

Tumörinfiltrerande lymfocyter – cellterapi med lovande resultat

BEHANDLINGSLTERNATIV FÖR MALIGNT MELANOM OCH SNART ÄVEN ANDRA CANCERSJUKDOMAR

Immunterapi utgör nu en av hörnpelarna inom onkologisk behandling av flera tumörtyper och behandling med T-cellsaktiverande antikroppar (immunkontrollpunktshämning; immune checkpoint inhibition, ICI) intar en central plats. Men i den immunterapeutiska arsenalen har även cellterapi under de senaste åren fått ett stort uppsving. Behandling av hematologiska blodsjukdomar med CAR-T-celler (chimärisk antigenreceptor-T-celler) har intagit en viktig roll i kliniken [1]. CAR-T-celler har genom genetisk modifiering försetts med en receptor på cellytan som består av en antikroppslänkande del. Med denna receptor kan CAR-T-cellen känna igen antigener på cancerceller på samma sätt som antikroppar gör det, istället för att använda sin egen T-cellsreceptor. CAR-T-behandling riktad mot B-cellsmarkören CD19 har administrerats till över 200 svenska patienter med B-cells maligniteter och är godkänd i Sverige sedan 2019. Nya data visar att CAR-T även kan ha klinisk effekt vid behandling av autoimmuna tillstånd såsom SLE (systemisk lupus erythematosus) [2], men ingen CAR-T-behandling är än så länge godkänd för solida tumörer, även om lovande resultat föreligger i små kliniska studier på gliom [3, 4], sarkom [5] och neuroblastom [6]. För solida tumörer har i stället stort intresse nyligen riktats mot användning av tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL), en typ av cellterapi som Steven Rosenberg och hans grupp från National Cancer Institute (NCI) utvecklade redan på 1980-talet [7]. Metoden bygger på att utvinna

Stina L Wickström, docent, Karolinska institutet, Stockholm

Jonas A Nilsson, professor, experimentell cancerkirurgi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Andreas Lundqvist, professor, onkologisk immunterapi, Karolinska institutet, Stockholm

Hildur Helgadóttir, docent, överläkare i onkologi, Karolinska universitetssjukhuset, Karolinska institutet, Stockholm

Ana Carneiro, docent, överläkare, onkologi, Skånes universitetssjukhus, Lunds universitet

Lars Ny, professor, överläkare, onkologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Rolf Kiessling, senior professor i experimentell onkologi, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset, Karolinska institutet, Stockholm
 ● rolf.kiessling@ki.se

lymfocyter som infiltrerar tumörmetastaser och expandera dessa till stort antal ex vivo. Sedan återförs dessa TIL till patienten tillsammans med det T-cellsstimulerande cytokinet interleukin-2 (IL-2), vilket kan leda till att patientens tumör elimineras. Först nu, efter 35 år, har denna cellterapi hamnat i fokus genom lovande resultat i en dansk-holländsk kontrollerad akademisk fas 3-studie och en fas 2-studie av företaget Iovance som resulterade i ett första godkännande från Food and Drug Administration (FDA). I denna översikt

»... TIL-terapi ... har förutsättningar att bli standardbehandling för några av våra vanligaste cancersjukdomar.«

sammanfattar vi forskningen kring TIL-terapi i Sverige och internationellt för att ge en bild av varför denna terapi har förutsättningar att bli standardbehandling för några av våra vanligaste cancersjukdomar.

Avancerat terapiläkemedel som skiljer sig från CAR-T

TIL är ett exempel på ett avancerat terapiläkemedel (advanced therapy medicinal product, ATMP), dit även andra biologiska behandlingar med celler och vävnader samt genterapi räknas. TIL är ett typiskt exempel på en individualiserad behandling där läkemedlet specialtillverkats för varje patient. Detta medför en komplicerad och kostsam tillverkningsprocess. På denna punkt liknar TIL- och CAR-T-terapi varandra, men avgörande skillnader finns som sammanfattas i Tabell 1. Fördelen med TIL gentemot CAR-T är att de är naturligt förekommande och inte genetiskt manipulerade. TIL är redan upplärda av patientens immunsystem att känna igen och eliminera cancerceller. Genom att man aktiverar TIL ex vivo så undviker de den starkt negativa effekt på immunsystemet som tumörmiljön har och ges på detta sätt chansen att döda cancerceller.

TIL-behandling utökas nu till fler tumörtyper

Ett stort antal TIL-studier pågår internationellt (78 st, <https://clinicaltrials.gov>), och merparten avser spridd melanomsjukdom. Fas 1/2-studier på andra tumörformer har också publicerats, främst lungcancer [8]

HUVUDBUDSKAP

- Behandling av spritt hudmelanom genom injektion av tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL) visar kliniskt svar hos 40–50 procent av patienterna i flera studier.
- Komplicerad tillverkning och behandling begränsar tillgängligheten.
- Lovande resultat i en kontrollerad akademisk fas 3-studie och en fas 2-företagsstudie har resulterat i ett första FDA-godkännande och ökat intresset för TIL-terapi.
- TIL-studier pågår avseende flera andra tumörtyper, förutom melanom, och även i kombination med immunkontrollpunktshämning.
- På universitetssjukhusen Karolinska och Sahlgrenska pågår TIL-studier på spritt hudmelanom respektive ögonmelanom, och även vid Skånes universitetssjukhus planeras en TIL-studie.

TABELL 1. Jämförelse mellan TIL- och CAR-T-terapi

	TIL	CAR-T	Kommentar
Autolog cellprodukt	+	+	Försök med allogen CAR-T-produkt pågår
Genetiskt manipulerad	-	+	
Antal celler vid behandling iv	2-200 × 10 ⁹	0,6-6 × 10 ⁸	
Behandling med prekonditionering	+	+	
Efterbehandling med IL-2	+	-	Försök med genetiskt förändrad TIL som ej behöver efterbehandling pågår ****
Antal FDA-godkända läkemedel	1*	10**	
Vanligaste allvarliga biverkning(ar)	Kapillär-läckagesyndrom (capillary leak syndrome) pga IL-2	Cytokinstorm (cytokine release syndrome) neurologisk påverkan, ICANS ***	
Förmåga att känna även intracellulära antigener	+	-	
Förmåga att känna igen många olika tumörantigener	+	-	
Kräver tumörvävnad för produktion	+	-	För CAR-T används aferes för produktion

* FDA-godkänt, ej godkänt av EMA i Europa; ** FDA-godkända, endast 3 godkända av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA); *** ICANS: immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom; **** NCT05470283, NCT06060613

(kliniskt svar hos 3 av 13 patienter) och cervixcancer [9] (kliniskt svar hos 3 av 9 patienter) men även flera andra cancerformer såsom huvud-hals-, livmoderhals-, äggstocks-, bröst-, lever- och bukspottkörtelcancer samt gliom och neuroblastom (<https://clinicaltrials.gov>). Många av dessa är kombinationsstudier med ICI, även efter neoadjuvant ICI-behandling. Några utgör kombinationsstudier med tumörvaccin, såsom en studie vid Karolinska universitetssjukhuset, MAT02 (NCT01946373), där TIL kombineras med ett dendritcellstumörvaccin [10].

Komplicerat att producera – kräver GMP-enheter

Hos patienter med spritt melanom utvinns TIL vanligtvis från operationsmaterialet från lymfkörtel- eller hudmetastaser. TIL kan även odlas ut från mellan-

paciteten och kompetensen. Tillgång till GMP-enheter är därför en av de mest begränsande faktorerna för att kunna utföra TIL-terapi. Att från det låga antalet TIL som finns i patientens metastaser i speciella bioreaktorer producera en färdig produkt som består av 2-200 miljarder TIL kräver specialutbildad och certifierad personal.

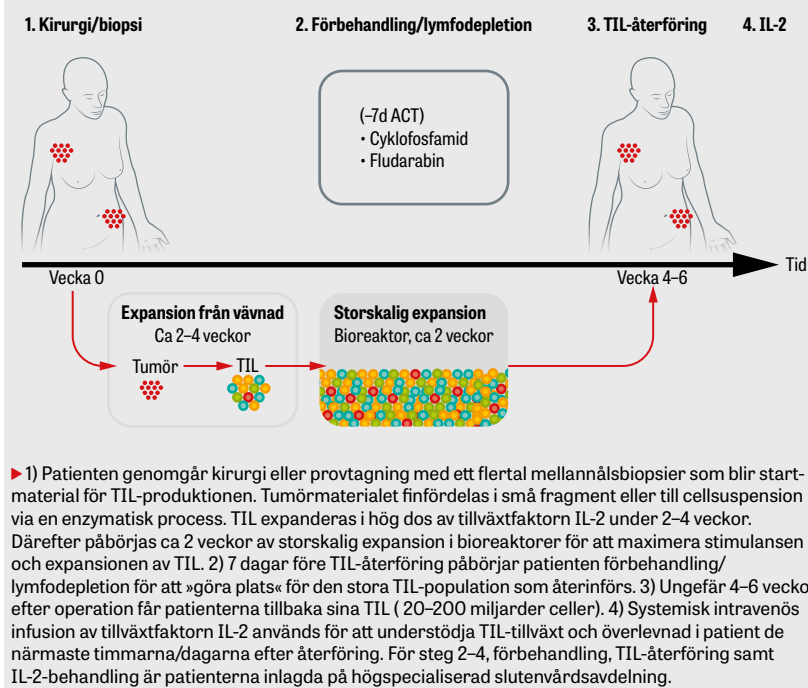
Behandling och biverkningar kräver speciella enheter

Återföringen av TIL och CAR-T kräver personal med kunskap om cellterapi. Biverkningar kan ibland vara mycket allvarliga, och till och med fatala, om inte patienten omhändertas på rätt sätt. Spektrumet av biverkningar som uppkommer vid cellterapi skiljer sig från det vid konventionell cancerbehandling, inklusive ICI. Enheten för cellterapi och allogen stamcellstransplantation (CAST) på Karolinska universitetssjukhuset är ett exempel på en enhet med denna typ av erfarenhet av cellterapi och är ackrediterad av JACIE (Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT). Motsvarande kompetens finns även på Sahlgrenska universitetssjukhuset vid Cell- och vävnadslaboratoriet. Där behandlas patienter med metastaserat uvealt melanom med TIL-terapi (HAITILS-studien, NCT04812470) genom direktinfusion av TIL i levercirkulationen. Detta bedöms vara en möjlig fördel hos denna grupp av patienter, där 90 procent har spridning av melanom till levern. Även på Skånes universitetssjukhus i Lund finns dedikerade avdelningar för cellterapi (CAR-T) och stamcellstransplantation som är JACIE-ackrediterade. Tillgången till denna typ av högspecialiserade enheter med erfarenhet av cellterapi är en flaskhals för att etablera behandling med TIL och CAR-T på våra universitetskliniker och begränsar möjligheten till cellterapi vid mindre sjukhus.

Förbehandling av patienter med icke-myeloablativ kemoterapi, vanligen med cyklofosfamid/fludarabina, ingår som en viktig komponent vid TIL- och även CAR-T-terapi. Patienterna blir som följd av denna »prekonditionering« leukopena, vilket ger plats åt de injicerade TIL och temporärt tar bort de regulatoriska

»Tillgång till GMP-enheter är därför en av de mest begränsande faktorerna för att kunna utföra TIL-terapi.«

nålsbiopsi, vilket är en fördel hos patienter med svåråtkomliga metastaser, såsom levermetastaser hos patienter med ögonmelanom. Det komplicerade produktionsförfarandet (Figur 1) utförs i renrum godkända av Läkemedelsverket och enligt god tillverkningssed (good manufacturing practices, GMP). I Sverige är det endast Karolinska universitetssjukhuset och Sahlgrenska universitetssjukhuset som har godkända GMP-renrum med tillstånd att tillverka TIL. Region Skåne bygger en GMP-anläggning för tillverkning av cell- och genläkemedel, som invigs våren 2025. Samtidigt etableras även i Mölndal ett Vinnova-finansierat nordiskt centrum för GMP-tillverkning av cell- och genterapiprodukter inklusive TIL från och med 2027. I Europa finns endast ett fåtal kliniker som har den ka-

FIGUR 1. Produktionsförfarande och behandling

T-cellerna som försämrar effekten. Detta gör patienterna infektionskänsliga och kan även ge biverkningar såsom feber och influensaliknande symtom.

Autoimmuna biverkningar som en direkt följd av de återförda TIL är vanligtvis ej så allvarliga. Lind-

»Spektrumet av biverkningar som uppkommer vid cellterapi skiljer sig helt från det vid konventionell cancerbehandling, inklusive ICI.«

rigare biverkningar såsom vitiligo har varit vanliga bland de patienter som svarat på TIL-terapi vid Karolinska universitetssjukhuset och har även noterats i HAITILS-studien. Allvarliga biverkningar vid TIL-infusion, såsom uveit, har beskrivits [11]. Generellt sett skiljer sig biverkningsspektrum vid behandling med TIL från de som observeras vid terapi med CAR-T-celler (Tabell 1). Alla CAR-T-terapi är beroende av en genetisk modifiering där CAR-genen transduceras med en virusvektor som integreras permanent i T-cellsens genom. I mycket sällsynta fall har det rapporterats [12-14] att denna infogning av proviruset kan leda till mutagenes, klonal expansion och potentiellt canceromvandling av T-cellerna till ett så kallat »CAR-om«. En fördel med TIL-terapi är att genetisk manipulation undviks och TIL är helt kroppsegna. Vid TIL-terapi inträffar de allvarliga biverkningarna inte som följd av själva TIL-cellernas reaktion med kroppsvävnad, utan

i stället som som en följd av att patienten direkt efter återföringen av TIL tillförs tillväxtfaktorn IL-2, som ges för att få TIL-cellerna att överleva och aktiveras i patienten till att döda tumörceller. Majoriteten av kliniska TIL-studier använder samma höga dos av IL-2 som användes vid NCI i de ursprungliga TIL-försöken. En mycket allvarlig biverkning som kan uppkomma som följd av en hög dos IL-2 är läckage av vätska från kapillärer till perifer vävnad, ibland med lungödem

»En mycket allvarlig biverkning som kan uppkomma som följd av en hög dos IL-2 är läckage av vätska från kapillärer till perifer vävnad, ibland med lungödem och dödligt utfall.«

och dödligt utfall. Detta kapillärläckagesyndrom (capillary leak syndrome) ska ej förväxlas med den cytokinstorm (cytokine release syndrome, CRS) som kan uppkomma då CAR-T-celler angriper leukemiceller med hög effektivitet. För behandling av dessa typer av biverkningar krävs personal som har stor erfarenhet av cellterapi, och även tillgång till intensivvårdsavdelning. I TIL-studierna vid Karolinska universitetssjukhuset, och även i HAITILS-studien vid Sahlgrenska, används lägre dos av IL-2 än den högdosbehandling som vanligtvis används i Europa och USA. Karolinska universitetssjukhuset deltar i en EU-finansierad studie på patienter med melanom och lung- och livmoderhalscancer tillsammans med fyra andra europeiska kliniker (koordinator är Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona). I studien testas en ny typ av IL-2-fusionsmolekyl (ANV419) som är modifierad till att ge mindre biverkningar men längre halveringstid.

En annan faktor som begränsar en bredare användning av TIL-terapi är den höga framställningskostnaden. Den hittills enda FDA-godkända TIL-produkten (ännu ej EMA godkänd, januari 2025) från företaget Iovance kostar 515 000 dollar för en behandling av melanom, vilket är i samma storleksordning som för CAR-T-terapi. Detta motiverar att svenska universitetskliniker starkt överväger att bygga upp kompetens för lokal produktion på akademiska GMP-enheter.

Nya resultat har ökat intresset för TIL-behandling

Sedan de första resultaten av TIL-behandling i slutet av 1980-talet har flera akademiska studier internationellt visat en objektiv svarsfrekvens på 40-50 procent hos patienter med spritt melanom och ett fullständigt svar hos 10-20 procent. I en metaanalys [15], som nyligen uppdaterades [16], utvärderades resultaten från 13 TIL-studier på totalt 617 melanompatienter. Studien hade totalöverlevnad som primärt utfallsmått och objektiv svarsfrekvens och fullständigt svar som sekundära utfallsmått. Av intresse var att ingen skillnad hittades avseende totalöverlevnad eller fullstän-

digt svar mellan studier med eller utan förbehandling med ICI (anti-PD-L1) (totalöverlevnad 17,5 månader med ICI-behandling versus 16,3 månader utan). Ingen skillnad hittades heller avseende fullständigt svar

»Den ... enda FDA-godkända TIL-produkten från företaget Iovance kostar 515 000 dollar för en behandling ...«

mellan de två grupperna, som sammantaget låg på 10 procent. Det som är slående är att det kliniska svaret hos patienter med fullständigt svar ofta är mycket långvarigt (>5 år), och flera av dessa patienter kan betraktas som botade. I den kliniska prövningen MAT02 vid Karolinska universitetssjukhuset behandlas patienter med melanom med en kombination av TIL och ett tumörvaccin. Detta har resulterat i goda resultat där 3 av 4 behandlade patienter är långtidsöverlevare (2 st fullständigt och 1 långvarigt [>8 år] partiellt svar) [10]. Merparten av TIL-studier är små fas 1- eller 1/2-studier, vilket tillsammans med den komplicerade tillverkningsprocessen och behandlingsförfarandet bidragit till att TIL-behandlingen inte blivit vanligare internationellt. Sannolikt har även tillgång till andra behandlingar såsom målinriktad behandling och ICI dämpat intresset, men den fas 3-studie som letts av forskare i Danmark och Holland och vars data publicerades 2022 har ökat intresset för TIL-behandling markant [17]. Studien hade två armar, och 168 patienter med spridd melanomsjukdom rekryterades av vilka merparten visat primär eller sekundär resistens mot anti-PD1-terapi. I den studiearm som behandlades med TIL hade patienterna en objektiv svarsfrekvens på 49 procent, att jämföra med 21 procent i gruppen som enbart behandlades med ICI riktad mot CTLA4 (cytotoxiskt T-lymfocytassocierat protein 4), ipilimumab. Baserat på dessa resultat är det nu i Danmark och Holland möjligt att behandla patienter utanför kliniska studier i ett program för tidig åtkomst (early access program) med TIL-terapi som bekostas av hälso- och sjukvården. Det som ytterligare bidragit till det stora intresset för TIL-terapi är det FDA-godkännande som företaget Iovance i februari 2024 erhöll för behandling av spridd PD-1- och eventuellt BRAFi-resistent melanomsjukdom med läkemedlet lifileucel (Amtagvi) [18]. Den objektiva svarsfrekvensen som erhöles i denna studie var 31 procent, men de flesta patienterna hade erhållit flera linjers behandlingar tidigare. Studien hade begränsningen att sakna kontrollarm. I en fas 1/2-studie som presenterades på det amerikanska cancermötet ASCO i juni 2024 har lifileucel i kombination med PD-1-hämmare mot tidigare obehandlad melanomsjukdom uppvisat ännu högre svarsfrekvens, ca 65 procent. Just nu pågår den uppföljande fas 3-studien globalt, där bland andra Sahlgrenska universitetssjukhuset deltar. I studien jämförs TIL plus PD-1-hämmare med PD-1-hämmare som monoterapi i samma grupp av patienter.

Försök att förbättra TIL-behandling pågår

Sammanfattningsvis har intresset för TIL-behandling de senaste åren ökat markant främst genom den bevisade kliniska effekten i den ovannämnda fas 3-studien samt genom förhoppningen att utvidga TIL-studier till andra cancerformer. Försök att göra TIL och CAR-T mer motståndskraftiga mot den för immunceller fientliga tumörmiljön pågår. På Karolinska universitetssjukhuset förbereds en studie på cervixcancer där TIL förbehandlas med en av oss utvecklad metod [19] som gör TIL och CAR-T resistent mot fria syreradikaler. Eftersom oxidativ stress inaktiverar funktionen hos TIL och CAR-T förbättrar metoden deras förutsättningar att ge klinisk effekt.

Försök pågår även att förenkla, förkorta och effektivisera den komplicerade produktionen av TIL [20]. Hos en stor andel (ca 30 procent i MAT02-studien) av de svårt sjuka patienter som inkluderas i TIL-studier har sjukdomen hunnit progrediera innan TIL-produkten blivit färdig efter 4-5 veckor, varför de bedömts ej klara den krävande behandlingen. Försök pågår att förkorta produktionstiden genom att tillsätta olika tillväxtfaktorer samt att ersätta manuellt arbete med

»Det som är slående är att det kliniska svaret hos patienter med fullständigt svar ofta är mycket långvarigt (>5 år), och flera av dessa patienter kan betraktas som botade.«

automatiserade bioreaktorer. Detta är ett fokus både vid Karolinska universitetssjukhuset och Sahlgrenska universitetssjukhuset. En annan utmaning är att en mycket stor mängd TIL behövs för att erhålla ett kliniskt svar, något som skiljer TIL-från CAR-T-terapi (Tabell 1). Förklaringen till att färre CAR-T behövs ligger i att en stor andel av de injicerade cellerna har förmågan att känna igen och eliminera tumörceller genom att de genom genetisk manipulation är försedda med receptorer för dessa. Å andra sidan är det en större utmaning för CAR-T-celler att eliminera solida tumörer, ett problem som i musstudier i Göteborg visat sig kunna bero på otillräcklig produktion av IL-2 [21].

Bland TIL är det däremot endast en mindre andel av cellerna som känner igen tumören, och merparten av cellerna är inte tumörreaktiva. Därför pågår prekliniska försök som syftar till att anrika och aktivera de TIL-celler som är tumörspecifika och på detta sätt få ännu bättre klinisk effekt. En metod som utprövas för att uppnå detta är att stimulera den lilla andelen tumörigenkännande T-celler med just de tumörantigener de känner igen och på detta sätt ge dessa en tillväxtfördel, men detta kräver att man lyckas karakterisera och renframställa exakt dessa tumörantigener. Man vet nu att de somatiska mutationer som cancer-cellerna har spelar en viktig roll här. De tumörtyper där immunterapi såsom ICI och cellterapi med TIL

har bäst klinisk effekt, exempelvis melanom och icke småcellig lungcancer, har en särskilt hög tumörmutationsbörda. Metoder utvecklas nu för att utnyttja DNA- och RNA-sekvensering till att välja ut de tumörmutationer som bäst känns igen av kroppens T-celler. Eftersom dessa »neoantigener« inte uttrycks i frisk vävnad utgör de idealiska antigenen för ex vivo-stimulering och aktivering av TIL-celler då de ses som kroppsfrämmande av T-celler. Neoantigener ingår även i en ny generation av mRNA-cancervacciner där lovande resultat hos patienter med melanom har setts i en fas 2b-studie, och en global fas 3-studie pågår [22]. Flera studier med kombinationer av cellterapi och cancertvaccin baserat på mRNA, dendritceller eller peptider pågår eller planeras, och som nämnts ovan pågår en kombinationsstudie med TIL och tumörvaccin på Karolinska universitetssjukhuset [10]. Att lära oss att förutsäga vilka som kommer att behöva cellterapi som en andra linjens behandling, samt vilka som kommer svara på denna, är viktig forskning som kan komma att styra resurserna till rätt patienter.

Sammanfattande kommentar

Cellterapiområdet utvecklas mycket snabbt. I Sverige kommer vi att behöva en samverkan mellan de centrum som har kunskap och resurser kring denna avancerade form av cancerbehandling. Nya kombinationsbehandlingar, främst med ICI och andra immunterapier, kommer att behöva utprövas, och multicenterstudier inom landet och internationellt kommer att vara nödvändiga. Man kan även förutse en stark utveckling av cellexpansionstekniker i slutna system, som kan möjliggöra decentraliserad produktion och kraftigt minskade kostnader. Vilka patientgrupper som i framtiden kommer att bli särskilt aktuella är oklart i dag, men det är tydligt att denna typ av behandlingar har förutsättningar att fungera och bli ett viktigt tillskott i behandlingsarsenalen inte bara mot melanom utan även många andra solida tumörformer. ○

- Studien från Karolinska sjukhuset som omnämns i texten (MAT-02, NCT01946373) har Etikprövningsmyndighetens godkännande (dnr 20131516-3111). Studien HAITILS (NCT04812470) har godkännande från Etikprövningsmyndigheten (dnr 2020-06916).
- MAT-02 stöds av forskningsanslag från Cancerfonden, Radiumhemmets forskningsfonder, Torsten Söderbergs stiftelse samt ALF-medel. HAITILS (NCT04812470) stöds av Cancerfonden, Sjöbergstiftelsen, ALF Västra Götaland, Vetenskapsrådet, Familjen Erling Perssons stiftelse och Jubileumsklinikens cancerfond. Ett anslag från Sjöbergstiftelsen har nyligen beviljats till Svenska melanomstudiegruppen (SMSG) för att finansiera studier inom neoadjuvant behandling samt TIL-behandling.
- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Rolf Kiessling är vetenskaplig rådgivare åt företagen Neogap, Anocca och Cbio A/S och erhåller ekonomisk kompensation för detta, äger aktieoptioner i Neogap och har initierat och deltar i MAT-02, som kommenteras i artikeln. Jonas A Nilsson och Lars Ny äger aktier i SATMEG Ventures AB och har initierat och genomfört HAITILS, som omnämns i artikeln. Lars Ny är ansvarig prövare i fas 3-studien Tilvance-301 (Iovance) utan personlig ekonomisk kompensation. Stina L Wickström är vetenskaplig rådgivare åt företagen Neogap Therapeutics AB och Cbio A/S och erhåller ekonomisk kompensation för detta samt äger aktieoptioner i Neogap.

Citera som: Läkartidningen. 2025;122:24084

REFERENSER

1. Cerrano M, Ruella M, Perales MA, et al. The advent of CAR T-cell therapy for lymphoproliferative neoplasms: integrating research into clinical practice. *Front Immunol.* 2020;11:888.

2. Mackensen A, Müller F, Mouggiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022;28(10):2124-32.

4. Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13Ra2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. *Nat Med.* 2024;30:1320-9.

5. Hegde M, Navai S, DeRenzo C, et al. Autologous HER2-specific CAR T cells after lymphodepletion for advanced sarcoma: a phase 1 trial. *Nat Cancer.* 2024;5(6):880-94.

6. Del Bufalo F, De Angelis B, Caruana I, et al; Precision Medicine Team-IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1284-95.

7. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1988;319(25):1676-80.

8. Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2021;27(8):1410-8.

9. Stevanović S, Helman SR, Wunderlich JR, et al. A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers. *Clin Cancer Res.* 2019;25(5):1486-93.

10. Lövgren T, Wolodarski M, Wickström S, et al. Complete and long-lasting clinical responses in immune checkpoint inhibitor-resistant, metastasized melanoma treated with adoptive T cell transfer combined with DC vaccination. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1792058.

11. Ellebaek E, Iversen TZ, Junker N, et al. Adoptive cell therapy with autologous tumor infiltrating lymphocytes and low-dose Interleukin-2 in metastatic melanoma patients. *J Transl Med.* 2012;10:169.

12. Hamilton MP, Sugio T, Noordens B, et al. Risk of second tumors and T-cell lymphoma after CAR T-cell therapy. *N Engl J Med.* 2024;390(22):2047-60.

14. Läkemedelsverket. Biverkningsrapportering. Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus och Yescarta (CD19- eller BCMA-riktade CAR-T-cellsterapier): risk för sekundär malignitet av T-cellsursprung. 18 jul 2024. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/abecma-breyanzi-carvykti-kymriah-tecartus-och-yescarta-cd19-eller-bcma-riktade-car-t-cellsterapier-risk-for-sekundar-malignitet-av-t-cellsursprung>

15. Dafni U, Michielin O, Lluésma SM, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1902-13.

16. Martín-Lluesma S, Svane IM, Dafni U, et al. Efficacy of TIL therapy in advanced cutaneous melanoma in the current immuno-oncology era: updated systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2024;35(10):860-72.

17. Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;387(23):2113-25.

18. Keam SJ. Lifileucel: first approval. *Mol Diagn Ther.* 2024;28(3):339-44.

19. Renken S, Nakajima T, Magalhaes I, et al. Targeting of Nr1f2 improves antitumoral responses by human NK cells, TIL and CAR T cells during oxidative stress. *J Immunother Cancer.* 2022;10(6):e004458.

20. Tran KQ, Zhou J, Durflinger KH, et al. Minimally cultured tumor-infiltrating lymphocytes display optimal characteristics for adoptive cell therapy. *J Immunother.* 2008;31(8):742-51.

21. Forsberg EMV, Lindberg MF, Jespersen H, et al. HER2 CAR-T cells eradicate uveal melanoma and T-cell therapy-resistant human melanoma in IL2 transgenic NOD/SCID IL2 receptor knockout mice. *Cancer Res.* 2019;79(5):899-904.

22. Sayour EJ, Boczkowski D, Mitchell DA, et al. Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(7):489-500.

REFERENSER

- Cerrano M, Ruella M, Perales MA, et al. The advent of CAR T-cell therapy for lymphoproliferative neoplasms: integrating research into clinical practice. *Front Immunol.* 2020;11:888.
- Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022;28(10):2124-32.
- Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma. *N Engl J Med.* 2024;390(14):1290-8.
- Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13Ra2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. *Nat Med.* 2024;30:1320-9.
- Hegde M, Navai S, DeRenzo C, et al. Autologous HER2-specific CAR T cells after lymphodepletion for advanced sarcoma: a phase 1 trial. *Nat Cancer.* 2024;5(6):880-94.
- Del Bufalo F, De Angelis B, Caruana I, et al. Precision Medicine Team-IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1284-95.
- Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1988;319(25):1676-80.
- Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2021;27(8):1410-8.
- Stevanović S, Helman SR, Wunderlich JR, et al. A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers. *Clin Cancer Res.* 2019;25(5):1486-93.
- Lövgren T, Wolodarski M, Wickström S, et al. Complete and long-lasting clinical responses in immune checkpoint inhibitor-resistant, metastasized melanoma treated with adoptive T cell transfer combined with DC vaccination. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1792058.
- Ellebaek E, Iversen TZ, Junker N, et al. Adoptive cell therapy with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose Interleukin-2 in metastatic melanoma patients. *J Transl Med.* 2012;10:169.
- Hamilton MP, Sugio T, Noordbos T, et al. Risk of second tumors and T-cell lymphoma after CAR T-cell therapy. *N Engl J Med.* 2024;390(22):2047-60.
- Ozdemirli M, Loughney TM, Deniz E, et al. Indolent CD4+ CAR T-cell lymphoma after Cilta-cel CAR T-cell therapy. *N Engl J Med.* 2024;390(22):2074-82.
- Läkemedelsverket. Biverkningsrapportering. Abecma, Breyanz, Carvykti, Kymriah, Tecartus och Yescarta (CD19- eller BCMA-riktade CAR-T-cellsterapi): risk för sekundär malignitet av T-cellsursprung. 18 jul 2024. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/abecma-breyanz-carvykti-kymriah-tecartus-och-yescarta-cd19-eller-bcma-riktade-car-t-cellsterapi-risk-for-sekundar-malignitet-av-t-cellsursprung>
- Dafni U, Michielin O, Llesmesma SM, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1902-13.
- Martin-Lluesma S, Svanne IM, Dafni U, et al. Efficacy of TIL therapy in advanced cutaneous melanoma in the current immuno-oncology era: updated systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2024;35(10):860-72.
- Rohaam MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;387(23):2113-25.
- Keam SJ. Lifileucel: first approval. *Mol Diagn Ther.* 2024;28(3):339-44.
- Renken S, Nakajima T, Magalhaes I, et al. Targeting of Nrf2 improves antitumoral responses by human NK cells, TIL and CAR T cells during oxidative stress. *J Immunother Cancer.* 2022;10(6):e004458.
- Tran KQ, Zhou J, Durlinger KH, et al. Minimally cultured tumor-infiltrating lymphocytes display optimal characteristics for adoptive cell therapy. *J Immunother.* 2008;31(8):742-51.
- Forsberg EMV, Lindberg MF, Jespersen H, et al. HER2 CAR-T cells eradicate uveal melanoma and T-cell therapy-resistant human melanoma in IL2 transgenic NOD/SCID IL2 receptor knockout mice. *Cancer Res.* 2019;79(5):899-904.
- Sayour EJ, Boczkowski D, Mitchell DA, et al. Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(7):489-500.

SUMMARY

Cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes; a therapeutic alternative for malignant melanoma and soon also other types of cancer

Therapy for advanced cutaneous melanoma with tumor infiltrating lymphocytes (TIL) has shown promising clinical results for 35 years. Owing to advanced production and treatment methods, TIL therapy has only been accessible in a few centers in Europe and the USA. Recently, following a company phase 2 trial and an academic Phase III trial with superior response rate compared to patients treated with the immune checkpoint inhibitor (ICI) ipilimumab, TIL therapy gained FDA approval. Several studies are now ongoing where patients with other tumor diagnoses such as cervical cancer and non-small-cell lung cancer are recruited, some of which are testing combinations with ICI. At Karolinska University Hospital in Stockholm, an academic study combining TIL with a dendritic cell tumor vaccine is ongoing. At Sahlgrenska Academy a TIL study on metastatic uveal melanoma has started. In this review we summarize the recent developments in TIL therapy and provide a discussion about its future.