

年度盘点一血液肿瘤

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(LRFS)为33.5%,完全缓解(CR)患者的5年LRFS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



王亮

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

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的适应证。

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)