

Kimerik Antijen Reseptör-T-Hücre Tedavisi

Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy

^{1b} Deniz GÖREN ŞAHİN^a,
^{1b} Olga Meltem AKAY^b

^aHematoloji BD,
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bHematoloji BD,
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 17 Feb 2019
Accepted: 09 Apr 2019
Available online: 09 Apr 2019

Correspondence:
Deniz GÖREN ŞAHİN
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
drdenizgoren@gmail.com

ÖZET Uzun yıllardır kanser tedavisinin esaslarını kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi oluşturmakta iken, son iki dekadada “hedefe yönelik ajanlar” çoğu kanserin standart tedavisinde yerini almıştır. Yakın zamanda ise, “immünoterapi”, yani kişinin bağışıklık sisteminin aktive edilerek kanserli hücrelerle mücadele etmesi temeline dayanan yöntem, kanser tedavisinde önemli bir alternatif olmuştur. İmmünoterapide elde edilen son gelişme ise kanser tedavisinde devrim olarak gösterilen kimerik antijen reseptör (CAR; chimeric antigen receptor)-T-hücre tedavisidir. Bu tedavi şekli, özellikle dirençli hastalığı olan hematolojik maligniteli vakalara yeni umut ışığı getirmiştir. Klinik denemeler, son dönem hastalarda oldukça cesaret verici sonuçlar olduğunu göstermiştir. 2017 yılında, iki CAR-T-hücre tedavisi, biri akut lenfoblastik lösemili çocukların, diğeri de ilerlemiş lenfomalı erişkinlerin tedavisi için, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. CAR-T-hücre tedavisi özellikle B hücre malignitelerine karşı aktif görülmektedir. Bu durum, CD19 veya CD20'nin tümör hücresi seçici ve homojen ekspresyonunun yanı sıra CAR T hücrelerine daha kolay erişimden kaynaklanmaktadır. Ancak, araştırmacılar hâlen meme kanseri ve kolorektal kanser gibi katı tümörlere karşı etkili olup olmayacağına ilişkin araştırmaları sürdürmektedir. CAR-T-hücre tedavisi, etkileyici klinik faydalar göstermiş olsa da bazen yaşamı tehdit edici olabilecek çeşitli toksisiteler ile de ilişkilidir. Sitokin salınım sendromu şu ana kadar en sık gözlenen ilaç reaksiyonu olmuştur. Bu çalışmada, CAR-T-hücre tedavisinin özellikleri, yan etkileri ve özellikle hematolojik kanserlerdeki uygulamalarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: CD19 antijen; hematolojik maligniteler

ABSTRACT Chemotherapy, radiation therapy and surgery have been the mainstay of cancer treatment for years, while targeted therapies have cemented as standard treatments for many cancers over the last two decades. Nowadays, immunotherapy based on the activation of the patient's immune system to attack cancer cells-has emerged as an important alternative in cancer treatment. And the latest developments in immunotherapy is a revolutionary cancer treatment called as chimeric antigen reseptor (CAR)-T cell therapy. This type of treatment has brought new hope to patients with relapse/refractory hematological malignancies. Clinical trials have shown very encouraging results in end-stage patients. In 2017, two CAR-T-cell therapies were approved by the Food and Drug Administration, one for the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia and the other for adults with advanced lymphomas. CAR-T-cell therapy appears to be especially active against B-cell malignancies. This is due to the tumor cell selective and homogenous expression of CD19 or CD20 as well as the easier access for CAR-T-cells. Nevertheless, researchers are still investigating whether they will be effective against solid tumors such as breast cancer and colorectal cancer. While CAR-T-cell therapy has shown impressive clinical advantage, it is sometimes related with a variety of toxicities that can be life-threatening. Cytokine-release syndrome has been the most common observed adverse drug reaction. In this review, the characteristics, side effects and especially the applications of CAR-T-cell therapy in hematological cancers will be discussed.

Keywords: CD19 antigens; hematological neoplasms

Uzun yıllardır kanser tedavisinin esaslarını kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi oluşturmakta iken, son iki dekadada “hedefe yönelik ajanlar” çoğu kanserin standart tedavisinde yerini almıştır. Yakın zamanda ise “immünoterapi”, yani kişinin bağışıklık sisteminin aktive edilerek kanserli hücrelerle mücadele etmesi temeline dayanan yöntem, kanser tedavisinde önemli bir alternatif olmuştur. İmmünoterapide elde edilen son gelişme ise kanser tedavisinde devrim olarak gösterilen kimerik antijen reseptör [chimeric antigen receptor (CAR)]-T hücre tedavisidir.

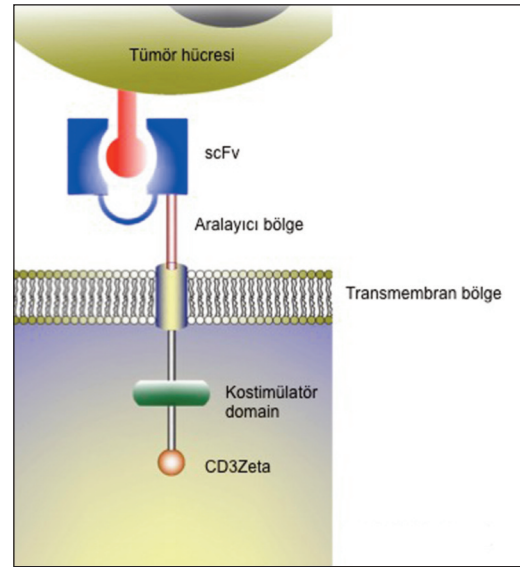
İlk kez 2011 yılında 17p delesyonu bulunan bir kronik lenfositik lösemi (KLL) hastasında, Faz I çalışma kapsamında uygulanan CAR-T hücre tedavisi, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından “çığır açan tedaviler” kapsamında değerlendirilerek onaylanmıştır.¹ Ağustos 2017 tarihinde Kymriah™ (Tisagenlecleucel), refrakter veya ikinci kez veya daha sonra nüks olan 25 yaş altı B-hücre prekürsör akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde ve Ekim 2017 tarihinde Yescarta™ (Axicabtagene Ciloleucel) iki veya daha fazla seri tedavi sonrası relaps veya refrakter büyük hücreli lenfoma (Difüz büyük B hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan, primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma, transforme foliküler lenfoma) tedavisinde FDA onayı almıştır.

Tanım olarak, CAR-T hücreleri, kimerik antijen reseptör eksprese etmek üzere genetik olarak modifiye edilmiş hücrelerdir. CAR-T, antijen tanıyan domain ve T-hücre sinyal domaininden oluşan yapay bir füzyon proteindir. Antijen tanıyan bölge, tümör ilişkili antijene karşı tipik bir zincirli değişken fragman (scFv) antikordur.² T-hücre sinyal domaini ise, T-hücre aktivasyon domaini (CD3zeta) ve ko-stimülatör domaininden (CD28, CD134 (OX40) veya CD137 (4-1BB) gibi) oluşmaktadır. Reseptörün aralayıcı (hinge/spacer) ve transmembran bölgeleri ise ekstraselüler antijen tanıyan domaini, sitoplazmik sinyalizasyon domainine bağlamaktadır (Şekil 1). Birinci nesil CAR'lar CD3zeta aracılığı ile sitolitik etki gösterirken, birden fazla ko-stimülatöre sahip ikinci ve yeni nesil CAR'lar daha güçlü sitokin üretimi ve artmış sitolitik kapasiteye sahiptirler. CAR eksprese eden T-hücresi hedef bir antijeni spesifik olarak tanıyabilir ve HLA tipine bakılmaksızın aynı tümör antijenini eksprese eden tüm hücrelere yönelik kullanılabilir.³⁻⁵

CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ BASAMAKLARI

1. Lökoferez-Hastanın T-hücreleri aferez cihazı ile ayrıştırılır ve toplanır;

2. T- hücre aktivasyonu-Antikor kaplı boncuklar (yapay dendritik hücreler gibi görev yapar) kullanılarak ayrıştırılan T-hücreleri aktive edilir;



ŞEKİL 1: Kimerik antijen reseptör (CAR) dizaynı.

3. Transdüksiyon-CAR yapısını kodlayan gen, T hücresinin genomuna retrovirüs, lentivirüs veya transpozon gibi gen transfer vektörü aracılığı ile transfer edilerek ex vivo yeniden programlanır;

4. Ekspansiyon-Genetik olarak yeniden programlanmış aktive T-hücreleri ex vivo daha fazla ekspanse edilir;

5. Kemoterapi-T-hücre infüzyonu öncesi, hastaya lenfosit depleksyonu yapan hazırlama rejimi uygulanmaktadır. İnterlökin (IL)-7, IL-15 gibi sitokinlerin serum düzeyinde artma ve regülatuar T-hücrelerinin sayısında azalma sağlanarak transfer edilen T-hücrelerinin alıcıda aktivitesi artırılır. En iyi tedavi yanıtı sağlayan hazırlama rejimi fludara-bin-siklofosamid kombinasyonudur.

6. CAR-T-hücre infüzyonu-Genetiği değiştirilmiş T-hücreleri hastaya infüze edilir. İdeal hücre dozu $1-5 \times 10^8 / \text{kg}$ 'dır. İnfüze edilen CAR-T-hücreler dolaşımda medyan 30-300 gün kalırlar.^{2,6-10}

CAR-T HÜCRE TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

1. SİTOKİN SALINIM SENDROMU

Sitokin salınım sendromu, hastaların %54-91'inde bildirilmektedir. CAR-T hücre infüzyonu sonrası proinflatuar sitokinlerin (IL-6, interferon gama, tümör nekrozis faktör, IL-2, IL-2-reseptör-a, IL-8 ve IL-10) salınımı sonucu gelişir. İlk infüzyondan

1-2 saat sonra gelişen ateş, taşikardi, hipotansiyon, hipoksi, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, renal yetmezlik, karaciğer enzimlerinde yükselme ve koagülasyon bozukluğu (protrombin zamanı/aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzama) ile karakterizedir.¹¹

Tedavisinde, standart destek tedavisi ve IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumab veya kortikosteroidler uygulanır. Kortikosteroidler, CAR-T hücre aktivitesini baskılayabileceğinden tedavide ilk tercih edilen immünosüpresif ajan tocilizumabdır.¹²

2. NÖROLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Sitokin salınım sendromundan bağımsız olarak gelişir ve geri dönüşümlüdür. Deliryum, global ensefalopati, afazi ve nöbet ile karakterizedir. Kortikosteroidler ile tedavi edilir.^{11,12}

3. B-HÜCRE APLAZİSİ

Anti-CD19/CD20 CAR-T hücre tedavisinin önemli bir yan etkisi, B-hücre aplazisidir.¹³⁻¹⁵

CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ VE KLİNİK UYGULAMALARI

1. AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ

ALL'de indüksiyon kemoterapisine yanıt oranı %80-90 olmakla beraber, hastaların yaklaşık %50'sinde 5 yıl içinde relaps gelişir.¹⁶ Relaps refrakter ALL tedavisinde önemli bir seçenek olan klofarabin ile yapılan 61 pediatrik relaps refrakter ALL hastasının dâhil edildiği Faz II çalışmada; genel yanıt %20, medyan yanıt süresi 29 hafta ve medyan sağkalım sadece 13 hafta bulunmuştur.¹⁷ Diğer bir tedavi seçeneği olan CD19-CD3 bispesifik antikor blinatumomab ile yapılan 70 pediatrik relaps refrakter ALL hastasının dâhil edildiği Faz I/II çalışmada da tam yanıt %39, minimal artık hastalık negatifliği %20 ve medyan sağkalım sadece 7,5 hafta bulunmuştur.¹⁸ ALL, özellikle relaps refrakter B-ALL, CAR-T hücre tedavisi için çok uygundur. CD19, CAR-T tedavisi için ideal bir hedeftir. Ancak, immünoterapide beklenen bir yan etki olan "antijen kaçışı" nedeni ile CD20, immünooglobulin hafif zincir veya CD22'de ALL'de diğer potansiyel hedeflerdir.²

ALL'de ikinci jenerasyon CART-19 hücrelerinin kullanıldığı klinik çalışmalara öncülük etmekte olan merkezler; Ulusal Kanser Enstitüsü [National Cancer Institute (NCI)], Pensilvanya Üniveritesi (UPenn) ve Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi [Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)]'dir. NCI ve MSKCC, ko-stimülatör domain olarak CD28 kullanır iken, UPenn 4-1BB'yi tercih etmiştir.¹⁹ Kuzey Amerika, Avrupa, İsrail ve Avustralya'dan toplam 25 merkezden CD19+ relaps refrakter B-ALL'li 75 çocuk ve genç erişkin (3-23 yaş) hastanın dâhil edildiği çok merkezli Eliana çalışmasında, 19-4-1BB CAR-T hücre tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmaya dâhil edilen hastalar, daha önce medyan üç seri tedavi almış, %61'ine allojeneik kök hücre nakli uygulanmış olup, medyan kemik iliği blast oranı %74 idi. Hastalara medyan 3,1x106/kg CART-19 hücresi infüze edildi. Yanıt olarak, 12. ayda genel sağkalım %76 ve olaysız sağkalım %50 olarak bulundu. Tedavide %73 oranında derece 3-4 yan etki gözlemlendi. Sitokin salınım sendromu %77 (tosilizumab %48 hastada uygulandı) ve nörolojik olaylar %40 hastada rapor edildi.²⁰ Bu çalışma sonuçları ile tisagenlecleucel, refrakter veya ikinci kez veya daha sonra nüks olan 25 yaş altı B-hücre prekürsör ALL tedavisinde kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde onaylanan ilk gen tedavisi ürünü olmuştur.

2. LENFOMA

Primer veya kurtarma tedavisine dirençli veya otoplog kök hücre nakli sonrası nüks olan lenfomalı hastaların prognozu son derece kötüdür. Örneğin; yakın zamanda yayımlanan refrakter (kemoterapiye dirençli veya otoplog kök hücre nakli sonrası ≤12 ay nüks olan) diffüz büyük B-hücreli lenfomalı (DBBHL) 636 hastanın dâhil edildiği SCHOLAR-1 çalışmasında; genel yanıt %26, tam yanıt %7 ve medyan sağkalım süresi sadece 6,3 ay bulunmuştur.²¹

DBBHL'de anti-CD19 CAR-T hücrelerinin etkinliğini gösteren ilk çalışma NCI'da düzenlenmiştir. B-hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL)'nin farklı alt tiplerine sahip 11 hastaya (DBBHL: 4, primer mediastinal B-hücreli lenfoma: 4, KLL'den transforme DBBHL: 1, indolen NHL, başka türlü sınıflandırılmayan:1, splenik marjinal zon len-

foma:1), fludarabin-siklofosfamid kemoterapi kombinasyonunu takiben FMC63-28Z CAR-T hücreleri 1 kez infüze edilmiştir. Yanıt değerlendirmesi yapılabilen 9 hastanın 8'inde yanıt elde edilirken, bu hastaların 5'inde tam yanıt elde edilmiştir.²² Turtle ve ark.t, B-hücreli NHL'nin farklı alt tiplerine sahip 32 hastanın (agresif B-hücreli lenfoma: 11, transforme foliküler lenfoma: 11, foliküler lenfoma: 4, Mantle hücreli lenfoma: 4) dâhil edildiği çalışmada, 4-1BB ko-stimülatör domain olarak tercih etmiş ve genel yanıt oranı %63, tam yanıt oranı %33 bulunmuştur.²³ NCI tarafından yayımlanan bir başka çalışmada; farklı alt tipte B-hücreli NHL'li 22 hastada (DBBHL: 13, transforme foliküler lenfoma:4, foliküler lenfoma: 2, primer mediastinal B-hücreli lenfoma: 2, Mantle hücreli lenfoma: 1), siklofosfamid-fludarabin kemoterapi kombinasyonunu (siklofosfamid 300 mg/m² veya 500 mg/m², 3 gün; fludarabin 30 mg/m², 3 gün) takiben, 19-28 CAR-T hücreleri 1, 2 veya 6x10⁶/kg dozunda uygulanmıştır. Genel yanıt %73, tam yanıt %55 iken, hastaların %55'inde nörolojik yan etki bildirilmiştir. Bu çalışmada, düşük doz siklofosfamid-fludarabin kombinasyonunun lenfosit sayısını azaltmak ve serum sitokin düzeylerini artırmak için yeterli olduğu gösterilmiştir.²⁴

ABD ve İsrail'den, toplam 22 merkezden, refrakter (Son tedavide en iyi yanıt progresyon veya stabil hastalık olan veya otolog kök hücre nakli sonrası ≤12 ay nüks olan) agresif seyirli NHL'li (DBBHL, primer mediastinal büyük B-hücreli lenfoma, transforme foliküler lenfoma) 111 hastanın dâhil edildiği ZUMA-1 çalışmasında, siklofosfamid-fludarabin kemoterapi kombinasyonunu (Siklofosfamid 500 mg/m²; fludarabin 30 mg/m², 3 gün) takiben, 19-28 CAR-T hücreleri 2x10⁶/kg dozunda uygulanmıştır. Takipte (15,4 ay); %42 hastada yanıt elde edilmiş ve %40 hastada tam yanıt devamlılık göstermiştir. Derece 3-4 yan etki olarak; nötropeni (%78), trombositopeni (%43), anemi (%38), sitokin salınım sendromu (%13) ve nörolojik olaylar (%28) bildirilirken, ölüm %3 vakada izlendi.²⁵ Bu çalışma sonuçları ile Axicabtagene Ciloleucel iki veya daha fazla seri tedavi sonrası relaps veya refrakter büyük hücreli lenfoma (DBBHL, başka türlü sınıflandırılmayan, primer mediastinal büyük B-hücreli lenfoma,

transforme foliküler lenfoma) tedavisinde FDA onayı almıştır. Farklı anti-CD19 CAR-T hücre ürünlerinin (JCAR017, CTL019 gibi) değerlendirildiği çok merkezli çalışmalar hâlen devam etmektedir.^{26,27}

Lenfoma tedavisinde CD19 dışında CD20, CD30, kappa hafif zincir gibi alternatif antijenler de hedeflenmektedir. Bunun iki önemli nedeni vardır. İlk olarak, Hodgkin lenfoma, T-hücreli lenfoma ve hatta bazı B-hücreli NHL'lar dahi CD20'yi eksprese etmeyebilir. İkinci olarak, tedavi öncesi CD19 tüm hücrelerde eksprese olmayabilir ya da dirençli klonların devamına veya yeni gelişimine bağlı olarak tedavi sırasında kaybolabilir ki bu durumda CD19+ lenfomaların tedavisinde anti-CD19 CAR-T hücre tedavisi başarısız olabilir. Bu nedenle araştırmacılar, alternatif lenfoma-ilişkili antijenleri hedefleyen CAR'ler geliştirmektedir.¹²

3. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

Yakın zamanda kullanıma giren yeni ajanlar ile KLL tedavi algoritmaları değişmiştir. B-hücre reseptör sinyal yolak inhibitörleri [V-cell receptor pathway inhibitor (BCRi)]; ibrutinib ve idelalisib ve BCL2 antagonisti (BCL2a) venetoklaks KLL tedavisinde umut vadeden yeni ajanlardır. Yeni ajanlar, relaps/refrakter KLL hastalarında monoterapide veya kombinasyon tedavisinde (kemoterapi ve/veya monoklonal antikorlar ile) kullanıldığında yüksek genel yanıt oranları elde edilmesine rağmen ilaç direnci geliştiği gibi; bu ajanlar ile tam remisyon nadir olup, kür potansiyeli bulunmamaktadır ve Richter transformasyonunda etkileri sınırlıdır. Ayrıca, BCRi ile tedavi edilen relaps/refrakter KLL hastalarında, TP53 anormallikleri kötü prognostik etki olarak devam etmektedir. Uzun dönem etki ve yan etkileri, etkinliği tahmin edecek göstergelerin varlığı, optimum tedavi süresi ve bu ajanlar ile tedavi altında iken nüks olan hastalarda tedavi yönetimi yeni ajanların bilinmeyen noktalarını oluşturmaktadır.^{28,29}

KLL'de ikinci ve üçüncü jenerasyon CART-19 hücrelerinin ve ko-stimülatör domain olarak CD28 veya 4-1BB'nin kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir. Ancak, KLL patogenezinin yol açtığı erken immün yetmezlik, bu hastalarda T-hücre ex vivo ekspansiyonunu ve in vivo proliferatif yanıtını negatif etkilemekte ve dolayısıyla CAR-T

hücre tedavisini sınırlamaktadır.² Ancak, Fraietta ve ark.nın çalışmasında, ibrutinibin, CART-19 hücrelerinin ekspansiyonunu ve antitümör etkisini artırdığı gösterilmiştir.³⁰

4. MULTİPL MİYELOM

Multipl miyelom (MM) hâlen kür sağlanamayan bir hastalık olup, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Lösemi ve lenfomalarda CAR-T hücreleri ile elde edilen başarı, yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olan MM için de CAR-T tedavilerinin gelişimini cesaretlendirmiştir.

CAR-T hücre tedavisinin başarısını belirleyen en kritik faktör, antijen seçimidir. MM'de gelişen çok sayıda alt klon; aynı hastada miyelom hücrelerinin genetik ve fenotipik heterojenitesinden sorumludur ki bu fenotipik heterojenite, hücre-yüzey antijen ekspresyonunda farklılıklara sebep olur. Tüm malign plazma hücrelerinde güçlü ve üniform olarak eksprese olur iken, normal hücrelerde hiç eksprese olmayabilen bir plazma hücre antijeni mevcut değildir. Anti-miyelom CAR-T hücreleri için çalışılan antijenler; CD44 varyant 6, CD70, CD56, CD38, CD138, CD19, immünglobulin kappa hafif zincir, SLAMF7 (signaling lymphocyte-activating molecule F7) ve BCMA (B-cell maturation antigen)dir.³

MM'de ilk klinik çalışma NCI tarafından gerçekleştirilmiş olup, BCMA hedeflenmiştir. On iki hastanın dâhil edildiği çalışmada, siklofosfamid-fludarabin kemoterapi kombinasyonunu (siklofosfamid 300 mg/m², 3 doz; fludarabin 30 mg/m², 3 doz) takiben, ko-stimülatör domain olarak CD28'in kullanıldığı anti-BCMA CAR-T hücreleri artan dozlarda uygulanmıştır. Bir hastada mükemmel tam yanıt, 2 hastada çok iyi kısmi yanıt, 1 hastada kısmi yanıt ve 8 hastada stabil hastalık elde edilmiştir. Genel yanıt %73, tam yanıt %55 iken, hastaların %55'inde nörolojik yan etki bildirilmiştir.³¹

Cohen ve ark.nın Faz I çalışmasında ise hazırlama rejimi uygulamadan anti-BCMA CAR-T hücreleri, 6 relaps refrakter MM hastasında uygulanmıştır. Ko-stimülatör domain olarak 4-1BB kullanılmıştır. Bir hastada mükemmel tam yanıt ve 1 hastada çok iyi kısmi yanıt sağlanmıştır.³² Çok merkezli bir diğer çalışmada ise 21 relaps refrakter

MM hastası dahil edilmiştir. Siklofosfamid-fludarabin kemoterapi kombinasyonunu (siklofosfamid 300 mg/m², 3 doz; fludarabin 30 mg/m², 3 doz) takiben, ko-stimülatör domain olarak 4-1BB'nin kullanıldığı anti-BCMA CAR-T hücreleri uygulanmıştır. En az iki ay takip sonrası 4 hastada tam yanıt ve 7 hastada çok iyi kısmi yanıt elde edilmiştir.³³

5. ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI CAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ

Allojeneik kök hücre nakli sonrası ilerleyici B-hücreli malignitesi olan hastalarda tedavi seçenekleri son derece sınırlıdır ve hastalara çoğunlukla orijinal kök hücre donöründen lenfosit infüzyonu, donör lenfosit infüzyonu (DLİ) uygulanır. DLİ'nin etkinliği değişken olmakla birlikte, donör T-lenfositlerinin alıcının dokularına karşı şiddetli immünolojik reaksiyon göstermesi sonucu sıklıkla graft-versus-host hastalığı (GVHH) ile komplike olur.³⁴

Anti-CD19 CAR'lerini eksprese edecek allojeneik T-hücrelerinin transdüksiyonu, malign hücrelere karşı immün yanıtı spesifik olarak hedefleyerek standart DLİ'ye karşı avantaj sağlayabilir.¹² B-hücreli maligniteli alıcılara, orijinal kök hücre donör kaynaklı allojeneik anti-CD19 CAR-T hücrelerinin güvenilir olarak uygulanabileceği iki çalışmada raporlanmıştır.^{35,36} İlk çalışmada; allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks ALL veya KLL tanısı olan 8 hastada, donör kaynaklı CD19-yeniden yönlendirilmiş virüs-spesifik sitotoksik T-hücreler kullanılmıştır. İki hastada objektif yanıt elde edilmiş ve allojeneik CAR-T hücreleri ile GVHH indüklenmemiştir.³⁵ İkinci çalışmada ise allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks olan B-hücreli maligniteli (ALL, KLL, DBBHL ve Mantle hücreli lenfoma) toplam 20 hastada, anti-CD19 CAR eksprese eden allojeneik T-hücreleri uygulanmıştır. Altı hastada tam, iki hastada kısmi yanıt sağlanmıştır. Hiçbir hastada akut GVHH gelişmemiş ve sadece bir hastada mevcut kronik GVHH'de progresyon görülmüştür.³⁶

6. SOLİD TÜMÖRLER

CAR-T hücreleri ile solid tümörleri hedeflemek hematolojik kanserleri hedeflemekten daha zordur. Çünkü, solid tümörlerde tümör hücrelerinin genetik instabilitesi sonucu antijen ekspresyonu durabi-

lir veya antijen sunan mekanizmalar eksik olabilir. CAR-T hücre tedavisinin solid tümörlerde başarısını sınırlayan diğer faktörler; tümörün histopatolojik özellikleri, CAR-T hücrelerinin tümöre yetersiz ulaşımı, güçlü lokal immünsüpresif mikroçevre, tümör heterojenitesi ve spesifik antijenlerin eksikliğidir.³⁴ Solid tümörlerde CAR-T hücre tedavi yanıtları umut vadetmekle birlikte, sonuçları CD19 CAR-T-hücrelerinininkine yaklaşmamıştır.

Hedeflenen antijenler arasında; epidermal büyüme faktörü, EGFRvIII (Epidermal büyüme faktörü reseptör varyant 3), HER2 (İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2), karsinoembriyjenik antijen, nöroblastoma için disialoganglioside 2; mezotelin, prostat spesifik membran antijen, glioblastoma için IL13Ra2; baş-boyun skuamöz hücreli karsinomu için ErbB, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü ve fibroblast aktivasyon proteini yer almaktadır.¹¹

CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ VE LİMİTASYONLARI

CAR-T hücre tedavilerinin erken dönem sonuçları etkileyici olmakla birlikte, bu tedavi yaklaşımı birçok yönden geliştirilmeye açıktır. Gelecek çalışmaların önceliği, CAR-T hücre devamlılığının öneminin daha iyi anlaşılmasıdır. Tedavinin amacı, hastalarda sürekli, ideal olarak kalıcı hastalık remisyonu sağlamaktır ve iki genel hipotez CAR-T hücre tedavisinin bu amaca ulaşmayı nasıl sağlayacağını açıklayabilir. İlk olarak, güçlü bir CAR-T hücre yanıtı infüzyondan hemen sonra tüm malign hücreleri elimine eder ki bu durumda uzun dönem hücre devamlılığı gerekmez. İkinci olarak, sınırlı sayıda malign hücreyi elimine eder ki bu durumda uzun dönem CAR-T hücre devamlılığı gerekir.^{24,37} Aslında CAR-T hücrelerinin kan dolaşımından ziyade tümör alanında devamlılığı daha önemli bir noktadır ve aktivasyon ile indüklenen hücre ölümü CAR-T hücre devamlılığını sınırlayıcı önemli bir faktördür.³⁸⁻⁴⁰ CAR'lerin yapısında bulunan peptitler ve aminoasitlere karşı gelişen immünolojik rejeksiyon, "antijen kaçıışı" olarak tanımlanan hedef antijen ekspresyon kaybı ve kuşkusuz çok yüksek

tedavi maliyeti, CAR-T hücre tedavisinin diğer sınırlayıcı noktalarıdır.^{12,41}

CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ VE İYİLEŞTİRME ÇALIŞMALARI

CAR-T hücre tedavisinin mevcut limitasyonlarını iyileştirmek için geliştirilmiş CAR tasarımları üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir.

1. CAR dizaynında modifikasyon ile daha az immünojenik tek zincirli değişken fragman (scFv), farklı ko-stimülatör domainler (CD28, 4-1BB, ICOS, OX40) geliştirmek, reseptörün aralayıcı (hinge/spacer) bölgesini optimize etmek ve CAR hedef antijen (Örneğin; CD20, CD22, CD30, ve kappa hafif zincir) repertuarını genişletmek hedeflenmektedir.^{39,42-45}

2. Vektör dizaynında gelişmeler ile güvenliği artırmak için apoptoz genlerin inkorporasyonu, etkinliği artırmak ve yan etkiyi azaltmak için genom düzenleme teknolojilerinin (CRISPR/Cas9) kullanılması hedeflenmektedir.^{46,47}

3. Hücre kültür metotlarında değişiklikler ile CD4+:CD8+ T-hücre oranı iyi belirlenmiş hücre ürünü üretimi, daha az farklılaşmış hafıza T-hücre alt gruplarının üretimi hedeflenmektedir.⁴⁸⁻⁵⁰

4. Hazırlama rejimlerinde değişiklikler ile CAR-T hücre etkinliğini optimize etmek ve toksisiteyi azaltmak hedeflenmektedir.^{22,31,37,48}

5. Hücre infüzyonunu takiben farmakolojik ajanların eklenmesi, örneğin; PD1/PD-L1 inhibitörleri, ibrutinib, IL-15 gibi immünostimülatuar sitokinlerin infüzyonu ile CAR-T hücre aktivitesinin artırılması hedeflenmektedir.^{24,50-55}

SONUÇ

CAR-T hücre tedavisi geride bıraktığı yaklaşık 3 yıllık bir gelişim sürecinin ardından özellikle akut lösemiler başta olmak üzere birçok malign hastalık için terapötik bir potansiyel tedavi olarak gündeme gelmiştir. Kemorefrakter B hücreli malignitelerde kayda değer sonuçlar alınmış olmakla birlikte, unutulmamalıdır ki bu veriler temsili hasta popülasyonlarında yapılacak ve standart kemoterapilerle

karşılaştırmalı uzun dönem takipli çalışmaların yerine geçemez. Teknolojisi her geçen gün hızla geliştirilmeye çalışılan bu tedavinin, herkes için ulaşılabilir ve daha erişilebilir bir maliyet ile sunulması gerekliliği bir diğer önemli konudur. Bu anlamdaki gelişmeler hekimlerin yanı sıra hastalar tarafından da umut ve merak ile beklenmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyesi veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Olga Meltem Akay; **Tasarım:** Deniz Gören Şahin; **Denetleme/Danışmanlık:** Olga Meltem Akay; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Deniz Gören Şahin, Olga Meltem Akay; **Analiz ve/veya Yorum:** Deniz Gören Şahin, Olga Meltem Akay; **Kaynak Taraması:** Deniz Gören Şahin, Olga Meltem Akay; **Makalenin Yazımı:** Deniz Gören Şahin, Olga Meltem Akay; **Eleştirel İnceleme:** Deniz Gören Şahin, Olga Meltem Akay; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Deniz Gören Şahin, Olga Meltem Akay; **Malzemeler:** Deniz Gören Şahin, Olga Meltem Akay.

KAYNAKLAR

- Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(4):539-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood.* 2017;130(24):2594-602. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Enblad G, Karlsson H, Loskog AS. CAR-T-cell therapy: the role of physical barriers and immunosuppression in lymphoma. *Hum Gene Ther.* 2015;26(8):498-505. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lorentzen CL, Straten PT. CD19-chimeric antigen receptor T cells for treatment of chronic lymphocytic leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. *Scand J Immunol.* 2015;82(4):307-19. [Crossref] [PubMed]
- Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-Cell therapy for the community oncologist. *Oncologist.* 2016;21(5):608-17. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kochenderfer JN, Yu Z, Frasher D, Restifo NP, Rosenberg SA. Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells. *Blood.* 2010;116(19):3875-86. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, Palmer DC, Spiess PJ, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J Exp Med.* 2005;202(7):907-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science.* 2015;348(6230):62-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Davila ML, Kloss CC, Gunset G, Sadelain M. CD19 CAR-targeted T cells induce long-term remission and B cell aplasia in an immunocompetent mouse model of B cell acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One.* 2013;8(4):e61338. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell therapy: a new era in cancer immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(1):5-18. [Crossref] [PubMed]
- Budno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(1):31-46. [Crossref] [PubMed]
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1507-17. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, Maric I, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood.* 2012;119(12):2709-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR-T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016;3: 16011. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kaplan JB, Grischenko M, Giles FJ. Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Invest New Drugs.* 2015;33(6):1271-9. [Crossref] [PubMed]
- Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1917-23. [Crossref] [PubMed]
- von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381-9. [Crossref] [PubMed]
- Perez-Amill L, Marzal B, Urbano-Ispizua A, Juan M, Martín-António B. CAR-T cell therapy: a door is open to find innumerable possibilities of treatments for cancer patients. *Turk J Haematol.* 2018;35(4):217-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med.* 2018;378(5):439-48. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):540-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

23. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med.* 2016;8(355):355ra116. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol.* 2017;35(16): 1803-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26): 2531-44.
26. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Arnason JE, Forero-Torres A, et al. CR rates in relapsed/refractory (R/R) aggressive B-NHL treated with the CD19-directed CAR T-cell product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001). *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl):7513. [[Crossref](#)]
27. Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, Waller EK, Borchmann P, McGuirk J, et al. Global pivotal phase 2 trial of the CD19-targeted therapy CTL019 in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)--an interim analysis. *Hematol Oncol.* 2017;35(Suppl S2):27. [[Crossref](#)]
28. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2016;124(26):3841-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111(12):5446-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, Ruella M, Zheng Z, Barrett DM, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood.* 2016;127(9): 1117-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Ali SA, Shi V, Maric I, Wang M, Stroncek DF, Rose JJ, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(13):1688-700. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, Lacey SF, Lancaster E, Vogl DT, et al. B-cell maturation antigen (BCMA)-specific chimeric antigen receptor T cells (CART-BCMA) for multiple myeloma (MM): initial safety and efficacy from a phase I study. *Blood.* 2016;128(22):1147. [[Crossref](#)]
33. Berdeja JG, Lin Y, Raju NS, Siegel DS, Munshi NC, Liedtke M, et al. First-in-human multicenter study of bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: updated results. *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl 15):3010. [[Crossref](#)]
34. Beavis PA, Slaney CY, Kershaw MH, Gyorki D, Neeson PJ, Darcy PK. Reprogramming the tumor microenvironment to enhance adoptive cellular therapy. *Semin Immunol.* 2016;28(1): 64-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Cruz CR, Micklethwaite KP, Savoldo B, Ramos CA, Lam S, Ku S, et al. Infusion of donor-derived CD19-redirection virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study. *Blood.* 2013;122(17):2965-73.
36. Brudno JN, Somerville RP, Shi V, Rose JJ, Halverson DC, Fowler DH, et al. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1112-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med.* 2016;8(355):355ra116. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Künkele A, Johnson AJ, Rolczynski LS, Chang CA, Högglund V, Kelly-Spratt KS, et al. Functional tuning of CARs reveals signaling threshold above which CD8+ CTL antitumor potency is attenuated due to cell Fas-FasL-dependent AICD. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):368-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Alabanza L, Pegues M, Geldres C, Shi V, Wiltzius JJW, Sievers SA, et al. Function of novel anti-CD19 chimeric antigen receptors with human variable regions is affected by hinge and transmembrane domains. *Mol Ther.* 2017;25(11):2452-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Gargett T, Yu W, Dotti G, Yvon ES, Christo SN, Hayball JD, et al. GD2-specific CAR T cells undergo potent activation and deletion following antigen encounter but can be protected from activation-induced cell death by PD-1 blockade. *Mol Ther.* 2016;24(6):1135-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Kenderian SS, Porter DL, Gill S. Chimeric antigen receptor T cells and hematopoietic cell transplantation: how not to put the CART before the horse. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):235-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Brudno JN, Shi D, Stroncek D, Pittaluga S, Kanakry JA, Curtis LM, et al. T cells expressing a novel fully-human anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of advanced lymphoma in a first-in-humans clinical trial. *Blood.* 2016;128(22):999. [[Crossref](#)]
43. Sommermeyer D, Hill T, Shamah SM, Salter AI, Chen Y, Mohler KM, et al. Fully human CD19-specific chimeric antigen receptors for T-cell therapy. *Leukemia.* 2017;31(10):2191-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, Shestova O, Hofmann TJ, Perazzelli J, et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest.* 2016;126(10): 3814-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Schneider D, Xiong Y, Wu D, Nölle V, Schmitz S, Haso W, et al. A tandem CD19/CD20 CAR lentiviral vector drives on-target and off-target antigen modulation in leukemia cell lines. *J Immunother Cancer.* 2017;5:42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Osborn MJ, Webber BR, Knipping F, Lonetree CL, Tennis N, DeFeo AP, et al. Evaluation of TCR gene editing achieved by TALENs, CRISPR/Cas9, and megaTAL nucleases. *Mol Ther.* 2016;24(3):570-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Eyquem J, Mansilla-Soto J, Giavridis T, van der Stegen SJ, Hamieh M, Cunanan KM, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. *Nature.* 2017;543(7643):113-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cheria S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* 2016;126(6):2123-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Sabatino M, Hu J, Sommariva M, Gautam S, Fellowes V, Hocker JD, et al. Generation of clinical-grade CD19-specific CAR-modified CD81 memory stem cells for the treatment of human B-cell malignancies. *Blood.* 2016;128(4):519-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Ruella M, Kenderian SS, Shestova O, Fraietta JA, Qayyum S, Zhang Q, et al. The addition of the BTK inhibitor ibrutinib to anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CART19) improves responses against mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(11):2684-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Ansell SM, Lesokhin AM, Borello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3733-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood.* 2015;125(22):3393-400. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Goodman A, Patel SP, Kurzrock R. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(4): 203-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, Feng Y, Dimitrov DS, Jones DR, et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition. *J Clin Invest.* 2016;126(8):3130-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]