

# 自体移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床观察研究

蒋瑛<sup>1</sup> 刘慧霞<sup>1</sup> 朱骏<sup>1</sup> 赵初娴<sup>1</sup> 李肃<sup>1</sup> 陈鸿林<sup>1</sup> 王椿<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评估难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者接受自体移植和靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(抗 CD19 CAR-T)治疗后的疗效和安全性。方法:纳入 7 例疾病进展的难治性 IVB 期 DLBCL 患者进行自体移植,自体干细胞回输后第 4 天回输自体共刺激因子为 4-1BB 的抗 CD19 CAR-T 细胞  $2.0 \times 10^6/\text{kg}$  ( $1.0 \times 10^6/\text{kg} \sim 2.6 \times 10^6/\text{kg}$ )。结果:中位随访时间 186(112~326) d,最佳疗效为 3 例达完全缓解,4 例达部分缓解,总体反应率达 100%。其中巨块型的最佳疗效均为部分缓解。随访终点总生存率 71.4%,其中巨块型者总生存率 66%,非巨块型者总生存率 75%。中性粒细胞植入时间 17(14~26) d。CAR-T 开始扩增的时间与中位粒细胞植入时间呈正相关( $r=0.884, P=0.008$ )。巨块型患者中 CAR-T 峰值出现的时间较非巨块型者晚( $r=0.864, P=0.012$ )。细胞因子释放综合征发生率 28.6%(2/7),无严重细胞因子释放综合征发生。结论:自体移植联合抗 CD19 CAR-T 方案可作为难治性 DLBCL 拯救性治疗的方法。

**[关键词]** 自体造血干细胞移植;CAR-T;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;CD19;细胞因子释放综合征

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.005

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

## Clinical observation study of autologous hematopoietic stem cell transplantation followed by anti-CD19 CAR-T for refractory diffuse large B-cell lymphoma

JIANG Ying LIU Hui-xia ZHU Jun ZHAO Chuxian LI Su  
CHEN Honglin WANG Chun

(Shanghai Zhaxin Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai, 200435, China)

Corresponding author: WANG Chun, E-mail: wangchunshg@126.com

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and safety of autologous transplantation followed by CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells(anti-CD19 CAR-T) therapy for refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** Seven DLBCL patients with stage IVB were enrolled in this study. All the patients showed disease progression after multi-line treatment. Patients underwent autologous transplantation and followed by  $2.0 \times 10^6/\text{kg}$  ( $1.0 \times 10^6/\text{kg} \sim 2.6 \times 10^6/\text{kg}$ ) 4-1BB anti-CD19 CAR-T cells on days +4. **Results:** The median follow-up time was 186(112-326) days. Three of 7 cases achieved a best response of complete remission; 4 cases achieved best response of partial remission. The overall response rate reached 100%. Among them, the best curative effect of patients with bulky tumor was partial remission. The overall survival rate was 71.4%, among which 66% in bulky lymphoma and 75% in non-bulky lymphoma. The engraftment time of neutrophils was 17(14-26) days. The time of CAR-T expansion was positively correlated with the median time of neutrophil engraftment( $r=0.884, P=0.008$ ). It took longer to reach the peak of CAR-T cell expansion in bulky patients than that in non-bulky patients( $r=0.864, P=0.012$ ). Two of 7 cases(28.6%) experienced CAR-T cell-induced cytokine-release syndrome, and no severe cytokine-release syndrome occurred. **Conclusion:** Autologous transplantation followed by anti-CD19 CAR-T may be a salvage treatment for refractory DLBCL.

**Key words** autologous hematopoietic stem cell transplantation; CAR-T; diffuse large B-cell lymphoma; CD19; cytokine-release syndrome

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤,占全部非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%。随着新的化疗方案和靶向药物等治疗方式的出现,DLBCL 患者的生存期已经显著改善。然而,患者出现耐药

或复发的比例仍然很高,即使应用自体造血干细胞移植挽救治疗,总生存率(overall survival, OS)仍只有 50%<sup>[1-2]</sup>。对于此类患者寻找新的治疗方式至关重要。近年来,靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)疗法为患者带来了新的希望,然而治疗 DLBCL 患者的疗效欠佳,长期缓解率小于 35%<sup>[2-3]</sup>。

既往进行自体移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗

<sup>1</sup>上海闸新中西医结合医院血液科(上海,200435)  
通信作者:王椿,E-mail:wangchunshg@126.com

的 3 项研究中, City of Hope(CoH)最佳疗效完全缓解 (complete remission, CR) 率为 75% (6/8), 1 年无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率为 75% (6/8)<sup>[4]</sup>; 另外, MD Anderson 肿瘤中心 (MDACC) 的 CR 率为 100%, 5 年 PFS 率和 OS 率分别达 71% 和 86%<sup>[5]</sup>。这两个中心的研究对象 50% 以上在移植前达 CR, 其余患者为微小残留病灶阳性或者部分缓解 (partial remission, PR)。纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (MSKCC) 应用联合方法治疗 8 例 PR 的 DLBCL 患者, CR 率为 37.5% (3/8), 1 年 PFS 率为 40%<sup>[6]</sup>。然而, 在疾病进展患者中缺乏这样的联合治疗研究。本研究纳入了 7 例难治性 DLBCL 患者, 结合了自体移植和抗 CD19 CAR-T 两种治疗, 旨在提高治疗效果和评估治疗安全性, 为此类患者的治疗探索新的有效治疗方案。

1 资料与方法

1.1 资料

2020 年我院行自体造血干细胞移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗的 IVB 期 DLBCL 患者共 7 例 (中国临床试验注册中心注册号 ChiCTR2000033480), 其中男 4 例, 女 3 例; 中位年龄 48 (31~68) 岁; 在自体造血干细胞移植前, 疾病评估为疾病进展, 国际预后指数 (IPI) 评分 4 (3~4) 分。PET-CT 检测中位最大 SUV 值 12.7 (4.1~27.9), Deauville 评分均 4~5 分, 其中巨大肿块者 (肿块 ≥ 7.5 cm) 3 例 (2 例为腹部肿块, 1 例为纵隔肿块), 其余 4 例为全身弥漫病灶。7 例患者中有 5 例肿瘤侵犯骨骼伴疼痛, 2 例因肿瘤压迫而急性肾功能衰竭。移植前中位 4 种化疗方案治疗 (3~7 种), 其中病例 6 和 7 既往有放疗史, 病例 3 既往有放疗和 PD-1 治疗史,

而病例 1 既往接受共刺激因子为 4-1BB 的抗 CD19 CAR-T 联合 PD-1 治疗。从发病到自体造血干细胞移植的中位时间 39.2 (10.8~83.0) 个月, 见表 1。

1.2 方法

1.2.1 自体造血干细胞移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗方案 7 例难治性 DLBCL 患者均进行自体造血干细胞采集, 其中 5 例患者行淋巴细胞采集制备 CAR-T 细胞, 2 例患者的 CAR-T 直接用采集的干细胞制备。淋巴细胞采集至 CAR-T 回输间隔中位时间 9 (8~9) d。移植预处理方案为 CBV: 环磷酰胺 0.7~1.2 g/m<sup>2</sup> d-5~d-2, 卡莫司汀 80~100 mg/m<sup>2</sup> d-8~d-6, 依托泊苷 200~250 mg/m<sup>2</sup> d-8~d-6。第 0 天回输自体造血干细胞单个核细胞计数 14.54 × 10<sup>8</sup>/kg (9.75 × 10<sup>8</sup>/kg~18.46 × 10<sup>8</sup>/kg), CD34 细胞计数 2.91 × 10<sup>6</sup>/kg (0.59 × 10<sup>6</sup>/kg~25.22 × 10<sup>6</sup>/kg)。第 4 天回输自体共刺激因子为 4-1BB 的抗 CD19 CAR-T 细胞 2.0 × 10<sup>6</sup>/kg (1.0 × 10<sup>6</sup>/kg~2.6 × 10<sup>6</sup>/kg)。

1.2.2 抗 CD19 CAR-T 细胞 抗 CD19 CAR-T 细胞的抗原受体编码分子由单链抗体-铰链区-跨膜区-4-1BB 共刺激结构域-CD3ζ 信号传导结构域组成, 属于第二代 CAR-T 细胞。单链抗体由抗 CD19 单链抗体 C2146 克隆 (FMC63 人源化) 经噬菌体展示技术筛选得到<sup>[7-8]</sup>。

1.2.3 治疗反应和不良事件评估标准 根据 PET-CT、CT 及 B 超等定期影像学检查结果, 以 1999 年 IWG 制定的成人“非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准”进行评估。CAR-T 常见不良事件包括细胞因子释放综合征 (CRS), 低丙种球蛋白血症, 感染, CRS 相关脑病综合征 (CRES) 等, 其中 CRS 和 CRES 根据 2018 年 ASBMT 共识评估<sup>[9]</sup>。

表 1 7 例难治性 DLBCL 患者入组前基线情况

病例	年龄 / 岁	性别	移植前的化疗方案 / 种	既往放疗	既往 PD-1 治疗	疾病状态	肿瘤累及部位	巨块型	最大 SUV	移植前 IPI	发病到回输日 / 月	入组时间
1	38	女	4	否	是	疾病进展	子宫附件、淋巴结、乳腺、肾、骨髓	是	11.2	4	15.1	2020-02-03
2	31	女	7	否	否	疾病进展	小肠、淋巴结	是	12.7	4	25.1	2020-02-10
3	49	男	4	是	是	疾病进展	纵隔、心包、胸壁、肺、脾	是	27.9	3	41.8	2020-05-20
4	46	男	4	否	否	疾病进展	髌骨、肾脏、扁桃体、淋巴结	否	10.7	4	66.8	2020-06-10
5	68	男	3	否	否	疾病进展	骨	否	19.7	3	10.8	2020-06-12
6	48	女	3	是	否	疾病进展	骨、颈部、纵隔、肺、胃、脾、淋巴结	否	4.1	3	83.0	2020-06-15
7	65	男	6	是	否	疾病进展	淋巴结、皮下、脾、骨和关节	否	27.8	4	39.2	2020-06-15

**1.2.4 CAR-T 细胞检测** 回输 CAR-T 细胞后 3 周内每天或隔天采集外周血细胞进行流式细胞仪检测,测定 CAR-T 细胞占 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞中的比例。之后采集外周血频率改为每个月 1 次。

### 1.3 统计学处理

数据采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析。采用中位数和百分比评估治疗疗效和不良事件。采用 Pearson 相关性分析明确 CAR-T 与移植前疾病状态、治疗疗效以及不良事件的关系,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 自体移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗 DLBCL 的疗效评估

2020 年我院进行自体造血干细胞移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗的 DLBCL 患者共 7 例,为放化疗和靶向治疗等无法控制病情的难治性患者。随访终点为 2021 年 1 月 31 日或患者死亡时间。随访方法为住院和门诊病历检索结合电话随访。中位随访 186(112~326) d,最佳疗效为 3 例达 CR,4 例达 PR,总体反应率达 100%。其中巨块型(肿块  $\geq 7.5$  cm)的最佳疗效均为 PR(表 2)。腹部巨块型患者(病例 1)在我院联合治疗前 4 个月接受过共刺激因子为 4-1BB 的抗 CD19 CAR-T 联合 PD-1 治疗,治疗过程中出现以发热为表现的 1 级 CRS,但肿瘤持续进展压迫导致急性肾功能衰竭伴腹痛难忍,经过我院该项联合治疗后最佳疗效达 PR。

随访期间有 3 例达 PR 疗效的患者,在移植后 69(63~90)天发生疾病进展。非巨块型患者(病例 7)在该项治疗后第 3 个月仍然有两处残留肿块,再次输入 CAR-T 细胞无任何反应,采用大剂量立体定向放疗联合抗 CD19 CAR-T 的序贯治疗<sup>[10-11]</sup>,

疗效评估为 CR,但因胆囊炎死亡。随访期内 5 例患者存活,OS 率 71.4%,其中巨块型者 OS 率 66%,非巨块型者 OS 率 75%。PFS 时间 112(67~215) d,PFS 率 42.9%。截止随访终点,巨块型者疗效评估为疾病进展 1 例,疾病稳定 1 例,PR 1 例;全身弥漫病灶者 CR 3 例,疾病进展 1 例。

### 2.2 自体移植联合 CAR-T 治疗 DLBCL 的不良事件评估

在所有的 7 例患者中,1 例发生 2 级 CRS,另有 1 例发生 2 级 CRES。病例 1 在 CAR-T 回输当天开始发生 2 级 CRS,表现为最高 38.8℃ 发热,需鼻导管吸氧;病例 5 在 CAR-T 回输后第 4 天出现 2 级 CRES,高热(最高温 39.4℃),精神萎靡,小便失禁 1 次,定向准确,定人能力有减退、认知、计算能力减退。2 例患者经吸氧、对乙酰氨基酚和糖皮质激素治疗后,CRS 迅速得到控制。1 例感染性发热者,经抗感染治疗后好转。所有患者治疗后均持续存在低球蛋白血症,球蛋白最低值 12.7(8.5~14.8) g/L。

### 2.3 移植后外周血细胞计数的监测结果与疗效的关系

自体移植后中位粒细胞植入时间 17(14~26) d。外周血监测 CAR-T 细胞中位启动扩增时间为移植后第 6(3~11) d,CAR-T 峰值位于移植后 13(9~18) d,至 93(18~185) d 外周血 CAR-T 量低于检测下限。外周血中 CAR-T 占 CD3<sup>+</sup>淋巴细胞的中位最高比例为 19.1%(1.9%~47.8%)。Pearson 相关性检验发现,CAR-T 开始扩增的时间与中位粒细胞植入时间呈正相关( $r = 0.884, P = 0.008$ )。巨块型患者中 CAR-T 峰值出现的时间较非巨块型者晚( $r = 0.864, P = 0.012$ )。

表 2 7 例难治性 DLBCL 患者移植前后病情评估

病例	CAR-T 回输量 ( $\times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$ )	CRS 级别	是否生存	最佳疗效	随访终点 疗效评估	PFS <sup>△</sup> /d	OS <sup>▲</sup> /d	粒系植入 时间/d
1	2.2	2	否	PR	疾病进展	73	113	21
2	2.2	0	是	PR	疾病稳定	94	326	26
3	2.0	0	是	PR	PR	215	215	17
4	2.6	0	是	PR	疾病进展	67	186	15
5	2.0	2	是	CR	CR	187	187	14
6	1.0	0	是	CR	CR	180	180	19
7	2.0	0	否	CR	CR	112	112	16

<sup>△</sup>PFS:从 CAR-T 回输开始到肿瘤发生(任何方面)进展或(因任何原因)死亡之间的时间;<sup>▲</sup>OS:从 CAR-T 回输开始至因任何原因引起死亡的时间。

## 3 讨论

自体移植后 50%~60% 的 DLBCL 患者复发,大部分为自体移植前经历了大于 2 线的治疗方案或者移植前评估为难治性患者<sup>[12-13]</sup>。为了降低复

发率,我们希望引入 CAR-T 治疗进一步清除残留肿瘤病灶。但目前 CAR-T 治疗 DLBCL 长期缓解率小于 35%<sup>[2-3,14]</sup>,影响其疗效的原因很多,其中淋巴瘤抑制性肿瘤免疫的微环境可能阻止了抗肿瘤

T 细胞增殖,使它们浸润和杀死肿瘤的作用受限,从而导致过继免疫治疗应答率低<sup>[15]</sup>。然而,自体移植的强预处理方案有可能打破淋巴瘤抑制性免疫微环境,有利于造血重建时的 CAR-T 增殖和提高 CAR-T 攻击肿瘤细胞的能力,从而达到清除残留肿瘤病灶和降低自体移植后复发率的目的。本研究中有 1 例单独使用抗 CD19 CAR-T 治疗无效的患者,采用联合治疗方案获得了 PR。

国际上有 3 项研究采用了自体移植结合抗 CD19 CAR-T 治疗 DLBCL,CR 率最高达 100%,5 年 PFS 率和 OS 率分别达 71% 和 86%<sup>[5]</sup>。然而,这些研究的患者治疗前均为 CR 或 PR,缺乏疾病进展患者的研究结果,而国内目前尚未见有关报道。本研究纳入了 7 例 IV B 期难治性 DLBCL 患者,5 例患者多发累及骨骼伴疼痛难忍,2 例患者肿瘤压迫导致急性肾功能衰竭。多种方案的化疗、放疗、PD-1 治疗甚至 CAR-T 治疗仍然无法控制疾病进展,且由于长期的治疗导致患者体能和脏器功能等各项情况耐受性极差。本研究中自体移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗后总体反应率达 100%(7/7),疾病进展的患者最佳疗效可达 PR 甚至 CR,CR 率 42.9%(3/7),OS 率 71.4%(5/7),PFS 率 42.9%。我们的结果与 MSKCC 研究中 8 例 PR 的 DLBCL 患者治疗后 CR 率 37.5%(3/8)和 1 年 PFS 率 40%的结果相近<sup>[6]</sup>。由此可见,联合治疗从短期疗效来看具有可行性,为难治性淋巴瘤拯救性治疗探索了一个新的手段。此外,尽管文献中未提及巨块型的分层分析,但本研究从最佳疗效、随访终点疗效和 OS 等各方面均显示巨块型者疗效差于非巨块型者,需要我们寻找进一步的解决方案。

我们在研究中未使用粒细胞集落刺激因子,移植后中性粒细胞植入时间 17(14~26) d,晚于文献报道的 11(10~23) d<sup>[6]</sup> 和 11(10~12) d<sup>[4]</sup>,前者移植后第 1 天使用了长效重组人粒细胞集落刺激因子,后者未提及使用升白细胞药物。本研究中患者一般情况差,移植前化疗史导致骨髓造血内环境紊乱可能是中性粒细胞植入延迟的原因。同时我们观察到 CAR-T 启动增殖时间和中性粒细胞植入时间呈正相关,提示两种治疗有机结合,细胞增殖相辅相成,而非相互排斥或抑制。

本研究中 CAR-T 峰值位于移植后 13(9~18) d。文献报道提示肿瘤负荷高者体内 CAR-T 呈高扩增<sup>[16]</sup>,本研究中巨块型患者中 CAR-T 峰值出现的时间较非巨块型者晚( $r = 0.864, P = 0.012$ ),可能由于 CAR-T 细胞进入巨块肿瘤受限,受到肿瘤刺激形成大规模扩增时间晚相关。

本研究中 CRS 发生率低 28.6%(2/7),无严重 CRS 发生。MSKCC 中心 2~4 级 CRS 发生率为

40%(6/15)。这可能是因为我们的 CAR-T 输注量仅为  $2.0 \times 10^6/\text{kg}$  ( $1.0 \times 10^6/\text{kg} \sim 2.6 \times 10^6/\text{kg}$ ),而 MSKCC 中心 CAR-T 的输注量大 ( $5 \times 10^6/\text{kg}$  和  $1 \times 10^7/\text{kg}$ ),且 MSKCC 使用了长效重组人粒细胞集落刺激因子。本研究中感染发生率仅 14.3%(1/7),且经抗生素治疗后控制良好。所有患者虽持续存在低球蛋白血症,但可以通过定期输注球蛋白的方式得以改善,因此本研究中不良事件可控。

综上所述,本研究联合了自体移植和抗 CD19 CAR-T 两种治疗方法,对于非巨块型全身广泛病灶的患者近期效果显著,不良事件可控,远期疗效有待进一步观察。但对于巨块型患者疗效差,且 CAR-T 扩增延迟,此类患者自体移植和抗 CD19 CAR-T 联合治疗获益有限,可以继续尝试针对肿块的大剂量立体定向放疗联合 CAR-T 治疗或者其他序贯治疗以期控制疾病。

#### 参考文献

- [1] Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36):4462-4469.
- [2] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):31-42.
- [3] 董斐斐,傅维佳,秦永文,等.嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):83-85.
- [4] Wang X, Popplewell LL, Wagner JR, et al. Phase 1 studies of central memory-derived CD19 CAR T-cell therapy following autologous HSCT in patients with B-cell NHL [J]. *Blood*, 2016, 127(24):2980-2990.
- [5] Srour SA, Singh H, McCarty J, et al. Long-term outcomes of Sleeping Beauty-generated CD19-specific CAR T-cell therapy for relapsed-refractory B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2020, 135(11):862-865.
- [6] Sauter CS, Senechal B, Riviere I, et al. CD19 CAR T cells following autologous transplantation in poor-risk relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 134(7):626-635.
- [7] Wang J, Mou N, Yang Z, et al. Efficacy and safety of humanized anti-CD19-CAR-T therapy following intensive lymphodepleting chemotherapy for refractory/relapsed B acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(2):212-222.
- [8] Cui R, Lyu C, Li Q, et al. Humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy is safe and effective in lymphoma and leukemia patients with chronic and resolved hepatitis B virus infection [J]. *Hematol*

- Oncol,2021,39(1):75-86.
- [9] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4):625-638.
- [10] Wang N, Hu X, Cao W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies[J]. Blood, 2020, 135(1):17-27.
- [11] Sim AJ, Jain MD, Figura NB, et al. Radiation Therapy as a Bridging Strategy for CAR T Cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(5):1012-1021.
- [12] Srour SA, Li S, Popat UR, et al. A randomized phase II study of standard-dose versus high-dose rituximab with BEAM in autologous stem cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-hodgkin lymphomas; long term results[J]. Br J Haematol, 2017, 178(4):561-570.
- [13] 徐卫, 梁金花. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤新基因分型及分子靶向的治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9):594-598.
- [14] 梁爱斌, 李萍. CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9):599-603.
- [15] Wrzesinski C, Paulos CM, Gattinoni L, et al. Hematopoietic stem cells promote the expansion and function of adoptively transferred antitumor CD8 T cells[J]. J Clin Invest, 2007, 117(2):492-501.
- [16] Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(95):95ra73.
- (收稿日期:2021-03-23)

(上接第 770 页)

- [13] Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(31):3733-3739.
- [14] Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2017, 129(18):2471-2478.
- [15] Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience [J]. Adv Ther, 2017, 34(10):2232-2273.
- [16] Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34):3291-3299.
- [17] 瞿敏, 陶千山, 安福润, 等. CAR-T 治疗复发难治 B 细胞淋巴瘤的安全性及临床疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(7):521-526.
- [18] Lu NN, Li YX, Wu RY, et al. Dosimetric and clinical outcomes of involved-field intensity-modulated radiotherapy after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with mediastinal involvement[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(1):210-216.
- [19] Lue JK, O'Connor OA. A perspective on improving the R-CHOP regimen: from Mega-CHOP to ROBUST R-CHOP, the PHOENIX is yet to rise [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(11):e838-e850.
- [20] Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 87(2):146-171.
- [21] 范丹, 张静宜, 郝森旺, 等. 利妥昔单抗联合剂量调整的 EDOCD 方案治疗原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(1):49-52.
- [22] Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, et al. Lymphoblastic lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 113:304-317.
- [23] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2013, 368(15):1408-1416.
- (收稿日期:2021-06-22)