

CD70 在初诊弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义

王蒙¹, 朱俊锋¹, 伍燕平¹, 朱清², 张平平¹, 朱太岗³, 葛洪峰⁴,
周黎黎¹, 李佳佳¹, 桑威^{5*}, 淮海淋巴瘤协作组⁶

(1. 蚌埠医学院第一附属医院血液科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院病理科;
3. 皖北煤电集团总医院血液科, 安徽 宿州 234000; 4. 亳州市人民医院血液科, 安徽 亳州 236000;
5. 徐州医科大学附属医院血液科, 江苏 徐州 221002; 6. 淮海淋巴瘤协作组: 成立于 2017 年 11 月,
包括中国淮海经济区的 19 家医疗中心)

摘要:目的 分析 CD70 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 中的表达情况, 并探讨其与临床预后的相关性。**方**
法 选取 2017 年 1 月—2021 年 12 月蚌埠医学院第一附属医院收治的初诊 DLBCL 患者 116 例, 收集临床资料进行回顾性分析。检测肿瘤组织中 CD70 的表达情况, 分析 CD70 表达在 DLBCL 患者中的临床意义。**结果** 116 例 DLBCL 患者中 CD70 阳性表达率为 80.17%, 其表达与中期评估疗效、有无 B 症状、骨髓是否受累、Ann Arbor 分期相关 ($P < 0.05$), 而与性别、年龄、乳酸脱氢酶 (LDH)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、B 细胞淋巴瘤因子-2 (BCL-2)、BCL-6、Ki-67、Hans 分型、原发部位、国际预后指数 (IPI) 评分无显著相关性 ($P > 0.05$)。生存分析显示, CD70 阳性组与 CD70 阴性组无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CD70 阳性组患者预后更差。单因素分析显示, 中期评估疗效、LDH、 β_2 -MG、Ki-67、Hans 分型、Ann Arbor 分期、IPI 评分及 CD70 表达影响患者预后。多因素分析显示, 中期评估疗效、Ki-67、Hans 分型、CD70 是患者 PFS 的独立预后因素, 中期评估疗效、 β_2 -MG、Ki-67、Hans 分型和 CD70 是患者 OS 的独立预后因素。**结论** CD70 在 DLBCL 中呈高表达, 且与不良预后密切相关。

关键词: CD70; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 预后; 无进展生存期; 总生存期

中图分类号: R733.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2024)01-0066-06

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2024.01.012

CD70 expression in initially diagnosed diffuse large B cell lymphoma and its clinical significance

WAND Meng¹, ZHU Junfeng¹, WU Yanping¹, ZHU Qing², ZHANG Pingping¹, ZHU Taigang³,
GE Hongfeng⁴, ZHOU Lili¹, LI Jiajia¹, SANG Wei^{5*}, Huaihai Lymphoma Working Group⁶

(1. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China;
2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College; 3. Department of Hematology,
General Hospital of Wanbei Coal Electricity Group, Suzhou, Anhui 234000; 4. Department of Hematology,
Bozhou People's Hospital, Bozhou, Anhui 236000; 5. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of
Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002; 6. Huaihai Lymphoma Working Group:
The group was established in November 2017, including 19 medical centers in Huaihai Economic Zone of China)

Abstract: Objective To analyze the expression of CD70 in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and its correlation with clinical prognosis. **Methods** A total of 116 patients newly diagnosed with DLBCL who were admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2017 to December 2021 were selected and their clinical data were retrospectively analyzed. The expression of CD70 in tumor tissues was detected, and the clinical significance of CD70 expression in DLBCL patients was analyzed. **Results** The positive expression rate of CD70 in 116 DLBCL patients was 80.17%, and its expression was related to mid-term efficacy, B symptoms, bone marrow involvement and Ann Arbor stage ($P < 0.05$). However, CD70 expression was not associated with sex, age, lactate dehydrogenase (LDH), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), B-cell lymphoma-2 (BCL-2), BCL-6, Ki-67, Hans classification, primary site and inter-

基金项目: 江苏省科技厅社会发展重点项目 (BE2019638); 蚌埠医学院自然科学重点项目 (2022byzd053)

* 通信作者, E-mail: sw1981726@126.com

national prognostic index (IPI) score ($P>0.05$). Survival analysis showed that the progression free survival (PFS) and overall survival (OS) of the CD70 positive group were significantly higher than those in the CD70 negative group ($P<0.05$), and the prognosis of CD70 positive patients was worse. According to univariate analysis, the prognosis of DLBCL patients was affected by efficacy, LDH, $\beta 2$ -MG, Ki-67, Hans classification, Ann Arbor stage, IPI score and CD70 expression. Multivariate analysis showed that mid-term efficacy, Ki-67, Hans classification and CD70 were the independent prognostic factors for PFS, and mid-term efficacy, $\beta 2$ -MG, Ki-67, Hans subtype and CD70 were the independent prognostic factors for OS. **Conclusions** CD70 is highly expressed in DLBCL and strongly associated with poor prognosis.

Key words: CD70; diffuse large B-cell lymphoma; prognosis; progression free survival; overall survival

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是一种最常见的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 亚型, 恶性程度高, 且具有高度异质性^[1]。DLBCL 来源于成熟的 B 细胞, 根据细胞来源被分为生发中心 B 细胞 DLBCL 或活化 B 细胞 DLBCL。尽管目前 DLBCL 的治疗手段不断增加且取得一定成果, 但仍有 30%~40% 的患者面临复发^[2-3]。因此对于 DLBCL 仍需新的治疗方法改善患者预后, 延长患者生命。

CD70 是肿瘤坏死因子 (TNF) 超家族的成员之一, 是一种 II 型跨膜蛋白, 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞及树突状细胞中。CD70 与其受体 CD27 相互作用可促进 T 细胞和 B 细胞的活化、增殖及分化, 在调控免疫应答过程中发挥重要的作用^[4]。研究表明, CD70 在 B 细胞淋巴瘤中高水平表达, 且与之相关的嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法显示出很好的疗效^[5]。本研究回顾性分析了 116 例初诊 DLBCL 患者中 CD70 的表达及其临床意义, 以期为基于 CD70 的 DLBCL 临床免疫治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月—2021 年 12 月蚌埠医学院第一附属医院血液科收治的 DLBCL 患者 116 例, 收集其临床资料及病理资料进行回顾性分析。所有患者根据 WHO 淋巴组织肿瘤分类标准确诊^[6]。

1.2 免疫组化染色 收集患者病理蜡块用 CD70 抗体进行免疫组化染色。CD70 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司, 染色结果由 2 位经验丰富的病理科医生根据以下标准判读。阳性着色细胞数: 每张切片上观察 5 个高倍视野, 计数阳性细胞百分比, 阳性细胞数 $<5\%$ 为 0 分, $5\% \sim 25\%$ 为 1 分, $26\% \sim 50\%$ 为 2 分, $51\% \sim 75\%$ 为 3 分, $76\% \sim 100\%$ 为 4 分。阳性着色强度: 无色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。两者计分相乘即为阳性等级: 0 分为阴性 (-), 1~4 分为弱阳性 (+), 5~8 分为

阳性 (++) , 9~12 分为强阳性 (+++)。

1.3 治疗方法 116 例患者中接受标准 R-CHOP 方案 (利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松) 化疗 87 例, 接受 CHOP (环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松) 化疗 9 例, R-DA-EPOCH 方案 (利妥昔单抗+依托泊苷+长春新碱+多柔比星+环磷酰胺+泼尼松) 化疗患者 8 例, COP 方案 (环磷酰胺+长春新碱+泼尼松) 化疗患者 6 例, 单药利妥昔单抗化疗患者 4 例, 手术或对症支持治疗 4 例。

1.4 疗效评价 根据 2014 版 Lugano 评效标准^[7] 评估 4 个疗程后的疗效, 即中期评估疗效。具体分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD)。采用查阅患者病历或电话进行回访, 末次随访日期是 2021 年 12 月。总生存期 (OS) 指患者自确诊至因任何原因死亡或末次随访时间。无进展生存期 (PFS) 指患者自确诊至第 1 次发生疾病进展、患者任何原因死亡的时间及末次随访时间。

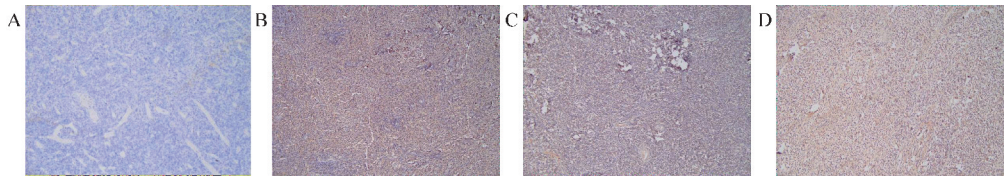
1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较行 χ^2 检验、曼惠特尼 U 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 采用 Log-rank 检验生存率差异。单因素分析及多因素分析采用 Cox 回归法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 116 例 DLBCL 患者中, 男 65 例, 女 51 例, 中位发病年龄 61 (27~88) 岁, 年龄 ≥ 60 岁患者 62 例。Ann Arbor 分期为 I—II 期患者 41 例, III—IV 期患者 75 例。淋巴瘤肿瘤细胞首发部位为结外患者 68 例, 结内患者 48 例。31 例患者存在骨髓受累, 37 例存在 B 症状。国际预后指数 (IPI) 评分为低-中危 64 例, 中-高危 52 例。60 例患者 Hans 分型为 ABC 型, 56 例为 GCB 型。LDH 异常患者 48 例, 乳酸脱氢酶 (LDH) 正常患者 68 例。 $\beta 2$ -微球蛋白 ($\beta 2$ -MG) 异常患者 14 例, $\beta 2$ -MG 正常患者 102 例。B 细胞淋巴瘤因子-2 (BCL-2) 表达患者 67

例,未表达 49 例。BCL-6 表达患者 70 例,未表达 46 例。Ki-67 指数 $\geq 80\%$ 患者 58 例,Ki-67 $<80\%$ 患者 58 例。中期疗效评估患者,达到 CR+PR 患者 92 例,SD+PD 患者 24 例。截至末次随访时间,116 例

DLBCL 患者中死亡 29 例,存活 86 例,失访 1 例。
2.2 免疫组化染色 CD70 主要表达在细胞质内,呈现棕黄色阳性信号,具体见图 1。



A. CD70 阴性(-);B. CD70 弱阳性(+);C. CD70 阳性(++);D. CD70 强阳性(+++)

图1 CD70 在初治 DLBCL 病理组织中表达($\times 100$)

2.3 CD70 表达与 DLBCL 患者临床资料之间的关系 116 例 DLBCL 患者中,CD70 阳性 93 例(80.17%),CD70 阴性 23 例(19.83%)。CD70 表达与中期评估疗效、有无 B 症状、骨髓是否受累、

Ann Arbor 分期相关($P<0.05$),而与性别、年龄、LDH、 $\beta 2$ -MG、BCL-2、BCL-6、Ki-67、Hans 分型、原发部位、IPI 评分无显著相关性($P>0.05$)。见表 1。

表1 CD70 表达与 DLBCL 患者临床特征、病理学指标及疗效的关系

项目		例(%)	CD70		χ^2/Z	P
			阴性	阳性		
性别	女	51(43.97)	9(39.13)	42(45.16)	0.272	0.602
	男	65(56.03)	14(60.87)	51(54.84)		
年龄	<60 岁	54(46.55)	14(60.87)	40(43.01)	2.364	0.124
	≥ 60 岁	62(53.45)	9(39.13)	53(56.99)		
中期评估疗效	CR+PR	92(79.31)	23(100.00)	69(74.19)	5.994	0.014
	SD+PD	24(20.69)	0(0.00)	24(25.81)		
LDH	正常	68(58.62)	14(60.87)	54(58.06)	0.06	0.807
	异常	48(41.38)	9(39.13)	39(41.94)		
$\beta 2$ -MG	正常	102(87.93)	23(100.00)	79(84.95)	2.647	0.104
	异常	14(12.07)	0(0.00)	14(15.05)		
BCL-2	无	49(42.24)	13(56.52)	36(38.71)	2.398	0.122
	有	67(57.76)	10(43.48)	57(61.29)		
BCL-6	无	46(39.66)	12(52.17)	34(36.56)	1.879	0.170
	有	70(60.34)	11(47.83)	59(63.44)		
Ki-67	<80%	58(50.00)	14(60.87)	44(47.31)	1.356	0.244
	$\geq 80\%$	58(50.00)	9(39.13)	49(52.69)		
Hans 分型	ABC	60(51.72)	11(47.83)	49(52.69)	0.175	0.676
	GCB	56(48.28)	12(52.17)	44(47.31)		
原发部位	结外	68(58.62)	11(47.83)	57(61.29)	1.378	0.240
	结内	48(41.38)	12(52.17)	36(38.71)		
B 症状	无	79(68.10)	10(43.48)	69(74.19)	8.008	0.005
	有	37(31.90)	13(56.52)	24(25.81)		

续表 1

项目		例(%)	CD70		χ^2/Z	<i>P</i>
			阴性	阳性		
骨髓受累	无	85 (73.28)	11(47.83)	74(79.57)	9.489	0.002
	有	31 (26.72)	12(52.17)	19(20.43)		
Ann Arbor 分期	I—II期	41 (35.34)	13(56.52)	28(30.11)	5.63	0.018
	III—IV期	75 (64.66)	10(43.48)	65(69.89)		
IPI 评分	低-中危	64 (55.17)	14(60.87)	50(53.76)	0.376	0.539
	中-高危	52 (44.83)	9(39.13)	43(46.24)		

2.4 CD70 表达对 DLBCL 预后的影响 根据 CD70 表达情况,将患者分为 CD70 阳性组和 CD70 阴性组,2 组 PFS 及 OS 具有显著差异,且 CD70 阳性组的 PFS 及 OS 均较 CD70 阴性组时间短,CD70 表达提示患者预后更差(图 2)。

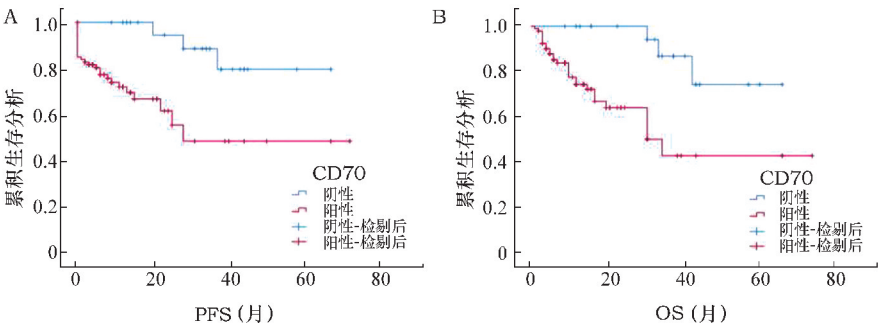


图 2 CD70 表达对 DLBCL 患者 PFS(A)和 OS(B)的影响

2.5 DLBCL 预后影响因素分析 单因素分析显示,中期评估疗效、LDH、 β 2-MG、Ki-67、Hans 分型、Ann Arbor 分期、IPI 评分及 CD70 表达影响患者预后(表 2)。多因素分析显示,中期评估疗效、Ki-67、Hans 分型和 CD70 是患者 PFS 的独立预后因素,中期评估疗效、Ki-67、Hans 分型和 CD70 是患者 OS 的独立预后因素(表 3)。

表 2 影响 DLBCL 患者 PFS 和 OS 的单因素分析

因素	PFS		OS	
	HR(95%CI)	<i>P</i>	HR(95%CI)	<i>P</i>
性别(男,女)	0.724(0.357~1.471)	0.372	0.708(0.349~1.437)	0.339
年龄(≥ 60 岁,<60岁)	1.392(0.680~2.851)	0.366	1.333(0.652~2.725)	0.431
中期评估疗效(CR+PR,SD+PD)	4.967(2.336~10.559)	<0.001	4.209(1.985~8.923)	<0.001
LDH(>250 U/L, ≤ 250 U/L)	2.886(1.394~5.975)	0.004	2.674(1.294~5.522)	0.008
β 2-MG(>2.97 ml/L, ≤ 2.97 ml/L)	3.429(1.424~8.257)	0.006	4.231(1.730~10.345)	0.002
BCL-2(阳性,阴性)	1.352(0.653~2.800)	0.416	1.430(0.691~2.963)	0.335
BCL-6(阳性,阴性)	0.573(0.283~1.163)	0.123	0.588(0.289~1.197)	0.143
Ki-67($\geq 80\%$,<80%)	2.416(1.147~5.087)	0.020	2.544(1.210~5.353)	0.014
Hans 分型(GCB,ABC)	2.390(1.141~5.005)	0.021	2.802(1.336~5.878)	0.006

续表 2

因素	PFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
首发部位(结内, 结外)	0.900(0.436~1.856)	0.775	0.830(0.402~1.715)	0.615
B 症状(有, 无)	1.310(0.636~2.697)	0.464	1.168(0.567~2.406)	0.674
骨髓受累(有, 无)	1.364(0.652~2.854)	0.410	1.341(0.644~2.792)	0.433
Ann Arbor 分期 (I—II 期, III—IV 期)	5.031(1.741~14.539)	0.003	5.016(1.733~14.516)	0.003
IPI 评分 (低-中危, 中-高危)	4.004(1.832~8.753)	0.001	3.588(1.649~7.810)	0.001
CD70(阳性, 阴性)	4.548(1.337~15.471)	0.015	4.947(1.465~16.706)	0.010

表 3 影响 DLBCL 患者 PFS 和 OS 的多因素分析

因素	PFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
中期评估疗效 (CR+PR, SD+PD)	4.496(1.799~11.240)	0.001	2.433(1.007~5.883)	0.048
LDH(>250 U/L, ≤250 U/L)	1.486(0.606~3.648)	0.387	1.124(0.435~2.908)	0.809
β2-MG(>2.97 ml/L, ≤2.97 ml/L)	2.748(0.972~7.770)	0.057	3.566(1.261~10.086)	0.017
Ki-67(≥80%, <80%)	2.976(1.292~6.854)	0.010	3.116(1.367~7.101)	0.007
Hans 分型(GCB, ABC)	3.622(1.564~8.389)	0.003	5.458(2.303~12.934)	<0.001
Ann Arbor 分期 (I—II 期, III—IV 期)	2.313(0.630~8.484)	0.206	2.910(0.752~11.260)	0.122
IPI 评分 (低-中危, 中-高危)	1.489(0.473~4.683)	0.496	1.190(0.348~4.074)	0.781
CD70(阳性, 阴性)	4.223(1.035~17.234)	0.045	5.442(1.332~22.243)	0.018

3 讨 论

DLBCL 是最常见的 NHL 亚型, 具有高度异质性, 侵袭性强, 患者年龄大小不一, 预后差异较大, 死亡率高^[8]。近年来, 随着移植及 CAR-T 治疗技术的成熟, DLBCL 疗效得到进一步改善, 但部分晚期或体质差的患者治疗仍存在挑战性^[9]。本研究结果表明, CD70 在 DLBCL 中呈高表达, 其表达与中期评估疗效、有无 B 症状、骨髓是否受累、Ann Arbor 分期相关($P<0.05$), 可作为预后的独立危险因素。CD70 表达提示患者预后较差。

CD70 基因定位于 19 号染色体短臂 1 区 3 带 (19p13), 是一类 II 型跨膜糖蛋白, 需与其受体 CD27 结合发挥作用。CD70 作为肿瘤坏死因子受体家族的细胞配体, 在多种恶性肿瘤中表达, 包括

71% 的弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[10-12], 与本研究 CD70 表达率相似。CD70 在肿瘤中呈高表达, 提示肿瘤可利用 CD70 控制表达 CD27 的肿瘤浸润淋巴细胞, 进而发生免疫逃逸。另有研究表明^[13], 表达 CD70 的淋巴瘤 B 细胞显著促进肿瘤内 CD4⁺CD25⁺ T 细胞中激活诱导的 Foxp3 的表达, 介导瘤内 CD4⁺CD25⁺ T 细胞中共刺激和抗原提呈功能, 提示 CD70 可能是 B 细胞 NHL 患者单克隆抗体治疗的潜在治疗靶点。肿瘤细胞中 CD70 过表达、Treg 细胞浸润增加和抗原加工下调, 以及提呈和 T 细胞激活, 这些都可以促进套细胞淋巴瘤进展, 并代表了个性化治疗的潜在靶点^[14]。Wang 等^[15]研究发现, 在小鼠 CD27-CD3-zeta CAR 模型中, 使用 CAR 转导的脾细胞以剂量依赖性的方式显著缩小肿瘤, 延长小鼠存活时间, 提示 CD70 特异性 CAR-T 疗法有望成为

肿瘤免疫治疗的新途径。CAR-T 细胞治疗的有效性在 DLBCL 中已经得到证实^[16]。然而,抗 CD19 CAR-T 细胞诱导缓解后的复发率为 30%~50%^[17-18]。此外,CAR-T 细胞治疗存在严重的不良反应,如细胞因子释放综合征(CRS)和 CAR-T 相关脑病综合征(CRES)^[19-21]。有研究者致力于研究双靶点的治疗疗效及安全性评估。例如,文献报道^[22],1 例复发/难治性原发性中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PCNS-DLBCL)患者接受了靶向 CD19 和 CD70 的 CAR-T 细胞治疗,患者获得 17 个月的无病生存期,无 CRS、CRES 或任何其他严重不良作用,提示 CAR-T 细胞治疗是一种有潜力的治疗复发性或难治性 PCNS-DLBCL 的治疗方法。CD19 和 CD70 双靶点 CAR-T 细胞治疗提供了一个新的治疗方式,且安全有效。尽管急性髓系白血病细胞被有效地清除,CD70 CAR-T 细胞却没有影响正常的造血干细胞,因此避免了潜在危险的靶向及非肿瘤毒性。

综上,DLBCL 是一种预后差且尚无完全有效治疗手段的疾病,现仍需寻找新靶点来改善患者预后。CD70 能否成为 DLBCL 的独立预后因素仍需大样本及多中心的研究。

参考文献:

- [1] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15):1396-1407.
- [2] Guo L, Lin P, Xiong H, et al. Molecular heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma and its implications in clinical diagnosis and treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(2):85-96.
- [3] Fehniger TA. CD70 turns on NK cells to attack lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 130(3):238-239.
- [4] Al Sayed MF, Ruckstuhl CA, Hilmenyuk T, et al. CD70 reverse signaling enhances NK cell function and immunosurveillance in CD27-expressing B-cell malignancies[J]. *Blood*, 2017, 130(3):297-309.
- [5] Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5):679-690.
- [6] Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2361-2364.
- [7] Cheson SD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068.
- [8] Blum KA, Keller FG, Castellino S, et al. Incidence and outcomes of lymphoid malignancies in adolescent and young adult patients in the United States[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3):385-399.
- [9] Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, et al. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19):4669-4678.
- [10] Yang M, Tang X, Zhang Z, et al. Tandem CAR-T cells targeting CD70 and B7-H3 exhibit potent preclinical activity against multiple solid tumors[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17):7622-7634.
- [11] Nakamura K, Sho M, Akahori T, et al. Clinical relevance of CD70 expression in resected pancreatic cancer: Prognostic value and therapeutic potential[J]. *Pancreatol*, 2021, 21(3):573-580.
- [12] Bertrand P, Maingonnat C, Penther D, et al. The costimulatory molecule CD70 is regulated by distinct molecular mechanisms and is associated with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(8):764-774.
- [13] Mondello P, Fama A, Larson MC, et al. Lack of intrafollicular memory CD4⁺T cells is predictive of early clinical failure in newly diagnosed follicular lymphoma[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(7):130.
- [14] Balsas P, Veloza L, Clot G, et al. SOX11, CD70, and Treg cells configure the tumor-immune microenvironment of aggressive mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 138(22):2202-2215.
- [15] Wang QJ, Yu Z, Hanada KI, et al. Preclinical evaluation of chimeric antigen receptors targeting CD70-expressing cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9):2267-2276.
- [16] Shah NN, Ahn KW, Litovich C, et al. Is autologous transplant in relapsed DLBCL patients achieving only a PET+ PR appropriate in the CAR T-cell era? [J]. *Blood*, 2021, 137(10):1416-1423.
- [17] Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):449-459.
- [18] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):439-448.
- [19] 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.
- [20] Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: A single-arm, phase 1-2 trial[J]. *Leukemia*, 2022, 36(1):189-196.
- [21] Huang C, Wu L, Liu R, et al. Efficacy and safety of CD19 chimeric antigen receptor T cells in the treatment of 11 patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma: A single-center study [J/OL]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17):1048.
- [22] Tu S, Zhou X, Guo Z, et al. CD19 and CD70 dual-target chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of relapsed and refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9:1350.

收稿日期:2023-05-18 修回日期:2023-08-06

本文编辑:郭昊