

自体造血干细胞移植及 CAR-T 细胞疗法在复发/ 难治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的应用进展*

杨漾¹ 张义成¹

专家简介:张义成,教授,主任医师,博士生导师。华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科主任,湖北省血液免疫细胞治疗研究中心主任,中华血液学会造血干细胞移植学组委员,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常委,湖北省抗癌协会血液肿瘤专业委员会主任委员,美国血液学会(ASH)会员。

[摘要] 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的侵袭性淋巴瘤亚型。尽管约 60%~65% 的患者可以通过化疗和免疫疗法实现治愈,但对于那些疾病难以控制或复发的患者,预后往往不佳。目前适合移植的复发/难治 DLBCL 患者还在接受强化的救治方案,然后接受高剂量化疗和自体干细胞移植,但仅能治愈数量有限的患者。新的治疗方式如 CAR-T 细胞疗法可能在未来取代传统疗法,尤其对于挽救性化疗不够敏感的患者。此外,自体干细胞移植续贯 CAR-T 细胞疗法可能进一步提升如 TP53 突变及中枢神经系统淋巴瘤等高危类型淋巴瘤的疗效。

[关键词] 自体造血干细胞移植;CAR-T 细胞疗法;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.003

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

Advancements in the application of autologous hematopoietic stem cell transplantation and CAR-T cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

YANG Yang ZHANG Yicheng

(Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: ZHANG Yicheng, E-mail: yczhang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common aggressive subtype of lymphoma. While approximately 60%-65% of patients can achieve cure through chemotherapy and immunotherapy, the prognosis is often poor for those with disease refractory to control or relapse. Until now, eligible transplant recipients with relapsed or refractory DLBCL undergo intensified salvage regimens followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, providing curative benefit to only a limited number of patients. Novel treatment modalities like CAR-T cell therapy may potentially replace conventional approaches in the future, particularly for patients less responsive to salvage chemotherapy. Furthermore, the continuum of autologous stem cell transplantation and CAR-T cell therapy might further enhance the therapeutic efficacy for high-risk lymphoma types such as those with TP53 mutations and central nervous system involvement.

Key words autologous hematopoietic stem cell transplantation; CAR-T cell therapy; diffuse large B-cell lymphoma

*基金项目:国家自然科学基金(No.81973998)

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科(武汉,430030)

通信作者:张义成, E-mail: yczhang@tjh.tjmu.edu.cn

引用本文:杨漾,张义成.自体造血干细胞移植及 CAR-T 细胞疗法在复发/难治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的应用进展[J].临床血液学杂志,2023,36(9):622-626. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.003.

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)病理类型,占有NHL的30%~40%^[1]。目前尽管在DLBCL发病机制的理解上取得了进步,R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+强的松)仍然是国际公认的未经治疗的DLBCL的标准方案^[2]。直到最近,将不同药物加入到R-CHOP的大型Ⅲ期研究都未能显著提高患者的疗效^[3-4],仅POLARIX试验(NCT03274492)报告了鼓舞人心的结果^[5]。与R-CHOP相比,抗体药物偶联物维泊妥珠单抗(Polatuzumab vedotin, Pola)联合R-CHP(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+强的松)显著提高了未经治疗的DLBCL患者(国际预后指数IPI为2~5分)的无进展生存(progression-free survival, PFS)。未来Pola-R-CHP可能成为未经治疗的DLBCL患者(IPI为2~5分)的新的标准治疗方法。

尽管约2/3的DLBCL患者可以通过一线治疗实现治愈,仍有1/3的患者存在耐药和复发等问题^[6]。这些患者的预后差,大多数患者的疾病最终无法控制。高剂量治疗联合自体造血干细胞移植(high-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation, HDT/ASCT)可以挽救一部分化疗敏感且适合移植的患者。而对于挽救性化疗不够敏感的患者以及不适合移植的复发/难治患者,嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法可能在未来取代传统疗法,带来新的治疗希望。本文就国内外已发表的成果及相关临床试验研究进展,对ASCT及CAR-T细胞疗法在复发/难治DLBCL(re-lapsed/refractory DLBCL, R/R DLBCL)的应用、疗效及安全性等展开评述。

1 HDT/ASCT

对于原发耐药或在初次反应后复发的患者,其预后通常不良。目前这类复发/难治患者的临床管理主要取决于他们是否适合接受高剂量疗法(HDT)和自体造血干细胞移植(ASCT)^[7]。适合移植的复发/难治患者通常会接受含有铂的救治性化疗免疫疗法^[8],如R-GDP(利妥昔单抗+吉西他滨+地塞米松+顺铂);R-ICE(利妥昔单抗+异磷酰胺+卡铂+依托泊苷);或R-DHAP(利妥昔单抗+地塞米松+高剂量阿糖胞苷+顺铂)。这3种方案都已经在前瞻性研究中进行了探讨,并在研究的结果参数上取得了非常相似的效果^[9-10]。在多中心Ⅲ期CORAL试验中,396例首次复发或原发性耐药的DLBCL患者,被随机分配接受R-ICE或R-DHAP化疗,后续进行HDT/ASCT。2种方案的反应率分别为63.5%和62.8%,3年PFS率和总生存(overall survival, OS)率分别为37%和

49%,2组间差异无统计学意义^[9]。

如果患者达到部分缓解(partial response, PR)或完全缓解(complete response, CR),建议进行HDT/ASCT巩固疗效^[2]。最常用的HDT方案是R-BEAM(利妥昔单抗+卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法兰)或R-CVB(利妥昔单抗+环磷酰胺+依托泊苷+卡莫司汀)^[9]。

值得注意的是,生存明显取决于首次治疗结束后与复发之间的时间,在诊断后的前12个月内早期复发的患者,其3年OS率为39%,相比之下,晚期复发的患者3年OS率为64%^[11]。此外,已经证明对化疗不敏感者进行ASCT是无效的,因此在移植前必须证明患者对挽救化疗有反应^[7]。以上进一步强调了缓解时间较长和对化疗敏感的患者可能从HDT/ASCT中获得更大获益。

ASCT的策略有许多局限性。考虑到治疗强度,由于年龄大或有并发症,只有一半的复发/难治性患者适合移植,还有一半适合移植的患者对挽救治疗不敏感,因此不能进行ASCT^[8]。包括CAR-T细胞疗法在内的诸多新疗法已经证明可以克服不能接受移植的R/R DLBCL患者的化疗抗性。因此,探索这些疗法是否可以改善上述高风险人群预后十分必要。最近的3项前瞻性随机试验直接比较了HDT/ASCT与CAR-T细胞疗法在对R-CHOP疗法产生耐药性或早期复发的适合移植的患者的疗效^[12-14]。其中2项试验显示CAR-T细胞疗法优于HDT/ASCT,不久的将来,CAR-T细胞疗法可能成为对R-CHOP产生耐药性或早期复发的大B细胞淋巴瘤患者的新的二线治疗标准。

2 CAR-T细胞疗法

CAR-T细胞疗法是一种经过基因改造的细胞治疗,提供了一种新的可能实现持久缓解甚至治愈的治疗选项,被美国临床肿瘤学会命名为“2018年度进展”^[15]。最先获批的产品包括axicabtagene ciloleucel(axi-cel)、tisagenlecleucel(tisa-cel)和lisocabtagene maraleucel(liso-cel)^[12-14],是通过编程自体T细胞以表达针对B-细胞标记物CD19的CAR来实现的。这些产品在设计上有所不同,包括在协同刺激域、病毒转染机制、T细胞选择需求和冷冻保存能力上的差异。从单臂Ⅱ期关键试验ZUMA-1、Juliet和Transform中更新的结果,总结了它们在多次复发的DLBCL患者中的疗效^[13]。所有3种CAR-T细胞产品都在约1/3接受治疗的患者(包括之前接受ASCT失败的患者)中表现出了诱导持久缓解的能力,并已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于接受至少两线治疗后的R/R DLBCL患者^[16-18]。由于这些产品从未进行过过头对头的比较,所以他们的相对效果尚未确定。

CAR-T细胞疗法为多次复发的DLBCL患者提供了一种新的选项,有可能实现持久的缓解,甚

至可能治愈。然而, CAR-T 细胞疗法也带来了新的挑战 and 独特的毒性。它是一个多步骤的过程, 需要主治医师和 CAR-T 细胞制备公司间的精心协调。患者必须接受白细胞分离, 然后等待几个星期产品制备, 以及清淋预处理(最常见的是环磷酰胺和氟达拉滨)和 CAR-T 细胞输注。有症状或疾病进展迅速的患者可能在此期间需要接受桥接治疗, 以控制疾病, 直到 CAR-T 细胞产品可以输注。尽管可能使用相似的方案, 但桥接治疗的目标与 ASCT 之前的挽救化疗不同, 主要用来缓解症状和控制疾病进展。桥接治疗的使用与较差的预后相关^[19]。CAR-T 细胞疗法引起关注的毒性包括细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 和免疫效应细胞相关的神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)^[20]。CRS 是由输注后 CAR-T 细胞扩增引起的超生理细胞因子上升, 可能导致发热、低血压和多器官衰竭的风险。糖皮质激素及 IL-6 抑制剂托珠单抗可以缓解 CRS, 通常在出现 2 级或更高级别的症状时使用^[20-21]。ICANS 是一种独特的毒性, 表现为包括谵妄、脑病、失语和偶尔发作的癫痫在内的一系列症状。ICANS 的治疗主要是支持性的, 大多数情况下症状是暂时的。由于患者群体和使用的分级标准的差异, 各种产品的毒性可能有所不同^[21]。其他需要关注的毒性包括感染、低免疫球蛋白血症和持久的血细胞减少症^[22]。

进一步, 3 项著名的随机化 III 期临床试验 ZUMA-7 (axi-cel, NCT03391466)^[18]、Belinda (tisa-cel, NCT03570892)^[23] 和 Transform (liso-cel, NCT03575351)^[24] 结果显示, 与 HDT/ASCT 比较, CAR-T 细胞疗法可能成为 R/R DLBCL 患者的新标准治疗, 尤其是在化疗后早期复发的患者。具体来说, ZUMA-7、Belinda 和 Transform 三项试验的目标都是确定 CAR-T 细胞疗法是否能够改善高风险复发/耐药性大 B 细胞淋巴瘤 (R/R LBCL) 患者的预后。ZUMA-7 和 Transform 试验达到了改善无事件生存 (event-free survival, EFS) 的主要终点, 但 Belinda 试验则显示治疗策略之间的结果无显著差异; 由于试验之间的设计和实施有所不同, 包括是否允许过渡治疗、EFS 的定义以及是否有交叉试验等, 所以直接跨试验比较结果是不适合的。具体的试验设置和参与患者的选择可能对总体结果产生重大影响; 所有试验都将疾病进展和死亡, 以及在特定的时间点没有达到完全或部分反应的情况视为事件, 但这个特定的时间点在不同的试验中的定义有所不同; 尽管 ZUMA-7 和 Transform 试验的 EFS 有明显改善, 但在 Belinda 试验中并未观察到这种现象, 这可能提示当 CAR-T 细胞疗法在疾病控制较差或延迟使用时的局限性; ZUMA-7 和 Transform 试验的结果引发了对于适

合的 R/R LBCL 患者, 将 CAR-T 细胞疗法 (axi-cel 或 liso-cel) 作为二线治疗的新认识。这是一种新的治疗高危患者的方法, 证明了在高风险人群中二线 CAR-T 细胞疗法优于传统的免疫化学疗法。

国内 Li 等^[25] 的研究也显示出 CAR-T 细胞疗法较 ASCT 在 R/R B-NHL 患者中表现出优越的临床安全性和有效性结果。该项前瞻性的研究纳入 29 例 R/R B-NHL 患者接受 CAR-T 细胞疗法, 并与 27 例同期接受 ASCT 的患者进行比较。结果发现与 ASCT 组比较, CAR-T 组在 CR 率和 1 年 OS 率方面表现出更好的情况。亚群分析显示, IPI 指数 3 分的患者在 CAR-T 组中的客观缓解率 (overall response rate, ORR) 和 CR 率明显高于 ASCT 组。CAR-T 组中最常见的严重不良反应为 CRS、神经毒性和感染, 而 ASCT 组中为血细胞减少、胃肠毒性和感染。此外, CAR-T 组中非血液学严重不良反应的发生率明显低于 ASCT 组。

CAR-T 细胞疗法目前的挑战包括制备时间长和近远期不良反应, 这些都需要在未来的研究和发展中进一步解决。此外, 为了更好地选择适合的患者进行治疗, 还需要进一步的临床试验和分析。

3 自体移植序贯 CAR-T 细胞治疗

尽管 CAR-T 细胞疗法显示出了对 R/R DLBCL 的显著疗效, 但持久缓解率仅 30% ~ 40%^[12-13, 26], 因此亟需新的策略以提高其效力。

有报道表明, 结合 CD19 CAR-T 细胞疗法和 ASCT 可以取得鼓舞人心的结果。City of Hope 团队和 MD Anderson Cancer Center 团队的研究都证明了 CAR-T 细胞疗法与 ASCT 结合的安全性和可行性, 并且这种方法可能会提高抗肿瘤活性并降低复发率^[27-28]。

国内 Cao 等^[29] 进行了开放标签单臂前瞻性临床研究, 以评估在 HDT/ASCT 后顺序输注 CD19/22 CAR-T 细胞的安全性和有效性。该研究纳入正电子发射断层显像扫描阳性的 R/R 侵袭性 B-NHL 患者以及挽救性化疗后疾病稳定或进展的患者。42 例患者接受了 HDT/ASCT 序贯 CD19/22 CAR-T 细胞输注, 只有 2 例患者出现 3 级 CRS, 21% 的患者出现任何级别的神经毒性, 其中 5% 为严重的 3 级。所有 CRS 和神经毒性都是可逆的。总体反应率为 90.5%, 在中位随访 24.3 个月时, 中位 PFS 和 OS 尚未到达。2 年 PFS 率为 83.3%。在 3 个月时, 97.1% 和 68.6% 持续 CR 的患者分别有可持续检测到的 CD19 和 CD22 CAR 转基因水平。持续 B 细胞恢复的中位发病时间为 8.2 个月。高持久 CR 率和良好的安全性支持了 HDT/ASCT 加 CD19/CD22 CAR-T 细胞鸡尾酒疗法对于对挽救性化疗反应较差或失败的 R/R 侵袭性 B-NHL 患者的强大潜力。

此外, 针对特殊类型的 R/R DLBCL 的 ASCT

序贯CAR-T的研究也显示出较高的疗效及良好的安全性^[30-32]。

TP53基因突变在R/R B-NHL中往往预示着较差的预后^[33-34]。Wei等^[30]回顾性分析了CD19/22 CAR-T细胞疗法与ASCT联合治疗对伴TP53突变的R/R B-NHL的疗效。CD19/22 CAR-T细胞疗法在TP53突变患者中显示出相对良好的反应,其ORR和CR率分别为87.1%和45.2%。中位随访16.7个月,TP53突变患者的中位PFS为14.8个月,24个月OS率预计为56.3%,而当CD19/22 CAR-T细胞疗法与ASCT联合使用时,对TP53突变患者的疗效显著提高,CR率高达82.1%,24个月的PFS率和OS率分别提高至77.5%和89.3%。尽管TP53基因突变在侵袭性B-NHL中预示着较差的预后,但CD19/22 CAR-T细胞疗法在这类患者中显示出较好的疗效。并且当与ASCT结合时,可以进一步提高这些患者的长期生存率。

中枢神经系统淋巴瘤(central nervous system lymphoma,CNSL)是一种致命的疾病,其预后较差,包括原发性和继发性两种类型,目前疗效较好的治疗策略有待探索^[35-36]。Wu等^[31]探讨了ASCT后进行CD19/22 CAR-T细胞疗法对CNSL的治疗效果和安全性。这项研究包括4例原发性和9例继发性CNSL患者,其中一部分在进入研究前已达到CR状态。研究发现接受ASCT后的CD19/22 CAR-T细胞治疗的患者,ORR和CR率分别达81.81%和54.55%。在中位随访14.20个月后,估计的1年PFS率和OS率分别为74.59%和82.50%。这项研究显示,ASCT后的CD19/22 CAR-T细胞治疗对CNSL患者具有鼓舞人心的长期效果,且不良反应相对可控。此外,Xue等^[32]探讨了ASCT联合CAR-T细胞疗法对进展期R/R CNSL的疗效及安全性,亦得到类似结论。

4 小结

虽然最近几年对于挽救性化疗反应不佳的R/R DLBCL的治疗手段已有显著改进,包括CAR-T细胞疗法、HDT/ASCT配合连续注入CD19/CD22 CAR-T细胞和新型抗体、抗体药物偶联物以及特异性小分子抑制剂等,但这些新治疗手段的理想顺序和组合还有待未来的临床试验阐明。此外,为何某些患者对特定疗法有反应,而其他人则抵抗,以及哪些患者将从哪种治疗手段中受益,这些问题的答案尚不清楚。因此,我们急需更深入地理解DLBCL的生物学和这些新型药物和手段如何影响其生物学。阐明这些关键问题可能有助于开发新的组合治疗和确定最佳治疗顺序,从而治愈更多的R/R DLBCL患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 re-
- [2] Frontzek F, Karsten I, Schmitz N, et al. Current options and future perspectives in the treatment of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13: 20406207221103321.
- [3] Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (12): 1317-1328.
- [4] Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 649-662.
- [5] Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (4): 351-363.
- [6] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients; a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116 (12): 2040-2045.
- [7] Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1987, 316 (24): 1493-1498.
- [8] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23): 1540-1545.
- [9] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4184-4190.
- [10] Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas; NCIC-CTG LY. 12 [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (31): 3490-3496.
- [11] He MY, Kridel R. Treatment resistance in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2021, 35 (8): 2151-2165.
- [12] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenle-

- cleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56.
- [13] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2534.
- [14] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 839-852.
- [15] Heymach J, Krilov L, Alberg A, et al. Clinical Cancer Advances 2018; Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(10): 1020-1044.
- [16] June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1361-1365.
- [17] 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.
- [18] Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(7): 640-654.
- [19] Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2871-2883.
- [20] 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.
- [21] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62.
- [22] Wudhikarn K, Pennisi M, Garcia-Recio M, et al. DLBCL patients treated with CD19 CAR T cells experience a high burden of organ toxicities but low nonrelapse mortality [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 3024-3033.
- [23] Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(7): 629-639.
- [24] Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10343): 2294-2308.
- [25] Li C, Zhang Y, Zhang C, et al. Comparison of CART19 and autologous stem-cell transplantation for refractory/relapsed non-Hodgkin's lymphoma[J]. *JCI Insight*, 2019, 5(17): e130195.
- [26] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2545-2554.
- [27] Kebriaei P, Singh H, Huls MH, et al. Phase I trials using Sleeping Beauty to generate CD19-specific CAR T cells[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3363-3376.
- [28] 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.
- [29] Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(11): 910. e1-910. e11.
- [30] Wei J, Xiao M, Mao Z, et al. Outcome of aggressive B-cell lymphoma with TP53 alterations administered with CAR T-cell cocktail alone or in combination with ASCT[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 101.
- [31] Wu J, Meng F, Cao Y, et al. Sequential CD19/22 CAR T-cell immunotherapy following autologous stem cell transplantation for central nervous system lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(7): 131.
- [32] Xue F, Zheng P, Liu R, et al. The Autologous Hematopoietic Stem Cells Transplantation Combination-Based Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Improves Outcomes of Relapsed/Refractory Central Nervous System B-Cell Lymphoma [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 2900310.
- [33] Chiappella A, Diop F, Agostinelli C, et al. Prognostic impact of TP53 mutation in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma patients treated in the FIL-DLCL04 trial [J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(5): 1184-1193.
- [34] Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1076-1088.
- [35] Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma [J]. *Cancer*, 2017, 123(22): 4314-4324.
- [36] El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 93: 57-68.