

年度盘点—血液肿瘤

革命性疗法 CAR T 让更多淋巴瘤患者获益

● 应志涛 王亮

近年来,以嵌合抗原受体 T 细胞(CAR T)治疗为代表的细胞免疫疗法在血液肿瘤领域取得巨大进步,显著改变了血液肿瘤的治疗模式,并有多款产品获批应用于临床。特别在过去的一年里,CAR T 治疗淋巴瘤取得了更多亮眼的成绩。

大 B 细胞淋巴瘤患者长期获益

ZUMA-1 研究是最早评价 CAR T 产品 Axi-cel 治疗复发/难治大 B 细胞淋巴瘤(R/R LBCL)的注册临床研究,2023 年报告了其长达 6 年的生存数据。中位随访 63.1 个月,5 年淋巴瘤相关无事件生存率(LREFS)为 33.5%,完全缓解(CR)患者的 5 年 LREFS 率为 56.8%。来自美国淋巴瘤 CAR T 联盟随访 5 年的真实世界数据显示,中位随访 58 个月,中位总生存期(OS)为 28 个月,5 年 OS 率为 37%,5 年疾病特异性生存率(DSS)为 51.1%。

TRANSCEND NHL 001 研究评价了另一款 CAR T 产品 Liso-cel 在 R/R LBCL 中的价值。2023 年报告了其 2 年随访数据,中位随访 19.9 个月,客观缓解率(ORR)和 CR 率分别为 73%和 53%,2 年中位缓解持续时间(DOR)率、无进展生存期(PFS)率和 OS 率分别为 49.5%、40.6%和 50.5%。

RELIANCE 研究是国内开展的一项评价 CAR T 产品 Relma-cel 治疗 R/R LBCL 的注册临床研究。2023 年的 2 年随访结果显示,中位随访 17.9 个月,ORR 和 CR 率分别为 77.59%和 53.45%,1 年和 2 年 OS 率分别为 75%和 69.3%。因此,从国外及国内 CAR T 治疗 R/R LBCL 的延长随访数据来看,部分复发难治患者可以长期获益于这一革命性治疗方法。

对于 CAR T 治疗二线应用,已有越来越多的循证医学证据支持。ZUMA-7 是一项全球多中心随机对照临床研究,一线治疗后早期 R/R LBCL 患者随机接受 Axi-cel 或 SOC(二线挽救化疗联合自体造血干细胞移植)。2023 年随访数据已经看到 CAR T 治疗



应志涛

组患者的 OS 获益。

TRANSFORM 研究是另一项全球多中心、随机 III 期研究,评估 Liso-cel 与 SOC 在二线治疗 R/R DLBCL 患者的疗效和安全性。中位随访 17.5 个月,Liso-cel 和 SOC 组的中位无事件生存期(EFS)分别为未达到和 2.4 个月。中位 PFS 分别为未达到和 6.2 个月,中位 OS 分别为未达到和 29.9 个月。这些研究均进一步支持 CAR T 成为原发难治和早期复发患者的可选方案。

在临床实践中,约 50%的 LBCL 患者一线治疗复发后不适合接受大剂量化疗联合自体造血干细胞移植,预后较差。而针对这类患者二线治疗使用 CAR T 疗法的研究数据在 2023 年有所更新。PILOT 研究评估了 Liso-cel 在不适合移植的 R/R LBCL 患者二线应用中的疗效和安全性。中位随访 18.2 个月,ORR 为 80%,中位 DOR 为 23.3 个月。CR 患者中位 DOR 未达到,CR 患者 18 个月 PFS 率为 72.1%,所有患者 18 个月 OS 率为 59%。ALYCANTE 研究也评估了 Axi-cel 在这组患者中的疗效,最佳缓解率和 CR 率分别为 92.5%和 80%。因此,CAR T 细胞疗法为二线不适合移植的 LBCL 患者提供了更多的治愈可能。

考虑到 R/R LBCL 患者接受 CAR T 治疗获益明显,ZUMA-12 研究采用 CAR T 更早线治疗 LBCL 患者。该研究入组了具有高危因素的 LBCL 患者,他们在完成 2 周期免疫化疗后 PET 评估为阳性。中位随访 ≥40 个月时,接受 Axi-cel 治疗的患者显示出高的持久缓解率,ORR 为 87%,3 年 PFS 率和 OS 率均为 84.4%。因此,Axi-cel 可能使既往



王亮

接受较少治疗的高危 LBCL 患者获益。

潜在治愈成为可能

复发/难治性惰性非霍奇金淋巴瘤(R/R iNHL)患者,尤其是具有高风险特征的患者,往往预后较差。滤泡性淋巴瘤(FL)是 NHL 的常见类型之一,约占我国 NHL 患者的 8.1%~23.5%。近年来 FL 发病率不断增加,尽管利妥昔单抗联合化疗疗效显著,但仍有 30%~40%的患者出现原发难治或早期复发。CAR T 疗法已成为 R/R iNHL 的有效治疗手段。

ZUMA-5 研究评价了 Axi-cel 在 R/R iNHL 患者中的疗效和安全性。4 年随访结果显示,Axi-cel 在 R/R iNHL 患者中显示出持久疗效和长期生存,表明这些患者具有潜在治愈的可能。

ELARA 研究评估了 Tisa-cel 在 R/R FL 患者中的疗效和安全性。中位随访 30 个月,中位 PFS 为 37 个月。所有患者的 3 年 PFS 率为 53%,CR 患者为 69%。ELARA 研究的延长随访结果表明,在既往接受过多线治疗的 R/R FL 患者中,Tisa-cel 带来高缓解率和持久缓解,且安全性良好。在具有高危临床特征 FL 患者中同样可观察到持久的抗肿瘤活性。

TRANSCEND FL 研究显示,Liso-cel 治疗三线及以上患者的 ORR 和 CR 率分别为 97%和 94%,1 年 PFS 率和 OS 率分别为 80.7%和 92.1%。值得关注的是,Liso-cel 在二线 FL 患者(POD24)中生存数据更优,1 年 PFS 率和 OS 率分别为 91.3%和 95.7%。该研究显示,Liso-cel 在 R/R FL 患者中展现出

高缓解率和良好的安全特征,并且早线应用患者获益更多。

因此,对于 R/R iNHL 患者,尤其是 FL 患者可从 CAR T 细胞治疗中获益,甚至部分患者有潜在治愈的可能。

潜在治疗新选择

Brexu-cel (KTE-X19)已经获批用于治疗复发难治套细胞淋巴瘤(R/R MCL)患者,在关键注册临床研究 ZUMA-2 研究中,中位随访 35.6 个月,ORR 和 CR 率分别为 91%和 68%。中位 DOR、PFS 和 OS 分别为 28.2 个月、25.8 个月和 46.6 个月。这是 CAR T 细胞治疗 MCL 最长随访时间的临床研究,提示 KTE-X19 可以产生持久的长期缓解,患者对毒副反应可以耐受,并且具有高危特征的患者也可以获益。

TRANSCEND NHL001 研究中的 MCL 队列分析了具有高危疾病特征患者接受 Liso-cel 治疗的疗效和安全性。总人群的 ORR 和 CR 率分别为 83%和 72%,中位 PFS 和 OS 分别为 15.3 个月和 18.2 个月。各亚组的 PFS、OS 和安全性也与总体人群一致,且生活质量得到了显著改善。这些研究结果支持了 CAR T 是 R/R MCL 的一种潜在新治疗选择,尤其是对于那些治疗选择有限的患者。

Relma-cel 作为靶向 CD19 的 CAR T 产品,已经在国内获批用于治疗三线及以上的 LBCL 和 FL 患者。最新数据显示,Relma-cel 在 R/R MCL 患者中有持续较高的有效率,有望在国内获批 MCL 的适应症。

回望过去一年,虽然 CAR T 疗法在淋巴瘤领域已经取得了一些成绩,但仍然有许多问题亟待解决,例如进一步提高疗效、在 T 细胞淋巴瘤治疗中取得同样的疗效、CAR T 治疗失败后的选择等。随着更多基础研究的深入及临床工作的开展,CAR T 疗法的未来值得期待。

(作者单位分别系中国医学科学院肿瘤医院和首都医科大学附属北京同仁医院)