



**TURUN
YLIOPISTO**

Immunoterapiat diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Biolääketieteen koulutusohjelma
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Laatija:
Bea Oksanen

16.8.2024
Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidatkielma

Oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä(t): Bea Oksanen

Otsikko: Immunoterapiat Diffuusin Suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Ohjaaja(t): Yliopistonlehtori, FT, dos. Jukka Alinikula

Sivumäärä: 17 sivua

Päivämäärä: 16.08.2024

Tiivistelmä

Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (DLBCL) on maailmanlaajuisesti yleisin imukudossyöpä, eli lymfooma. Suomessa DLBCL:ään sairastuu vuosittain yli 600 ihmistä. DLBCL on aggressiivinen ja erittäin nopeasti leviävä syöpä, jonka toteamisvaiheessa noin puolella potilaista syöpä on jo levinnyt laajalti imusolmukkeen ulkopuolelle. Aggressiivisen luonteensa takia DLBCL johtaa hoitamattomana nopeasti kuolemaan. Tämän vuoksi hoito tulee aloittaa heti taudin toteamisen ja levinneisyyden selvittämisen jälkeen.

Ennen 2000-lukua, DLBCL:n ensisijainen hoito koostui syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin sekä prednisonin yhdistelmästä (CHOP-hoito). Syklofosfamidi, doksorubisiini ja vinkristiini ovat solusalpaajia ja prednisoni on anti-inflammatorinen glukortikoidi. Pelkällä CHOP-hoidolla hoidetuista yli 60-vuotiaista potilaista vain 40–50 %:lla saavutetaan täysi hoitovaste (engl. complete response, CR) ja todennäköisyys, että tauti ei etene (engl. progression-free survival, EFS) viiteen vuoteen, on vain 29 %.

Ensimmäinen DLBCL:n hoitoon tarkoitettu monoklonaalinen vasta-aine, rituksimabi, sai myyntiluvan vuonna 1997. Rituksimabi sitoutuu sekä normaalien ja pahanlaatuisten B-solujen pinnalla ilmentyvään erilaistumisklusteri 20 (CD20)-rakenteeseen ja voi sitoutumisellaan johtaa B-solun hajoamiseen. Rituksimabin yhdistäminen CHOP-hoitoon (R-CHOP-hoito) on parantanut DLBCL-potilaiden CRR-lukua 15–20 %:lla ja viiden vuoden PFS-luku 60–80-vuotiailla potilailla on 47 % (18 % korkeampi kuin pelkällä CHOP-hoidolla).

Vaikka rituksimabi on parantanut merkittävästi DLBCL:n ennustetta ja hoidon tehoa, on kuitenkin noin 10 % potilaista resistenttejä R-CHOP-hoidolle ja potilaista kolmasosan tauti uusiutuu hoitojen jälkeen. Ensilinjan hoidolle resistentille / uusiutuneelle DLBCL:lle ei olla vielä löydetty tehokasta hoitomuotoa.

Eriyisesti uusien immunoterapioiden kehittämisen uskotaan voivan jatkossa parantaa ensilinjan hoidolle resistenttien / uusiutuneiden DLBCL-potilaiden ennustetta. Immunoterapiat perustuvat elimistön oman immuunijärjestelmän aktivointiin ja täten kasvainsolujen tuhoamiseen. Immunoterapiamuotoja, joiden hoitovastetta on tutkittu DLBCL:n hoidossa ovat mm. uudet monoklonaaliset vasta-aineet, vasta-ainekonjugaatit, kaksoisspesifiset vasta-aineet, CAR-T-soluterapiat ja uusimpana kehityskohteena CAR-NK-soluterapiat.

Avainsanat: B-solulymfoomat, immunoterapiat, vasta-ainelääkkeet, CAR-T-soluterapiat, CAR-NK-soluterapiat

Lyhenteet

DLBCL	Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
R/R	Ensilinjan hoidolle resistentti / uusiutunut
CHOP	Syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin sekä prednisonin yhdistelmähoito
R-CHOP	Rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin sekä prednisonin yhdistelmähoito
CD	Erilaistumisklusteri
NHL	Muut kuin Hodkinin lymfoomat
GBC	Itukeskussoluperäisen B-solun alatyyppejä
ABC	Aktivoituneen B-solun kaltainen alatyyppejä
Ig	Immunoglobuliini
CAR	Kimeerinen antigeenireseptori
ORR	Osuus potilaista, jotka ovat saaneet hoitovasteen
CRR	Osuus potilaista, jotka ovat saaneet täyden hoitovasteen
FDA	Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto
EMA	Euroopan lääkevirasto

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma	6
2.1	Luokittelu	6
2.2	Hoito	8
3	Vasta-aineet	9
3.1	Monoklonaaliset vasta-aineet	9
3.1.1	Rakenne ja toimintaperiaate	9
3.1.2	Valmisteet	11
3.2	Vasta-ainekonjugaatit	13
3.2.1	Rakenne ja toimintaperiaate	13
3.2.2	Valmisteet	13
3.3	Kaksoisspesifiset vasta-aineet	15
3.3.1	Rakenne ja toimintaperiaate	15
3.3.2	Valmisteet	16
4	CAR-T-soluterapiat	17
4.1	Rakenne ja toimintaperiaate	17
4.2	Valmisteet	18
5	Kohti CAR-NK-soluterapiota	19
6	Yhteenveto ja johtopäätökset	20
	Lähteet	22

1 Johdanto

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) on maailmanlaajuisesti yleisin imukudossyöpä, eli lymfooma. Suomessa DLBCL:ään sairastuu vuosittain yli 600 ihmistä. DLBCL:ään sairastuminen on yleisempää vanhemmassa väestössä ja sairastuneiden keski-ikä on yli 65 vuotta. DLBCL on aggressiivinen ja erittäin nopeasti leviävä syöpä ja sairauden toteamisvaiheessa noin puolella potilaista syöpä on jo levinnyt laajalti imusolmukkeeseen ulkopuolelle. Aggressiivisen luonteensa takia DLBCL johtaa hoitamattomana nopeasti kuolemaan. Tämän vuoksi hoito tulee aloittaa heti taudin toteamisen ja levinneisyyden selvittämisen jälkeen. (Pasanen, 2022.)

Nykyisten hoitojen avulla 75 % alle 65-vuotiaista ja 46 % yli 65-vuotiaista potilaista paranee. Iän lisäksi levinneisyys toteamisvaiheessa vaikuttaa taudin ennusteeseen. Toteamisvaiheessa laajasti levinneiden aggressiivisten tautimuotojen potilaista ainoastaan noin neljännes on elossa viisi vuotta taudin toteamisen jälkeen (Pasanen, 2022b). Myös uusiutuneiden ja primaarihoidoille resistenttien tautimuotojen ennuste on heikko ja näiden potilaiden keskimääräinen elosaoloaika on alle kuusi kuukautta (Leppä ym., 2023).

Sopiva hoito valitaan potilaan tilan ja taudin levinneisyyden mukaan. DLBCL:n nykyhoito perustuu vahvasti immunokemoterapioihin ja tavallisin hoitomuoto on rituksimab:in (monoklonaalinen CD20-vasta-aine) ja solunsalpaajien yhdistelmähoito, jossa rituksimabiin on yhdistetty solunsalpaajat syklofosfamidi, doksorubisiini ja vinkristiini, sekä prednisoni (R-CHOP). Sädehoidot voivat olla hyödyllisiä, mikäli immunokemoterapioiden jälkeisessä jäännöskasvaimessa tavataan metabolista aktiivisuutta. Mikäli tauti uusiutuu hoitojen jälkeen, voidaan harvinaisissa tapauksissa kantasolusiirtohoitoa. (Leppä et al., 2023.)

Ensilinjan hoidolle resistentille / uusiutuneelle DLBCL:lle (R/R DLBCL) ei olla vielä löydetty tehokasta hoitomuotoa. Erityisesti uusien immunoterapioiden kehittämisen uskotaan voivan jatkossa parantaa R/R DLBCL-potilaiden ennustetta. Näitä ovat mm. immunomoduloivat ja se-reblonia muokkaavat lääkkeet, uudet monoklonaaliset vasta-aineet, bispesifiset vasta-aineet, vasta-ainekonjugaatit, CAR-T-soluterapiat ja uusimpana kehityskohteena CAR-NK-soluterapiat.

2 Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma

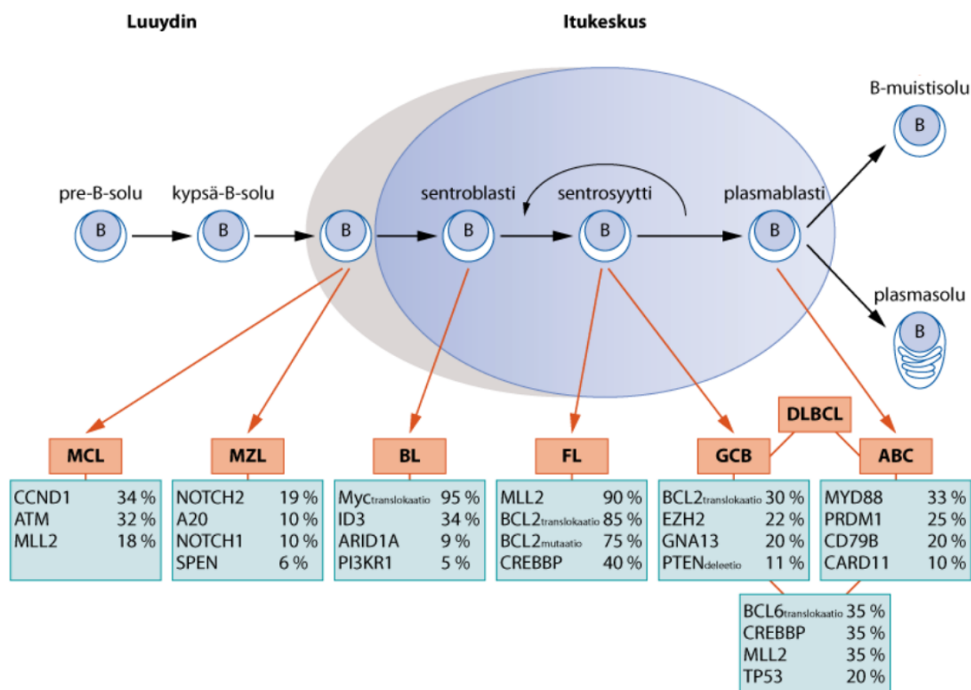
2.1 Luokittelu

Lymfoomat voidaan jaotella eri luokkiin niiden alkuperän (engl. Cell of origin, COO) tai taudinkuvan perusteella. Molemmat jaottelut vaikuttavat oleellisesti lymfooman hoitostrategiaan sekä hoidossa käytettäviin valmisteisiin. (Pasanen, 2022a.)

Lymfoomat voidaan jakaa taudinkuvan mukaan hidaskasvuisiin ja aggressiivisiin lymfoomiin. Hitaasti kasvavien lymfoomien hoidossa voidaan hyötyä enemmän taudin kehittymisen seurannasta aggressiivisten hoitomuotojen sijasta. Aggressiivisissa lymfoomissa, kuten DLBCL:ssä, tauti etenee nopeasti ja potilaat kärsivät usein elämänlaatua heikentävistä vakavista oireista, jotka tekevät nopeasta hoidon aloittamisesta tarpeellista. Nämä hoidot ovat usein hyvin voimakkaita ja aiheuttavat vakavia sivuvaikutuksia. Tästä huolimatta, tehoavat hoidot kuitenkin usein hyvin ja aggressiivinen lymfooma voidaan saada täysin parannettua. (Pasanen, 2022a.)

Muut kuin Hodkinin lymfoomat (engl. Non-Hodkin Lymphoma, NHL) jaotellaan tyypillisesti alkuperänsä mukaan riippuen, onko syöpäsolukko saanut alkuperänsä T- vai B-lymfosyytistä. B-lymfosyyttiperäisiä lymfoomia ovat mm. manttelisolu lymfooma, marginaalivyöhykkeen lymfooma, Burkittin lymfooma, follikulaarinen lymfooma, sekä DLBCL. Kaikki edellä mainitut B-solulymfoomat ovat saaneet alkuperänsä eri erilaistumisvaiheessa olevista B-soluista (Kuva 1). Kyseisille lymfoomille on havaittu myös tyypillisiä genettisiä muutoksia (Kuva 1). (Swerdlow ym., 2017.)

DLBCL on hyvin monimuotoinen tauti, joka voidaan karkeasti jakaa kolmeen alatyyppiin perustuen syöpäsolujen geeni-ilmentymiseen: itukeskussoluperäisen B-solun (GCB), aktivoituneen B-solun kaltaiseen (ABC) sekä määrittelemättömään alatyyppiin (Leppä ym., 2019a). Määrittelemätön alatyyppi kattaa 10–15 % DLBCL-tapauksista, joita ei kyetä luokittelemaan GCB- tai ABC-alatyyppiin (Rosenwald ym., 2002). Myös DLBCL:n alatyyppien uskotaan johduvan kasvainsolujen eri alkuperistä, jotka riippuvat siitä, missä vaiheessa B-solun erilaistumista syöpäsolu on syntynyt (Kuva 1) (Leppä ym., 2019b).



Kuva 1. B-lymfosyyttien kehitysvaiheet ja kehitysvaiheista kehittyvät B-solulymfoomat. Kuvaan merkitty myös eri B-solulymfoomille tyypilliset geneettiset muutokset. MCL = manttelisolun lymfooma, MZL = marginaalivyöhykkeen lymfooma, BL = Burkittin lymfooma, FL = follikulaarinen lymfooma, DLBCL = diffuusi suurisoluisen lymfooma GCB = itukeskussoluperäisen B-solun kaltainen, ABC = aktivoituneen B-solun kaltainen. Kuvaa muokattu lähteestä: Pasanen ym., 2017.

Alatyypeillä on erilaiset onkogeeniset mekanismit ja toisistaan poikkeavat ennusteet. ABC-alatyypille tyypillistä on jatkuva B-solureseptorisignalointi, sekä tumafaktori κB :n (NF κ B) aktivoituminen, kun taas GCB-alatyypissä kasvainsoluissa ilmentyvät geenit ovat hyvin samankaltaisia itukeskussolujen kanssa (esim. *BCL2*- ja *EZH2*-geenit) (Lenz ym., 2008). ABC-alatyypillä on huonompi ennuste, jossa todennäköisyys, että tauti ei etene kolmeen vuoteen (3-year progression-free survival) on 40–50 %, kun taas sama todennäköisyys GCB-alatyypille on jopa 75 % (Scott ym., 2015). DLBCL:n alatyypeillä on kliininen merkitys, sillä tietyt hoidot tehoavat yksinomaan toiseen alatyypisiin. Kasvaimen geeni-ilmentymistutkimukset eivät kuitenkaan ole standardikäytäntöä terveydenhuollossa, vaikkakin tällaisia vaihtoehtoja voi olla laajemmin tarjolla tulevaisuudessa (Pasanen ym., 2017).

2.2 Hoito

Ennen 2000-lukua, DLBCL:n ensisijainen hoito koostui syklofosfamidin, dokсорubisiinin, vinkristiinin sekä prednisonin yhdistelmästä (CHOP-hoito). Syklofosfamidi, dokсорubisiini ja vinkristiini ovat solusalpaajia ja estävät jokainen omalla mekanismillaan solujakautumista. CHOP-hoidon solusalpaajien vaikutus on systeeminen, eli niitä ole spesifisesti kohdistettu kasvainkudokseen, minkä vuoksi ne aiheuttavat paljon haittavaikutuksia. Prednisoni on anti-inflammatorinen glukortikoidi, joka on sytotoksinen sekä normaaleille, että pahanlaatuisille B-soluille. Pelkällä CHOP-hoidolla hoidetuista 60–80-vuotiaista potilaista täysien hoitovasteiden osuus (engl. complete response-rate, CRR) on vain 40–50 % ja todennäköisyys, että tauti ei etene (engl. progression-free survival, PFS) viiteen vuoteen, on vain 30 % (Feugier ym., 2005; Sonneveld ym., 1995).

Ensimmäinen DLBCL:n hoitoon tarkoitettu monoklonaalinen vasta-aine, rituksimabi, sai myyntiluvan vuonna 1997, jolloin se otettiin osaksi DLBCL:n ensilinjan hoitoa. Rituksimabi sitoutuu sekä normaalien ja pahanlaatuisten B-solujen pinnalla ilmentyvään erilaistumisklusteri 20 (CD20)-rakenteeseen ja voi sitoutumisellaan johtaa B-solun hajoamiseen. Rituksimabin yhdistäminen CHOP-hoitoon (R-CHOP-hoito) on parantanut DLBCL-potilaiden CRR:ää 15–20 %:lla ja viiden vuoden PFS-luku 60–80-vuotiailla potilailla on 47 % (18 % korkeampi kuin pelkällä CHOP-hoidolla). Rituksimabista tarkemmin luvussa 4.1.1.

Vaikka rituksimabi on parantanut merkittävästi DLBCL:n ennustetta ja hoidon tehoa, on kuitenkin noin 10 % potilaista resistenttejä R-CHOP-hoidolle ja potilaista kolmasosan tauti uusiutuu hoitojen jälkeen. R/R DLBCL:ää on perinteisesti hoidettu kantasolusiirolla. Kantasolusiirron suorittamiseen sisältyy paljon riskejä, jonka vuoksi erityisesti vanhemmat potilaat eivät usein sovellu kantasiiroon. On myös huomioitavaa, että kantasolusiirrosta yhden vuoden jälkeen vain 25 % potilaista on parantunut taudistaan ilman vakavaa käänteishyljintäreaktiota. (Holtan ym., 2015)

Erytisesti uusien immunoterapioiden uskotaan voivan jatkossa parantaa ensilinjan hoidolle DLBCL-potilaiden ennustetta. Immunoterapiamuotoja, joiden hoitovastetta on tutkittu DLBCL:n hoidossa ovat mm. uudet monoklonaaliset vasta-aineet, vasta-ainekonjugaatit, bispesifiset vasta-aineet, CAR-T-soluterapiat sekä CAR-NK-soluterapiat.

3 Vasta-aineet

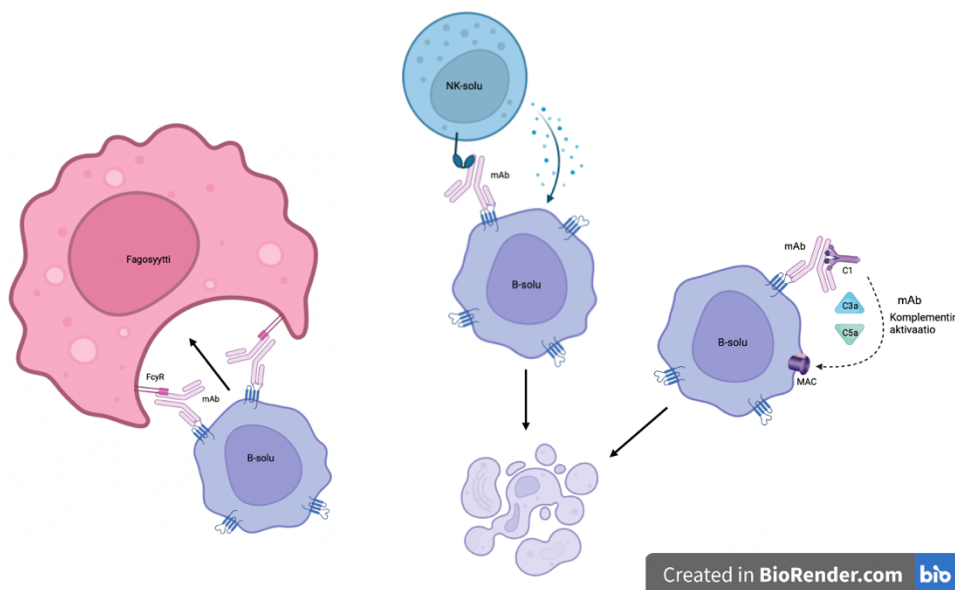
Vasta-aineet (kutsutaan myös nimellä immunoglobuliini, Ig) ovat suuria proteiineja, joilla on tärkeä rooli elimistön immuunipuolustuksessa. Vasta-aineella on kaksi paratooppialuetta (Kuva 4), jotka voivat sitoutua kohdeproteiiniin. Vasta-aineen sitoutuminen kohdeproteiiniin mahdollistaa vasta-ainevälitteisen immuunireaktion.

Ihmisen immuunijärjestelmässä vasta-aineita on viittä päätyyppiä (kutsutaan myös isotyypeiksi), jotka ovat IgA, IgD, IgE, IgG ja IgM. Eri päätyyppien vasta-aineita tuotetaan erityyppisissä immuunivasteissa ja niiden aiheuttamissa immuunisolujen aktivaatioissa on eroja. Terapeuttiset vasta-aineet ovat useimmiten IgG-päätyyppiä, sillä kyseinen alatyyppeistä pystyy tehokkaasti aktivoimaan elimistön komplementtijärjestelmän, NK-solujen vasta-aineriippuvaisen solutuhon sekä avustamaan makrofagien fagosytointia (Kuva 3) (Fothergill & Anderson, 1978; Lovchik & Hong, 1977; MacLennan, 1972; Porter & Reid, 1979). Tämän lisäksi IgG-luokan vasta-aineilla on pisin puoliintumisaika verenkierrossa (Spiegelberg & Fishkin, 1972).

3.1 Monoklonaaliset vasta-aineet

3.1.1 Rakenne ja toimintaperiaate

DLBCL:n hoitoon on kehitetty useita monoklonaalisia vasta-aineita. Niiden toimintaperiaate perustuu spesifiseen sitoutumiseen B-soluihin, joka voi aiheuttaa B-solun tuhoutumisen tai fagosytoinnin (Kuva 3). Vasta-aineet voivat olla myös neutraloivia/salpaavia, jolloin vasta-aine sitoutumisellaan estää kohdeproteiinin vuorovaikuttamisen molekyylin (esim. agonisti) kanssa. Vasta-aineiden kohdemolekyyleinä toimivat B-solujen solukalvoilla ilmentyvät rakenteet, kuten CD19 CD20 ja CD79b.

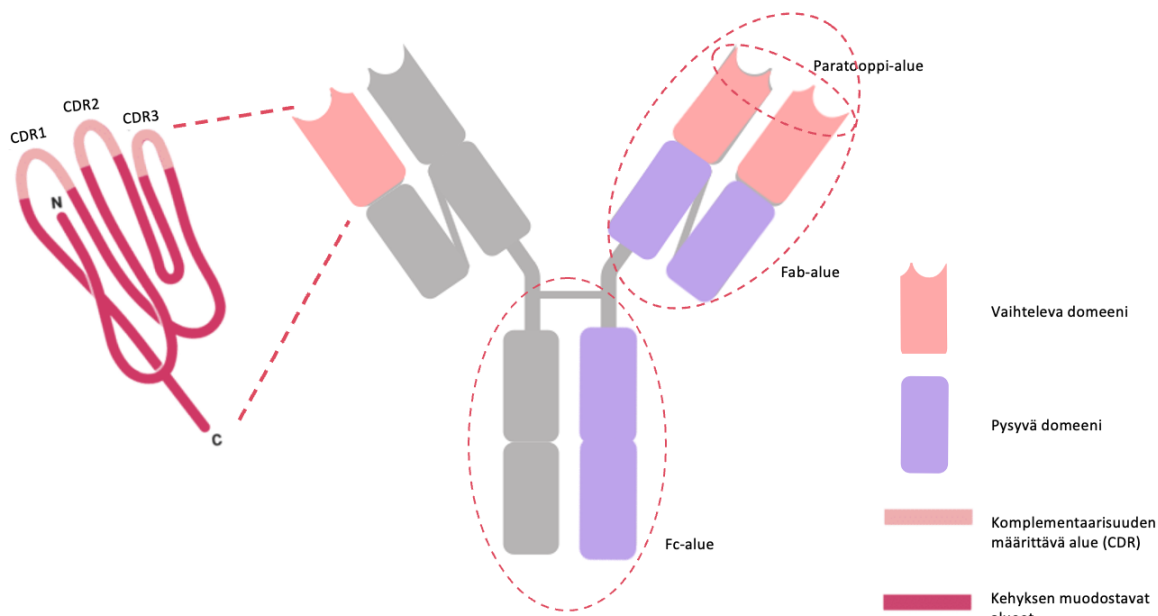


Kuva 3. Monoklonaalisten vasta-aineiden vaikutusmekanismi. Monoklonaalisten vasta-aineiden vaikutus DLBCL:n hoidossa perustuu vasta-aineiden sitoutumiseen kasvainsolun pinta-antigeeniin, jolloin vasta-aine voi aiheuttaa solun avustetun fagosytoosin tai solutuhon (engl. cell lysis) complementin tai NK-solun aktivaation kautta. Fc γ R = Fc-gamma-reseptori, mAb = monoklonaalinen vasta-aine, C1 = C1-proteiinikompleksi, C3a = C3-proteiinin osa, C5a = C5-proteiinin osa. (Oostindie ym., 2020; Sun ym., 2021; Tay ym., 2019) Kuva tehty Biorender-ohjelmalla (biorender.com).

Monoklonaaliset vasta-aineet ovat biologisten järjestelmien avulla tuotettuja vasta-aineita, jotka ovat klooneja, täten sitoutuen saman kohdemolekyylin samaan epitoppiin. Ensimmäiset terapeuttiset monoklonaaliset vasta-aineet tuotettiin hiirissä, jolloin ne olivat kokonaan hiiriperäisiä. Hiiriperäisillä monoklonaalisisilla vasta-aineilla saatiin terapeuttisia vaikutuksia ihmisissä, mutta ne aiheuttivat usein vasta-aineeseen kohdistuvia immuunireaktioita (Meeker ym., 1985). Hiiriperäisiä vasta-aineita alettiin pian muokkaamaan bioteknologisin menetelmin osittain ihmisperäisiksi. Kun hiiriperäisen vasta-aineen pysyvät domeenit (kuva 4) vaihdetaan ihmisperäisiin saadaan kimeriinen vasta-aine (Morrison ym., 1984). Kun hiiriperäisen vasta-aineen sekä pysyvät domeenit, että kehyksen muodostavat domeenit (kuva 4) vaihdetaan ihmisperäisiin, saadaan humanisoitu vasta-aine (Jones ym., 1986).

Uusimilla menetelmillä voidaan valmistaa myös täysin ihmisperäisiä vasta-aineita (Duvall & Fiorini, 2014; Lonberg, 2005; McCafferty ym., 1990). Tällä hetkellä käynnissä olevista monoklonaalisten vasta-aineiden kehitysprojekteista käytännössä kaikki ovat täysin ihmisperäisiä

tai humanisoituja. Myös ihmisperäiset ja humanisoidut monoklonaaliset vasta-aineet voivat aiheuttaa immuunireaktion ihmisissä, vaikkakin todennäköisyys on pienempi kuin hiiriperäisillä ja kimeerisillä vasta-aineilla. (Maggi ym., 2011).



Kuva 4. Terapeuttisten monoklonaalisten vasta-aineiden kannalta oleelliset vasta-aineen alueet. Kuvaa muokattu lähteestä: Wang, 2022.

3.1.2 Valmisteet

Monoklonaalinen vasta-aine rituksimabi on ollut osana DLBCL:n primäärihoitoa 1990-luvun lopusta lähtien. R/R DLBCL hoitoon on yritetty kehittää uusia monoklonaalisia vasta-aineita, joista tähän mennessä yksi (tafasitamabi) on hyväksytty hoitokäyttöön. Tämän lisäksi yhdellä monoklonaalisella vasta-aineella (obinutsumabi) on havaittu lupaavia tuloksia DLBCL:n GCB-alatyypin hoidossa. Rituksimabin, tafasitamabin ja obinutsumabin oleelliset tiedot esitetty taulukossa 1.

Rituksimabi on kimeerinen IgG-luokan monoklonaalinen vasta-aine, joka on osa DLBCL:n ensilinjan hoitoa (R-CHOP-hoito) (Leppä ym., 2023). Rituksimabi sitoutuu sekä normaaliin,

että pahanlaatuisten B-solujen pinnalla ilmentyvään CD20-rakenteeseen (Banchereau & Rousset, 1992).

Obinututsumabi on täysin ihmisperäinen CD20-spesifinen IgG1-luokan monoklonalinen vasta-aine, jonka Fc-osan (kuva 3) glykolysaatiota on muokattu. Obinututsumabilla on havaittu tehokkaammat solukuolemaa, NK-solujen aktivaatiota sekä fagosytoosia aiheuttavat vaikutukset kuin rituksimabilla (Golay ym., 2013; Herter ym., 2013; Morschhauser ym., 2013; Mössner ym., 2010). Obinututsumabi sai myyntiluvan ensimmäisen kerran vuonna 2016 (FDA), jolloin se hyväksyttiin ensilinjan hoidoille resistentin tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitoon. (Obinutuzumab | FDA, 2016).

Tafasitamabi on humanisoitu CD19-spesifinen IgG1/2-luokan monoklonaalinen vasta-aine. CD19-antigeeniä ilmennetään laajasti B-solujen pinnalla ja sillä on todettu tärkeä rooli B-solureseptorisignaalinnissa. B-solureseptorisignalointi on tärkeää B-solujen eloonjäämiselle, joten signaloinnin esto CD19-antigeenin vaimentamisen kautta aiheuttaa B-solujen kuoleman. (Morphosys, 2020.)

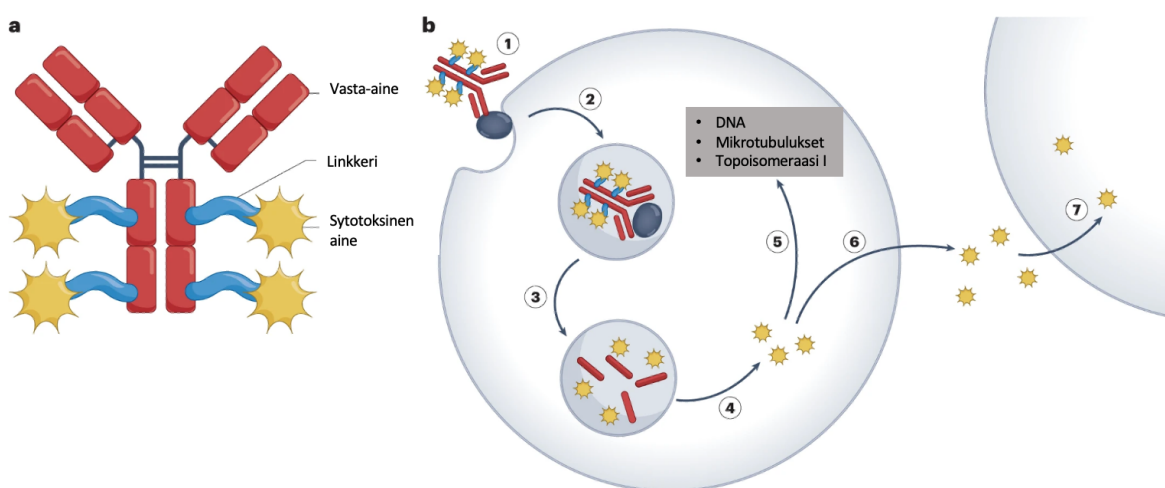
Taulukko 1. R/R DLBCL:n hoitoon myyntiluvan saaneet/tutkitut monoklonaaliset vasta-aineet. Taulukossa jokaisen valmisteen oleelliset tiedot. R/R DLBCL = ensilinjan hoidoille resistentti / uusiutunut diffuusi suurisolainen lymfooma, ORR = osa potilaista, jotka ovat saaneet hoitovasteen, CRR = osa potilaista, jotka ovat saaneet täyden hoitovasteen, IgG = immunoglobuliini G, CD = erilaistumisklusteri, FDA = Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto, EMA = Euroopan lääkevirasto, NHL = non-Hodkinin lymfooma, KLL = krooninen lymfosyyttinen leukemia, GPA = granulomatoottinen polyangiitti, MPA = mikroskooppinen polyangiitti, GCB = itukeskussoluperäinen, ABC = aktivoituneen B-solun kaltainen. (Feugier ym., 2005; Kaplon ym., 2020; Salles ym., 2020; Sehn & Gascoyne, 2015; Sharman ym., 2019; Sonneveld ym., 1995)

Nimi	Rakenne	Kohde- anti- geeni	Hyväksytty R/R DLBCL hoitoon	Indikaatit	Faasi II- kokeen ORR	Faasi II- kokeen CRR	Eroja ala- tyyppien välillä
Rituksi- mabi	IgG1, kimeerinen	CD20	1997 (FDA) 1998 (EMA)	CD20-positiiviset B-solu NHL:t, KLL, nivelreuma, GPA, MPA	94 % (190/202)	75 % (152/202)	Ei merkittävää eroa
Tafasita- mabi	IgG1/2, humanisoitu	CD19	2020 (FDA), 2021 (EMA)	R/R DLBCL	60 % (49/81)	43 % (35/81)	Ei havaittu
Obinutut- sumabi	IgG1, täysin ih- misperäinen, Fc- osan glykolysaa- tiota muokattu	CD20	-	KLL, follikulaari- nen lymfooma	75 % (75/100)	58 % (58/100)	GCB DLBCL- potilaiden CRR 62 %, ABC DLBCL- potilaiden CRR 42 %

3.2 Vasta-ainekonjugaatit

3.2.1 Rakenne ja toimintaperiaate

Vasta-ainekonjugaateissa monoklonaalisen vasta-aineen Fc-osaan on yhdistetty sytotoksinen aine (esim solunsalpaaja) linkkerin avulla (Kuva 5a). Niiden vaikutus perustuu kasvainsoluun sitoutumiseen vasta-aineosan avulla, jonka jälkeen vasta-ainekonjugaatti otetaan solun sisään ja sytotoksinen aine vapautuu linkkerin hajoamisen seurauksena (Kuva 5b).



Kuva 5. A: Vasta-aine konjugaatin rakenne. B: Vasta-aine konjugaattien toimintaperiaate. Kuva suomennettu lähteestä: Dumontet ym., 2023.

3.2.2 Valmisteet

Vasta-ainekonjugaatteja on käytetty R/R DLBCL:n hoidossa vuodesta 2018 asti (*Brentuximab Vedotin* | FDA, 2018). R/R DLBCL:n hoitoon on tällä hetkellä hyväksytty kaksi vasta-ainekonjugaattia (polatutsumabivedotiini ja lonkastuksimabitesiriini). Kolmannen vasta-ainekonjugaatin (brentuksimabi vedotiini) tehosta R/R DLBCL:n hoidossa on saatu jokseenkin lupaavia tuloksia, mutta sitä ei olla toistaiseksi hyväksytty R/R DLBCL:n hoitoon. Polatutsumabivedontiiniin, lonkastumabitesiriiniin ja brentuksimabivedotiiniin oleelliset tiedot esitetty taulukossa 2.

Polatutsumabivedotiini on CD79b-spesifinen vasta-ainekonjugaatti, jonka sytotoksisena aineena toimii monometyyli auristatiini E (MMAE), joka on mikrotubuluksia häiritsevä solu-

salpaaja (Bai ym., 1990; Okazaki ym., 1993). CD79b on B-solureseptorien signalointikomponentti, jota ilmenettään normaaleissa B-soluissa ja useimmissa B-solusyövässä (Dornan ym., 2009). Yli 95 % DLBCL:istä ovat CD79b positiivisia (Pfeifer ym., 2015).

Lonkastuksimabitesiriini on CD19-spesifinen vasta-ainekonjugaatti, jonka sytotoksisena aineena toimii pyrrolobentsodiatsepiini (PDB)-dimeeri (Kahl ym., 2019; Zammarchi ym., 2018). PDB-dimeerit muodostavat sekvenssispesifisesti kovalenttisia ristisidoksia DNA-ketjujen sisälle, estäen jakautumisen kannalta keskeisten entsyymien toiminnan (Hartley, 2011). CD19 on erilaistuvien B-solujen pinnalla ilmentyvä glykoproteiini, jota ilmennetään usein myös neoplastisissa B-soluissa. Useimmat B-solulymfoomat ovat CD19-positiivisia (Tedder ym., 1994).

Brentuksimabivedotiini on CD30-spesifinen vasta-ainekonjugaatti, jonka sytotoksisena aineena toimii MMAE. CD30 on kasvainnekroositekijä (engl. tumor necrosis factor, TNF)-reseptoriperheeseen kuuluva solun pinnalla ilmentyvä proteiini. CD30:tä ilmennetään useissa lymfoomissa (Hoeller ym., 2010; Muta & Podack, 2013) ja DLBCL-tapauksista 14–25 % on CD30-positiivisia (Hu ym., 2013; Slack ym., 2014).

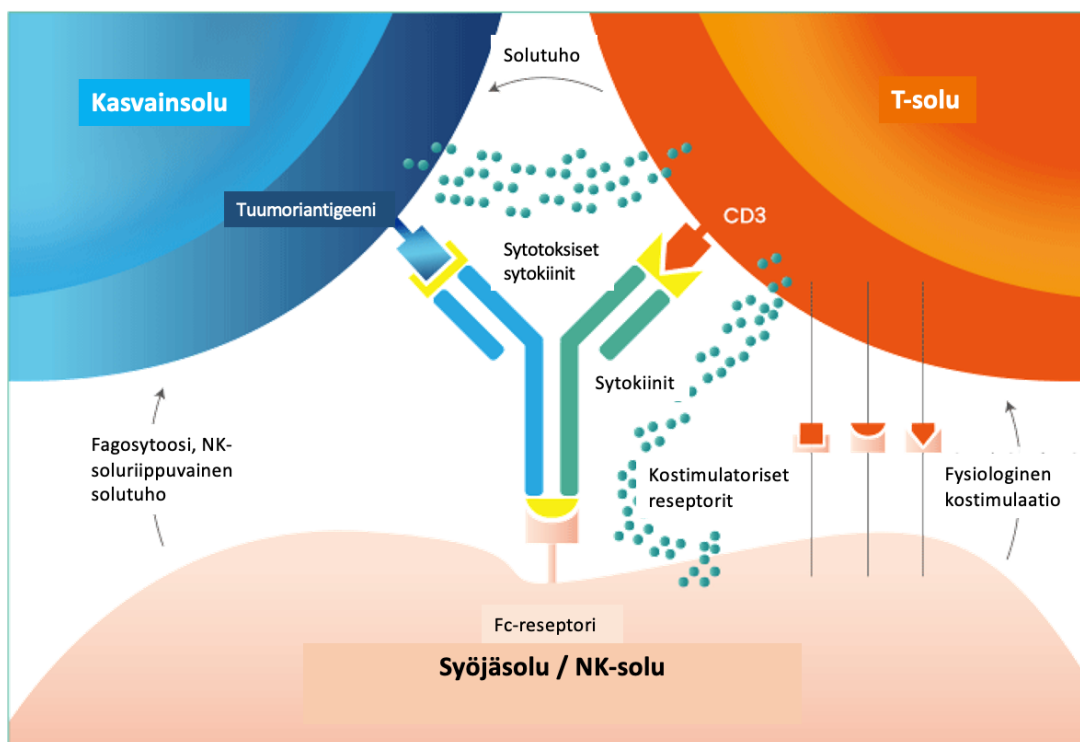
Taulukko 2. R/R DLBCL:n hoitoon myyntiluvan saaneet/tutkitut vasta-ainekonjugaatit. Taulukossa jokaisen valmisteen oleelliset tiedot. CD = erilaistumisklusteri, FDA = Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto, EMA = Euroopan lääkevirasto, MMAE = monometyyli auristiini E, PDB = pyrrolobentsodiatsepiini, HL = Hodkinin lymfooma, R/R DLBCL = ensilinjan hoidoille resistentti / uusiutunut diffuusi suurisoluinen lymfooma, ORR = osa potilaista, jotka ovat saaneet hoitovasteen, CRR = osa potilaista, jotka ovat saaneet täyden hoitovasteen. (Brentuximab Vedotin | FDA, 2018; Jacobsen ym., 2015; Kahl ym., 2019; Mullard, 2021; Sehn ym., 2022)

Nimi	Kohde-anti-geeni	Sytotoksinen aine	Hyväksytty R/R DLBCL hoitoon	Indikaatiot	Faasi II-kokeen ORR	Faasi II-kokeen CRR	Eroja alatyypin välillä
Polatutumabivedotiini	CD19	MMAE	2018 (EMA), 2019 (FDA)	R/R DLBCL	42 % (64/152)	39 % (59/152)	Ei merkittävää eroa
Lonkastuksimabitesiriini	CD20	PDB-dimeeri	2021 (FDA), 2022 (EMA)	R/R DLBCL	48 % (70/145)	24 % (35/145)	Ei merkittävää eroa
Brentuksimabivedotiini	CD20	MMAE	-	HL, sALCL,	43 % (21/49)	17 % (8/49)	Ei merkittävää eroa

3.3 Kaksoisspesifiset vasta-aineet

3.3.1 Rakenne ja toimintaperiaate

Kaksoisspesifiset vasta-aineet ovat vasta-aineita (tai niiden johdannaisia), joita on muokattu sitoutumaan samanaikaisesti kahteen eri antigeeniin. Syöpien hoidossa käytettävien kaksoisspesifisten vasta-aineiden vaikutusmekanismi perustuu samanaikaiseen sitoutumiseen kasvainsoluantigeeniin ja efektorisolun aktivaatiodomeeniin (tyypillisesti T-solureseptorikompleksin CD3-osa) (Kuva 6). Kaksoisspesifisten vasta-aineiden samanaikainen sitoutuminen kasvain- ja T-soluun muodostaa vakaan immunologisen ”synapsin”, joka aktivoi T-solua vapauttamaan sytotoksisia granuloita, johtaan kasvainsolujen kuolemaan (Kuva 6). T-solujen aktivoituminen johtaa myös paikallisen T-soluproliferaation lisääntymiseen sekä sytokiinien ja kemokiinien vapautumiseen. Tämä johtaa voimakkaampaan T-soluvasteeseen. (Bacac ym., 2018.)



Kuva 6. Kaksoisspesifisten vasta-aineiden toimintaperiaate. Kuva suomenettu lähteestä: Bispecific Antibody | Sino Biological.

3.3.2 Valmisteet

FDA hyväksyi ensimmäisen kaksoisspesifisen vasta-aineen (epkoritamabi) R/R DLBCL:n hoitoon 2023 alkuvuodesta. Tällä hetkellä sekä FDA että EMA ovat hyväksyneet kaksi kaksoisspesifistä vasta-ainetta (epkoritamabi ja glofitamabi) R/R DLBCL:n hoitoon. Epkoritamabi on CD20/CD3-kaksoisspesifinen IgG1-vasta-aine. Glofitamabi on myös CD20/CD3-kaksoisspesifinen, mutta on rakenteeltaan IgG4-johdannainen, jolla on tyypillisestä vasta-ainerakenteesta poiketen kolme fab-aluetta. Fab-alueiden paratoopeista yksi on CD3-spesifinen ja kaksi CD20-spesifisiä. Epkoritamabin ja glofitamabin oleelliset tiedot esitetty taulukossa 3.

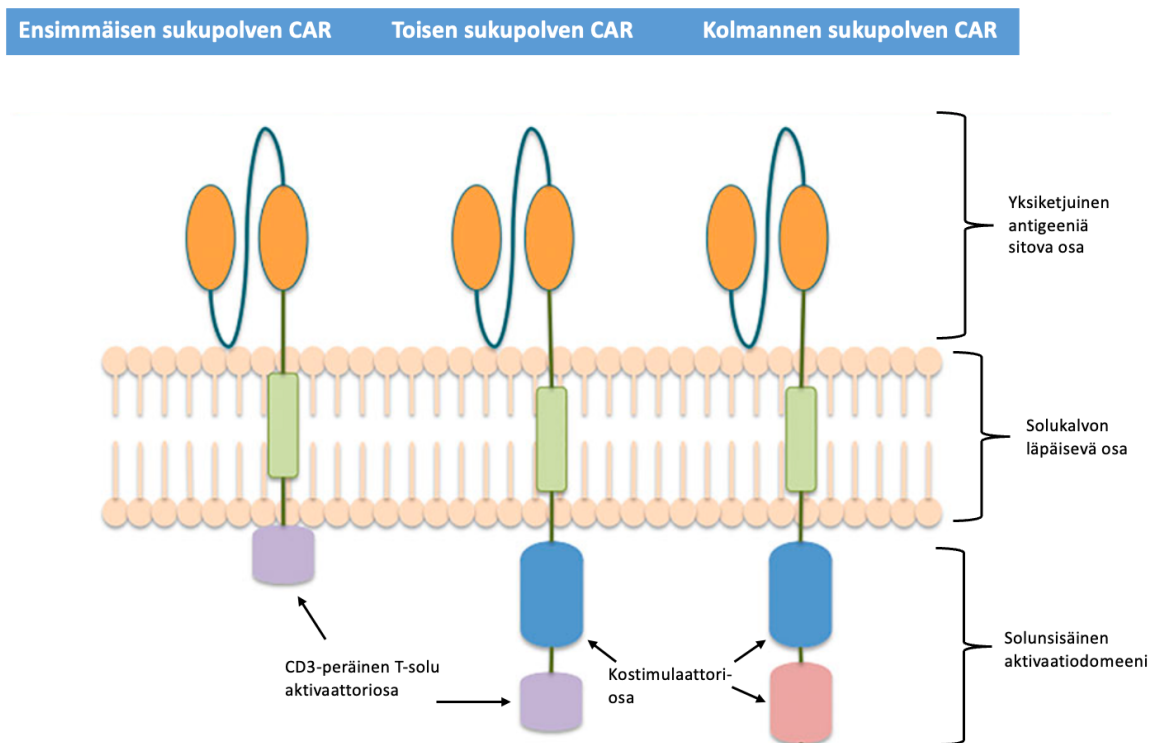
Taulukko 3. R/R DLBCL:n hoitoon myyntiluvan saaneet kaksoisspesifiset vasta-aineet. Taulukossa jokaisen valmisteen oleelliset tiedot. CD = erilaistumisklusteri, FDA = Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto, EMA = Euroopan lääkevirasto, R/R DLBCL = ensilinjan hoidoille resistentti / uusiutunut diffuusi suurisoluihin lymfooma, ORR = osa potilaista, jotka ovat saaneet hoitovasteen, CRR = osa potilaista, jotka ovat saaneet täyden hoitovasteen. (Dickinson ym., 2022; Hutchings ym., 2021)

Nimi	Rakenne	Kohde-anti-geeni	Hyväksytty R/R DLBCL hoitoon	Indikaatiot	Faasi II-kokeen ORR	Faasi II-kokeen CRR	Eroja alatyypin välillä
Epkoritamabi	IgG1 (kokonainen vasta-aine)	CD20/CD3	2023 (FDA) 2023 (EMA)	R/R DLBCL	91 % (10/11)	55 % (6/11)	Ei merkittävää eroa
Glofitamabi	IgG4-johdannainen (3 fab-aluetta)	CD20/CD3	2023 (FDA), 2023 (EMA)	R/R DLBCL	52 % (80/154)	39 % (60/154)	Ei merkittävää eroa

4 CAR-T-soluterapiat

4.1 Rakenne ja toimintaperiaate

Autologiset T-solut, jotka ilmentävät kimeerisiä antigeenireseptoreita, eli CAR-T-solut, ovat potilaasta eristettyjä T-soluja, joita on muokattu geneettisesti targetoimaan spesifisesti kasvainsoluissa ilmentyviä antigeenejä. Kimeeriset antigeenireseptorit (CAR) koostuvat kolmesta osasta: yksiketjuisesta antigeeniä sitovasta osasta, solukalvon läpäisevästä osasta sekä solunsisäisestä aktivaatiodomeenista (Kuva 7). CAR:it voidaan jakaa kolmeen eri sukupolveen riippuen solunsisäisen aktivaatiodomeenin rakenteesta. Ensimmäisen sukupolven CAR:eissa aktivaatiodomeeni koostuu CD3-peräisestä T-soluaktivaattoriosasta (Kuva 7). Toisen sukupolven CAR:eissa on CD3-peräisen T-soluaktivaattoriosan lisäksi kostimulaattoriosia (Kuva 7). Kolmannen sukupolven CAR:ien solunsisäinen aktivaatiodomeeni koostuu kahdesta eri kostimulaattoridomeenista (Kuva 7). Tällä hetkellä markkinoilla olevat CAR-T-soluterapioiden CAR:it ovat rakenteeltaan toiseen sukupolveen kuuluvia. CAR-T-soluterapiat perustuvat CAR-T-solujen siirtämiseen takaisin potilaaseen, jolloin niiden sytotoksinen vaikutus voidaan kohdentaa spesifisesti kasvainsoluihin.



Kuva 7. Ensimmäisen, toisen ja kolmannen sukupolven CAR:ien rakenteet. CAR = Kimeerinen antigeenireseptori. Kuva suomennettu lähteestä: Sermer & Brentjens, 2019.

4.2 Valmisteet

CAR-T-soluterapioita on käytetty R/R DLBCL:n hoidossa vuodesta 2014 asti (European Medicines Agency (EMA), 2014). Tällä hetkellä sekä FDA että EMA ovat hyväksyneet kolme CAR-T-solu-terapiavalmistetta (tisageenilekleuseeli, aksikabtageenisiloleuseeli ja lisokabtageenimaraleuseeli) R/R DLBCL:n hoitoon. Kaikkien valmisteiden CAR:ien antigeeniä sitova osa on CD19-spesifinen. CD19 on erilaistuvien B-solujen pinnalla ilmentyvä glykoproteiini, jota ilmennetään usein myös neoplastisissa B-soluissa. Useimmat B-solulymfoomat ovat CD19-positiivisia (Tedder ym., 1994). Tisageenilekleuseelin, aksikabtageenisiloleuseelin ja lisokabtageenimaraleuseelin oleelliset tiedot esitetty taulukossa 4.

Kaikkien kolmen R/R DLBCL:n hoitoon käytettävien CAR-T-soluvalmisteisen T-soluaktivaattoriosan on CD3-peräinen. Tisageenilekleuseelin ja lisokabtageenilekleuseelin CAR:ien kostimulaattoriosat ovat CD137-peräisiä, kun taas aksikabtageenisiloleuseelin ovat CD28-peräisiä (Cappell & Kochenderfer, 2021; ”Kymriah (tisangenlecleucel)”, 2022; Neelapu ym., 2017).

Taulukko 4. R/R DLBCL:n hoitoon myyntiluvan saaneet CAR-T-soluvalmisteet. Taulukossa jokaisen valmisteen oleelliset tiedot. CD = erilaistumisklusteri, FDA = Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto, EMA = Euroopan lääkevirasto, R/R DLBCL = ensilinjan hoidoille resistentti / uusiutunut diffuusi suurisoluihin lymfooma, ORR = osa potilaista, jotka ovat saaneet hoitovasteen, CRR = osa potilaista, jotka ovat saaneet täyden hoitovasteen, B-ALL = B-soluperäinen akuutti lymfaattinen leukemia, FL = follikulaarinen lymfooma, HGBL = korkean pahanlaatuisuusasteen B-solulymfooma, PMBCL = primäärinen välikarsinan suurisoluihin B-solulymfooma. (Abramson ym., 2020; Neelapu ym., 2017; Schuster ym., 2019).

Nimi	Kohdeantigeeni	Hyväksytty R/R DLBCL hoitoon	Indikaatiot	Faasi II-kokeen ORR	Faasi II-kokeen CRR	Eroja alatyypin välillä
Tisageenilekleuseeli	CD19	2018 (FDA), 2018 (EMA)	B-ALL, R/R DLBCL FL	52 % (48/93)	40 % (37/93)	Ei merkittävää eroa
Aksikabtageenisiloleuseeli	CD19	2017 (FDA), 2014 (EMA)	R/R DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL	82 % (64/78)	49 % (38/78)	Ei merkittävää eroa
Lisokabtageenimaraleuseeli	CD19	2021 (FDA), 2022 (EMA)	R/R DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL	73 % (187/256)	53 % (136/256)	Ei merkittävää eroa

5 Kohti CAR-NK-soluterapiota

Luonnolliset tappajasolut, eli NK-solut, ovat immuunipuolustuksen soluja, jotka voivat tuhota soluja, joiden ihmisen leukosyyttiantigeeni (engl. human leukocyte antigen, HLA) -pintarakenteet ovat vähentyneet tai ilmentävät stressimarkkereita. NK-soluja voidaan muokata geneettisesti ilmentämään CAR:eita, jonka jälkeen solut voidaan siirtää potilaaseen ilman, että kyseessä oleva potilas olisi NK-solujen luovuttajan kanssa samaa HLA-geenin alatyypiiä. CAR-NK-soluvalmisteita ei siis tarvitse valmistaa potilaan omista soluista. Tämä on suuri etu suhteessa CAR-T-soluvalmisteisiin, sillä CAR-T-soluvalmisteet tulee valmistaa jokaiselle potilaalle erikseen pitkällä ja kalliilla valmistusmenetelmällä. (Daher & Rezvani, 2021; Rafei ym., 2021.)

CAR-NK-soluvalmisteita voidaan valmistaa NK92-solulinjan NK-soluista, ääreisverenkierron yksitumaisista soluista kerätyistä NK-soluista, napaveren NK-soluista tai indusoiduista pluri-potenteista kantasoluista (iPSC). Kaikista näistä NK-soluista valmistettuja CAR-NK-soluja on testattu kliinisissä kokeissa. (Li ym., 2018; Liu ym., 2018; Quintarelli ym., 2020; Tonn ym., 2013; C. Zhang ym., 2017.)

Kliinisessä faasi I/II-kokeessa tutkittiin CD19-spesifisten CAR-NK-solujen vaikutusta CD19-positiivisiin B-soluperäisiin syöpiin. Kokeessa käytetyt CAR-NK-solut valmistettiin muokkaamalla napaveren NK-soluja retroviruksen avulla, jotta ne ilmensivät CAR:eita sekä interleukiini 15:sta (IL-15). IL-15 parantaa NK-solujen jakaantumista ja elossa pysymistä *in vivo*. Kokeeseen osallistui yhteensä 17 DLBCL-potilasta. 30 päivää CAR-NK-solujen annosta DLBCL-potilaiden ORR oli 41 % (7/17) ja vuoden jälkeinen CRR oli 29 % (5/17). (Marin ym., 2024.)

6 Yhteenveto ja johtopäätökset

R/R DLBCL:n hoitoa on onnistuttu parantamaan merkittävästi viime vuosikymmenien aikana, erityisesti uusien immunoterapioiden kehittämisen myötä. Eri immunoterapiamuotoja R/R DLBCL:n hoitoon on tällä hetkellä hyväksytty sekä FDA:n, että EMA:n toimesta yhteensä 8 ja lukuisia uusia valmisteita tutkitaan aktiivisesti.

Eri immunoterapiamuodoista erityisesti CAR-T-soluterapiat ovat paikoittain syrjäyttäneet kantasolusiirrot R/R DLBCL:n ensisijaisena hoitona lupaavien hoitovasteiden ansiosta (Taulukko 4). CAR-T-soluterapioihin liittyy kuitenkin yhä haasteita. Sillä CAR-T-solut valmistetaan potilaiden omista T-soluista, tulee ne valmistaa jokaiselle potilaalle erikseen. Valmistusprosessi kestää keskimäärin 3–4 viikkoa. Erittäin aggressiivisen tautimuodon omaavat potilaat ehtivät usein menehtyä CAR-T-solujen valmistuksen aikana. CAR-T-soluvalmisteilla on myös kattavia haittavaikutuksia, joista vakavaa sytokiinioreyhtymää on havaittu kaikilla kolmella R/R DLBCL:n hoitoon hyväksytyllä CAR-T-soluvalmisteella. (Abramson ym., 2020; Neelapu ym., 2017; Schuster ym., 2019.)

Uusilla monoklonaalisilla vasta-aineilla, vasta-ainekonjugaateilla ja kaksoisspesifisillä vasta-aineilla havaitut hoitovasteet ovat keskimäärin heikommat, kun CAR-T-soluilla (Taulukko 1, 2, 3 ja 4). Nämä terapiamuodot voivat kuitenkin soveltua hoidoksi CAR-T-solujen valmistuksen aikana, CAR-T-soluhoidon jälkeen tai hoidoksi, mikäli CAR-T-solut eivät tehoa. Monoklonaalisten vasta-aineiden, vasta-ainekonjugaattien ja kaksoisspesifisten vasta-aineiden ei myöskään olla havaittu aiheuttavan sytokiinioreyhtymää yhtä suurella todennäköisyydellä kuin CAR-T-solut. (Dickinson ym., 2022; Hutchings ym., 2021; Jacobsen ym., 2015; Kahl ym., 2019; Mullard, 2021; Sehn ym., 2020.)

CAR-NK-solujen kliinisessä faasi I/II-tutkimuksessa saavutetut ORR- ja CRR-luvut olivat huomattavasti pienemmät kuin CAR-T-solujen faasi II-tutkimuksissa (CAR-NK-solujen CRR 29 % vs. CAR-T-solujen 40–53 %). Tulee kuitenkin huomioida, että CAR-T-soluterapioiden ORR- ja CRR-luvut on laskettu kokeen potilaista, joille hoito saatiin onnistuneesti annettua. Kokeisiin on siis osallistunut potilaita, joille hoitoa ei ole saatu annettua onnistuneesti, johtuen esim. kuolemasta CAR-T-solujen valmistusprosessin aikana. Kun esim. tisageenilekleuseelin

hoitovaste lasketaan ottamalla huomioon kaikki kokeeseen osallistuneista potilaista (ottamatta huomioon saadaanko hoito lopulta annettua potilaille) saadaan CRR-luvuksi 26 % (vert. CAR-NK-soluterapian CRR-luku 29 %). CAR-NK-solujen ei myöskään olla havaittu aiheuttavan sytokiinioreyhtymää yhtä suurella todennäköisyydellä kuin CAR-T-solut. (Marin ym., 2024; Schuster ym., 2019.)

Tällä hetkellä erityisesti uusien kaksoisspesifisten vasta-aineiden, CAR-T- ja CAR-NK-soluvalmisteiden tehoa R/R DLBCL:n hoidossa tutkitaan aktiivisesti. On hyvin mahdollista, että näiden tutkimusten johdosta saadaan lähitulevaisuudessa markkinoille uusia valmisteita, joiden avulla pahanlaatuisimmatkin R/R DLBCL-tapaukset saadaan parannettua, ilman että potilaille aiheutuu hoidosta vakavia haittoja.

Lähteet

- 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., Sehgal, A., Solomon, S. R., Ghosh, N., Albertson, T. M., Garcia, J., Kostic, A., Mallaney, M., Ogasawara, K., Newhall, K., ... Siddiqi, T. (2020). Liso-cabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*, *396*(10254), 839–852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)
- Bacac, M., Colombetti, S., Herter, S., Sam, J., Perro, M., Chen, S., Bianchi, R., Richard, M., Schoenle, A., Nicolini, V., Diggelmann, S., Limani, F., Schlenker, R., Hüsser, T., Richter, W., Bray-French, K., Hinton, H., Giusti, A. M., Freimoser-Grundschober, A., ... Umaña, P. (2018). CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *24*(19), 4785–4797. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0455>
- Bai, R. L., Pettit, G. R., & Hamel, E. (1990). Binding of dolastatin 10 to tubulin at a distinct site for peptide antimetabolic agents near the exchangeable nucleotide and vinca alkaloid sites. *The Journal of biological chemistry*, *265*(28), 17141–17149.
- Banchereau, J., & Rousset, F. (1992). Human B lymphocytes: phenotype, proliferation, and differentiation. *Advances in immunology*, *52*, 125–261. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60876-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60876-7)
- Bispecific Antibody | Sino Biological*. (ei pvm.). Noudettu 4. elokuuta 2024, osoitteesta <https://www.sinobiological.com/resource/antibody-technical/bispecific-antibody>
- Brentuximab Vedotin | FDA*. (2018). <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/brentuximab-vedotin>
- Cappell, K. M., & Kochenderfer, J. N. (2021). A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains. *Nature Reviews Clinical Oncology* *2021 18:11*, *18*(11), 715–727. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00530-z>
- Daher, M., & Rezvani, K. (2021). Outlook for new CAR-based therapies with a focus on CAR-NK cells: what lies beyond CAR-engineered T cells in the race against cancer. *Cancer discovery*, *11*(1), 45. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0556>
- Dickinson, M. J., Carlo-Stella, C., Morschhauser, F., Bachy, E., Corradini, P., Iacoboni, G., Khan, C., Wróbel, T., Offner, F., Trněný, M., Wu, S.-J., Cartron, G., Hertzberg, M., Sureda, A., Perez-Callejo, D., Lundberg, L., Relf, J., Dixon, M., Clark, E., ... Hutchings, M. (2022). Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, *387*(24), 2220–2231. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2206913/SUPPL_FILE/NEJMOA2206913_DATA-SHARING.PDF

- Dornan, D., Bennett, F., Chen, Y., Dennis, M., Eaton, D., Elkins, K., French, D., Go, M. A. T., Jack, A., Junutula, J. R., Koeppen, H., Lau, J., McBride, J., Rawstron, A., Shi, X., Yu, N., Yu, S. F., Yue, P., Zheng, B., ... Polson, A. G. (2009). Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, *114*(13), 2721–2729. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2009-02-205500>
- Dumontet, C., Reichert, J. M., Senter, P. D., Lambert, J. M., & Beck, A. (2023). Antibody–drug conjugates come of age in oncology. *Nature Reviews Drug Discovery* *2023* *22*:8, 22(8), 641–661. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00709-2>
- Duvall, M. R., & Fiorini, R. N. (2014). Different approaches for obtaining antibodies from human B cells. *Current drug discovery technologies*, *11*(1), 41–47. <https://doi.org/10.2174/1570163811666140121154649>
- EU/3/14/1393 - orphan designation for treatment of diffuse large B-cell lymphoma | European Medicines Agency (EMA). (ei pvm.). Noudettu 4. elokuuta 2024, osoitteesta <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1393>
- Feugier, P., Hoof, A. Van, Sebban, C., Solal-Celigny, P., Bouabdallah, R., Fermé, C., Christian, B., Lepage, E., Tilly, H., Morschhauser, F., Gaulard, P., Salles, G., Bosly, A., Gisselbrecht, C., Reyes, F., & Coiffier, B. (2005). Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, *23*, 4117–4126. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.131>
- Fothergill, J. E., & Anderson, W. H. K. (1978). A molecular approach to the complement system. *Current topics in cellular regulation*, *13*(C), 259–311. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-152813-3.50012-4>
- Golay, J., Da Roit, F., Bologna, L., Ferrara, C., Leusen, J. H., Rambaldi, A., Klein, C., & Introna, M. (2013). Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab. *Blood*, *122*(20), 3482–3491. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2013-05-504043>
- Hartley, J. A. (2011). The development of pyrrolobenzodiazepines as antitumour agents. *Expert opinion on investigational drugs*, *20*(6), 733–744. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.573477>
- Herter, S., Herting, F., Mundigl, O., Waldhauer, I., Weinzierl, T., Fauti, T., Muth, G., Ziegler-Landesberger, D., Puijtenbroek, E. Van, Lang, S., Duong, M. N., Reslan, L., Gerdes, C. A., Friess, T., Baer, U., Burtscher, H., Weidner, M., Dumontet, C., Umana, P., ... Klein, C. (2013). Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Molecular cancer therapeutics*, *12*(10), 2031–2042. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1182>

- Hoeller, S., Zihler, D., Zlobec, I., Obermann, E. C., Pileri, S. A., Dirnhofer, S., & Tzankov, A. (2010). BOB.1, CD79a and cyclin E are the most appropriate markers to discriminate classical Hodgkin's lymphoma from primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Histopathology*, *56*(2), 217–228. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2559.2009.03462.X>
- Holtan, S. G., DeFor, T. E., Lazaryan, A., Bejanyan, N., Arora, M., Brunstein, C. G., Blazar, B. R., MacMillan, M. L., & Weisdorf, D. J. (2015). Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, *125*(8), 1333–1338. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-10-609032>
- Hu, S., Xu-Monette, Z. Y., Balasubramanyam, A., Manyam, G. C., Visco, C., Tzankov, A., Liu, W. M., Miranda, R. N., Zhang, L., Montes-Moreno, S., Dybkær, K., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K. L., Hsi, E. D., Choi, W. W. L., Van Krieken, J. H., ... Young, K. H. (2013). CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*, *121*(14), 2715–2724. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2012-10-461848>
- Hutchings, M., Mous, R., Clausen, M. R., Johnson, P., Linton, K. M., Chamuleau, M. E. D., Lewis, D. J., Sureda Balari, A., Cunningham, D., Oliveri, R. S., Elliott, B., DeMarco, D., Azaryan, A., Chiu, C., Li, T., Chen, K. mei, Ahmadi, T., & Lugtenburg, P. J. (2021). Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *The Lancet*, *398*(10306), 1157–1169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00889-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00889-8)
- Imai, C., Iwamoto, S., & Campana, D. (2005). Genetic modification of primary natural killer cells overcomes inhibitory signals and induces specific killing of leukemic cells. *Blood*, *106*(1), 376–383. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2004-12-4797>
- Jacobsen, E. D., Sharman, J. P., Oki, Y., Advani, R. H., Winter, J. N., Bello, C. M., Spitzer, G., Palanca-Wessels, M. C., Kennedy, D. A., Levine, P., Yang, J., & Bartlett, N. L. (2015). Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*, *125*(9), 1394–1402. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-09-598763>
- Jones, P. T., Dear, P. H., Foote, J., Neuberger, M. S., & Winter, G. (1986). Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature*, *321*, 522–525.
- Kahl, B. S., Hamadani, M., Radford, J., Carlo-Stella, C., Caimi, P., Reid, E., Feingold, J. M., Ardeshtna, K. M., Solh, M., Heffner, L. T., Ungar, D., He, S., Boni, J., Havenith, K., & O'Connor, O. A. (2019). A Phase I Study of ADCT-402 (Loncastuximab Tesirine), a Novel Pyrrolobenzodiazepine-Based Antibody-Drug Conjugate, in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *25*(23), 6986–6994. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0711>

- Kaplon, H., Muralidharan, M., Schneider, Z., & Reichert, J. M. (2020). Antibodies to watch in 2020. *mAbs*, 12(1). <https://doi.org/10.1080/19420862.2019.1703531>
- Kymriah (tisagenlecleucel). (2022). Teoksessa *Novartis Pharmaceuticals Corporation*. Novartis Pharmaceuticals Corporation. www.fda.gov/medwatch.
- Lenz, G., Wright, G., Dave, S. S., Xiao, W., Powell, J., Zhao, H., Xu, W., Tan, B., Goldschmidt, N., Iqbal, J., Vose, J., Bast, M., Fu, K., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Armitage, J. O., Kyle, A., May, L., Gascoyne, R. D., ... Staudt, L. M. (2008). Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *The New England journal of medicine*, 359(22), 2313–2323. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0802885>
- Leppä, S., Kuittinen, O., & Jyrkkiö, S. (2023). Suurisoluiset B-solulyymfoomat. Teoksessa S. Leppä (Toim.), *Syöpäsairaudet*. Kustannus Oy Duodecim.
- Leppä, S., Meriranta, L., Pasanen, A., & Jyrkkiö, S. (2019a). Diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman nykyhoito. *Duodecim, Vuosikerta 135*(Nro 12), 1185–1192.
- Leppä, S., Meriranta, L., Pasanen, A., & Jyrkkiö, S. (2019b). Diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman nykyhoito. *Duodecim, Vuosikerta 135*(Nro 12), 1185–1192.
- Li, Y., Hermanson, D. L., Moriarity, B. S., & Kaufman, D. S. (2018). Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Anti-tumor Activity. *Cell stem cell*, 23(2), 181-192.e5. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2018.06.002>
- Liu, E., Tong, Y., Dotti, G., Shaim, H., Savoldo, B., Mukherjee, M., Orange, J., Wan, X., Lu, X., Reynolds, A., Gagea, M., Banerjee, P., Cai, R., Bdaiwi, M. H., Basar, R., Muftuoglu, M., Li, L., Marin, D., Wierda, W., ... Rezvani, K. (2018). Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia*, 32(2), 520–531. <https://doi.org/10.1038/LEU.2017.226>
- Lonberg, N. (2005). Human antibodies from transgenic animals. *Nature biotechnology*, 23(9), 1117–1125. <https://doi.org/10.1038/NBT1135>
- Lovchik, J. C., & Hong, R. (1977). Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC): analyses and projections. *Progress in allergy*, 22, 1–44.
- MacLennan, I. C. M. (1972). Antibody in the induction and inhibition of lymphocyte cytotoxicity. *Transplantation reviews*, 13(1), 67–90. <https://doi.org/10.1111/J.1600-065X.1972.TB00060.X>
- Maggi, E., Vultaggio, A., & Matucci, A. (2011). Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert review of clinical immunology*, 7(1), 55–63. <https://doi.org/10.1586/ECI.10.90>
- Marin, D., Li, Y., Basar, R., Rafei, H., Daher, M., Dou, J., Mohanty, V., Dede, M., Nieto, Y., Uprety, N., Acharya, S., Liu, E., Wilson, J., Banerjee, P., Macapinlac, H. A., Ganesh, C., Thall, P. F., Bassett, R., Ammari, M., ... Rezvani, K. (2024). Safety, efficacy and determinants of response of allogeneic CD19-specific CAR-NK cells in CD19+ B cell tumors: a phase 1/2 trial. *Nature Medicine*, 30(3), 772. <https://doi.org/10.1038/S41591-023-02785-8>

- McCafferty, J., Griffiths, A. D., Winter, G., & Chiswell, D. J. (1990). Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature*, *348*(6301), 552–554.
<https://doi.org/10.1038/348552A0>
- Meeker, T. C., Lowder, J., Maloney, D. G., Miller, R. A., Thielemans, K., Warnke, R., & Levy, R. (1985). A clinical trial of anti-idiotypic therapy for B cell malignancy. *Blood*, *65*(6), 1349–1363.
- Morphosys. (2020, tammikuuta 13). *MorphoSys and Incyte Sign Global Collaboration and License Agreement for Tafasitamab (news with additional features) | Morphosys de*. Morphosys.
<https://www.morphosys.com/en/news/morphosys-and-incyte-sign-global-collaboration-and-license-agreement-tafasitamab-news>
- Morrison, S. L., Johnson, M. J., Herzenberg, L. A., & Oi, V. T. (1984). Chimeric human antibody molecules: Mouse antigen-binding domains with human constant region domains (transfection/protoplast fusion/calcium phosphate transfection/intronic controlling elements/transfectoma). *Teoksessa Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (Vsk. 81).
- Morschhauser, F. A., Cartron, G., Thieblemont, C., Solal-Céligny, P., Haioun, C., Bouabdallah, R., Feugier, P., Bouabdallah, K., Asikanius, E., Lei, G., Wenger, M., Wassner-Fritsch, E., & Salles, G. A. (2013). Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *31*(23), 2912–2919. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.9585>
- Mullard, A. (2021). FDA approves ADC Therapeutics' loncastuximab tesirine, ushering in a new cytotoxic payload. *Nature reviews. Drug discovery*, *20*(6), 414. <https://doi.org/10.1038/D41573-021-00082-Y>
- Muta, H., & Podack, E. R. (2013). CD30: From basic research to cancer therapy. *Immunologic Research*, *57*(1–3), 151–158. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8464-1>
- Mössner, E., Brünker, P., Moser, S., Püntener, U., Schmidt, C., Herter, S., Grau, R., Gerdes, C., Nopora, A., Van Puijenbroek, E., Ferrara, C., Sondermann, P., Jäger, C., Strein, P., Fertig, G., Friess, T., Schüll, C., Bauer, S., Dal Porto, J., ... Umaña, P. (2010). Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*, *115*(22), 4393–4402. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2009-06-225979>
- Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., Braunschweig, I., Oluwole, O. O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J. M., Stiff, P. J., Friedberg, J. W., Flinn, I. W., Goy, A., Hill, B. T., Smith, M. R., Deol, A., Farooq, U., ... Go, W. Y. (2017). Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*, *377*(26), 2531. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1707447>
- Obinutuzumab | FDA*. (2016). <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/obinutuzumab>

- Okazaki, M., Luo, Y., Han, T., Yoshida, M., & Seon, B. K. (1993). Three new monoclonal antibodies that define a unique antigen associated with prolymphocytic leukemia/non-Hodgkin's lymphoma and are effectively internalized after binding to the cell surface antigen. *Blood*, *81*(1), 84–94.
- Oostindie, S. C., van der Horst, H. J., Kil, L. P., Strumane, K., Overdijk, M. B., van den Brink, E. N., van den Brakel, J. H. N., Rademaker, H. J., van Kessel, B., van den Noort, J., Chamuleau, M. E. D., Mutis, T., Lindorfer, M. A., Taylor, R. P., Schuurman, J., Parren, P. W. H. I., Beurskens, F. J., & Breij, E. C. W. (2020). DuoHexaBody-CD37®, a novel biparatopic CD37 antibody with enhanced Fc-mediated hexamerization as a potential therapy for B-cell malignancies. *Blood Cancer Journal*, *10*(3), 30. <https://doi.org/10.1038/S41408-020-0292-7>
- Pasanen, A. (2022a). *Imukudossyöpä (lymfooma) - Terveyskirjasto*. Lääkärikirja Duodecim. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00023>
- Pasanen, A. (2022b, lokakuuta 17). *Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma - Terveyskirjasto*. Lääkärikirja Duodecim. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00807/diffuusi-suurisolainen-b-solulymfooma>
- Pasanen, A., Meriranta, L., & Leppä, S. (2017). B-solulymfoomien geenivirheiden kliininen merkitys. *LÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA DUODECIM*, *133*(9), 839–846.
- Pfeifer, M., Zheng, B., Erdmann, T., Koeppen, H., Mccord, R., Grau, M., Staiger, A., Chai, A., Sandmann, T., Madle, H., Dörken, B., Chu, Y. W., Chen, A. I., Lebovic, D., Salles, G. A., Czuczman, M. S., Palanca-Wessels, M. C., Press, O. W., Advani, R., ... Lenz, G. (2015). Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia*, *29*(7), 1578–1586. <https://doi.org/10.1038/LEU.2015.48>
- Porter, R. R., & Reid, K. B. M. (1979). Activation of the complement system by antibody-antigen complexes: the classical pathway. *Advances in protein chemistry*, *33*(C), 1–71. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60458-1](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60458-1)
- Quintarelli, C., Sivori, S., Caruso, S., Carlomagno, S., Falco, M., Boffa, I., Orlando, D., Guercio, M., Abbaszadeh, Z., Sinibaldi, M., Di Cecca, S., Camera, A., Cembrola, B., Pitisci, A., Andreani, M., Vinti, L., Gattari, S., Del Bufalo, F., Algeri, M., ... Locatelli, F. (2020). Efficacy of third-party chimeric antigen receptor modified peripheral blood natural killer cells for adoptive cell therapy of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, *34*(4), 1102–1115. <https://doi.org/10.1038/S41375-019-0613-7>
- Rafei, H., Daher, M., & Rezvani, K. (2021). Chimeric antigen receptor (CAR) natural killer (NK)-cell therapy: leveraging the power of innate immunity. *British journal of haematology*, *193*(2), 216. <https://doi.org/10.1111/BJH.17186>
- Rosenwald, A., Wright, G., Chan, W. C., Connors, J. M., Campo, E., Fisher, R. I., Gascoyne, R. D., Muller-Hermelink, H. K., Smeland, E. B., Giltneane, J. M., Hurt, E. M., Zhao, H., Averett, L., Yang, L., Wilson, W. H., Jaffe, E. S., Simon, R., Klausner, R. D., Powell, J., ... Staudt, L. M. (2002). The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-

- cell lymphoma. *The New England journal of medicine*, 346(25), 1937–1947.
<https://doi.org/10.1056/NEJMOA012914>
- Salles, G., Duell, J., González Barca, E., Tournilhac, O., Jurczak, W., Liberati, A. M., Nagy, Z., Obr, A., Gaidano, G., André, M., Kalakonda, N., Dreyling, M., Weirather, J., Dirnberger-Hertweck, M., Ambarkhane, S., Fingerle-Rowson, G., & Maddocks, K. (2020). Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 21(7), 978–988.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)
- 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., Fleury, I., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, P. J., Mielke, S., Magenau, J. M., Holte, H., Pantano, S., Pacaud, L. B., ... Maziarsz, R. T. (2019). Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 45–56.
https://doi.org/10.1056/NEJMOA1804980/SUPPL_FILE/NEJMOA1804980_DISCLOSURES.PDF
- Scott, D. W., Mottok, A., Ennishi, D., Wright, G. W., Farinha, P., Ben-Neriah, S., Kridel, R., Barry, G. S., Hother, C., Abrisqueta, P., Boyle, M., Meissner, B., Telenius, A., Savage, K. J., Sehn, L. H., Slack, G. W., Steidl, C., Staudt, L. M., Connors, J. M., ... Gascoyne, R. D. (2015). Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(26), 2848–2856.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.2383>
- Sehn, L. H., & Gascoyne, R. D. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*, 125(1), 22–32.
<https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-05-577189>
- Sehn, L. H., Hertzberg, M., Opat, S., Herrera, A. F., Assouline, S., Flowers, C. R., Kim, T. M., McMillan, A., Ozcan, M., Safar, V., Salles, G., Ku, G., Hirata, J., Chang, Y. M., Musick, L., & Matasar, M. J. (2022). Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Advances*, 6(2), 533.
<https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2021005794>
- Sehn, L. H., Martelli, M., Trněný, M., Liu, W., Bolen, C. R., Knapp, A., Sahin, D., Sellam, G., Vitolo, U., & Sehn, L. H. (2020). A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/S13045-020-00900-7>
- Sermer, D., & Brentjens, R. (2019). CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematological oncology*, 37 Suppl 1(S1), 95–100. <https://doi.org/10.1002/HON.2591>

- Sharman, J. P., Forero-Torres, A., Costa, L. J., Flinn, I. W., Inhorn, L., Kelly, K., Bessudo, A., Fayad, L. E., Kaminski, M. S., Evens, A. M., Flowers, C. R., Sahin, D., Mundt, K. E., Sandmann, T., Fingerle-Rowson, G., Vignat, C., Mobasher, M., & Zelenetz, A. D. (2019). Obinutuzumab plus CHOP is effective and has a tolerable safety profile in previously untreated, advanced diffuse large B-cell lymphoma: the phase II GATHER study. *Leukemia & lymphoma*, *60*(4), 894–903. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1515940>
- Slack, G. W., Steidl, C., Sehn, L. H., & Gascoyne, R. D. (2014). CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *British Journal of Haematology*, *167*(5), 608–617. <https://doi.org/10.1111/BJH.13085>
- Sonneveld, P., De Ridder, M., Van der Lelie, H., Nieuwenhuis, K., Schouten, H., Mulder, A., Van Reijswoud, I., Hop, W., & Lowenberg, B. (1995). Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *13*(10), 2530–2539. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.10.2530>
- Spiegelberg, H. L., & Fishkin, B. G. (1972). The catabolism of human G immunoglobulins of different heavy chain subclasses. 3. The catabolism of heavy chain disease proteins and of Fc fragments of myeloma proteins. *Clinical and experimental immunology*, *10*(4), 599–607.
- Sun, Y., Izadi, S., Callahan, M., Deperalta, G., & Weckslar, A. T. (2021). Antibody–receptor interactions mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity. *The Journal of Biological Chemistry*, *297*(1), 100826. <https://doi.org/10.1016/J.JBC.2021.100826>
- Swerdlow, S., Campo, E., Harris, N., Jaffe, E., & Pileri, S. (2017). *WHO classification of tumors of the haematopoietic and lymphoid tissues* (Revised 4th Edition, Vsk. 2). IARC Publications.
- Tay, M. Z., Wiehe, K., & Pollara, J. (2019). Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis in Antiviral Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, *10*(FEB), 332. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00332>
- Tedder, T. F., Zhou, L. J., & Engel, P. (1994). The CD19/CD21 signal transduction complex of B lymphocytes. *Immunology Today*, *15*(9), 437–442. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90274-7](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90274-7)
- Tonn, T., Schwabe, D., Klingemann, H. G., Becker, S., Esser, R., Koehl, U., Suttorp, M., Seifried, E., Ottmann, O. G., & Bug, G. (2013). Treatment of patients with advanced cancer with the natural killer cell line NK-92. *Cytotherapy*, *15*(12), 1563–1570. <https://doi.org/10.1016/J.JCYT.2013.06.017>
- Wang, Y. (2022). *Identifying CDRs by Antibody Sequencing - Rapid Novor*. Rapid Novor. <https://www.rapidnovor.com/identifying-cdrs-antibody-sequencing/>
- Zammarchi, F., Corbett, S., Adams, L., Tyrer, P. C., Kiakos, K., Janghra, N., Marafioti, T., Britten, C. E., Havenith, C. E. G., Chivers, S., D'Hooge, F., Williams, D. G., Tiberghien, A., Howard, P. W., Hartley, J. A., & Van Berkel, P. H. (2018). ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody

drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies. *Blood*, *131*(10), 1094–1105.

<https://doi.org/10.1182/BLOOD-2017-10-813493>

Zhang, C., Oberoi, P., Oelsner, S., Waldmann, A., Lindner, A., Tonn, T., & Wels, W. S. (2017). Chimeric Antigen Receptor-Engineered NK-92 Cells: An Off-the-Shelf Cellular Therapeutic for Targeted Elimination of Cancer Cells and Induction of Protective Antitumor Immunity. *Frontiers in immunology*, *8*(MAY). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.00533>