原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤的治疗进展

王彦茹, 赵 曙, 王佳其, 张清媛, 张 悦
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL)是来源于胸腺髓质 B 细胞的恶性肿瘤,属于弥漫大 B 细胞淋巴瘤的特殊亚型。由于发病率低,缺乏大样本前瞻性临床研究,目前 PMBCL 尚无统一的治疗方案,主要治疗方式包括化疗、放疗、自体干细胞移植及靶向治疗等。PMBCL 具有特殊的分子生物学特征,这一特点为其特征性的治疗提供了重要参考。全文将主要就 PMBCL 的治疗进展作一综述。

关键词:原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤;化疗;放疗;靶向治疗;免疫治疗

中图分类号:R733 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)06-0534-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B013

Progress in Treatment of Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma

WANG Yan-ru, ZHAO Shu, WANG Jia-qi, ZHANG Qing-yuan, ZHANG Yue
(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), a special subtype of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), is derived from thymic medullary B cells. Due to the low incidence and lack of large-scale prospective clinical studies, there is no consensus on the treatment protocol for PMBCL. The main therapeutic methods of PMBCL include chemotherapy, radiotherapy, autologous stem cell transplantation and targeted therapy. PMBCL has special molecular biological features, which provides an important reference for its characteristic treatment. This article briefly introduces the current progress of PMBCL treatment.

Subject words: primary mediastinal large B-cell lymphoma; chemotherapy; radiotherapy; targeted therapy; immunotherapy

原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL)是起源于胸腺髓质细胞的恶性肿瘤,属于弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的特殊亚型,具有独特的生物学特性、免疫组化表型、病理形态及临床特征。PMBCL 约占非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的 2%~3%^[1],占 DLBCL 的 6%~10%^[2]。以蒽环类为基础的化疗方案是 PMBCL 最常使用的治疗方案,放疗、自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)也可使部分患者受益。尽管 PMBCL 是一种高度可治愈性疾病,但复发/难治(R/R)PMBCL 尚缺乏有效的治疗手段,患者生

存期短,预后较差。近年来,一系列靶向治疗及免疫治疗新药陆续问世,为 PMBCL 提供了新的治疗策略。本文主要针对 PMBCL 的治疗进展作一综述,旨在提高对 PMBCL 治疗的理论认识。

1 流行病学

PMBCL 好发于青壮年,女性多见,中位发病年龄为 38.9 岁^[3]。Liu 等^[4]通过分析 SEER 数据库中 PMBCL 的发病情况,发现在美国人群中该病的年发病率为 0.04‰。在亚洲人群中,关于 PMBCL 发病率的相关报道较少见^[5]。PMBCL 通常表现为局限于前上纵隔的巨大肿块(>10cm),可累及胃肠道、肺部、肋骨和心包等结外器官,也可累及骨髓、中枢神经系统等,但较罕见。

基金项目:黑龙江省自然科学基金(H2018045)

通信作者:张悦,主任医师,教授,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内三科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(1500081);E-mail:18946114826@163.com

收稿日期:2019-04-03; **修回日期:**2019-05-30

2 病理及分子生物学特征

PMBCL 组织形态多样,表现为中到大的弥漫增生的肿瘤细胞,胞质苍白且丰富,异常核分裂象多见,有时可见与 R-S 细胞相似的多型性细胞核。约 50% 的 PMBCL 中可见肿瘤间质硬化,有研究者认为这可作为 PMBCL 的诊断标准^[6]。几乎所有的 PMBCL 均表达 B 细胞抗原及 B 细胞转录因子,但弱表达 CD30^[7]。最近,有文献报道了 PMBCL 也可表达 Cyclin D1 等^[8]。此外,PMBCL 几乎不表达免疫球蛋白、CD15 和 EB 病毒相关标志物。在细胞遗传学上,超过 50% 的患者存在 9p24.1 的改变。这种改变使 PMBCL 高表达 PD-L1/L2,并导致 JAK/STAT 信号的失调^[9]。

3 治疗进展

3.1 靶向化疗

3.1.1 传统化疗方案

由于缺乏大样本前瞻性的临床研究,对 PMBCL 尚无最佳的治疗方案。R/R PMBCL 的治疗效果欠佳,因此 PMBCL 患者的初始治疗对预后至关重要。含蒽环类药物的化疗方案是 PMBCL 最常使用的化疗方案。美罗华国际研究组报道的 MInT 临床研究证实,利妥昔单抗可提高 PMBCL 患者的无事件生存率(EFS)和总生存率(OS)^[10]。Messmer 等^[11]对单用 R-CHOP 治疗的 16 例 PMBCL 患者进行了回顾性研究,发现 R-CHOP 治疗 PMBCL 的 3 年无进展生存率(PFS)和 OS 分别达 93% 和 100%。近年来,强化化疗方案 DA-EPOCH-R 开始受到关注。Shah 等^[12]在相关研究中指出,DA-EPOCH-R 和 R-CHOP 的 2 年 OS 分别为 91% 和 89%,差异无统计学意义;但 DA-EPOCH-R 的完全缓解率(complete response, CR)明显高于 R-CHOP(84% vs 70%);尽管 DA-EPOCH-R 方案导致治疗相关不良反应的发生率更高,但可带来更大的临床获益。因此,目前仍推荐将 DA-EPOCH-R 作为一线治疗方案^[12]。

3.1.2 新型药物

PMBCL 具有特殊的分子生物学特征,为研制新的靶点药物提供了思路。恶性肿瘤可通过在细胞表面表达 PD-L1/L2 配体逃避 PD-1 受体阳性免疫效应

细胞的监视,从而实现免疫逃逸。JAK-STAT 通路由 JAK 家族和 STAT 家族信号转导蛋白组成,能够调节正常细胞周期,常在霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL)及 PMBCL 等多种淋巴瘤中异常表达。一方面,JAK2 与 *JMJD2c* 基因相互作用,从而促进 *MYC* 基因的表达,导致 HL 和 PMBCL 的增殖;另一方面,PMBCL 中 JAK-STAT 通路异常激活可致 PD-L1 和 PD-L2 的表达上调,从而逃避免疫系统攻击。此外,JAK2 蛋白还能与 PDL-1/2 共表达^[13],共同促进淋巴瘤增殖。最近一项研究发现在 PMBCL 中存在 *IL4R* 基因的新型体细胞错义突变,可以使 JAK/STAT 通路的相关基因表达上调。另外,在其他 B 细胞恶性肿瘤中罕见表达的 *NFKBIE* 基因约在 27% 的 PMBCL 中存在异常表达,*NFKBIE* 基因可通过抑制 *I κ B ϵ* 的活性从而激活 NF- κ B 通路^[14]。目前,抗 PD-1/PD-L1 抗体、JAK2 抑制剂、抗 CD30 抗体药物耦联物等正在进行临床研究^[13]。

3.1.2.1 JAK2 抑制剂

PMBCL 中 9p24.1 的结构变化会导致 JAK/STAT 信号的失调。因此,JAK2 被认为是 PMBCL 潜在治疗靶点。JAK2 抑制剂能促进细胞凋亡,抑制 PD-L1 的表达、细胞增殖、炎症因子、趋化因子和 BCL-2 合成。鉴于异常激活的 JAK/STAT 通路在 PMBCL 发病机制中的关键作用,JAK2 抑制剂 ruxolitinib 和 fedratinib 在前临床实验中均被发现可抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。JAK2 抑制剂致使 JAK2 及其下游靶点磷酸化水平降低同时使 PD-L1 和 PD-L2 的表达呈拷贝数依赖的方式降低^[15]。目前,Ruxolitinib 应用于 R/R HL 和 R/R PMBCL 的临床研究(NCT01965119)正在进行中。在试点研究中纳入了 20 例患者,包括 14 例经典 HL(classical Hodgkin lymphoma, cHL)和 6 例 PMBCL,入组患者至少经历两次复发或治疗失败,研究结束后的资料显示,所有的 PMBCL 患者病情在 1 周或 2 周后迅速进展,而 13 例 cHL 患者中有 7 例病情得到控制,其中 1 例 CR,5 例部分缓解(partial response, PR)和 1 例稳定(stable disease, SD),因此 ruxolitinib 似乎对 cHL 的疗效更好^[16-17]。然而,此研究规模较小,还需要更大规模的 I/II 期研究进一步探索 ruxolitinib 对 PMBCL 的疗效。

3.1.2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-L1 和 PD-L2 在肿瘤细胞中的过度表达可使

肿瘤细胞实现免疫逃逸,从而导致免疫耐受。在 PMBCL 中 9p24.1 基因组改变十分常见,这一改变可导致 PD-L1/2 表达上调,为抗 PD-1/PD-L1 抗体药物的使用提供了理论依据。人源化抗 PD-1 单克隆抗体 (Pembrolizumab) 能够阻断 PD-1 与肿瘤细胞上相应配体 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用,恢复免疫效应细胞对肿瘤的监视。I b 期 KEYNOTE-013 临床研究中,17 例接受 Pembrolizumab 的 R/R PMBCL 患者 ORR 为 41% (7/17), 其中 2 例 CR, 5 例 PR, 其余 35% 的患者 SD, 临床有效率高达 81%^[18]。基于此,另一项 KEYNOTE-170 研究对 53 例应用了 Pembrolizumab 的 R/R PMBCL 患者进行了评估,患者每 3 周接受 1 次 200mg 剂量治疗,中位随访 7.9 个月的数据显示,ORR 为 45%,CR 为 11%,PR 为 34%;获得缓解的中位时间为 2.8 个月 (2.8~8.5 个月);最常见的不良反应为肌肉骨骼疼痛、上呼吸道感染、发热、咳嗽、疲劳和呼吸困难^[19]。2018 年 6 月 18 日,Pembrolizumab 被 FDA 批准用于 R/R PMBCL,使其成为治疗 PMBCL 的首个抗 PD-1/PD-L1 药物^[20]。此外,有研究指出,持续的 Pembrolizumab 和 ruxolitinib 联合治疗可使部分 R/R PMBCL 患者达到 CR,表明 PD-1 抑制剂和 JAK2 抑制剂可能存在协同作用,但二者能否联合应用仍有待于进一步临床试验的验证^[16]。

3.1.2.3 Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin 是将一种微管抑制剂和 CD30 抗体通过共价键相连的新型抗体耦联药物,借助单抗的靶向作用完成药物在肿瘤组织中定点释放,实现抗体与抗肿瘤药物的结合,目前已经被欧盟和 FDA 批准用于成人 IV 期 CD30+ HL 的一线治疗。一项 II 期临床研究探讨了 brentuximab vedotin 用于治疗 CD30+R/R DLBCL 的疗效,其中 6 例 R/R PMBCL 患者的 CR 率为 17%,且 brentuximab vedotin 的疗效与 CD30 表达无关,因此推测该药可能对肿瘤微环境产生了一定影响。意大利淋巴瘤合作研究小组也探讨了 brentuximab vedotin 对 CD30+R/R PMBCL 患者的疗效^[21]。这项 II 期临床研究共纳入 15 例进行 CD30+R/R PMBCL 患者,其 ORR 仅为 13.2%,2 例患者获得了 PR,1 例 SD,12 例进展 (progressive disease, PD)。并且第 4 周期给药后,2 例获得 PR 的患者中有 1 例 PD。这项研究结果表明与其他 CD30+ 淋巴瘤相比,brentuximab vedotin 在

CD30+ PMBCL 的抗肿瘤活性很低。由于药物治疗效果不佳,该临床试验已被提前终止。对 CD30 抗原表达模式进行分析表明,brentuximab vedotin 始终对 CD30+PMBCL 疗效不佳。然而,在 32 例细胞质+膜 CD30 阳性的 HL 中进行平行对照研究却并未显示出疗效不佳^[22]。因此 CD30 的表达是否能作为 PMBCL 治疗前疗效的预测工具仍旧不确定,还需要进一步研究。

3.2 放疗

放疗的必要性目前仍然存在争议,有部分学者认为化疗后的巩固放疗可改善部分患者的预后。Lisenko 等^[23]研究发现 45 例接受了 R-CHOP 的低危患者 10 年 PFS 为 95%,其中 41 例患者接受了放疗。另一方面,PMBCL 患者多数为年轻女性,放疗引起的相关不良反应,如继发性恶性肿瘤(如乳腺癌)以及冠状动脉疾病等,严重限制了放疗的临床应用^[24-28]。Melani 等^[6]在一项长达 7 年的前瞻性研究中证实,接受 DA-EPOCH-R 的患者中,只有 5% 的患者接受了放疗,而其 PFS 与 OS 分别高达 90.1% 和 94.1%。另一项正在进行的 III 期随机 IELSG-37 前瞻性研究,其目的是证明接受放疗与无放疗患者相比,并不具有更显著的优势^[15]。目前,对于以往未接受过放疗且肿块局限于纵隔的患者或伴预后不良因素的患者仍可推荐其可在化疗的基础上行巩固放疗。

3.3 自体干细胞移植

PMBCL 患者相对年轻且骨髓受累罕见,是初治缓解后行 ASCT 巩固治疗的基础。西班牙淋巴瘤工作组报道了 71 例 PMBCL 患者诱导化疗结束行 ASCT 治疗的预后。在诱导治疗结束后,49% 的患者达到 CR,其中 75% 的患者随后接受了 ASCT 并获得了 CR^[29]。然而,Memorial Sloan-Kettering 癌症研究中心发现,使用 ASCT 作为初治 CR 后巩固治疗的效果并不优于仅使用 R-CHOP/MACOP-B 或 DA-EPOCH-R 化疗的患者^[30]。总之,尽管目前对初治达到 CR 的患者是否应使用 ASCT 进行巩固治疗仍存在争议,但是对于 R/R PMBCL 患者在接受解救治疗后,如果仍对免疫化疗敏感,可推荐在后续治疗中进行 ASCT 治疗^[31]。

3.4 嵌合抗原受体 T 细胞免疫 (CAR-T) 疗法

近年来,随着 CAR-T 的不断优化,目前被认为是最有前景的肿瘤疗法之一。ZUMA-1 的 I 期和 II 期临床研究中共纳入 119 例患者^[32],其中 24 例为

PMBCL/转化滤泡淋巴瘤,108例患者接受了 Yescarta(CAR-T 疗法)的治疗,截止 2018 年 8 月 11 日,对 101 例 II 期试验可评估患者进行中位时间为 27.1 个月的随访,ORR 和 CRR 分别为 83%和 58%,近 40%的患者在中位随访 2 年后依然处于缓解状态,很少出现晚期复发。这一结果与先前报告的 15.4 个月的中位随访结果类似 (CRR 及 ORR 分别为 82%及 58%)^[33]。在该研究随访过程中,48%的患者发生了 ≥ 3 级的不良事件,其中 11%的患者发生了细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS),32%的患者发生了神经毒性。另一项 JULIE 研究中,93 例 R/RDLBCL 患者接受了 Kymriah (CAR-T 疗法)回输治疗,疗效评估 ORR 为 52%,其中 CRR 为 40%,PR 率为 12%,3 例患者在回输后 30 天死于疾病进展,最常见的不良反应仍然是 CRS 及神经毒性^[34],尽管该研究并未包含 PMBCL,但对其仍有一定的参考意义。这两种药物都已在 2018 年被 FDA 批准用于 R/RDLBCL 的三线或以上治疗后的患者,R/RPMBCL 患者有了更多的治疗选择。尽管 CAR-T 疗法在 R/RDLBCL 中取得了较好的疗效,但在改善持久缓解率和降低毒性方面仍然还有很大的进步空间^[35]。目前临床上主要应用托珠单抗和皮质醇来控制 CRS 和神经毒性。最近,有研究发现单核细胞和巨噬细胞参与 CAR-T 治疗后的 CRS 和神经毒性的产生^[36]。Sterner 等^[37]在原发性急性淋巴细胞白血病移植瘤模型中发现用 lenzilumab 中和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)可减轻 CAR-T 细胞相关的毒性,并且可能会增强 CAR-T 细胞的功能。

4 小结与展望

尽管 PMBCL 在临床上并不常见,但其是一种高度可治愈性疾病。目前对于 PMBCL 没有统一的治疗方案,应用利妥昔单抗联合大剂量的化疗方案可以使部分患者获益。巩固放疗在 PMBCL 患者中的应用仍在探索中,但是在初治达到 CR 的患者中应尽可能避免使用。尽管 R/R PMBCL 预后欠佳,但 PMBCL 具有独特的生物学特性,为探索 R/R PMBCL 新的治疗策略提供了参考。随着越来越多的靶向药物应用于临床,在提供更多治疗选择的同时随之而来的诸多问题也亟待解决,包括靶向药物及适宜

人群的选择、治疗效果、免疫耐药、免疫治疗产生的副反应、最佳的给药方案和给药时期等。未来还需要更多的前瞻性临床研究探索 PMBCL 最佳的治疗方案,以期进一步提高疗效。

参考文献:

- [1] Mottok A, Wright G, Rosenwald A, et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens[J]. *Blood*, 2018, 132(22):2401-2405.
- [2] Petković I. Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma - an overview[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(6):428-435.
- [3] Salama ME, Rajan MM, Inamdar K, et al. The value of CD23 expression as an additional marker in distinguishing mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma from Hodgkin lymphoma[J]. *Int J Surg Pathol*, 2010, 18(2):121-128.
- [4] Liu PP, Wang KF, Xia Y, et al. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma:SEER analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(27):e4054.
- [5] Shi QY, Feng X, Chen H, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 27 cases[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2017, 46(9):607-612. [史倩芸, 冯潇, 陈辉, 等. 原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 27 例临床病理特征[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(9):607-612.]
- [6] Melani C, Wilson WH, Roschewski M. What is the standard of care for primary mediastinal b-cell lymphoma; R-CHOP or DA-EPOCH-R?[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(5):836-838.
- [7] Cherian S, Fromm JR. Evaluation of primary mediastinal large B cell lymphoma by flow cytometry [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018, 94(3):459-467.
- [8] Chen BJ, Ruminy P, Roth CG, et al. Cyclin D1-positive mediastinal large B-cell lymphoma with copy number gains of CCND1 gene: a study of 3 cases with nonmediastinal disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(1):110-120.
- [9] Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113:318-327.
- [10] Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3):664-670.
- [11] Messmer M, Tsai HL, Varadhan R, et al. R-CHOP without radiation in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(5):1261-1265.
- [12] Shah NN, Fenske TS, Hamadani M, et al. What is the standard of care for primary mediastinal B cell lymphoma; R-

- CHOP or DA-EPOCH-R? - Response to Melani et al[J]. *Br J Haematol*,2019,184(5):838-840.
- [13] Tanaka Y, Maeshima AM, Nomoto J, et al. Expression pattern of PD-L1 and PD-L2 in classical Hodgkin lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and gray zone lymphoma [J]. *Eur J Haematol*,2018,100(5):511-517.
- [14] Alves BN, Tsui R, Almaden J, et al. IkappaBepsilon is a key regulator of B cell expansion by providing negative feedback on cRel and RelA in a stimulus-specific manner [J]. *J Immunol*,2014,192(7):3121-3132.
- [15] Broccoli A, Zinzani PL. The unique biology and treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*,2018,31(3):241-250.
- [16] Nijland M, van Meerten T, Seitz A, et al. Combined PD-1 and JAK1/2 inhibition in refractory primary mediastinal B-cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*,2018,97(5):905-907.
- [17] Kim SJ, Kang HJ, Dong-Yeop S, et al. The efficacy of JAK2 inhibitor in heavily pretreated classical Hodgkin lymphoma; a prospective pilot study of ruxolitinib in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Blood*,2016,128:1820.
- [18] Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Blood*,2017,130(3):267-270.
- [19] Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma[J]. *Blood*,2018,132(8):782-790.
- [20] Gong J. Approved programmed cell death-1 inhibitors in Hodgkin lymphoma; the first breakthrough of immune checkpoint inhibitors in hematologic malignancies[J]. *Clin Res Hematol* 2018,1(1):1-4.
- [21] Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression[J]. *Blood*,2015,125(9):1394-1402.
- [22] Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma; results from a phase 2 clinical trial [J]. *Blood*,2017,129(16):2328-2330.
- [23] Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, et al. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma[J]. *BMC Cancer*,2017,17(1):359.
- [24] Goldschmidt N, Kleinstern G, Orevi M, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma patients treated with sequential RCHOP-RICE regimen without radiotherapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2016,77(5):1053-1060.
- [25] Bhakta N, Liu Q, Yeo F, et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma; an analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(9):1325-1334.
- [26] Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*,2015,373(26):2499-2511.
- [27] 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.
- [28] Dunleavy K, Wilson W. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma; do they require a unique therapeutic approach?[J]. *Blood*,2015,125(1):33-39.
- [29] Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL): frontline treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience[J]. *Hematol Oncol*,2008,26(3):171-178.
- [30] Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell lymphoma[J]. *Blood*,2010,116(21):420.
- [31] Avivi I, Boumendil A, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma; long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*,2018,53(8):1001-1009.
- [32] 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.
- [33] Roberts ZJ, Better M, Bot A, et al. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL [J]. *Leuk Lymphoma*,2018,59(8):1785-1796.
- [34] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*,2019,380(1):45-56.
- [35] Maloney DG. Anti-CD19 CAR T cell therapy for lymphoma-off to the races! [J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2019,16(5):279-280.
- [36] Ruella M, Klichinsky M, Kenderian SS, et al. Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment of Hodgkin lymphoma using chimeric antigen receptor T cells [J]. *Cancer Discov*,2017,7(10):1154-1167.
- [37] Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts[J]. *Blood*,2019,133(7):697-709.