مريضًا تم علاجهم باستخدام axi-cel، تم الإبلاغ عن حالة واحدة فقط من خلل التنسج النقوي وأربع حالات من السرطان الثانوي (غير محدد) في غضون عامين. لم يبلغ التحليل على مدى 4 سنوات عن أي إصابة سرطانية جديدة. تمثل مصدر القلق طويل الأمد الرئيسي في خطر العدوى الذي يسببه لا تنسج الخلايا البائية ونقص غاماغلوبولين الدم الثانوي للخلايا التائية CAR. تم استلام ثلاثين بالمائة من المرضى لتلقي العلاج، ويوصى به حاليًا للمرضى الذين يعانون من حالات العدوى المتكررة [9]. لم تُوصف أي حالة من حالات متلازمة إفراز السيتوكين (CRS) المتأخرة أو السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) المتأخرة. علاوة على ذلك، أكدت العديد من دراسات العالم الحقيقي هذه النتائج في مجموعات كبيرة من المرضى. تشابهت الفعالية والسلامة مع تلك المبلغ عنها في ZUMA-1 (الجدول 3) و JULIET (الجدول 4) [10,11].

الجدول 3. Axi-cel (Yescarta®) مقابل تجربة العالم الحقيقي

US RWE 1	US RWE 1	ZUMA-1	الخلايا التائية CAR	
[9] Jacobson et al.	[10] Nastoupil et al.	[5] Jacobson et al.	المرجع	المرجع
-	298	111	صفادة	
122	275 (92%)	101 (91%)	المرضى الخاضعين للتسريب	
62 (21-79)	60 (21-83)	58 (23-76)	متوسط العمر (النطاق)	
-	222 (74.5%)	70 (69%)	≤ 3 خطوط علاج سابقة (%)	
38%	43%	100%	مؤهل لـ ZUMA-1	المرضى
31 (25%)	98 (32.9%)	21 (21%)	زرع الخلايا الجذعية الذاتية المسبق	
4 (3%)	7 (2.4%)	0	زرع الخلايا الجذعية المغايرة المسبق	
55 (45%)	158 (53%)	0	العلاج الجسري (Bridge)	
12 (10%)	58 (19%)	0	ECOG ≥ 2	
10.4	12.9	51.5	متوسط المتابعة (أشهر)	
70	82	83	ORR, %	
50	64	58	CR, %	
4.5	8.3	5.9	متوسط PFS (أشهر)	الفعالية
-	سنة 1 @ 47%	شهر 24 @ 39%	PFS, %	
لم يتم الوصول إليه	لم يتم الوصول إليه	25.8	متوسط OS (أشهر)	
سنة 1 @ 65%	سنة 1 @ 68%	سنة 4 @ 44%	OS, %	
16	7	13	CRS, % ≥ 3 درجة	
35	31	32	ICANS, % ≥ 3 درجة	السمية
-	4.4	3.7	نسبة الوفيات غير المنتكسة, %	

CR، استجابة كاملة؛ CRS، متلازمة تحرير السيروتونين؛ ICANS، السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي؛ PFS، البقاء الخالي من تقدم المرض؛ ORR، إجمالي معدل الاستجابة؛ OS، إجمالي البقاء.

الجدول 4. Tisa-cel (Kymriah®): JULIET مقابل تجربة العالم الحقيقي

US RWE 1	JULIET	الخلايا التائية CAR	المرجع
[11] Pasquini et al.	[4] Jaeger et al.	المرجع	المرجع
-	115	صفادة	
155	115	المرضى الخاضعين للتسريب	
65 (18-89)	56 (22-76)	متوسط العمر (النطاق)	
-	57 (51%)	≤ 3 خطوط علاج سابقة (%)	
-	100%	مؤهل JULIET	المرضى
40 (25.8%)	54 (49%)	زرع الخلايا الجذعية الذاتية المسبق	
5 (3.2%)	-	زرع الخلايا الجذعية المغايرة المسبق	
48 (31%)	50 (45)	ECOG ≥ 1	
11.9	40.3	متوسط المتابعة (أشهر)	
61.8	54	ORR, %	
39.5	40	CR, %	الفعالية
38.7% @ 6 شهر	31% @ 36 شهر	PFS, %	
-	11.1	متوسط OS (أشهر)	
70.7% @ 6 شهر	36% @ 36 شهر	OS, %	
11.6	23	CRS, % ≥ 3 درجة	السمية
7.5	12	ICANS, % ≥ 3 درجة	

CR، استجابة كاملة؛ CRS، متلازمة تحرير السيروتونين؛ ICANS، السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي؛ PFS، البقاء الخالي من تقدم المرض؛ ORR، إجمالي معدل الاستجابة؛ OS، إجمالي البقاء.

أظهر التحليلان من المجموعتين الفرعيتين، أحدهما من دراسة ZUMA-1 والآخر من سجل CIBMTR، أن العلاج بالخلايا التائية CAR جازر التطبيق على المرضى المسنين، مع فعالية وسلامة مماثلة للمرضى الأصغر سناً [5,12,13].

2.1.2 الاستخدام المبكر للخلايا التائية CAR في الاستراتيجيات العلاجية من أجل DLBCL

قيمت العديد من الدراسات الخلايا التائية CAR لدى المرضى المعالجين مسبقاً بشدة. قد يسمح تسريب الخلايا التائية CAR في وقت مبكر بإنتاج الخلايا التائية CAR من الخلايا التائية المتعرضة لمقدار محدود من العلاجات الكيميائية، ما من شأنه تحسين الوظيفة بعد فساد الكريات البيض. يسمح الاستخدام المبكر أيضاً بعلاج المرضى مع رفع جودة أدائهم والتقليل من عبء الورم [14,15]. تعمل دراسات المرحلة الثالثة المستمرة على مقارنة الخلايا التائية CAR بزراعة الخلايا الجذعية ذاتية المنشأ (auto-HSCT) لدى المرضى المصابين بـ DLBCL في الانتكاس الأول: ZUMA-7 (axicel)، BELINDA (tisa-cel) وTRANSFORM (liso-cel). أعلن بيانان منشوران مؤخراً أن اثنين منها- ZUMA-7 وTRANSFORM - قد استوفيا نقطة النهاية الأساسية الخاصة بهما [16,17]. بالإضافة إلى ذلك، تعمل التجربتان المستمرتان TRANSCEND-PILOT-017006 وalycantes على تقييم liso-cel و axi-cel على الترتيب، كعلاجات الخط الثاني لدى مرضى DLBCL غير المؤهلين لعلاج auto-HSCT (NCT03483103 و NCT04531046). قيمت دراسة ZUMA-12 مؤخراً axi-cel بوصفه جزءاً من علاج الخط الأول لدى مرضى DLBCL ذوي "الخطورة المرتفعة". اتسمت هذه المجموعة بلمفومة ثنائية أو ثلاثية الضريات مع IPI ≤ 3 وفحص PET مرحلي إيجابي (المحدد على مقياس Deauville 4 أو 5) بعد دورتين من R-CHOP أو نظام علاجي شبيه بـ R-CHOP [18]. أظهر 53% من المرضى الخاضعين للعلاج بالتسريب، البالغ عددهم 32 مريض، لمفومة ثنائية أو ثلاثية الضريات، وامتلك 72% منهم درجة IPI ≤ 3. بلغ متوسط العمر 61 عامًا. كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 85%، بما في ذلك 74% استجابة كاملة (CR)؛ بالمقارنة مع نسبة استجابة كاملة (CR) 58% في ZUMA-1 [5]. بعد متابعة لمدة 9.3 شهر وسطيًا، لم يتم النجاح في الوصول إلى متوسط البقاء الخالي من تقدم المرض (PFS) ومدة الاستجابة (DOR). ظهرت السمية بشكل مشابه لتلك المبلغ عنها في ZUMA-1. اختبر جميع المرضى متلازمة إفراز السيروتونين (CRS)، مع امتلاك 9% منهم درجة

≤ 3، كما تلقى نصف هؤلاء المرضى tocilizumab. اختبر 69% مريض من هذه المجموعة السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS)، بما في ذلك درجة ≤ 3 لدى 25% منهم. تلقى ثلث المرضى الكروتيكوسيترويدات [5,19]. أبلغ Locke et al أن وجود CCR7 + CD45RA + الخلايا التائية في المنتج مرتبط بالفعالية في تجربة ZUMA-1 [20]. من الجدير بالملاحظة أن عدد CCR7 + CD45RA + الخلايا التائية كان أعلى بمرتين ونصف تقريبًا في ZUMA-1 مقارنة بتجربة ZUMA-1، مع توسع أكبر للذروة.

2.2. المؤشرات الجديدة في لمفومة الخلايا البائية

أدت النتائج التالية لـ tisa-cel و axi-cel إلى تطوير أنواع أخرى من الخلايا التائية CAR بهدف تقليل السمية. نتيجة لذلك، ظهر نوعان جديدين من الخلايا التائية CAR المضادة لـ CD19 وحصلًا مؤخرًا على موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA. قادت نتائج هذه الدراسات المحورية أيضًا إلى إيجاد امتداد للخلايا التائية CAR لتشمل أنواع أخرى من لمفومة الخلايا البائية، مثل لمفومة الخلية القشرية واللمفومة بطيئة التنامي.

1.2.2. لمفومة الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة

في فبراير 2021، وافقت إدارة الغذاء والدواء (FDA) على نوع ثالث من الخلايا التائية CAR، liso-cel (Breyanzi®، lisocabtagenemarleucel) لعلاج R/R DLBCL بعد خطين علاجين على الأقل من العلاج الجهازى (الجدول 1). يشتمل Liso-cel، الذي يمثل خلية تائية CAR CD19 ذات مجال تحفيز مشترك BB1-4، على عدد متساوٍ من الخلايا التائية + CD4 + CD8.

تستند هذه الموافقة على نتائج دراسة أبرامسون المحورية على TRANSCEND NHL-001 [6]. شملت هذه الدراسة علاج 269 مريض باستخدام liso-cel، إذ يمثل هذا أكبر تجربة للخلايا التائية CAR حتى الآن. كانت معايير الأهلية أكثر مرونة مما كانت عليه في دراسات ZUMA-1 و JULIET: 19% لديهم فشل كلوي متوسط، و5% لديهم قصور قلب متوسط. على الرغم من اعتبار المشاكل العصبية السحائية معيارًا للاستبعاد في ZUMA-1 و JULIET، شملت الدراسة ستة مرضى يعانون من مشاكل في الجهاز العصبي المركزي (مسموح بها) في TRANSCEND NHL-001. خضع أكثر من 95% من المرضى للعلاج المكثف مسبقًا، بمتوسط أكثر من خمسة خطوط علاجية سابقة. بلغ إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 73%، بما في ذلك 53% استجابة كاملة (CR). كانت السلامة ممتازة، مع اختبار 2% فقط درجة ≤ 3 من متلازمة إفراز السيروتونين (CRS) و10% درجة ≤ 3 من السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) (الجدول 2). بلغت نسبة الوفيات المرتبطة بالعلاج 3% من الحالات (حالة واحدة ناجمة عن النزيف داخل السنجي المنتشر، وحالة واحدة ناجمة عن النزيف الرئوي، وحالة واحدة ناجمة عن فشل الأحشاء المتعددة، وحالة واحدة ناجمة عن اعتلال عضلة القلب، وحالة واحدة ناجمة عن اعتلال بويضات الدماغ متعدد البؤر المترقي، وحالة واحدة ناجمة عن الصدمة الإنتانية، وحالة واحدة من اعتلال بويضات الدماغ). أمكن تقييم liso-cel في العيادات الخارجية نظرًا لسميته المحدودة. أبلغ غودوين وآخرون (Godwin et al.) عن نتائج 22 مريض من المرضى الخاضعين للعلاج باستخدام liso-cel كمرضى خارجيين في دراسة OUTREACH [21]. استلزم العلاج إدخال 50% من مرضى العيادات الخارجية إلى المشفى. بلغ متوسط زمن إدخال المرضى إلى المشفى 5 أيام، وكانت مدة البقاء في المشفى 6 أيام تقريبًا.

2.2.2. لمفومة الخلية القشرية

عملت المرحلة الثانية من تجربة ZUMA-2 على تقييم brexu-cel (KTE-X19, TECARTUS®) في R/R MCL [22,23]. تُعد Brexu-cell خلية تائية CAR CD19 مع بنية مشابهة لـ axi-cel وعملية تصنيع متضمنة لانتقاء الخلايا التائية وتعزيز الخلايا الليمفاوية بهدف استبعاد الخلايا البائية الخبيثة المنتشرة.

خضع ثمانية وستون مريض لتسريب brexu-cel بجرعة 2×10^6 / كجم بعد العلاج الكيميائي المستنفذ للخلايا الليمفاوية. أظهر معظم المرضى سمات إنذارية سيئة، بما في ذلك مرض المرحلة الرابعة (85%)، وMIPI متوسط أو عالي الخطورة (56%)، وMCL (59%)، وارتفاع Ki67 (69%)، وطفرة TP53 (17%). تلقى المرضى علاجًا سابقًا واحدًا على الأقل، بما في ذلك نظام العلاج الكيميائي المحتوي على أنثراسيكلين أو بنداموستين، والجسم المضاد أحادي النسيلة مضاد CD20، و (BTKi) مثبط BTK. بعد متابعة متوسطها 17.5 شهرًا، بلغ إجمالي معدل الاستجابة ORR 92%، بما في ذلك 67% استجابة كاملة (CR). بلغت نسبة PFS والبقاء الإجمالي (OS) 59% و 76% خلال 15 شهر، على الترتيب. بعد عامين من المتابعة، حافظ 48% من المرضى على حالة سكون المرض. حدثت متلازمة إفراز السيروتونين (CRS) لدى 91% من المرضى، بما في ذلك 15% من الدرجة ≤ 3، وحدثت السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) لدى 63%، بما في ذلك 31% من الدرجة ≤ 3 (الجدول S1). بناءً على هذه النتائج، حصل brexu-cel على موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA في يوليو 2020 (الجدول 1).

في مجموعة تجربة TRANSCEND NHL-001 المذكورة أعلاه، خضع 32 مريض من MCL للعلاج باستخدام liso-cel بعد خطين علاجين على الأقل من العلاج الجهازى، بما في ذلك BTKi، والعامل المؤلِّك، والجسم المضاد لـ CD20 [24]. أظهرت 31% من الحالات مقاومة للعلاج باستخدام ibrutinib بينما أظهر 25% مقاومة لـ venetoclax. تلقى 31% من المرضى و9% آخرين HSCT الذاتي والمغاير بشكل مسبق، على الترتيب. في هذه المجموعة، كانت نسبة كبيرة من MCL عالية الخطورة: اعتُبر 41% منها بلاستويد، وامتلكت ثلاثة أرباعها تقريبًا نسبة مرتفعة من Ki67 و22% منها طفرة TP53. حدثت إصابة ثانوية في الجهاز العصبي المركزي في 30% من المرضى. تلقى المرضى liso-cel بجرعة من 50 إلى 100×106 ، ما أدى إلى إجمالي معدل استجابة (ORR) 84% مع استجابة كاملة (CR) 66% (الجدول S1). لم يكن هناك فرق كبير في الاستجابة

للمجموعة عالية المخاطر. بعد متابعة بمتوسط 5.9 شهر، لم يتم الوصول إلى متوسط DOR. حدثت متلازمة إفراز السيبتوكين (CRS) في 50% من المرضى، بما في ذلك 3% من الدرجة ≤ 3، والسمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) في 34%، بما في ذلك 12% من الدرجة ≤ 3. لم تتم الموافقة على Liso-cel بعد لعلاج MCL.

3.2.2. المفومة الجريبية

قيمت تجربة المرحلة الثانية axi-cel ZUMA-5 في 146 مريضًا مصابًا باللمفومة بطيئة التنامي: 124 لمفومة جريبية (FL) و 22 لمفومة في المنطقة الهامشية (MZL) [25]. كان لدى العديد من هؤلاء المرضى عوامل إنذارية سيئة: أظهر 44% FLIPI بين الدرجتين 3 و 5، و 55% تطورًا للمرض خلال 24 شهرًا من العلاج الأول (POD24)، وعانى أكثر من نصفهم من عبء ورم مرتفع (كما هو محدد في معايير GELF). خضع المرضى لعلاج axi-cel بعد خطين على الأقل من العلاج، بما في ذلك الجسم المضاد أحادي النسيلة المضاد لـ CD20 وعامل الألكلة. كان إجمالي معدل الاستجابة ORR 92% مع 76% استجابة كاملة CR. بعد متابعة بمتوسط 17.5 شهرًا، كان البقاء الإجمالي OS 92.9% في غضون 12 شهرًا. حدثت متلازمة إفراز السيبتوكين CRS في 82% من المرضى، بما في ذلك 7% الدرجة ≤ 3. حدثت السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي ICANS في 60% من المرضى، بما في ذلك 19% من الدرجة ≤ 3 (الجدول S2). أدت هذه البيانات إلى موافقة إدارة الغذاء والدواء (FDA) على axi-cel لعلاج R/R FL في مارس 2021 (الجدول 1). من المثير للاهتمام، أن 11 مريضًا (9 FL و 2 MZL)، ممن استجابوا بعد التسريب الأول من axi-cel، تلقوا حقنة ثانية عند الانتكاس. من الجدير بالذكر أن جميع الأورام احتفظت بتعبير CD19 عند الانتكاس. بعد التسريب الثاني، كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 100%، بما في ذلك 82% استجابة كاملة (CR) [26].

قيمت دراسة ELARA فعالية tisa-cel في R/R FL [27]. اشتملت الدراسة على 97 مريضًا: 60% لديهم $FLIPI \geq 3$ ، و 60% لديهم POD. كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 86.2%، بما في ذلك 66% استجابة كاملة (CR) [28]. كان PFS 76% في 6 أشهر (الجدول S2). لم تظهر متلازمة إفراز السيبتوكين (CRS) من الدرجة 3-4 وأظهر 1% فقط من درجة 3-4 من السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS).

3.2.3. CARs الجديدة

1.3.2. الخلايا التائية CAR ثنائية الخصوصية

أظهر ثلث انتكاسات DLBCL تقريبًا فقدان CD19 أو تنظيمًا منخفضًا بعد العلاج بالخلايا التائية CAR [29]. طُورت الخلايا التائية CAR ثنائية الخصوصية لمنع خطر الهروب المناعي أو خفضه عن طريق فقدان المستضد المستهدف. أبلغ Shah et al عن نتائج تجربة المرحلة الأولى التي تقيم الخلايا التائية CAR ثنائية الخصوصية ضد CD19 و CD20 المحتوية على مجالات تكلفة BB41 [30]. تلقى اثنان وعشرون شخصًا بالغًا مصابًا بـ R/R B-NHL (50% DLBCL، 9% تحول ريختر، 32% MCL، 14% CLL، و 4% FL) خلايا CAR ثنائية الخصوصية بجرعة 105×2.5 إلى 106×2.5 خلايا / كجم. تم اختيار هذه الجرعة الأخيرة لمرحلة التوسع. كشفت الخزعات التي تم الحصول عليها من الانتكاسات لدى المرضى بعد علاج الخلايا التائية CAR المضاد لـ CD19 (قبل الخلايا التائية CAR ثنائية الخصوصية) إظهار ما يقارب 30% من المرضى نتيجة سلبية لـ CD19. كانت السلامة فعالة مع 5% فقط (مريض واحد) من الدرجة 3-4 من متلازمة إفراز السيبتوكين (CRS) و 14% (ثلاثة مرضى) من الدرجة 3-4 من السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS). كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 82% في اليوم 28 بعد التسريب، بما في ذلك 64% استجابة كاملة (CR). قيمت دراسة ALEXANDER AUTO3، الخلايا التائية CAR ثنائية الخصوصية مع نوعين مختلفين من CAR (بنية ثنائية الاتجاه): واحدة مقابل CD19 مع جزيء OX40 والأخرى ضد CD22، مع جزيء BB1-4 للتكلفة [31]. قيمت هذه التجربة سلامة وفعالية AUTO3 +/- pembrolizumab في المرضى الذين يعانون من R/R DLBCL. تلقى ثلاثة وثلاثون مريضًا AUTO3 وحده، و 3 AUTO3 بالإضافة إلى ثلاث جرعات من pembrolizumab، أو AUTO3 مع جرعة واحدة من pembrolizumab. بشكل عام، حدثت متلازمة إفراز السيبتوكين (CRS) في 11 (33%) مريضًا وحدثت السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) في 3 (9%) مرضى (بما في ذلك الدرجة الثالثة). لم تُوصف حالة من الدرجة 3 أو 4 لمتلازمة إفراز السيبتوكين (CRS) في المجموعة. بالإضافة إلى ذلك، لم يُلاحظ أي حالة من السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) في المجموعة "AUTO3 مع pembrolizumab". من بين المرضى الذين تلقوا أعلى جرعة من AUTO3 مع pembrolizumab في اليوم الأول، كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) مع استجابة كاملة (CR) 75% و 63% على التوالي.

2.3.2. الخلايا التائية CAR الخيفية

من المحتمل أن يتمكن المتبرعون الأصحاء من إنتاج الخلايا التائية CAR الخيفية. تقدم الخلايا التائية CAR هذه مزايا نظرية نظرًا إلى استخدامها الخلايا التائية الصحية (لم تتعرض سابقًا للسرطان أو العلاج الكيميائي) وهي متوفرة على الفور ("جاهزة"). قيمت دراسة ALPHA سلامة وفعالية ALLO-501، خلية تائية CAR خيفية. تم حذف هذا العلاج لـ TCR (لمنع GVH) و CD52 للسماح بالاستنفاد للمفاوي الانتقائي ومنع رفض الخلايا التائية CAR [32]. تلقى المرضى نظام تكييف من fludarabine، cyclophosphamide، و ALLO-647، وهو جسم مضاد مستنجد لـ CD52. خضع 22 مريض DLBCL و FL للعلاج بالتسريب بـ ALLO-501. كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) الذي تم الحصول عليه 63%، بما في ذلك 57% استجابة كاملة (CR). كانت السلامة فعالة مع 5% فقط من الدرجة ≤ 3 لمتلازمة إفراز السيبتوكين (CRS) ولا توجد حالة من

السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS). لم يتم الإبلاغ عن داء الطعم ضد المضيف (GvHD). مع ذلك، كان متوسط المتابعة قصيرًا (3.8 شهرًا).

PBCAR0191 هي خلية تائية خفيفة أخرى أبلغ عنها Shah et al [33]. تم تقييم هذا العلاج في 17 مريضًا مصابًا بـ NHL إيجابي CD19 R/R، بما في ذلك 85% من NHL العدواني. تلقى 11 من 17 مريضًا معالجًا "تنضيبًا لمفاويًا قياسيًا" (sLD) مع فلودارابين (fludarabine) 30 مجم / م² في اليوم لمدة 3 أيام + سيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide) 500 مجم / م² يوميًا لمدة 3 أيام، بينما تلقى المرضى الستة الباقون "تنضيب لمفاوي معزز" (eLD) مع فلودارابين 30 مجم / م² يوميًا لمدة 4 أيام + سيكلوفوسفاميد 1000 مجم / م² يوميًا لمدة 3 أيام. على الرغم من أن عدد المرضى ما يزال محدودًا، تشير النتائج الأولية إلى أن الاستنفاد للمفاوي الأكثر كثافة يوفر معدل استجابة أفضل (إجمالي معدل الاستجابة (ORR) = 89% مقابل 50% مع eLD و sLD، على التوالي) وتوسع أفضل للخلايا التائية CAR. ازدادت السمية في المجموعة الفرعية لـ eLD مقابل sLD، مع 45% مقابل 50% لمتلازمة إفراز السيبتوكين (CRS)، و 18% مقابل 33% للسمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS)، و 18% مقابل 0% من عدوى الدرجة 3، على التوالي. لم تكن هناك حالات GvHD في أي من المجموعتين.

3.3.2. خلايا NK CAR

يمكن أيضًا تصميم خلايا NK للتعبير عن CAR. نظرًا لافتقارها TCR، فلا يُتوقع من هذه الخلايا إحداث مرض داء الطعم ضد المضيف، وعلى هذا النحو، يمكن إنتاجها من متبرعين خفيفين. استطاع ليو وآخرون توليد خلايا CD19 خفيفة من خلايا NK المنقولة من دم الحبل السري لإفراز إنترلوكين-15، ما يعزز توسعها واستمراريتها في الجسم الحي [34]. يمكن لخلايا CAR NK هذه التعرف على الخلايا السرطانية والقضاء عليها من خلال CAR و / أو المستقبلات الفطرية، ما يقلل من خطر هروب الورم [35]. في المرحلة الأولى / الثانية من الدراسة، تلقى 11 مريض يعاني من الأورام الخبيثة الليمفاوية + CD19 (5 CLL بما في ذلك متلازمتي ريختر و DLBCL 6) خلايا CAR-NK مع عدم تطابق HLA [34]. تم تسريب خلايا CAR-NK بجرعة 1 × 10⁵ أو 1 × 10⁶ أو 1 × 10⁷ خلية / كجم. بمتوسط متابعة 13.8 شهرًا، كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 73%، بما في ذلك 64% استجابة كاملة (CR). حدثت الاستجابات في غضون 30 يومًا من تسريب CAR-NK، بغض النظر عن الجرعة. من المثير للاهتمام، أنه على الرغم من عدم تطابق HLA، ما يزال من الممكن ملاحظة خلايا CARNK المنتشرة في الدم لمدة تصل إلى 12 شهرًا بعد التسريب. علاوة على ذلك، كانت السلامة فعالة، مع عدم وجود متلازمة إفراز السيبتوكين (CRS) أو السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) أو GvHD.

3. رابطات الخلايا التائية

إلى جانب الخلايا التائية CAR، ظهرت علاجات مناعية أخرى مثل رابطات الخلايا التائية (T-cell engager) في العقود الماضية. تستطیع الأجسام المضادة لرابطات الخلايا التائية (TCE) ثنائية الخصوصية تجنيد وتنشيط الخلايا التائية (عادةً من خلال CD3) في موقع الورم (عادةً من خلال CD19 أو CD20). تم تطوير رابطة الخلايا التائية Blinatumomab، وهو عبارة عن رابطة الخلايا التائية CD3 / CD19، في البداية واعتماده لعلاج B-ALL وأظهر بعض الفعالية في B-NHL، إذ يتراوح إجمالي معدل الاستجابة (ORR) من 37% إلى 69% مع بعض حالات سكون المرض طويلة الأمد [36–39]. مع ذلك، فإن الجرعات المطلوبة في B-NHL أعلى بكثير (حوالي أربع مرات) من B-ALL، ما ينتج عنه حالة شديدة من السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) (≤20% درجة 3-4). بالإضافة إلى ذلك، ينتج عن تنسيق scFv الخاص به (بدون FC) فترة نصف عمر قصيرة جدًا - حوالي ساعتين - ويتطلب الحقن الوريدي المستمر. لمعالجة هذه المشكلات، تم تطوير أجسام مضادة جديدة ثنائية الخصوصية تحتوي على جزء FC موجه ضد CD20، الذي يُعتقد أنه يقلل من السمية العصبية. يلخص الجدول 5 الخصائص الرئيسية لـ TCEs الجديدة هذه.

الجدول 5. رابطات الخلايا التائية ثنائية الخصوصية الرئيسية

Epcoritamab	Odronexamab (REGN1979)	Glofitamab (RG6026)	Mosunetuzumab (RG7828)	رابطات الخلايا التائية ثنائية الخصوصية
Clausen et al. [43]	Bannerji R et al. [42]	Hutchings et al. [41]	Schuster et al. [40]	المرجع
CD20 × CD3	CD20 × CD3	(CD20) ₂ × CD3	CD20 × CD3	الأهداف
68	127	171	270	المرضى الخاضعين للتسريب
68 (21-84)	لم يتم الإبلاغ عنه	68 (44-85)	لم يتم الإبلاغ عنه	متوسط العمر (النطاق)
DLBCL/FL/MCL/ others B-NHLS	DLBCL/FL/MCL/MZL/ other B-NHLS	DLBCL/tFL/Richter's transformation/PMBCL	DLBCL/tFL/FL	أنواع المفومة الفرعية
3 (1–18)	3 (1–11)	3 (1–13)	Not reported	متوسط الخطوط العلاجية السابقة (نطاق)
6 (9)	29 (22.8)	3 (1.8)	30 (11.1)	العلاج السابق للخلايا التائية CAR ، المرضى (%)
14.1 (all)/10.2 (DLBCL)/15.2 (FL)/10.2 (MCL)	3.9	13.5 (all)/8.4 (aNHL)/5.8 (iNHL)	6 (منذ CR الأول)	متوسط المتابعة (أشهر)
SC	IV	IV	IV	طريقة إعطاء الدواء
D1, D28, كل 28 يوم (حتى ترقى المرض)	كل أسبوع، D1, D8, ثم الحفاظ على ذلك كل (دورة 12) (حتى ترقى المرض) أسبوعين	D1, D8, كل 21 يوم (دورة 12)	D1, D8, D15, كل 21 يوم (حتى ترقى المرض)	تكرار إعطاء الدواء
0.0128–60 mg	0.03–320 mg	0.005 mg–30 mg	2.8 mg–40 mg	الجرعة
91 (DLBCL **) / 80 (FL) / 50 (MCL)	92.2 (FL *) /	71.1 (all) / 64.3 (aNHL) / 79.2 (iNHL)	62.7 (iNHL) / 37.1 (aNHL)	OR, %
55 (DLBCL) / 60 (FL **) / 25 (MCL)	75 (FL)	63.5 (all) / 57.1 (aNHL) / 70.8 (iNHL)	43.3 (iNHL) / 19.4 (aNHL)	CR, %
9.1 (DLBCL)	لم يتم الإبلاغ عنه	لم يتم الإبلاغ عنه	لم يتم الإبلاغ عنه	متوسط PFS ، أشهر
لم يتم الإبلاغ عنه	لم يتم الإبلاغ عنه	لم يتم الإبلاغ عنه	لم يتم الإبلاغ عنه	OS
59	62.2	67.3	29	CRS, جميع الدرجات, %
0	7.1	3.5	1.1	CRS, grade ≥ 3, %
6		3.5	4	ICANS, جميع الدرجات, %
3	2.3	1.2	1.1	ICANS, grade ≥ 3, %

aNHL، NHL العدوانية؛ CLL، اللوكيميا اللمفية المزمنة؛ CR، استجابة كاملة؛ CRS، متلازمة تحرير السيتوكين؛ DLBCL، لمفومة الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة؛ FL، المفومة الجريبية؛ ICANS، السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي؛ Ig، الغلوبيولين المناعي؛ iNHL، المفومة اللاهودجكينية بطيئة النمو؛ IV، عن طريق الوريد؛ MCL، لمفومة الخلية القشرية؛ MZL، لمفومة المنطقة الهامشية؛ PFS، البقاء الخالي من تقدم المرض؛ ORR، إجمالي معدل الاستجابة؛ OS، إجمالي البقاء؛ PMBCL، لمفومة الخلايا البائية المنصفية الأولية؛ SC، تحت الجلد؛ tFL، المفومة الجريبية المتحولة؛ * جرعة ≤ 5 ميلي غرام من odronexamab؛ ** مع أعلى جرعة من epcoritamab.

1.3 Mosunetuzumab

Mosunetuzumab (RG7828) هو إحدى رابطات الخلايا التائية (TCE) CD20 / CD3 المؤنسة تمامًا والخاضعة للتقييم لدى المرضى الذين يعانون من R/R DLBCL، بما في ذلك المرضى الذين فشلوا في تحقيق أي تحسن عبر علاج الخلايا التائية CAR (الجدول 5). شملت هذه المرحلة I/IIb من التجربة (GO29781) 270 مريضاً مصاباً بـ R/R NHL [40]. تم الإبلاغ عن متلازمة إفراز السيتوكين (CRS) في 29% من المرضى، والسمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) في 4% منهم. بلغ معدل ORR 62.7%، بما في ذلك 43.3% استجابة كاملة (CR)، بين المرضى الذين يعانون من NHL بطيئة التنامي. حافظ المرضى على معظم هذه الاستجابات (83%) لمدة 26 شهرًا. في NHL العدوانية، بلغ معدل إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 37.1%، بما في ذلك 19.4% CR. أظهر 71% استجابة كاملة (CR) لمدة 16 شهرًا. في المجموعة الفرعية من المرضى الذين انتكسوا بعد العلاج بالخلايا التائية CAR، بلغ إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 39%، بما في ذلك 22% استجابة كاملة (CR). أظهرت المراقبة المناعية زيادة في الخلايا التائية CAR بعد تسريب mosunetuzumab لدى هؤلاء المرضى. تم تقييم Mosunetuzumab أيضًا كعلاج من الدرجة الأولى لدى مرضى DLBCL غير المؤهلين للعلاج الكيميائي الأمثل [44]. كان على المرضى تجاوز سن 80 عامًا أو سن 60 عامًا مع ضعف نشاط الحياة اليومية (ADL) أو ADL الفعال (iADL) أو وظائف القلب أو الكلى أو الكبد، ما يحول دون استخدام العلاج الكيميائي المكثف بجرعة كاملة (CIT). تلقى هؤلاء المرضى mosunetuzumab عن طريق الوريد بجرعات متصاعدة عند D1 و D8 و D15 في الدورة الأولى، تليها جرعة ثابتة من الأجسام المضادة في كل دورة مدتها 21 يومًا. سُمح بمرحلة ما قبل العلاج بالكورتيكوستيرويدات و / أو الفينكريستين. تم تقييم تسعة عشر مريض، مع متوسط عمر 84 عام. كانت AES الأكثر شيوعًا هي متلازمة إفراز السيتوكين (CRS) (47%)، درجة أولى لدى الجميع) والطفح الجلدي (21%). تم الإبلاغ عن درجة 2 من السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) في 5% من المرضى مع ارتباطها بمتلازمة إفراز السيتوكين (CRS). لم يتم الإبلاغ عن درجة ≤ 3 السمية العصبية

المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) ولا درجة 5 من AEs. بلغ معدل إجمالي معدل الاستجابة 58%، بما في ذلك 42% استجابة كاملة (CR). اضطر 42 بالمائة من المرضى إلى التوقف عن تلقي دواء mosunetuzumab قبل الأوان بسبب المرض المترقي (PD) بين الدورين 2 و6.

2.3. Glofitamab

Glofitamab (RG6026) هو إحدى رابطات الخلايا التائية (TCE) CD3 / CD20 (TCE) بتنسيق 2:1: ارتباط ثنائي التكافؤ بـ CD20 على الخلايا البائية، وربط أحادي التكافؤ مع CD3 على الخلايا التائية [45]. قيمت دراسة المرحلة I/II مؤخرًا السلامة والحركية الدوائية والجرعة القصوى المسموح بها من glofitamab (الجدول 5) [41]. تضمنت مجموعة الدراسة 171 بالغًا مصابًا بـ R/R B-NHL: BNHL العدوانية (DLBCL، TFL، أو الأنسجة العدوانية الأخرى) و NHL بطيء النمو 44. خضع المرضى للعلاج مسبقًا بشكل كبير، بمتوسط ثلاثة خطوط علاجية سابقة. كانت الغالبية مقاومة للعلاج الأخير والعلاج السابق المضاد لـ CD20. خضع المرضى للعلاج مسبقًا بجرعة واحدة من obinutuzumab قبل 7 أيام من التسريب الأول من glofitamab (0.005 إلى 30 مجم) لتقليل خطر الإصابة الشديدة بمتلازمة إفراز السيتوكين (CRS). تم إعطاء glofitamab عن طريق الوريد بجرعات متزايدة خلال الدورة الأولى (D1 و D8) ثم بالجرعة الهدف من الدورة الثانية فصاعدًا (2.5 / 16 / 10 مجم أو 2.5 / 30 / 10 مجم). تلقى المرضى بعد ذلك تسريب في الوريد كل ثلاثة أسابيع لمدة تصل إلى 12 دورة. تمثلت AEs الأكثر شيوعًا في متلازمة إفراز السيتوكين (CRS)، والحمى، وقلّة الكريات البيض (قلّة العدلات ونقص الصفيحات)، ونقص فوسفات الدم. حدثت متلازمة إفراز السيتوكين CRS من الدرجة 3 أو 4 في 3.5% من المرضى، والسمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) من الدرجة الثالثة في 1.2% من المرضى. من بين المرضى الذين تلقوا الجرعة المختارة للمرحلة الثانية، كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) 65.7%، بما في ذلك 57.1% استجابة كاملة (CR). تم الحفاظ على هذه الاستجابة في 84.1% من المرضى بعد متابعة متوسطة 27 شهرًا [41].

3.3. Odronextamab

Odronextamab (REGN1979) هو إحدى رابطات الخلايا التائية (TCE) CD20 / CD3 البشرية بالكامل والمختبرة في دراسة المرحلة الأولى (الجدول 5) [42]. أعطى هذا العلاج عن طريق الوريد لدى 127 مريضًا مصابًا بـ B-NHL (56% DLBCL) بجرعات تتراوح من 0.03 إلى 320 مجم (جرعات متصاعدة في الأسبوعين الأول والثاني، ثم جرعات ثابتة). انتكس المرضى أو تعرضوا لمقاومة العلاج بعد خط علاجي واحد على الأقل (متوسط ثلاثة خطوط علاجية سابقة). كانت ثمانون في المائة من المرضى مقاومين للعلاج الأخير وخضع ما يقارب الربع (22.8%) منهم للعلاج بالخلايا التائية CAR. لم يُلاحظ حدوث أي سمية من شأنها أن تحد من الجرعة، ولم يتم الوصول إلى الحد الأقصى للجرعة التي يمكن تحملها. كانت الأعراض الرئيسية هي الحمى (76.4%)، ومتلازمة إفراز السيتوكين (CRS) (62.2%)، بما في ذلك 6.3% من الدرجة 3، و 0.8% من الدرجة 4، والقشعريرة (48%). حدثت الدرجة 3 من السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) في 2.3% من الحالات. في المرضى الذين يعانون من R/R FL (n = 28) ممن تلقوا جرعات ≤ 5 ملغ، كان إجمالي معدل الاستجابة (ORR) بمتوسط متابعة 3.9 شهرًا 92.9%، بما في ذلك 75% استجابة كاملة (CR). كان متوسط مدة الاستجابة الكاملة 8.1 شهرًا. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من R/R DLBCL ممن يتلقون جرعة لا تقل عن 80 مجم من odronextamab، كان معدل الاستجابة الكاملة (CR) 60% لأولئك الذين لم يتلقوا علاج الخلايا التائية CAR سابقًا (بمتوسط مدة 9.5 أشهر) و 23.8% لأولئك الذين تلقوا علاج الخلايا التائية CAR سابقًا (n = 21).

4.3. Epcoritamab

Epcoritamab هو إحدى رابطات الخلايا التائية (TCE) CD20 / CD3 البشرية بالكامل التي يمكن تسريبها تحت الجلد (SC) (الجدول 5) [43,46]. يعد مسار SC أكثر ملاءمة ومن المتوقع أن يقلل من مخاطر متلازمة إفراز السيتوكين (CRS) الشديدة عن طريق إحداث زيادة تدريجية في الأجسام المضادة في مستويات سيتوكين البلازما وانخفاض مستويات الذروة. أبلغ Clausen et al عن تجربة المرحلة الأولى / الثانية لتقييم epcoritamab في 68 مريضًا مصابًا بـ R/R CD20 إيجابي B-NHL (67.6% DLBCL، 17.6% FL، و 5.9% MCL) [43]. استطاع جميع الأشخاص الوصول لآخر علاج بالأجسام المضادة لـ CD20، وتلقى 9% علاجًا سابقًا للخلايا التائية CAR. تلقى المرضى حقنة واحدة بجرعة ثابتة من SC من epcoritamab لكل دورة كل 28 يومًا، حتى تطور المرض أو حدوث تسمم غير مقبول. تمثلت أكثر أنواع AEs شيوعًا في الحمى (69%)، وتفاعلات الجلد في موقع الحقن (47%)، والتعب (44%). كانت جميع حالات متلازمة إفراز السيتوكين (CRS) من الدرجة 1 أو 2 (59%). تم الإبلاغ عن السمية العصبية المرتبطة بخلايا المستجيب المناعي (ICANS) العابرة في 6% من المرضى (3% من الدرجة 3). لم يكن هناك سمية مؤدية إلى تحديد الجرعة ولا وفاة مرتبطة بالعلاج. بناءً على هذه التحليلات، كانت الجرعة المختارة للمرحلة 2 48 مجم. من بين 11 مريض DLBCL ممن تلقوا epcoritamab عند ≤ 48 مجم، كان إجمالي معدل الاستجابة ORR 91%، بما في ذلك 55% استجابة كاملة (CR). حقق جميع المرضى الذين عولجوا سابقًا بالخلايا

التائية CAR ($n = 4$) استجابة (اثنان CR واثنان PR). من بين 12 مريض FL ممن تلقوا epcoritamab عند ≤ 12 مجم، بلغ إجمالي معدل الاستجابة ORR 80%، بما في ذلك 60% استجابة كاملة (CR). أخيرًا، واجه اثنان من كل أربعة مرضى MCL استجابة موضوعية (واحد CR وواحد PR).

4. الاستنتاجات

نشأت الخلايا التائية CAR والأجسام المضادة TCE ثنائية الخصوصية كطرق علاجية جديدة لعلاج لمفومة الخلايا البائية. بعد الموافقة المبدئية، أكدت الخلايا التائية CAR فعاليتها في DLBCL، ما يشير إلى تحقيقها فائدة إضافية عند استخدامها في وقت مبكر من الاستراتيجية العلاجية، إذ تمتد مؤشراتنا لتشمل أشكالًا أخرى من لمفومة الخلايا البائية. أمكن تطوير العديد من أنواع CARs الجديدة، بما في ذلك التركيبات الجديدة (الخلايا التائية CAR ثنائية الخصوصية) ومصادر خلوية مختلفة (الخلايا التائية CAR الخيفية، وخلايا NK CAR)، ما من شأنه تحسين هذه العلاجات بشكل أكبر. تستطيع لأجسام المضادة لربطات الخلايا التائية (TCE) إعادة توجيه الخلايا التائية في الجسم الحي لتهاجم خلايا للمفومة البائية. تُعتبر هذه الأدوية "الجاهزة" أقل تقدمًا في تطورها السريري، إلا أنها أظهرت نتائجًا أولية واعدة. بالإضافة إلى ذلك، تمثل هذه الأدوية حتمًا جزءًا من الأسلحة العلاجية التي سيتم استخدامها ضد لمفومة الخلايا البائية في المستقبل القريب. بشكل عام، يشهد مجال علاجات إعادة توجيه الخلايا التائية تقدمًا سريعًا، ومن المرجح أن يثبت نفسه كعلاج رئيسي للمفومة الخلايا البائية.

مواد إضافية: تتوفر المواد التالية على الإنترنت على <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers13174274/s1>. الجدول S1: تجارب الخلايا التائية CAR CD19 في لمفومة الخلايا البائية، الجدول S2: تجارب الخلايا التائية CAR CD19 في لمفومة الجريبية/بطيئة التنامي.

مساهمات الباحثين: O.M. كتب المطبوعة، R.H. و G.M. حرر المطبوعة. قرأ جميع المؤلفين النسخة المنشورة من المطبوعة ووافقوا عليها.

التمويل: لم يتلق البحث أي تمويل خارجي.

تضارب المصالح: لم يعلن الباحثون وجود أي تضارب في المصالح. O.M. لا شيء. R.H. تكريم من Bristol-Myers Squibb و MSD ، Gilead ، Kite ، و Roche ، و Novartis ، و Janssen ، و Celgene ، و G.M. تكريم من GILEAD-Kite ، BMS .

مراجع

- Crump, M.; Neelapu, S.S.; Farooq, U.; Neste, E.V.D.; Kuruvilla, J.; Westin, J.; Link, B.K.; Hay, A.; Cerhan, J.R.; Zhu, L.; et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* **2017**, *130*, 1800–1808. [CrossRef] [PubMed]
- Neelapu, S.S.; Locke, F.L.; Bartlett, N.L.; Lekakis, L.J.; Miklos, D.B.; Jacobson, C.A.; Braunschweig, I.; Oluwole, O.O.; Sidiqqi, T.; Lin, Y.; et al. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 2531–2544. [CrossRef] [PubMed]
- Schuster, S.J.; Bishop, M.R.; Tam, C.S.; Waller, E.K.; Borchmann, P.; McGuirk, J.P.; Jäger, U.; Jaglowski, S.; Andreadis, C.; Westin, J.R.; et al. Tisagenlecleucl in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 45–56. [CrossRef] [PubMed]
- Jaeger, U.; Bishop, M.R.; Salles, G.; Schuster, S.J.; Maziarsz, R.T.; Han, X.; Savchenko, A.; Roscoe, N.; Orlando, E.; Knoblock, D. 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 tisagenlecleucl in the juliet trial. *Blood* **2020**, *136*, 48–49. Available online: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137045.html> (accessed on 5 December 2020). [CrossRef]
- Jacobson, C.A.; Locke, F.L.; Ghobadi, A.; Miklos, D.B.; Lekakis, L.J.; Oluwole, O.O.; Lin, Y.; Braunschweig, I.; Hill, B.T.; Timmerman, J.M.; et al. Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucl (Axi-Cel). 2020. Available online: <https://www.cancernetwork.com/view/axi-cel-induceslong-term-disease-control-in-large-b-cell-lymphoma> (accessed on 5 December 2020).
- Abramson, J.S.; Palomba, M.L.; Gordon, L.I.; Lunning, M.A.; Wang, M.; Arnason, J.; Mehta, A.; Purev, E.; Maloney, D.G.; Andreadis, C.; et al. Lisocabtagene maraleucl for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A multicentre seamless design study. *Lancet* **2020**, *396*, 839–852. [CrossRef]
- Fischer, J.W.; Bhattarai, N. CAR-T Cell Therapy: Mechanism, Management, and Mitigation of Inflammatory Toxicities. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1–9. [CrossRef]
- Marofi, F.; Rahman, H.S.; Achmad, M.H.; Sergeevna, K.N.; Suksatan, W.; Abdelbasset, W.K.; Mikhailova, M.V.; Shomali, N.; Yazdanifar, M.; Hassanzadeh, A.; et al. A deep insight into CAR-T cell therapy in non-hodgkin lymphoma: Application, opportunities, and future directions. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1–23. [CrossRef]
- Locke, F.L.; Ghobadi, A.; Jacobson, C.A.; Miklos, D.B.; Lekakis, L.J.; Oluwole, O.O.; Lin, Y.; Braunschweig, I.; Hill, B.T.; Timmerman, J.M.; et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, 31–42. [CrossRef]

10. Nastoupil, L.J.; Jain, M.D.; Feng, L.; Spiegel, J.Y.; Ghobadi, A.; Lin, Y.; Dahiya, S.; Lunning, M.; Lekakis, L.; Reagan, P.; et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Results from the US lymphoma CAR T consortium. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 3119–3128. [CrossRef]
11. Pasquini, M.C.; Hu, Z.H.; Curran, K.; Laetsch, T.; Locke, F.; Rouce, R.; Pulsipher, M.A.; Phillips, C.L.; Keating, A.; Frigault, M.J.; et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* **2020**, *4*, 5414–5424. [CrossRef]
12. Neelapu, S.S.; Jacobson, C.A.; Oluwole, O.O.; Munoz, J.; Deol, A.; Miklos, D.B.; Bartlett, N.L.; Braunschweig, I.; Jiang, Y.; Kim, J.J.; et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* **2020**, *135*, 2106–2109. [CrossRef]
13. Pasquini, M.C.; Locke, F.L.; Herrera, A.F.; Siddiqi, T.; Ghobadi, A.; Komanduri, K.V.; Hu, Z.-H.; Dong, H.; Hematti, P.; Nikiforow, S.; et al. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel), for the treatment of large B Cell lymphoma (LBCL) in the United States (US). *Blood* **2019**, *134*, 764. [CrossRef]
14. Vitale, C.; Strati, P. CAR T-cell therapy for B-cell non-hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: Clinical trials and real-world experiences. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 849. [CrossRef]
15. Abramson, J.S.; Ghosh, N.; Smith, S.M. ADCs, BiTEs, CARs, and small molecules: A new era of targeted therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* **2020**, *40*, 302–313. [CrossRef] [PubMed]
16. Kite. Yescarta® CAR T-cell Therapy Improved Event-Free Survival by 60% Over Chemotherapy Plus Stem Cell Transplant in Second-Line Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. 2021. Available online: <https://www.gilead.com/newsandpress/press-room/press-releases/2021/6/kite-announces-yescarta-car-tcell-therapy-improved-eventfree-survival-by-60-over-chemotherapy-plus-stem-cell-transplant-in-secondline-relapsed-or> (accessed on 28 June 2021).
17. Bristol-Myers Squibb Company. Bristol Myers Squibb Announces Positive Topline Results from Phase 3 TRANSFORM Trial Evaluating Breyanzi (Lisocabtagene Maraleucel) Versus Chemotherapy Followed by Stem Cell Transplant in Second-Line Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. 2021. Available online: <https://www.businesswire.com/news/home/20210610005259/en/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Positive-Topline-Results-from-Phase-3-TRANSFORM-Trial-EvaluatingBreyanzi-lisocabtagene-maraleucel-Versus-Chemotherapy-Followed-by-Stem-Cell-Transplant-in-Second-line-> (accessed on 10 June 2021).
18. Neelapu, S.S. Interim analysis of ZUMA-12: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) as first-line therapy in patients (Pts) with high-risk large B cell lymphoma (LBCL). In Proceedings of the 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, ASH, San Diego, CA, USA, 5–8 December 2020. [CrossRef]
19. Oluwole, O.O.; Bishop, M.R.; Gisselbrecht, C.; Gordon, L.I.; Kersten, M.J.; Maloney, D.G.; Schmitz, N.; Barrigon, M.D.C.; Kuruvilla, J.; Song, K.W.; et al. ZUMA-7: A phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (R/R DLBCL). *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, TPS7585. [CrossRef]
20. Locke, F.L.; Rossi, J.M.; Neelapu, S.S.; Jacobson, C.A.; Miklos, D.B.; Ghobadi, A.; Oluwole, O.O.; Reagan, P.M.; Lekakis, L.J.; Lin, Y.; et al. Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* **2020**, *4*, 4898–4911. [CrossRef] [PubMed]
21. Godwin, J.E.; Freytes, C.O.; Maris, M.; Stevens, D.A.; Hoda, D.; Mattar, B.; Varela, J.C.; Cherry, M.; Essell, J.; Courtright, J.; et al. Outcomes of treatment with the chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy lisocabtagene maraleucel (lisocel) in the nonuniversity setting: Initial results from the Outreach study. *Blood* **2020**, *136*, 50–52. Available online: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136640.html> (accessed on 5 December 2020). [CrossRef]
22. Wang, M.; Munoz, J.; Goy, A.; Locke, F.L.; Jacobson, C.A.; Hill, B.T.; Timmerman, J.M.; Holmes, H.; Jaglowski, S.; Flinn, I.W.; et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1331–1342. [CrossRef]
23. Wang, M.L.; Munoz, J.; Goy, A.H.; Locke, F.L.; Jacobson, C.A.; Hill, B.T.; Timmerman, J.M.; Holmes, H.; Jaglowski, S.; Flinn, I. W.; et al. One-Year Follow-up of ZUMA-2, the Multicenter, Registrational Study of KTE-X19 in Patients with Relapsed/RefractoryMantle Cell Lymphoma. 2020. Available online: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136382.html> (accessed on 5 December 2020).
24. Palomba, M.L.; Gordon, L.I.; Siddiqi, T.; Abramson, J.S.; Kamdar, M.; Lunning, M.A.; Maloney, D.G.; Andreadis, C.; Arnason, J. E.; Ghosh, N.; et al. Safety and Preliminary Efficacy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Receiving Lisocabtagene Maraleucel in Transcend NHL 001. 2020. Available online: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136158.html> (accessed on 5 December 2020).
25. Jacobson, C.A.; Chavez, J.C.; Sehgal, A.R.; William, B.M.; Munoz, J.; Salles, G.; Munshi, P.N.; Casulo, C.; Maloney, D.; de Vos, S.; et al. Primary Analysis of Zuma-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood* **2020**, *136*, 40–41. Available online: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136834.html> (accessed on 7 December 2020).
26. Chavez, J.C.; Jacobson, C.A.; Sehgal, A.; Neelapu, S.S.; Maloney, D.G.; Salles, G.A.; William, B.M.; Yang, Y.; Goyal, L.; Chou, J.; et al. Updated outcomes with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) retreatment (reTx) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) in ZUMA-5. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 7548. [CrossRef]
27. Fowler, N.H.; Dickinson, M.; Dreyling, M.; Martinez-Lopez, J.; Kolstad, A.; Butler, J.P.; Ghosh, M.; Popplewell, L.L.; Chavez, J.C. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: Interim analysis of the phase 2 elara trial. *Blood* **2020**, *136*, 1–3. Available online: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper138983.html> (accessed on 5 December 2020). [CrossRef]

28. Schuster, S.J.; Dickinson, M.J.; Dreyling, M.H.; Martinez, J.; Kolstad, A.; Butler, J.P.; Ghosh, M.; Popplewell, L.; Chavez, J.C.; Bachy, E.; et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel (Tisa-cel) in adult patients (Pts) with relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL): Primary analysis of the phase 2 Elara trial. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 7508. [[CrossRef](#)]
29. Plaks, V.; Rossi, J.M.; Chou, J.; Wang, L.; Poddar, S.; Han, G.; Wang, Z.; Kuang, S.-Q.; Chu, F.; Davis, R.E.; et al. CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood* **2021**. [[CrossRef](#)]
30. Shah, N.N.; Johnson, B.D.; Schneider, D.; Zhu, F.; Szabo, A.; Keever-Taylor, C.A.; Krueger, W.; Worden, A.A.; Kadan, M.J.; Yim, S.; et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: A phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 1569–1575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Ramakrishnan, A.; Ardeshtna, K.M.; Batlevi, C.L.; Marzolini, M.A.V.; Osborne, W.; Tholouli, E.; Bachier, C.; McSweeney, P.; Budde, E.; Bartlett, N.; et al. Phase 1 alexander study of AUTO3, the first CD19/22 dual targeting CAR T cell therapy, with pembrolizumab in patients with relapsed/refractory (r/r) DLBCL. *Blood* **2020**, *136*, 600.
32. Neelapu, S.S.; Munoz, J.; Locke, F.L.; Miklos, D.B.; Brown, R.; McDevitt, J.T.; Mardiros, A.; Demirhan, E.; Konto, C.; Tees, M. First-in-human data of ALLO-501 and ALLO-647 in relapsed/refractory large B-cell or follicular lymphoma (R/R LBCL/FL): ALPHA study. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 8002. [[CrossRef](#)]
33. Shah, B.D.; Jacobson, C.A.; Solomon, S.; Jain, N.; Vainorius, M.; Heery, C.R.; He, F.C.; Reshef, R.; Herrera, A.F.; Akard, L.P.; et al. Preliminary safety and efficacy of PBCAR0191, an allogeneic, off-the-shelf CD19-targeting CAR-T product, in relapsed/refractory (r/r) CD19+ NHL. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 7516. [[CrossRef](#)]
34. Liu, E.; Marin, D.; Banerjee, P.; Macapinlac, H.A.; Thompson, P.; Basar, R.; Kerbauy, L.N.; Overman, B.; Thall, P.; Kaplan, M.; et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 545–553. [[CrossRef](#)]
35. Cerrano, M.; Ruella, M.; Perales, M.; Vitale, C.; Faraci, D.G.; Giaccone, L.; Coscia, M.; Maloy, M.; Sacher-Escamilla, M.; Elsabah, H.; et al. The advent of CAR T-cell therapy for lymphoproliferative neoplasms: Integrating research into clinical practice. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 888. [[CrossRef](#)]
36. Viardot, A.; Goebeler, M.-E.; Hess, G.; Neumann, S.; Pfreundschuh, M.; Adrian, N.; Zettl, F.; Libicher, M.; Sayehli, C.; Stiegmaier, J.; et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **2016**, *127*, 1410–1416. [[CrossRef](#)]
37. Goebeler, M.-E.; Knop, S.; Viardot, A.; Kufer, P.; Topp, M.S.; Einsele, H.; Noppeney, R.; Hess, G.; Kallert, S.; Mackensen, A.; et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct blinatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory non-hodgkin lymphoma: Final results from a phase I study. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 1104–1111. [[CrossRef](#)]
38. Coyle, L.; Morley, N.J.; Rambaldi, A.; Mason, K.D.; Verhoef, G.; Furness, C.L.; Zhang, A.; Jung, A.S.; Cohan, D.; Franklin, J.L. Open-label, phase 2 study of blinatumomab as second salvage therapy in adults with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin. *Blood* **2020**, *132*, 400. [[CrossRef](#)]
39. Dufner, V.; Sayehli, C.M.; Chatterjee, M.; Hummel, H.D.; Gelbrich, G.; Bargou, R.C.; Goebeler, M.E. Long-term outcome of patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with blinatumomab. *Blood Adv.* **2019**, *3*, 2491–2498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Schuster, S.J.; Bartlett, N.L.; Assouline, S.; Yoon, S.-S.; Bosch, F.; Sehn, L.H.; Cheah, C.Y.; Shadman, M.; Gregory, G.P.; Ku, M.; et al. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines. *Blood* **2019**, *134*, 6. [[CrossRef](#)]
41. Hutchings, M.; Morschhauser, F.; Iacoboni, G.; Carlo-Stella, C.; Offner, F.C.; Suerda, A.; Salles, G.; Martinez-Lopez, J.; Crump, M.; Thomas, D.N.; et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-Cell lymphoma: A phase I trial. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 1959–1970. [[CrossRef](#)]
42. Bannerji, R.; Allan, J.N.; Arnason, J.E.; Brown, J.R.; Advani, R.; Ansell, S.M.; O'Brien, S.M.; Duell, J.; Martin, P.; Joyce, R.M.; et al. Oronextamab (REGN1979), a human CD20 × CD3 bispecific antibody, induces durable, complete responses in patients with highly refractory B-cell non-hodgkin lymphoma, including patients refractory to CAR T therapy. *Blood* **2020**, *136*, 42–43. [[CrossRef](#)]
43. Clausen, M.R.; Lugtenburg, P.; Hutchings, M.; Johnson, P.W.M.; Linton, K.M.; Lewis, D.J.; Chamuleau, M.; Balari, A.S.; Cunningham, D.; Elliot, B.; et al. Subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: Safety profile and antitumor activity. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 7518. [[CrossRef](#)]
44. Olszewski, A.J.; Avigdor, A.; Babu, S.; Levi, I.; Abadi, U.; Holmes, H.; McKinney, M.; McCord, R.; Xie, Y. Single-agent mosunetuzumab is a promising safe and efficacious chemotherapy-free regimen for elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **2020**, *136*, 43–45. [[CrossRef](#)]
45. Hutchings, M.; Carlo-Stella, C.; Bachy, E.; Offner, F.C.; Morschhauser, F.; Crump, M.; Iacoboni, G.; Balari, A.S.; Martinez-Lopez, J.; Lundberg, L.; et al. Glofitamab step-up dosing induces high response rates in patients with hard-to-treat refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood* **2020**, *136*, 46–48. [[CrossRef](#)]
46. Hutchings, M.; Mous, R.; Clausen, M.R.; Johnson, P.; Linton, K.M.; Chamuleau, M.E.D.; Lewis, D.J.; Balari, A.S.; Cunningham, D.; Oliveri, R.S.; et al. Subcutaneous epcoritamab induces complete responses with an encouraging safety profile across relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes, including patients with prior CAR-T therapy: Updated dose escalation data. *Blood* **2020**, *136*, 45–46. [[CrossRef](#)]