

# 弥漫大B细胞淋巴瘤中CD30的表达 及其作用的研究进展

陈丽玲 崔东亚 蔡少丽\*

(福建师范大学南方生物医学研究中心, 福建省天然免疫生物学重点实验室, 福州 350117)

**摘要** 弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是一种异质性血液恶性肿瘤,是最常见的一组非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。近年来DLBCL发病率越来越高,严重影响人们健康。研究发现,CD30在DLBCL中不同程度地表达,其与DLBCL的治疗和预后有着密切关系,已被确定为DLBCL的重要治疗靶点。目前,以CD30为靶点的治疗方法在DLBCL的治疗中取得了较大的进展,该文就DLBCL中CD30的表达情况及其作用的研究进展进行概述,以期能为DLBCL的治疗提供参考。

**关键词** 弥漫大B细胞淋巴瘤; CD30; CD30 CAR-T免疫治疗; CD30靶向治疗

## The Expression and Role of CD30 in Diffuse Large B-cell Lymphoma

CHEN Liling, CUI Dongya, CAI Shaoli\*

(Fujian Key Laboratory of Innate Immune Biology, Biomedical Research Center of South China,  
Fujian Normal University Qishan Campus, College Town, Fuzhou 350117, China)

**Abstract** DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) is a heterogeneous hematologic malignancy, which is the most common type of NHL (non-Hodgkin lymphoma). The incidence rate of DLBCL has been increasing in recent years, which seriously affects people's health. Studies have found that CD30 is expressed in different degrees in DLBCL, which is closely related to the treatment and prognosis of DLBCL, and it has been identified as an important therapeutic target for DLBCL. In recent years, CD30 targeted therapy has made great progress in the treatment of DLBCL. This article summarizes the research progress of CD30 expression and its role in DLBCL, so as to provide reference for the treatment of DLBCL.

**Keywords** diffuse large B-cell lymphoma; CD30; CD30 CAR-T immunotherapy; CD30 targeted therapy

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的一组非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),同时也是发病率最高的一种非霍奇金淋巴瘤亚型,占30%~40%,在发展中国家中占有更高的比例。DLBCL是一种病理、临床和分子异质性疾病<sup>[1-2]</sup>。虽然利妥昔单抗、环磷

酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)化疗方案使得DLBCL患者的生存率大大提高,但由于临床与病理诊断的异质性与复杂性,仍有一部分DLBCL患者,存在难治与缓解后复发等现象<sup>[3]</sup>。DLBCL是一种CD30阳性淋巴瘤,研究发现,CD30阳性DLBCL患者比CD30阴性DLBCL患者显示出更

收稿日期: 2021-07-26 接受日期: 2021-09-10

国家自然科学基金(批准号: 81770222)和福建省天然免疫生物学重点实验室(批准号: 2015J1001)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 18960871060, E-mail: caishaoli@fjnu.edu.cn

Received: July 26, 2021 Accepted: September 10, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81770222) and Fujian Key Laboratory of Innate Immune Biology (Grant No.2015J1001)

\*Corresponding author. Tel: +86-18960871060, E-mail: caishaoli@fjnu.edu.cn

好的总体生存率(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS), 以及更好的预后。以CD30为靶点的治疗方法CD30 CAR-T免疫疗法和CD30靶向治疗给DLBCL的治疗带来了新的希望和更好的治疗。

## 1 弥漫大B细胞淋巴瘤中CD30的表达

### 1.1 弥漫大B细胞淋巴瘤

DLBCL根据基因表达谱可分为两种分子亚型, 分别是生发中心B细胞样(germinal center B-cell-like, GCB)和活化B细胞样(activated B-cell-like, ABC), 表达*GCB*基因特征的患者比ABC样具有更长的生存期<sup>[4]</sup>。GCB亚型DLBCL的特征是PI3K/AKT和JAK/STAT信号通路的紊乱, 并且具有较高的*BCL2*和*EZH2*突变频率。相反, ABC亚型DLBCL的特征在于NF- $\kappa$ B通路的激活, 并且具有较高的*BCL6*重排、*BCL2*扩增频率, 以及*CD79B*、*MYD88*和*PRDM*的复发突变<sup>[5]</sup>。DLBCL通常具有侵袭性, 以淋巴结、脾脏、肝脏、骨髓或其他器官中快速生长的肿瘤为特征。DLBCL可发生于任何年龄, 但以老年人更为多见, 中位发病年龄为60~64周岁, 男性比女性稍多, DLBCL已经成为发病率逐年增长的恶性肿瘤之一。

### 1.2 CD30分子

CD30(TNFRSF8)也称Ki-1, 是肿瘤坏死因子受体超家族的成员。*CD30*基因表达CD30, CD30是一种120 kDa的I型跨膜受体糖蛋白。该受体有胞内、跨膜和胞外结构域, 参与细胞凋亡, 并与肿瘤坏死因子受体相关因子2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)和TRAF5相互作用, 激活NF- $\kappa$ B通路<sup>[6]</sup>。CD30具有多种功能, 这些功能依赖于环境和靶细胞。它可促进细胞增殖和存活, 并根据其他信号和因素导致凋亡发生。CD30在T淋巴细胞免疫反应和调节中起作用, 包括在T细胞受体刺激的环境中刺激外周T细胞的增殖, 以及作为二次T细胞反应的共刺激受体<sup>[7-8]</sup>。CD30的表达具有局限性, 一般在活化的T细胞和B细胞中表达, 而在健康组织中几乎无法检测到<sup>[9-10]</sup>。在B淋巴细胞中, CD30也可以在B免疫母细胞中表达。如艾滋病毒(HTLV1-2)感染的T细胞以及EB病毒(EBV)感染的B细胞中也表达CD30<sup>[11]</sup>。

### 1.3 弥漫大B细胞淋巴瘤中CD30的表达

DLBCL是CD30阳性淋巴瘤的一种亚型, 研究表明CD30在DLBCL的诊断和治疗当中有着重要的

作用<sup>[12]</sup>。研究发现, *CD30*基因定位于染色体的1p36, 是一个淋巴瘤活化基因。B细胞中的慢性CD30信号通过驱动浆细胞和B1细胞的扩张导致淋巴瘤的发展, CD30阳性B淋巴细胞通常位于淋巴组织的滤泡外区域。因此, 组成性CD30信号导致成熟B淋巴细胞的扩增, 而且B1细胞的扩增更强<sup>[13]</sup>。有文献表明, 一些非霍奇金淋巴瘤亚型, 包括DLBCL均可变异表达CD30, 14%~37%的DLBCL病例中有表达CD30<sup>[14-16]</sup>。也有文献表明, 高达25%的DLBCL病例中检测到CD30的表达, 并且在没有*MYC*重排的肿瘤中更为常见<sup>[17]</sup>。各种研究探讨了CD30在DLBCL中的表达及其预后意义。在一项基于加拿大人群的研究中, 探讨了385名接受R-CHOP化疗的免疫活性新发DLBCL患者CD30的表达特征。该研究根据国际预后评分(international prognostic index, IPI)、分子亚型(生发中心与非生发中心)和CD30表达(0%>0~10%>20%细胞表达CD30)对患者进行分类。在CD30表达为20%的阳性时, CD30阳性DLBCL的PFS和OS没有显著的改善趋势。当临界值变为>0%阳性时, CD30阳性GCB样DLBCL患者具有更好的OS和PFS<sup>[18]</sup>。CD30与DLBCL预后存在一定相关性, 对判断DLBCL患者, 预后存在一定临床价值, 有望成为评估DLBCL预后的新指标<sup>[19]</sup>。

有报道表明, CD30表达是903例新发DLBCL患者的有利预后因素<sup>[6]</sup>。CD30阳性DLBCL患者的5年OS( $P=0.001$ )和PFS( $P=0.003$ )更高。当分别分析GCB和ABC亚型时, GCB亚型CD30阳性DLBCL患者的OS( $P=0.017$ )和PFS( $P=0.018$ )明显优于GCB亚型CD30阴性DLBCL患者<sup>[7]</sup>。贡其星等<sup>[20]</sup>发现, 在原发性DLBCL中有CD30阳性表达, 且CD30阳性DLBCL具有特征性的临床病理表现。CD30阳性DLBCL是一组具有特征性免疫分子表型的亚群, 缺乏*MYC*基因重组, 较少发生*BCL2*基因扩增及*MYC*、*BCL2*蛋白表达。CD30阳性是原发性DLBCL预后较好的标识, 其效果可能与*BCL2*蛋白低表达及缺少*MYC*基因异常有关。赵菲等<sup>[21]</sup>研究发现, 血清可溶性CD30在DLBCL患者中显著高表达, 与临床分期、IPI评分、患者年龄及5年生存率有关。也有研究发现与CD30阴性DLBCL患者相比, CD30阳性DLBCL患者显示出更好的PFS和OS, 尽管CD30阳性对*BCL2*阳性DLBCL或*MYC*/*BCL2*共表达的DLBCL的影响很小。此外, CD30可在CD5阳性DLBCL中表

表1 CD30在DLBCL中表达情况统计表

Table 1 Statistical table of CD30 expression in DLBCL

研究报告 Research report	<i>n</i>	CD30阳性表达/% CD30 positive expression /%	P (OS)	P (PFS)	参考文献 References
DLBCL	385	25.0	0.020	-	[18]
DLBCL	903	14.0	0.001	0.003	[6]
DLBCL	63	17.5	0.044	-	[20]
DLBCL	226	19.0	0.319	0.353	[23]
DLBCL	216	31.0	-	0.07	[10]
DLBCL	146	15.7	0.031	0.041	[24]

达,且CD30可能是R-CHOP治疗的DLBCL患者的一个有用的预后标记<sup>[22]</sup>。

潘婕<sup>[23]</sup>研究分析了226例DLBCL患者,发现CD30阳性表达多见于年轻的( $\leq 60$ 岁)DLBCL患者;对于低-中危患者而言,CD30可作为评估预后的一项指标,CD30阳性患者一般较不容易在病程的早期出现疾病进展;多因素回归分析提示,CD30阳性患者拥有更好的预后。还有研究发现,CD30在31%的DLBCL中表达,可以探索用抗CD30单克隆抗体进行靶向治疗。由于考虑到低水平CD30的表达似乎足以对CD30靶向治疗产生反应,临界值 $>0\%$ 将是鉴定CD30阳性DLBCL的最佳方法。CD30在年轻患者中表达更频繁,有好的PFS;在非GCB亚型,其表达趋向于更好的PFS(表1)<sup>[10]</sup>。

## 2 靶向CD30在弥漫大B细胞淋巴瘤治疗中的研究

DLBCL是一种临床异质性血液恶性肿瘤,在世界上最发达的地区死亡率最高。传统上,DLBCL等血液系统恶性肿瘤的治疗是通过化疗(chemotherapy, CT)、放疗和自体干细胞移植进行的,虽然在治疗上取得了重大进展,但死亡率并未下降<sup>[24-25]</sup>。超过一半的DLBCL患者可以用标准的R-CHOP方案治愈,但仍有一部分患者对R-CHOP方案治疗疗效不佳,而且30%~40%的患者病情将发展为复发/难治性疾病。在一项研究当中,大于60岁的DLBCL患者随机接受R-CHOP或CHOP治疗。治疗结果完全缓解率(complete response, CR)( $P=0.005$ )和2年无病生存率(event-free survival, EFS)( $P<0.001$ ),最终转化为10年总生存率( $P=0.005$ ),也显示了6年EFS改善近20%,仅CHOP治疗具有良好预后特征的年轻DLBCL患者( $P<0.0001$ )<sup>[26]</sup>。在过去,DLBCL的治疗主要是由于

在CT中加入了Rituximab,在一线治疗中Rituximab-CT(R-CT)可使CR增加15%~20%,60~80岁患者的5年EFS从29%提高到47%,18~60岁患者的3年EFS或PFS从59%提高到79%<sup>[27]</sup>。然而,尽管有这些显著的进步,仍有相当比例的患者病情主要是难治性或经历短期复发,而且治疗选择有限,该疾病仍然具有发病率和死亡率高的主要特点<sup>[28]</sup>。从而影响患者生存的可能性,新的治疗方法势在必行。

近年来,随着人们对这些恶性肿瘤分子遗传学基础认识的加深,免疫靶向治疗已成为血液系统恶性肿瘤治疗的一种新的可能。如前所述,CD30抗原在CD30阳性淋巴瘤细胞表面异常高表达,因此,CD30可作为CD30阳性淋巴瘤精准治疗的靶标,目前它已被确定为DLBCL的重要治疗靶点<sup>[29-31]</sup>。在过去的几年里,以CD30为靶点的治疗方法在DLBCL的治疗中得到了广泛的研究,特别是基于抗体的治疗靶点,开发和研究了针对CD30的多种治疗方法,包括单克隆抗体、放射性标记抗体和抗体-药物缀合物等。尤其是在CD30 CAR-T(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫疗法和CD30靶向治疗中有较大的进展。

### 2.1 CD30 CAR-T免疫疗法治疗CD30阳性淋巴瘤

CAR-T免疫疗法就是嵌合抗原受体T细胞免疫疗法,是通过基因修饰使T细胞表达肿瘤特异性嵌合抗原受体的一种新型肿瘤免疫疗法,是当前血液肿瘤治疗领域最具前景的研究方向之一<sup>[32]</sup>。近几年通过优化改良在临床肿瘤治疗上取得很好的效果,CAR-T免疫疗法是非常有前景的,精准、快速、高效,且有可能成为治愈癌症的一种新型肿瘤免疫治疗方法。对于DLBCL而言,表达嵌合抗原受体的T细胞能够特异性识别DLBCL表面的抗原,并发挥细胞免疫作用,清除瘤细胞,达到治疗肿瘤目的<sup>[33]</sup>。

以CD30为靶点的CAR-T免疫疗法在多种肿瘤的临床前研究中显示出强大的抗淋巴瘤活性<sup>[34]</sup>。目前, CD30 CAR-T免疫疗法较为成功地被用于治疗B细胞淋巴瘤。有研究对18例平均年龄为33岁的B细胞淋巴瘤患者进行CD30 CAR-T免疫疗法治疗, 33%的患者病情稳定, CR为39%<sup>[35]</sup>。

CD30不仅在霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)中普遍表达, 并在一定比例的其他类型淋巴瘤中表达, 并且通常具有最小的肿瘤外靶毒性风险。ALCL是外周性T细胞淋巴瘤的一种亚型, 是一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤, 约占成人所有NHL的3%, 在ALCL中CD30阳性表达率为75%或更高<sup>[36]</sup>。而DLBCL是作为一种B细胞淋巴瘤, 约占NHL的30%~40%。在DLBCL中CD30表达率为14%~37%, 虽然两者都有CD30阳性表达, 但ALCL的分类非常多, CD30并非其治疗的主要靶点。临床研究进一步证明了CD30靶向的CAR-T细胞免疫疗法的可行性。到目前为止, 在CD30阳性淋巴瘤患者进行的临床试验表明, CD30靶向CAR-T免疫疗法是安全的, 并已证明在治疗严重复发性和难治性的患者中有一定的活性。可通过进一步增强CD30靶向的CAR-T细胞活性来增强治疗效果, 有几个正在进行和即将进行的临床试验, 研究不同结构的CD30靶向CAR-T免疫疗法, 以及进一步的改良和治疗<sup>[37]</sup>。体外实验证明, 靶向CD30的CAR-T细胞在攻击CD30阳性淋巴瘤细胞时, 不会造成正常淋巴细胞及造血干/祖细胞的破坏, 将抗CD30 CAR-T免疫疗法用于治疗CD30阳性恶性肿瘤显示出优异的治疗效果<sup>[38]</sup>。同时有研究表明, CD30 CAR-T免疫疗法对复发或难治性淋巴瘤是安全、可行和有效的<sup>[39]</sup>。

但是在CAR-T疗法的临床应用中, 可能出现细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、神经毒性和靶向/非靶向肿瘤毒性等不良反应<sup>[40-41]</sup>。研究发现, IL-6通路在CRS发病机制中发挥着重要作用, 因此抗IL-6受体拮抗剂抗体Tocilizumab被成功指定用于CRS。同时研究表明, 服用Tocilizumab后CRS迅速消退, 不会对CAR-T免疫治疗产生不利影响。神经毒性与CRS相似, IL-6是诱发急性神经毒性的罪魁祸首, 因此在治疗方面也可以用Tocilizumab抑制IL-6介导的炎症途径。CRS和神经毒性患者通常还可以接受糖皮质激素治疗, 但可能会对CAR-T

细胞的功能产生负面影响<sup>[25]</sup>。靶向/非靶向肿瘤毒性可以通过控制CAR-T细胞的激活程度或者用Syn-Notch方法进行解决<sup>[42-44]</sup>。研究发现, 可以通过: (1) 确定理想的淋巴消耗方案; (2) 改善CAR-T细胞向肿瘤部位的迁移; (3) 结合新疗法, 如检查点抑制剂或进一步工程等方法进一步增强CD30靶向CAR-T细胞的活性<sup>[37]</sup>。

## 2.2 CD30靶向疗法治疗DLBCL

肿瘤的靶向治疗是指在分子水平上, 对已知的致癌靶点研究出相应的靶向药物进行治疗肿瘤的一种方法。目前针对DLBCL的发病相关的信号通路或者是相关基因已经研发出了很多治疗DLBCL的靶向药物。相关的靶向药物研究越来越多, 有一些靶向药物的前景是较好的, 比如BV(Brentuximab vedotin)。目前已经有许多靶向药物获批进入临床应用, 还有多种药物正在临床试验阶段。

CD30作为一种促进细胞增殖/存活并下调免疫反应的蛋白质, 20%~40%的新发DLBCL患者表达CD30, 一些患者已接受抗CD30药物BV治疗(表2)<sup>[45]</sup>。BV是靶向CD30的新型抗体偶联药物。一项2期、开放性研究中评估了BV对复发/难治性CD30阳性NHL的疗效。其中在48例DLBCL患者中, 所有DLBCL的客观缓解率(objective response rate, ORR)为44%, 包括17%的CR。而且其中难治性DLBCL的ORR为44%, CR为15%。所有患者的中位PFS为4个月(范围为0.6~24个月), 但完全应答者的PFS为16个月(范围为2.7~22.7个月)。虽然报告与CD30表达水平之间无统计学相关性, 但是通过免疫组织化学的计算分析评估, 所有应答患者都有一定程度的CD30表达。BV与Rituximab联合用药一般耐受性良好, 其活性与单独使用BV相似。总的来说, 在复发/难治性DLBCL中观察到BV的显著活性, 并且在CD30表达的范围内发生反应<sup>[31]</sup>。

另一项2期研究评估了BV单药治疗CD30阳性表达的DLBCL, 在一些很少或不表达CD30的患者获得CR后, 这个研究通过局部视觉免疫组织化学(visual immunohistochemistry, vIHC)评估CD30检测不到(undetectable CD30, CD30u)的DLBCL的治疗。52例CD30u-DLBCL患者中16例(31%)有客观反应, 中位PFS为1.4个月, 中位OS为7.5个月。随后CD30表达定量计算机辅助数字图像分析(computer-assisted digital image analysis, cIHC)显示, 16例

表2 BV单药治疗DLBCL临床反应统计表

Table 2 Clinical response statistics of BV monotherapy for DLBCL

DLBCL	复发性( <i>n</i> =39)		难治性( <i>n</i> =8)		总体( <i>n</i> =48)*	
	Relapsed ( <i>n</i> =39)		Refractory ( <i>n</i> =8)		Total ( <i>n</i> =48)*	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Objective response rate	38	8.5-75.5	44	27.5-60.4	44	29.5-58.8
Best clinical response						
CR	25		15		17	
PR	13		28		27*	
SD	38		21		23	
PD	25		36		33	
Disease control rate	75		64		67	

\*一名患者没有疾病状态,但进行了反应评估,并被纳入疗效分析。CR=完全缓解;PR=部分缓解;SD=病情稳定;PD=疾病进展;CI=置信区间。

\*One patient was missing disease status, but had a response assessment and was included in the efficacy analysis. CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; CI=confidence interval.

CD30u-DLBCL应答者中11例有 $\geq 1\%$  CD30阳性表达。DLBCL表达CD30u和CD30的cIHC表明,有 $\geq 1\%$  CD30阳性表达倾向于有更高的应答率和显著更长的中位PFS和OS(NCT01421667)<sup>[46]</sup>。

有研究表明,将BV与积极、强化的化疗方案相结合可用于治疗原发性难治性CD30阳性NHL,与传统治疗相比,其疗效有所提高,且具有可接受的易控制毒性。复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者的预后很差,显然需要进一步的研究来充分评估BV联合方案的安全性和有效性<sup>[47]</sup>。

### 3 结语与展望

近年来,DLBCL的发病率呈现出逐年递增的趋势,寻找合适的治疗方法变得十分迫切,尤其是找到合适的治疗靶点,将为该疾病的治疗提供重要的思路。CD30便是目前研究非常多的治疗靶点之一,它在DLBCL的治疗研究当中充当着越来越重要的角色。CD30阳性的DLBCL患者比CD30阴性的患者显示出更好的无进展生存期和总生存期,且CD30阳性患者拥有更好的预后,这使得CD30有望成为评估DLBCL预后的新指标。以CD30为靶点的CAR-T免疫疗法和靶向治疗对于DLBCL患者是较为安全、可行和有效的。随着对多种新型抗肿瘤疗法的深入研究,人们发现单凭一种疗法是难以攻克肿瘤这一顽疾的,不同治疗方法的联合治疗往往有着更好的治疗效果,联合治疗有提高抗癌疗效,扩大药物使用场景和延缓耐药等优点。若将CD30相关的治疗

方法与其他不同机制的抗肿瘤方法联合,必将提高DLBCL和其他CD30阳性淋巴瘤的治疗效果。如在出现复发难治的情况下,可以将BV与PD-1抗体、靶向CD30的CAR-T进行联合;高危患者在自体造血干细胞移植后也可以选择BV进行维持或巩固治疗,改善患者生存。CD30不仅在淋巴瘤中有表达,而且在其他肿瘤中也有表达,以CD30为靶点的治疗方法与其他抗肿瘤治疗方法的联合将给癌症患者带来新的治疗希望。

### 参考文献 (References)

- [1] JAMIL M O, MEHTA A. Diffuse large B-cell lymphoma: prognostic markers and their impact on therapy [J]. *Expert Rev Hemato*, 2016, 9(5): 471-7.
- [2] COSTA L J, MADDOCKS K, EPPERLA N, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(2): 161-70.
- [3] ABRAMSON J S, PALOMBA M L, GORDON L I, 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): 839-52.
- [4] RUTHERFORD S C, LEONARD J P. DLBCL cell of origin: what role should it play in care today [J]? *Oncology*, 2018, 32(9): 445-9.
- [5] ABRAMSON J S. Hitting back at lymphoma: How do modern diagnostics identify high-risk diffuse large B-cell lymphoma subsets and alter treatment [J]? *Cancer*, 2019, 125(18): 3111-20.
- [6] HU S, XU-MONETTE Z Y, BALASUBRAMANYAM A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study [J]. *Blood*, 2013, 121(14):

- 2715-24.
- [7] GILFILLAN M C, NOEL P J, PODACK E R, et al. Expression of the costimulatory receptor CD30 is regulated by both CD28 and cytokines [J]. *J Immunol*, 1998, 160(5): 2180-7.
- [8] HORIE R, WATANABE T. CD30: expression and function in health and disease [J]. *Semin Immunol*, 1998, 10(6): 457-70.
- [9] ALBERTO F, EMANUELE C, ALESSANDRO G, et al. Therapeutic use of Brentuximab vedotin in CD30<sup>+</sup> hematologic malignancies [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(7): 886-95.
- [10] SALAS M Q, CLIMENT F, TAPIA G, et al. Clinicopathologic features and prognostic significance of CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results in a homogeneous series from a single institution [J]. *Biomarkers*, 2020, 25(1): 69-75.
- [11] FRANZISKA K, CHRISTINA M. A review of CD30 expression in cutaneous neoplasms [J]. *J Cutan Pathol*, 2020, 48(4): 495-510.
- [12] 牛挺, 徐菁. CD30阳性淋巴瘤的诊治进展[J]. *内科理论与实践* (NIU T, XÜ J. Progress in diagnosis and treatment of CD30 positive lymphoma [J]. *Journal of Internal Medicine Concepts & Practice*), 2020, 15(5): 295-301.
- [13] STEFANIE S, PETRA F, MARKUS L, et al. Chronic CD30 signaling in B cells results in lymphomagenesis by driving the expansion of plasmablasts and B1 cells [J]. *Blood*, 2019, 133(24): 2597-609.
- [14] CAMPUZANO-ZULUAGA G, CIOFFI-LAVINA M, LOSSOS I S, et al. Frequency and extent of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma and its relation to clinical and biologic factors: a retrospective study of 167 cases [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(11): 2405-11.
- [15] JACOBSEN E D, SHARMAN J P, 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): 1394-402.
- [16] MALYSZ J, ERDMAN P, KLAPPER J, et al. Clinical implications of CD30 expression in aggressive B-cell lymphomas [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(8): 429-33.
- [17] JIE X, YASUHIRO O, ANNAPURNA S, et al. CD30 expression and prognostic significance in R-EPOCH-treated patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hum Pathol*, 2017, 60: 160-6.
- [18] SLACK G W, STEIDL C, SEHN L H, et al. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 167(5): 608-17.
- [19] 赵亦菲, 钱申贤. CD30在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志* (ZHAO Y F, QIAN S X. The expression of CD30 in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical significance [J]. *Journal of Experimental Hematology*), 2016, 24(3): 717-21.
- [20] 贡其星. CD30阳性弥漫大B细胞淋巴瘤的临床病理学研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [21] 赵菲, 朱芳, 刘婷. 血清sCD30和sCD40水平与弥漫大B细胞淋巴瘤临床病理特征的关系[J]. *临床和实验医学杂志* (ZHAO F, ZHU F, LIU T. The relationship between serum sCD30 and sCD40 levels and clinicopathological characteristics of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*), 2020, 19(18): 1916-9.
- [22] GONG Q X, LU T X, LIU C, et al. Prevalence and clinicopathologic features of CD30<sup>+</sup> positive *de novo* diffuse large B-cell lymphoma in Chinese patients: a retrospective study of 232 cases [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12): 15825-35.
- [23] 潘婕. CD30在弥漫大B细胞淋巴瘤的表达与预后的相关研究[D]. 福建: 福建医科大学, 2016.
- [24] HAO X, WEI X, HUANG F, et al. The expression of CD30 based on immunohistochemistry predicts inferior outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126615.
- [25] YAN W, LIU Z, LIU J, et al. Application of chimeric antigen receptor T cells in the treatment of hematological malignancies [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4241864.
- [26] ROSCHEWSKI M, STAUDT L M, WILSON W H. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(1): 12-23.
- [27] ROVIRA J, VALERA A, COLOMO L, et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(5): 803-12.
- [28] CAMICIA R, WINKLER H C, HASSA P O. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 207.
- [29] AIZAWA S, NAKANO H, ISHIDA T, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 5 and TRAF2 are involved in CD30-mediated NFkappaB activation [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(4): 2042-5.
- [30] SCHIRRMANN T, STEINWAND M, WEZLER X, et al. CD30 as a therapeutic target for lymphoma [J]. *BioDrugs*, 2014, 28(2): 181-209.
- [31] PIERCE J M, MEHTA A. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(1): 29-37.
- [32] 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* (LIANG A B, LI P. Research progress of CAR-T in the treatment of lymphoma [J]. *Journal of Clinical Hematology*), 2020, 33(9): 599-603.
- [33] MELENHORST J J, LEVINE B L. Innovation and opportunity for chimeric antigen receptor targeted T cells [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(9): 1046-53.
- [34] POGGIO T, DUYSSTER J, ILLERT A L. Current immunotherapeutic approaches in T cell non-hodgkin lymphomas [J]. *Cancers*, 2018, 10(9): 339.
- [35] 吴倩, 陈骐. 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法治疗B细胞淋巴瘤的研究进展[J]. *微生物学免疫学进展* (WU Q, CHEN Q. Research progress of CAR-T in the treatment of B-cell lymphoma [J]. *Progress in Microbiology and Immunology*), 2020, 48(2): 77-81.
- [36] VU K, AI W. Update on the treatment of anaplastic large cell lymphoma [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(2): 135-41.
- [37] GROVER N S, SAVOLDO B. Challenges of driving CD30-directed CAR-T cells to the clinic [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 203.
- [38] HOMBACH A A, GÖRGENS A, CHMIELEWSKI M, et al. Superior therapeutic index in lymphoma therapy: CD30<sup>+</sup> CD34<sup>+</sup> hematopoietic stem cells resist a chimeric antigen receptor T-cell attack [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(8): 1423-34.

- [39] WANG C M, WU Z Q, WANG Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory hodgkin lymphoma: an open-label phase i trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(5): 1156-66.
- [40] SHUO M, XINCHUN L, XINYUE W, et al. Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2548-60.
- [41] YUANBO X, XUN L, RUILEI L, et al. CD19 and CD30 CAR T-cell immunotherapy for high-risk classical Hodgkin's lymphoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 607362.
- [42] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-44.
- [43] ZHAO Z, CHEN Y, FRANCISCO N M, et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 539-51.
- [44] DOUGAN M, LUOMA A M, DOUGAN S K, et al. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1575-88.
- [45] HARTLEY C, VAUGHAN J W, JARZEMBOWSKI J, et al. CD30 expression in monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorder, diffuse large B-cell lymphoma correlates with greater regulatory T-cell infiltration [J]. *Am J Clin Pathol*, 2017, 148(6): 485-93.
- [46] BARTLETT N L, SMITH M R, SIDDIQI T, et al. Brentuximab vedotin activity in diffuse large B-cell lymphoma with CD30 undetectable by visual assessment of conventional immunohistochemistry [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(7): 1607-166.
- [47] DELACRUZ W, SETLIK R, HASSANTOFIGHI A, et al. Novel brentuximab vedotin combination therapies show promising activity in highly refractory CD30+ non-hodgkin lymphoma: a case series and review of the literature [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2016, 2016: 2596423.