

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Application possibilities of CAR-T cell therapy in the treatment of acute B-lymphoblastic leukemia: a clinical case analysis and literature review

Gerda Kisielytė¹, Benita Jonušaitė¹, Regina Pileckytė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Department of General Hematology, Vilnius, Lithuania

Abstract

Introduction. This article analyzes the challenges in treating acute B lymphoblastic leukemia (B-ALL) in adult patients with relapsed or refractory disease. The efficacy, safety, and potential of CAR-T cell therapy to achieve disease remission are evaluated based on literature and a clinical case analysis.

Objective. To analyze the course and complications of CAR-T therapy in a patient with high-molecular-risk acute B-lymphoblastic leukemia.

Methods. A systematic literature review was conducted using the PubMed database, following PRISMA guidelines and the PICOS model. Articles in English, published between 2021 and 2025, focusing on the treatment of acute B lymphoblastic leukemia and the use of CAR-T therapy were analyzed. A clinical case of a patient at Vilnius University Hospital Santaros Clinics diagnosed with refractory B-ALL and treated with CAR-T therapy is also presented.

Results. Out of 236 publications identified, 45 met the inclusion criteria and were included in the final review. The clinical case demonstrated that, despite severe disease progression and complications during intensive chemotherapy, the patient achieved complete molecular remission after CAR-T therapy.

Conclusions. CAR-T therapy represents an effective alternative for patients with relapsed or refractory B-ALL when standard chemotherapy is insufficient. The presented clinical case highlights that an individualized treatment plan using CAR-T therapy can help to achieve complete remission and stable patient improvement.

Keywords: acute B lymphoblastic leukemia, CAR-T therapy, immunotherapy, relapsed B-ALL, refractory B-ALL.

CAR-T ląstelių terapijos taikymo galimybės gydant ūminę B limfoblastinę leukemiją: klinikinio atvejo analizė ir literatūros apžvalga

Gerda Kisielytė¹, Benita Jonušaitė¹, Regina Pileckytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros Klinikos, Bendrosios Hematologijos Skyrius, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Straipsnyje analizuojami ūminės B limfoblastinės leukemijos gydymo iššūkiai suaugusiems pacientams, esant recidyvuojančiai ar refrakterinei ligos eigai. Vertinamas CAR-T ląstelių terapijos efektyvumas, saugumas ir galimybės pasiekti ligos remisiją, remiantis literatūra ir klinikinio atvejo analize.

Tyrimo tikslas. Aptarti CAR-T terapijos taikymo eigą ir komplikacijas didelės molekulinės rizikos ūminės B limfoblastinės leukemijos atveju.

Metodai. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“ duomenų bazę, taikant PRISMA gaires ir PICOS modelį. Analizuoti straipsniai anglų kalba, publikuoti 2021–2025 metais, nagrinėjantys ūminės B limfoblastinės leukemijos gydymą ir CAR-T terapijos taikymą. Aprašytas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų pacientės, kuriai diagnozuota refrakterinė B-ŪLL ir taikyta CAR-T terapija, klinikinis atvejis.

Rezultatai. Iš 236 rastų publikacijų į galutinę apžvalgą buvo įtraukti 45 straipsniai, atitinkantys įtraukimo kriterijus. Klinikinis atvejis parodė, kad pacientė, nepaisant sunkios ligos eigos ir intensyvios chemoterapijos metu atsiradusių komplikacijų, po CAR-T terapijos pasiekė pilną molekulinę remisiją.

Išvados. CAR-T terapija yra efektyvi alternatyva pacientams su recidyvuojančia ar refrakterine B-ŪLL, kai standartinė chemoterapija nepakankamai veiksminga. Aptartas klinikinis atvejis parodo, kad individualizuotas gydymo planas pasitelkiant CAR-T terapiją gali užtikrinti pilną remisiją bei stabilų paciento būklės pagerėjimą.

Raktažodžiai: ūminė B limfoblastinė leukemija, CAR-T terapija, imunoterapija, recidyvuojanti B-ŪLL, refrakterinė B-ŪLL.

1. Įvadas

Ūminė B limfoblastinė leukemija (B-ŪLL) – tai agresyvi hematologinė neoplazija, kuriai būdinga limfoblastų kloninė proliferacija, diferenciacijos sutrikimas bei kaulų čiulpų infiltracija, sukianti kraujodaros nepakankumą ir galimą ekstramedulinį išplitimą [1,2]. Suaugusiųjų populiacijoje B-ŪLL sudaro apie 20 % visų ūminių leukemijų [3]. Penkerių metų išgyvenamumas šioje grupėje siekia 40–50 %, tuo tarpu vaikams jis viršija 90 % [4]. Chemoterapija išlieka pagrindinis gydymo standartas, tačiau suaugusiesiems ją dažnai riboja didelis toksiškumas ir nepakankamas veiksmingumas [5]. Pastaraisiais metais klinikinėje praktikoje vis plačiau taikoma minimalios liekamosios ligos stebėseną, pediatriškos gydymo schemas jaunesniems pacientams ir mažesnio intensyvumo režimai vyresnio amžiaus asmenims [6]. Nepaisant šių pokyčių, išlieka būtinybė toliau individualizuoti gydymą. Viena reikšmingiausių pastarojo dešimtmečio inovacijų – chimerinių antigenų receptorių T ląstelių (CAR-T) terapija, ypač svarbi atsparios arba recidyvavusios ligos atvejais, kai nėra galimybės atlikti alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją (aloKCLT) [7]. Šiame darbe apžvelgiama mokslinė literatūra bei pateikiamas klinikinis B-ŪLL atvejis, aprašoma ligos pradžia, laboratoriniai radiniai, gydymo eiga ir imunoterapinio atsako ypatumai bei CAR-T terapijos taikymo iššūkiai bei rezultatai

2. Metodika

Sisteminei literatūros apžvalgai atlikti pasitelkta „PubMed“ paieškos sistema. Į analizę įtraukti straipsniai buvo parašyti anglų kalba ir publikuoti 2021–2025 metais, nagrinėjantys ūminės B limfoblastinės leukemijos diagnostikos, gydymo ir CAR-T terapijos aktualijas. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: ūminė B limfoblastinė leukemija, CAR-T terapija, imunoterapija, gydymo

atsparumas bei recidyvuojanti ar refrakterinė B-ŪLL. Straipsnių atranka vykdyta remiantis PRISMA gairėmis, taikant PICOS duomenų atrankos modelį (populiacija, intervencija, palyginimas, išeitys ir tyrimo struktūra). Atlikta klinikinio atvejo analizė – gautas pacientės sutikimas analizuoti nuasmenintus ligos duomenis.

Įtraukimo kriterijai:

- Klinikiniai tyrimai, stebėjimo tyrimai ir mokslinės apžvalgos, susijusios su ūminės B limfoblastinės leukemijos gydymu CAR-T terapija.
- Tyrimai, kuriuose vertintas CAR-T terapijos efektyvumas, saugumas, nepageidaujami reiškiniai ar klinikinės baigtys pacientams, sergantiems B-ŪLL.
- Ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai analizuojantys CAR-T terapijos taikymą.
- Publikacijos, išleistos 2021–2025 m.
- Straipsniai anglų kalba.

Atmetimo kriterijai:

- Publikacijos, kurių tiriama liga nėra ūminė B limfoblastinė leukemija.
- Straipsniai, kuriuose CAR-T terapija nėra pagrindinė analizuojama intervencija.

Elektroninė duomenų paieška ir mokslinių publikacijų atrankos procesas vykdytas „PubMed“ duomenų bazėje pagal raktinius žodžius: „ūminė B limfoblastinė leukemija“, „CAR-T terapija“, „recidyvuojanti ūminė B limfoblastinė leukemija“. Iš viso buvo rasti 236 bibliografiniai įrašai. Mokslinės publikacijos buvo atrenkamos keliais etapais: pirmiausia atmesta 112 straipsnių, parašytų ne anglų kalba, senesnių nei 5 metai arba pateikiančių tyrimui neaktualią informaciją. Po to publikacijos buvo vertinamos pagal pavadinimą ir santrauką ir buvo atmesti 42 straipsniai, neatitinkantys tyrimo temos bei uždavinių. Likusios publikacijos buvo išsamiai analizuojamos taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus, atmestos dar 37

publikacijos. Galutiniam vertinimui į sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukti 45 straipsniai, publikuoti 2021–2025 metais.

3. Rezultatai

3.1. CAR-T terapijos samprata ir bendrosios charakteristikos

CAR-T terapija yra inovatyvi adaptuoto imuniteto imunoterapijos forma, sukėlusį esminį proveržį gydant tam tikras hematologines neoplazijas. Šios terapijos metu paciento T limfocitai genetiškai modifikuojami taip, kad ekspresuotų chimerinį antigeno receptorių (CAR), kuris specifiskai atpažįsta naviko ląstelių antigenus ir inicijuoja navikinių ląstelių destruktiją [8,9]. Klinikiniai tyrimai rodo, jog CAR-T terapija ypač efektyvi gydant CD19 ekspresuojančias B ląstelių kilmės neoplazijas – dalyje studijų visiška remisija pasiekta daugiau nei 80 % pacientų [10]. Vis dėlto šios terapijos taikymas solidinių navikų atveju išlieka ribotas dėl kelių fundamentalių iššūkių, įskaitant antigenų heterogeniškumą, navikinės mikroaplinkos imunosupresinį poveikį bei nepakankamą T limfocitų infiltraciją į naviko audinį [11].

3.2. CAR-T terapijos veikimo mechanizmas ūminės B limfoblastinės leukemijos gydymui

CAR-T terapija tapo pažangia ląstelinės imunoterapijos forma gydant B-ŪLL, ypač recidyvavusias ar standartiniam gydymui atsparias ligos formas [12,13]. Terapijos principas grindžiamas autologinių T limfocitų genetinė modifikacija, kurios metu šios ląstelės, naudojant virusinius vektorius, priverčiamos ekspresuoti CAR, nukreiptą prieš CD19 antigeną. Šis antigenas yra būdingas B ląstelėms, įskaitant ir piktybines B ląstelių ŪLL formas [14,15]. Struktūriškai CAR sudarytas iš antigeną atpažįstančios ekstraląstelinės dalies, transmembraninės srities bei viduląstelinės signalinės grandies, kuri sąveikoje su taikiniu

inicijuoja T ląstelių aktyvaciją [14]. Po infuzijos į organizmą CAR-T ląstelės eliminuoja CD19+ leukemines ląsteles per proliferaciją, citokinų sekreciją ir citolizę, lemiančią navikinių ląstelių destruktiją [15]. CAR konstrukcijos, papildytos ko-stimuliaciniais domenais (pvz., CD28 ar 4-1BB), pasižymi sustiprintu T ląstelių aktyvumu bei ilgesniu funkcionavimu [16]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad CD19 CAR-T terapija indukuoja visišką remisiją daugiau nei 80 % pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine B-ŪLL [17].

Svarbu pažymėti, kad CAR-T ląstelės išskiria interferoną gama (IFN- γ), kuris papildomai prisideda prie piktybinių ląstelių destruktijos [18]. Tačiau tam tikrais atvejais CAR gali būti aktyvuojami ir nesant tikslineo antigeno – tai vadinama toniniu signalizavimu, kuris gali riboti terapijos efektyvumą ir sukelti T ląstelių disfunkciją [19]. Be to, CAR signalizaciją gali moduluoti antigeno struktūriniai ypatumai bei sąveika su kitais baltymais, pavyzdžiui, CD45 [20].

3.3. CAR-T terapijos taikymo indikacijos ūminės B limfoblastinės leukemijos gydymui

CAR-T terapija taikoma specifinėse B-ŪLL klinikinėse situacijose. Pagrindinė jos indikacija yra recidyvuojanti arba standartiniam gydymui atspari B ląstelių kilmės ŪLL, kai liga progresuoja po vienos ar kelių remisijų arba nesusiformuoja adekvatus atsakas į taikytą chemoterapiją [21–23]. CAR-T taip pat gali būti naudojama kaip tiltinė terapija prieš alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją, siekiant sumažinti leukeminių ląstelių masę ir pagerinti transplantacijos baigties prognozę [24,25]. Suaugusiųjų pacientų gydymui šiuo metu yra patvirtinti du komerciniai CD19 antigeną taikantys CAR-T produktai [26]. Be to, kai kurie klinikiniai tyrimai rodo CAR-T terapijos veiksmingumą esant centrinės nervų sistemos (CNS) atkryčiams, nors šių atvejų valdymas išlieka

sudėtingas [27]. Terapijos taikymas priklauso nuo konkretaus CAR-T produkto savybių bei gydymo centro protokolų. Kadangi klinikiniai tyrimai tebėra vykdomi, galima prognozuoti, kad ateityje CAR-T terapijos indikacijų spektras toliau plėsis.

3.4. CAR-T terapijos ir standartinės chemoterapijos efektyvumo palyginimas ūminės B limfoblastinės leukemijos gydymui

CAR-T terapija pasižymi dideliu klinikiu veiksmingumu gydant recidyvuojančią ar gydymui atsparią B ląstelių kilmės ŪLL, suteikdama galimybę pasiekti ilgalaikes remisijas pacientams, kuriems standartinė terapija buvo neveiksminga. Siekiant dar geresnių rezultatų, kuriamos patobulintos CAR-T formos, įskaitant dvigubo taikinio strategijas [28,29].

CAR-T terapija, taikoma sergant B-ŪLL, statistiškai reikšmingai pranoksta standartinę chemoterapiją (*Lentelė Nr. 1*). Visiškos remisijos dažnis CAR-T terapijos grupėje siekia 77,3%–95,6%, o standartinės chemoterapijos grupėje \pm 38,1%–73% [30,31]. Remisijų su neigiama minimalia likutine liga dažnis CAR-T grupėje sudaro 61,5%–64,7%, chemoterapijos – 23,8%–54,9% [30,32]. Vienerių metų bendras išgyvenamumas CAR-T terapijos grupėje – 59,1%–64%, chemoterapijos – 19%–73% [30,31]. Dviejų metų išgyvenamumas be leukemijos pasikartojimo taip pat palankesnis CAR-T grupėje – 50%–72%, o chemoterapijos – 4,8%–66,8% [30,33]. Recidyvų dažnis CAR-T grupėje – 11,1%–24,1%, chemoterapijos – 12,8%–38,3% [34,35].

Lentelė Nr. 1: CAR-T terapijos ir chemoterapijos palyginimas sergant B-ŪLL

Rodiklis	CAR-T terapija	Standartinė chemoterapija
Visiškos remisijos dažnis	77,3%–95,6%	38,1%–73%
Remisijos su neigiama minimalia likutine liga dažnis	61,5%–64,7%	23,8%–54,9%
1 metų bendras išgyvenamumas	59,1%–64%	19%–73%
2 metų išgyvenamumas be leukemijos pasikartojimo	50%–72%	4,8%–66,8%
Recidyvų dažnis	11,1%–24,1%	12,8%–38,3%

3.5. CAR-T terapijos rizikos ir galimi nepageidaujami reiškiniai

Nors CAR-T terapija pasižymi dideliu veiksmingumu gydant recidyvuojančius ar refrakterius hematoonkologinius susirgimus, ji susijusi su reikšmingais nepageidaujama reiškiniais (*Lentelė Nr.2*), todėl būtinas kruopštus rizikos įvertinimas prieš gydymo pradžią.

Dažniausias nepageidaujamas reiškinys yra citokinių išsiskyrimo sindromas (CRS), nustatomas 70-90% pacientų. Apie 40% atvejų išsivysto antro ar aukštesnio laipsnio CRS, galintis pasireikšti

kardiovaskulinėmis komplikacijomis, tokiomis kaip aritmijos ar hemodinaminis nestabilumas. Kliniškai CRS dažniausiai pasireiškia karščiavimu, hipotenzija, tachikardija, hipoksija, taip pat sunkiais atvejais gali būti stebimas ir progresuojantis organų veiklos nepakankamumas

Kitas retesnis, tačiau kliniškai reikšmingas reiškinys - hemofagocitinės limfohistiocitozės (HLH) sindromas, atsirandantis dėl per didelio imuninės sistemos aktyvavimo ir sisteminio uždegimo [36,37].

Ypatinę klinikinę reikšmę turi CAR-T sukeltas neurotoksinis poveikis, dažniausiai pasireiškiantis imuninės efektorinių ląstelių suaktyvinimo neurotoksiškumo (ICANS) sindromu. Jam būdingi tokie simptomai kaip afazija, dėmesio koncentracijos bei sąmonės sutrikimai, dezorientacija, o sunkiais atvejais – epilepsijos priepuoliai ar koma [38]. Ūminis inkstų pažeidimas diagnozuojamas 5–33 % pacientų, dažniausiai jis

būna laikinas ir grįžtamas [39,40]. Hematologinės komplikacijos, įskaitant anemiją, trombocitopeniją bei užsitęsusias citopenijas, didina infekcijų bei kraujavimo riziką. Infekcijos papildomai siejamos su B limfocitų deplecija ir hipogamaglobulinemija [41–43]. Kadangi gydymo sėkmę lemia ne tik ligos kontrolė, bet ir komplikacijų valdymas, itin svarbu jas laiku diagnozuoti ir tinkamai koreguoti

Lentelė Nr. 2: CAR-T terapijos nepageidaujami reiškiniai ir toksinis poveikis

Nepageidaujamas reiškinys	Dažnis / sunkumas	Klinikinės ypatybės / komplikacijos
Citokinių išsiskyrimo sindromas	70–90 % pacientų; ~40 % ≥ II laipsnio	Karščiavimas, hipotenzija, tachikardija, hipoksija, organų disfunkcija, kardiovaskulinės komplikacijos
Hemofagocitinės limfocitozės sindromas	Reta	Per didelis imuninės sistemos aktyvumas, sisteminis uždegimas
Neurotoksinis poveikis (ICANS)	Dažnas, įvairaus sunkumo	Afazija, sąmonės sutrikimai, dezorientacija, epilepsijos priepuoliai, koma
Ūminis inkstų pažeidimas	5–33 % pacientų	Dažniausiai laikinas ir grįžtamas
Hematologinės komplikacijos	Dažnos	Anemija, trombocitopenija, užsitęsusių citopenijų, didesnė infekcijų ir kraujavimo rizika
Infekcijos	Dažnos, ypač dėl imunosupresijos	Susijusios su B limfocitų deplecija ir hipogamaglobulinemija

4. Klinikinio atvejo analizė

Į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų konsultacijų polikliniką dėl įtariamos ūminės leukemijos kreipėsi 43 metų moteris. Pacientė skundėsi prieš dvi savaites atsiradusiu naktiniu prakaitavimu, kaulų skausmais, širdies plakimu. Savaitę vargino progresuojantis silpnumas, galvos skausmas.

Atliktuose kraujo tyrimuose (*Lentelė Nr. 3*) nustatyta anemija, ryški leukocitozė ir trombocitopenija, rodantys reikšmingą normalios kraujodaros sutrikimą. Leukogramoje nustatytas didelis blastinių ląstelių kiekis (90 %), atspindintis intensyvią

leukeminių ląstelių proliferaciją. Pilvo organų echoskopijos metu nustatyta hepatosplenomegalija bei limfadenopatija, leidžiančios įtarti leukeminių ląstelių infiltraciją į parenchiminiuosius organus ir limfmazgius. Kaulų čiulpų aspiracijoje nustatyta 47,5 % blastų, ryškiai užslopinta eritropoezė ir granulopoezė, patvirtinanti kaulų čiulpų infiltraciją leukeminėmis ląstelėmis. Imunofenotipavimo metu patvirtintas pro-B ląstelių fenotipas (CD10–, NG2+), susijęs su KMT2A (11q23.3) genų pertvarka, kuri laikoma nepalankios biologinės eigos žymeniu. Trepanobiopato tyrime nustatyta

dar didesnė dalis blastų (68 %), patvirtinanti difuzinę kaulų čiulpų infiltraciją.

Taip pat atlikti molekuliniai tyrimai. Kokybinio transkriptų nustatymo metu, BCR-ABL1 translokacija neidentifikuota, tačiau nustatytas teigiamas KMT2A-AF4 transkriptas (t(4;11)(q21;q23)), patvirtinantis KMT2A geno pertvarką, siejamą su nepalankios prognozės ūmine B limfoblastine leukemija. Taip pat atliktas molekulinio kariotipavimo (SNP-A) tyrimas, kurio metu nustatyta 17-os chromosomos izochromosoma i(17q), lemianti 17p srities, apimančios TP53 geną, deleciją. Atsižvelgiant į šį genetinį pakitimą, pacientė pagal HOTC (angl. *Hematology–Oncology Treatment and Coordination group*) gaires priskirta didelės rizikos grupei (1 pav.). Farmakogenetinio įvertinimo metu atliktas TPMT ir NUDT15 genų sekų variantų tyrimas neparodė pakitimų, susijusių su sumažėjusiu fermentų aktyvumu, todėl tiopurinų vartojimas standartinėmis dozėmis laikytinas tinkamu chemoterapinio gydymo metu.

Pacientei taip pat atlikta liumbalinė punkcija, siekiant įvertinti ligos išplitimą į centrinę nervų

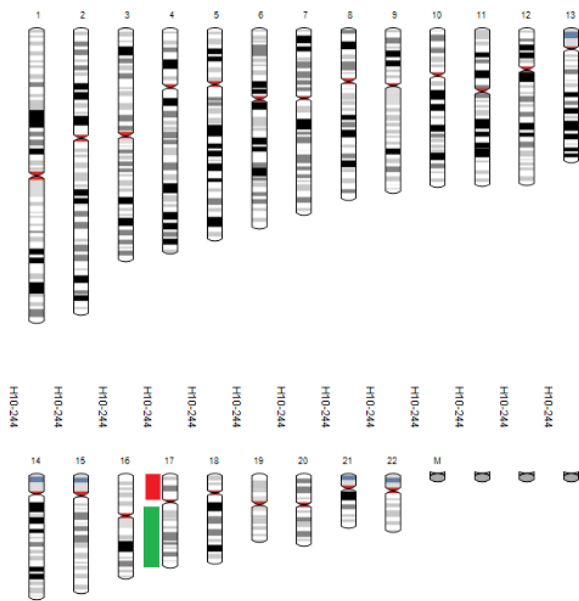
Lentelė Nr. 3: Tyrimų rezultatai diagnozės pradžioje

Rodiklis	Rezultatas	Normos reikšmės	Interpretacija
Leukocitai (WBC), $\times 10^9/l$	522,90	4,0–10,0 $\times 10^9/l$	Leukocitozė
Neutrofilai (NEU), $\times 10^9/l$	4,89	1,8–7,5 $\times 10^9/l$	Norma
Limfocitai (LYM), $\times 10^9/l$	296,95	1,0–4,0 $\times 10^9/l$	Limfocitozė
Hemoglobinas (Hb), g/l	101	120–155 g/l (moterų)	Normocitinė normochrominė anemija
MCV, fl	86,6	80–100 fl	
MCH, pg	28,1	27–33 pg	
Trombocitai (PLT), $\times 10^9/l$	37	150–400 $\times 10^9/l$	Trombocitopenija
Blastai, % (leukograma)	90	0 %	Didelė blastų infiltracija (leukeminė proliferacija)
CRB, mg/l	21,1	< 5 mg/l	Minimalus padidėjimas

sistemą. Likvoro citologiniame ir imunofenotipiniame tyrimuose nustatyta 4 % blastų ir 17 % leukeminių B limfoblastų, todėl pagal NOPHO klasifikaciją patvirtintas CNS2 statusas. Atsižvelgiant į tai, paskirta intratekalinė profilaktika tripletais – citarabinu, metotreksatu ir deksametazonu.

Remiantis periferinio kraujo ir kaulų čiulpų tyrimais, imunofenotipavimu bei molekuliniais genetinėmis tyrimais, nustatyta didelės molekulinės rizikos ūminė B limfoblastinė leukemija su KMT2A–AF4 translokacija. Skirta indukcija pagal NOPHO HR (aukštos rizikos) protokolą.

Chemoterapinio gydymo metu pasireiškė sunkios infekcinės komplikacijos – *Klebsiella pneumoniae* ir *Enterococcus faecium* sukelti sepsiai, grybelinė kepenų infekcija (*Geotrichum spp.*), mukozitas, burnos kandidozė, taip pat išliko neutropenija, trombocitopenija, anemija, pasireiškė hepatotoksiškumas (*Lentelė Nr. 4*).



1 pav. Molekulinio kariotipavimo tyrimo rezultatai.
Žalia spalva žymi duplikacijas arba amplifikacijas, raudona – delecijas, pilka – LOH (angl. loss of heterozygosity).

Lentelė Nr. 4: Komplikacijos pagal CTCAE v4.0

Komplikacijos kategorija	Komplikacija	Aprašymas	CTCAE v4.0 laipsnis	Gydymo etapas/blokas, diena
Infekcinės komplikacijos	Sepsis (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	Bakteriemija, CRB >100 mg/l, organų disfunkcijos požymiai	G4	NOPHO HR A blokas, 7–8 diena
	Sepsis (<i>Enterococcus faecium</i>)	Hemokultūrose patvirtinta infekcija, gydyta linezolidu	G4	NOPHO HR A blokas, 14–16 diena
	Grybelinė infekcija (<i>Geotrichum</i> spp. kepenyse)	Histologiškai patvirtinta, gydyta vorikonazoliu	G3	NOPHO HR A bloko pabaiga
	Mukozitas, burnos kandidamikozė (<i>Candida kefyr</i>)	Opos, skausmas, reikalingas parenterinis analgetikų gydymas	G3	NOPHO HR A blokas, 10–12 diena
Hematologinės komplikacijos	Neutropenija	NEU $0,0 \times 10^9/l$	G4	NOPHO HR A blokas, 3 diena
	Trombocitopenija	Trombocitų $<50 \times 10^9/l$, reikalingos transfuzijos	G3-G4	NOPHO HR A blokas, 7–20 diena
	Anemija	Hb <90 g/l, transfuzijų poreikis	G3	Indukcija, 10–15 diena
Kitos nehematologinės komplikacijos	Hepatotoksiškumas	ALT padidėjimas iki 188 U/l	G3	Indukcija, 14–15 diena
	Neurotoksikacija	Trumpalaikis kojų tirpimas	G2	NOPHO HR A bloko 10-14 diena
	Odos bėrimas / niežulys	Alerginė reakcija į antibiotiką	G2	NOPHO HR A bloko 12–14 diena

Indukcijos metu ligos kontrolės pasiekti nepavyko – nustatyti ligos atsparumo gydymui požymiai, pasireiškę didėjančiu KMT2A–AF4 transkripto kiekiu (nuo 10,1 % iki 45,7 %) bei blastinių ląstelių

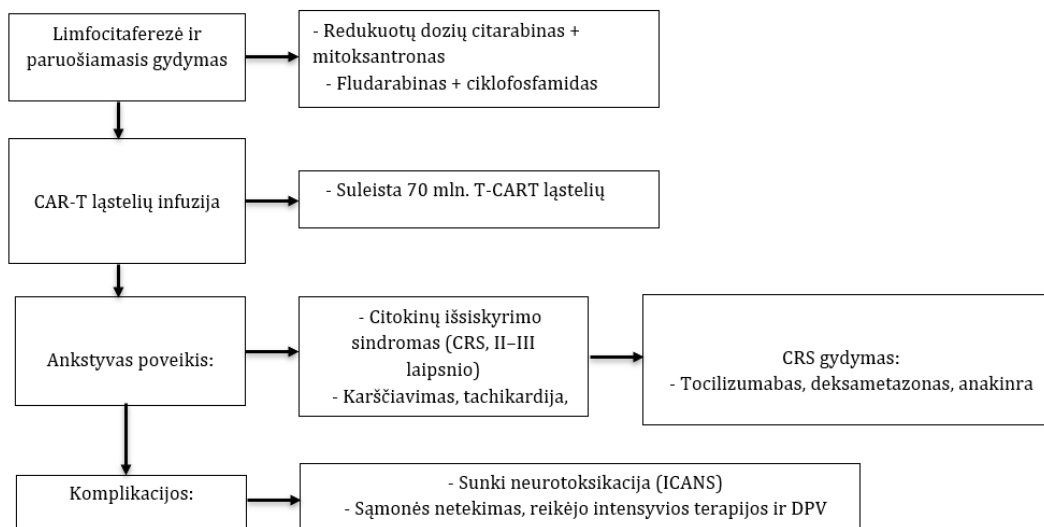
gausėjimu periferiniame kraujyje (*Lentelė Nr. 5*). Atsižvelgiant į greitą ligos progresavimą, nepalankų genetinį profilį ir infekcines komplikacijas, priimtas sprendimas taikyti CAR-T ląstelių terapiją.

Lentelė Nr. 5: Gydyimo eiga

Gydymo etapas	Gydymo diena (bloko diena)	Gydymas	Morfologinis atsakas	Tėkmės citometrijos atsakas	Molekulinis atsakas
Prefazė	1–6 diena	Prednizolonas, Allopurinolis (TLS profilaktika), priešinfekcinė profilaktika	Prednizolono atsakas teigiamas – leukocitozė koreguota, klinikinis pagerėjimas	–	–
Indukcija I (NOPHO HR)	1–15 diena	Vinkristinas, Daunorubicinas, PEG-Asparaginazė, Prednizolonas, Ciklofosfamidas, CNS profilaktikai metotreksatas i/th	47,5 % blastų	44 % B limfoblastų	KMT2A-AF4 teigiamas 100 %
A blokas (NOPHO HR A)	1–16 diena	Citarabinas, 6-merkaptopurinas, Ciklofosfamidas, Deksametazonas (i/th), Mikafunginas, Meropenemas, Amikacinas, Linezolidas, Acikloviras	27,2 % blastų	25,8 % B limfoblastų	KMT2A-AF4 – 10,1 %
A bloko pabaiga	24 diena	Tęstinis A bloko gydymas, infekcijų gydymas	Blastų kraujyje daugėjo	>30 % B limfoblastų	KMT2A-AF4 – 45,7 %
Sprendimas dėl CAR-T terapijos	Po A bloko	Įvertinus chemorefrakteriškumą, greitą ligos progresavimą ir nustatytą grybelinę kepenų infekciją, pacientės gydymui buvo indikuota CAR-T ląstelių terapija.	Blastų kraujyje daugėjo	~50 % B limfoblastų	KMT2A-AF4 – 20,9 %

Po atliktos limfocitaferezės pacientei taikytas paruošiamasis gydymas, apimantis reduktuotų didelių dozių citarabino ir mitoksantrono schemą, skirtą leukeminės masės sumažinimui, bei fludarabino ir ciklofosfamido limfodeplecinę

2 pav. Gydymo CAR-T terapija eiga



chemoterapiją, kurios tikslas – sukurti palankią imuninę nišą CAR-T ląstelių proliferacijai ir aktyvumui. Užbaigus paruošiamąjį etapą, pacientei atlikta 70 mln. CAR-T ląstelių infuzija (2 pav.).

Trečią parą po CAR-T ląstelių infuzijos pacientei išsivystė ūmus sisteminis uždegiminis atsakas, pasireiškęs febriliu karščiavimu iki 40 °C, tachikardija ir hipoksemija. Atsižvelgiant į klinikinius simptomus bei reikšmingai padidėjusius uždegiminius žymenis, įskaitant interleukino-6 ir feritino koncentracijos augimą, ši būklė įvertinta kaip II–III laipsnio citokinų išsiskyrimo sindromas (CRS). Kartu nustatyta sunki pancitopenija, hipomagnezemija ir kepenų fermentų padidėjimas, atspindintys sisteminį uždegimą, citokinų sukeltą imuninę aktyvaciją bei gydymo toksinį poveikį. Siekiant slopinti perteklinį citokinų aktyvumą, pacientė gydyta tocilizumabu (8 mg/kg) – interleukino-6 receptoriaus antagonistu. Dėl nepakankamo klinikinio atsako gydymas papildytas deksametazonu ir anakinra.

Septintą parą po CAR-T terapijos ląstelių infuzijos pacientei pasireiškė ryškus neurologinės būklės pablogėjimas, įskaitant sąmonės sutrikimą, progresuojančią encefalopatiją, komą ir apatinių galūnių plegiją. Atsižvelgiant į kliniką, būklė įvertinta kaip IV laipsnio imuninės efektorinės ląstelės sukulto neurotoksiškumo sindromas (ICANS). Dėl gyvybei pavojingos būklės pacientė

perkelta į intensyvios terapijos skyrių, kur taikytas intensyvus simptominis gydymas, įskaitant dirbtinę plaučių ventiliaciją. Taip pat išsivystė HLH/MAS (hemofagocitinis sindromas – imuninės sistemos hiperaktyvumas), sunki koagulopatija, febrilus karščiavimas ir infekcinės komplikacijos, įskaitant vankomicinui rezistentiškų enterokokų (VRE) bakteriemiją (*Lentelė Nr.6*).

Pacientė 40 dienų buvo gydoma intensyviosios terapijos skyriuje, taikyta kompleksinė priežiūra: dirbtinė plaučių ventiliacija, kraujotakos palaikymas, kraujo komponentų transfuzijos, koagulopatijos korekcija, plataus spektro priešinfekcinis gydymas, enterinė ir parenterinė mityba. Imunomoduliacinė terapija apėmė tocilizumabą, kortikosteroidus, anakinrą, etopozidą.

Palapsniui atsistatė kvėpavimo funkcija, stabilizavosi hemodinamika, sumažėjo uždegiminiai žymenis, pacientė atjungta nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos. Sąmonė gerėjo nuo komos iki dalinio orientavimosi, tačiau išliko apatinių galūnių parėzė. Svarbu pabrėžti, kad kaulų čiulpu tyrimė pasiekta pilna molekulinė remisija, todėl nepaisant sunkių komplikacijų CAR-T terapija užtikrino pilną ligos kontrolę (*Lentelė Nr. 7*).

Lentelė Nr. 6: CAR-T terapijos nepageidaujami reiškiniai pagal CTCAE v4.0

Šalutinis poveikis	Apibūdinimas	CTCAE v4.0 laipsnis	Diena po CAR-T terapijos
CRS (citokinų išsiskyrimo sindromas)	Karščiavimas >40 °C, hipoksemija, hemodinamikos sutrikimai, reikėjo imunomoduliacinio gydymo	G2-3	3–4 diena
ICANS (neurotoksikacija)	Encefalopatija, koma, apatinių galūnių plegija, poreikis DPV	G4	7 diena
HLH/MAS	Hipofibrinogenemija, citopenijos, feritino >6000 µg/l	G3–4	8–10 diena
Pancitopenija	Absoliuti neutropenija, anemija, trombocitopenija, reikėjo transfuzijų	G3–4	3–10 diena
Infekcijos (VRE bakteriemija, pneumonija, kandidozė)	Sisteminės infekcijos, reikėjo ilgalaikio antibiotikų/antimikotikų gydymo	G3–4	9–12 diena
Koagulopatija	Trombocitopenija <20×10 ⁹ /l, fibrinogenas <1 g/l	G3–4	8–10 diena
Neurologiniai liekamieji reiškiniai	Apatinių galūnių parėzė, šlapimo ir tuštinimosi sutrikimai, kognityviniai pokyčiai	G2-3	Vėlyvasis laikotarpis

Lentelė Nr. 7: molekulinų tyrimų rezultatai CAR-T terapijos eigoje.

Diena po CAR-T terapijos	Kiekybinis KMT2A-AF4 transkripto nustatymas	Liktinės ligos sekimas pagal IG/TCR genų persitvarkymus
9 diena	Neigiamas, <0,001 %	Aptikta <0,01 %
23 diena	Neigiamas, <0,001 %	Neaptikta, <0,05 %
53 diena	Neigiamas, <0,001 %	Neaptikta, <0,001 %

Nepaisant CAR-T terapijos sukeltų sunkių komplikacijų, pacientei buvo pasiekta pilna molekulinė remisija – kaulų čiulpų tyrimuose minimali liktinė liga neaptikta. Laboratoriniuose tyrimuose po terapijos nustatyta neutropenija, anemija ir trombocitopenija bei padidėję uždegiminiai rodikliai, tačiau stebėjimo laikotarpiu šie pakitimai palaipsniui regresavo ir vėliau normalizavosi. Inkstų ir kepenų funkcijos rodikliai bei krešumo parametrai taip pat atsistatė. Funkciškai pacientė po komos iš pradžių buvo visiškai priklausoma nuo pagalbos, tačiau reabilitacijos metu pasiekta reikšminga pažanga: pradėjo savarankiškai apsistarnauti dalyje kasdienės veiklos, galėjo judėti vežimėliu, vaikščioti su vaikštyne ar ramentu, lipti laiptais su pagalba. Išliko apatinių galūnių parėzė, šlapimo ir tuštinimosi sutrikimai. Šiuo metu pacientė išlieka pilnoje remisijoje, beveik visiškai atsistatė kojų jėga – ji gali vaikščioti su vaikštyne ir iš dalies savarankiškai pasirūpinti kasdiene veikla.

Praėjus 14 mėnesių po CAR-T terapijos, stebėtas B ląstelių aplazijos išnykimas nesant ligos atkryčio požymių, todėl, vadovaujantis NOPHO protokolu, buvo pradėtas palaikomasis ūminės B limfoblastinės leukemijos gydymas geriamaisiais vaistais – metotreksatu ir 6-merkaptopurinu. Praėjus 32 mėnesiams po CAR-T terapijos, pacientė išlieka pilnoje molekulinėje remisijoje.

5. Diskusija

Šiame tyrime aprašytas atvejis, kai pacientei, sergančiai didelės molekulinės rizikos ūmine B limfoblastine leukemija (su KMT2A-AF4

translokacija), po neveiksmingos chemoterapijos buvo taikyta CAR-T terapija, atitinka naujausių metų duomenis apie šio gydymo veiksmingumą atsparios ligos atvejais.

Ghorashian ir bendraautorii (2022) tyrime, kuriame buvo analizuoti 66 suaugę pacientai, gydyti CD19 CAR-T ląstelėmis, nustatyta, kad visišką remisiją dažnis siekė apie 70%, o pilnos remisijos su neigiama minimalia likutine liga - 50–60%. Maždaug 40% pacientų patyrė ligos atkrytį per pirmuosius metus po terapijos. Prastesni rezultatai buvo siejami su didele leukemijos mase prieš CAR-T infuziją ir nepalankiais genetiniais pokyčiais, ypač KMT2A pertvarkomis [44].

Jamil ir bendraautorii (2025) atliktoje metaanalizėje, kurioje buvo apibendrinti dešimties klinikinių tyrimų duomenys apie CAR-T ląstelių terapiją pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui atsparia B ląstelių ūmine limfoblastine leukemija, nustatyta, kad visišką remisiją su neigiama minimalia likutine liga dažnis siekė apie 70%. Citokinų išsiskyrimo sindromas pasireiškė maždaug 82% pacientų, o neurotoksinis poveikis – apie 33%. Autoriai nurodo, kad blogesnius galutinius rezultatus daugiausia lėmė ligos atkrytis. Mirties atvejų dėl nepageidaujamų reiškinų nebuvo [45].

Šiame straipsnyje aprašytai pacientei CAR-T terapija taip pat leido pasiekti visišką molekulinę remisiją, nors prieš infuziją liga buvo labai aktyvi (KMT2A-AF4 transkriptas padidėjo nuo 10,1% iki 45,7%). Gydymo metu pasireiškė CRS, ICANS ir HLH/MAS komplikacijos, kurios dažnai aprašomos

literatūroje. Palyginus su kitais tyrimais, šis atvejis išsiskiria tuo, kad nepaisant didelės genetinės rizikos ir sunkių komplikacijų, pasiekta tiek klinikinė, tiek molekulinė remisija. Tai patvirtina, kad CAR-T terapija gali būti veiksminga net ir itin nepalankios eigos atvejais, o tinkamai taikomas gydymas gali užtikrinti ilgalaikę ligos kontrolę ir geras išėjis.

6. Išvados

Ūminė B limfoblastinė leukemija (B-ŪLL) suaugusiųjų populiacijoje, ypač recidyvuojančios ar refrakterinės ligos formos, išlieka reikšminga klinikinė problema. Efektyviam gydymui būtina ankstyva ir tiksli diagnostika bei individualizuotos terapinės strategijos parinkimas. Nors chemoterapija ilgą laiką buvo gydymo standartas, jos taikymą riboja didelis toksiškumas ir nepakankamas veiksmingumas, todėl pastaraisiais metais ypatingą reikšmę įgyja naujos kartos imunoterapinės intervencijos, tokios kaip chimerinių antigenų receptorių T ląstelių (CAR-T) terapija. CAR-T terapija suteikia realią alternatyvą pacientams, kuriems liga yra atspari standartiniam gydymui arba kuriems negalima atlikti alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos. Pateiktas klinikinis atvejis iliustruoja, kad ši terapija gali užtikrinti veiksmingą ligos kontrolę pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar refrakterine B-ŪLL. Nuosekli klinikinė stebėseną ir individualizuotas gydymo planas bei skubi komplikacijų kontrolė leido pasiekti visišką remisiją, o pacientės būklė po gydymo išliko stabili. Šis atvejis patvirtina, kad tinkamai pritaikyta imunoterapija gali užtikrinti reikšmingai pagerėjusias išgyvenamumo išėjis net sudėtingiausiose klinikinėse situacijose.

Literatūros šaltiniai

1. Chatterjee S, Behnam Azad B, Nimmagadda S. Targeting chemokines for acute

lymphoblastic leukemia therapy. *Biomark Res.* 2021;9(1):24.

2. Jeha S, Choi J, Roberts KG, Pei D, Coustan-Smith E, Inaba H, et al. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Front Oncol.* 2022;12:829421.

3. Rohban R, Akbari A, Salari F, Esfahani K, Mohammadnia A, Motallebnezhad M. Acute Lymphoblastic Leukemia Immunotherapy Treatment: Now, Next, and Beyond. *Front Oncol.* 2023;13:1219773.

4. Short NJ, Jabbour E, Ravandi F. A review of immunotargeted therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia: making progress in chemotherapy-free regimens. *Br J Haematol.* 2024;206(6):710-22.

5. Kayaalp ME, Surucu S, Mutlu S, Ozturan KE, Tanriover A, Ozden Y, et al. The effects of alendronate on the suppression of bone resorption and the promotion of cartilage formation in the human mosaicplasty donor site: A randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *Bone Joint J.* 2021;103-B(7):1277-83.

6. Freund S, Brüggemann M, Burmeister T, Hofmann WK, Gökbüget N. Advances in the treatment of Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2024;109(7):1899-911.

7. Assi R, Fares J, Ravandi F, Jabbour E. Treatment of Older Adults with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2025;17(2):332.

8. Wu R, Chen X, Kang S, Wang L, Xu Y, Yu Z, et al. Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy. *Mol Cancer.* 2022;21(1):178.

9. Tang X, Yang L, Li Z, Nalin AP, Dai H. CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new

perspectives, challenges, and clinical developments. *Mol Cancer*. 2022;21(1):140.

10. Maus MV, Nikiforow S. Barriers to Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies in Clinical Practice. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2022;28(4):S62-S8.

11. Wang L, Zhang C, Xu N, Xiang Y. Chimeric antigen receptor T cells applied to solid tumors. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):438.

12. Zhang L, Zhao H, Zhou X, Fan H, Liu Q. Bispecific antibodies and autologous chimeric antigen receptor T cell therapies for treatment of hematological malignancies. *Front Immunol*. 2023;14:1231565.

13. Majzner RG. The present and future for CAR-T cell therapy in adult B-cell ALL. *Br J Haematol*. 2024;207(3):292-304.

14. Mukherjee S, Pati S. CAR-T Cells Immunotherapies for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia-Recent Advances. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3140.

15. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). Consensus on genetically modified cells. II: CAR-T cell therapy for patients with CD19+ acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(4):440-51.

16. Zhang W, Chen H, Li X, Xu Z, Lu Y, Xu T. Molecular mechanism of co-stimulatory domains in promoting CAR-T cell anti-tumor efficacy. *Cancer Lett*. 2023;563:216192.

17. Tanhaeian A, Jaafar F, Alizadeh Shargh S, Jabbari P. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD19-negative relapses after anti-CD19 CAR-T treatment in B-ALL. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(7):1813-25.

18. Yin Y, He R, Xu X, Liu Z, Zhao J, Chen J. Uncovering the Role of CD4+ CAR T Cells in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1210991.

19. Ghorashian S, Kramer AM, Onuoha S, Wright G, Bartram J, Richardson R, et al. Tuning charge density of chimeric antigen receptor optimizes tonic signaling and CAR-T cell fitness. *Nat Med*. 2023;29(3):655-66.

20. Kurd NS, Osei-Frimpong E, Agarwal S, Briones J, Cardarelli L, Wong C, et al. Size-dependent activation of CAR-T cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):4962.

21. Ghorashian S, O'Connor D. The Evolution of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Children, Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4452.

22. Chen J, Wang X, Yu X, Ge J. CAR-T: What Is Next? *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1210.

23. Panoskaltsis N, Vassiliou GS. CAR-T Therapy, the End of a Chapter or the Beginning of a New One? *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):867.

24. Al Malki MM, Kebriaci P, Salhotra A. Advances in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11):2921.

25. Su H, Li M, Xiao J, Zhang W, Wang J, Li J, et al. Quartic CAR-T Cell Bridging to Twice Allo-HSCT Therapy in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Immunol*. 2023;14:1195091.

26. Del Bufalo F, Locatelli F. Optimizing CAR-T cell therapy in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2023;108(10):2637-47.

27. Maude SL, Pulsipher MA, Boyer MW, Grupp SA, Davies SM, Phillips CL, et al. Safety and Efficacy of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Children With Central Nervous System Leukemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(8):915-26.

28. Leblay N, Yakoub-Agha I. Optimizing the Clinical Impact of CAR-T Cell Therapy in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Looking Back

While Moving Forward. *Cancers* (Basel). 2021;13(22):5746.

29. Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Current Status of CAR T Cell Therapy for Leukemias. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(1):6.

30. Tang TT, Huang XJ. Donor-derived CD19 CAR-T Cells versus Chemotherapy Plus Donor Lymphocyte Infusion for Treatment of Recurrent CD19-positive B-ALL After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2023;29(8):511-21.

31. Grewal US, Singh R, Khara R, Ganti AK, Munshi PN. Efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy and autologous stem cell transplant in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(3):457-67.

32. Li C, Deng H, Wang W, Lu D, Luo J, Gu Y, et al. CAR-T cell therapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation yielded comparable outcome between Ph like ALL and other high-risk ALL. *Front Oncol*. 2023;13:1071461.

33. Zhang H, Luo Y, Shi J, Chen H, Xu L, Liu K, et al. Comparable outcomes in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia receiving haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Pretransplant minimal residual disease-negative complete remission following chimeric antigen receptor T-cell therapy versus chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2022;28(10):e327-e34.

34. Chen H, Zhou X, Chen Y, Pan J, Xu Y, Zhang Y, et al. Integrating CAR T-Cell Therapy and Transplantation: Comparisons of Safety and Long-Term Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After CAR T-Cell or Chemotherapy-Based Complete Remission in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2021;27(7):1249-58.

35. Gao L, Liu J, Zhang Y, Li H, Han T, Xu Y, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy followed by Unrelated Cord Blood Transplantation for the Treatment of Relapsed/Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Young Adults: Superior Survival but Relatively High Post-Transplantation Relapse. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(1):66.e1-66.e10.

36. Fay MJ, Mato AR. Cardiovascular disease and chimeric antigen receptor cellular therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37(5):588-95.

37. Heidecker B, Gagelmann N, Heine A. Cardiotoxic Effects Following CAR-T Cell Therapy: A Literature Review. *Cancers* (Basel). 2024;16(16):2852.

38. Shahrokhi S, Kaviani S, Shahriyari A, Behzadmehr R. Neuropsychiatric manifestations following chimeric antigen receptor T cell therapy for cancer: a systematic review of clinical outcomes and management strategies. *Support Care Cancer*. 2024;32(10):520.

39. Hossain MS, Alhaj Moustafa M. Acute kidney injury following CAR-T cell therapy: a nephrologist's perspective. *Clin Kidney J*. 2024;17(5):sfae043.

40. Strati P, Nastoupil LJ, Fayad L, Ahmed S. Safety of CAR-T Cell Therapy in Patients With Renal Failure/Acute Kidney Injury: Focused Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(5):e191-e7.

41. Sabry H, Smith EL. CAR-T Cell Therapy: Managing Side Effects and Overcoming Challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2025;20(4):205-14.

42. Li H, Wang H, Yu X, Chen L. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and Hematopoiesis. *Front Immunol*. 2023;14:1152033.

43. van Oekelen O, Aleman A, Kater AP, Kersten MJ. State of the CAR-T: Risk of Infections with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and

Determinants of SARS-CoV-2 Vaccine Responses. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4327

44. Ghorashian S, Onuoha S, Wright G, Bartram J, Richardson R, Amrolia PJ. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Advances*. 2022;6(5):1608–1620.

45. Jamil A, Qureshi Z, Siddique R, Altaf F, Jamil R, Wali N. A Meta-analysis on Effects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am J Clin Oncol*. 2025 Jun 1;48(6):283-289. doi:10.1097/COC.0000000000001176.