

卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性观察[△]

刘艳^{1*}, 段爱雄^{1#}, 高艳¹, 李笑秋² (1. 安徽医科大学附属安庆医院(安庆市立医院)肿瘤内科, 安徽 安庆 246003; 2. 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230031)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1169-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.004

摘要 目的:探讨卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性。方法:选取2019年8月至2020年4月安徽医科大学附属安庆医院收治的晚期非小细胞肺癌患者60例,根据随机数字表法分为对照组(29例)和观察组(31例)。对照组患者采用常规化疗方案,观察组患者在对照组的基础上加用卡瑞利珠单抗。比较两组患者的近期疗效、不良反应和远期疗效,干预前后两组患者的细胞免疫功能。结果:观察组患者的总有效率为90.97%(22/31),明显高于对照组的44.83%(13/29),差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预后,两组患者 $CD4^+$ T淋巴细胞占比、 $CD4^+/CD8^+$ 比值较干预前明显升高,且观察组患者明显高于对照组; $CD8^+$ T淋巴细胞占比较干预前明显降低,且观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者I—II级、III—IV级白细胞减少、贫血、皮疹和氨基转移酶升高的发生率比较,I—II级胃肠道反应、发热的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。截至随访日期,观察组患者的中位生存时间为10.0个月(95%CI=0.894~3.107),对照组患者的中位生存时间为6.0个月(95%CI=0.322~1.119);Log-rank检验结果显示,两组患者Kaplan-Meier曲线的差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:卡瑞利珠单抗联合化疗可提高晚期非小细胞肺癌患者的近期、远期疗效及细胞免疫功能,且安全可靠。

关键词 晚期非小细胞肺癌;卡瑞利珠单抗;化疗;细胞免疫

Observation on Clinical Efficacy and Safety of Camrelizumab Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[△]

LIU Yan¹, DUAN Aixiong¹, GAO Yan¹, LI Xiaochu² (1. Dept. of Medical Oncology, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University (Anqing Municipal Hospital), Anhui Anqing 246003, China; 2. Dept. of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Hefei 230031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy and safety of camrelizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **METHODS:** Totally 60 patients with advanced non-small cell lung cancer admitted into Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University from Aug. 2019 to Apr. 2020 were selected and divided into control group ($n = 29$) and observation group ($n = 31$) via random number table. The control group was given conventional chemotherapy regimen, while the observation group was given camrelizumab based on the control group. The short-term efficacy, adverse drug reactions and long-term efficacy, cellular immune function before and after intervention were compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of observation group was 90.97% (22/31), which was significantly higher than that of the control group (44.83%, 13/29), with statistically significant difference ($P < 0.05$). After intervention, the $CD4^+$ T lymphocyte proportion and $CD4^+/CD8^+$ ratio of both groups were significantly higher than before intervention, and those of the observation group were significantly higher than the control group; the $CD8^+$ T lymphocyte proportions of both groups were significantly lower than before intervention, and those of the observation group were significantly lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There were no statistically significant in differences in the incidence of grade I - II and grade III - IV leukopenia, anemia, rash and elevated transaminases, the incidences of grade I - II gastrointestinal reactions and fever between two groups ($P > 0.05$). As of the follow-up date, the median

△ 基金项目:第63批中国博士后科学基金面上资助项目(No. 2018M632554)

* 主治医师。研究方向:肿瘤综合治疗(肿瘤内科、肿瘤放射治疗)。E-mail:liuyan8857@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:肿瘤综合治疗(肿瘤内科、肿瘤放射治疗)。E-mail:duanaixiong@126.com

survival time was 10.0 months(95%CI=0.894-3.107) in observation group and 6.0 months(95%CI=0.322-1.119) in control group; the *Log-rank* test showed that the difference in *Kaplan-Meier* curve between two groups was statistically significant($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The combination of camrelizumab and chemotherapy can promote the short-term efficacy, long-term efficacy and cellular immune function in patients with advanced non-small cell lung cancer, which is safe and reliable.

KEYWORDS Advanced non-small cell lung cancer; Camrelizumab; Chemotherapy; Cellular immunity

肺癌发病率居全部肿瘤的首位,且是我国因恶性肿瘤死亡的主要病因。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌中的占比约为85%,手术切除、放疗为其主要治疗方式, I a期患者的5年生存率约为50%,但IV期患者的5年生存率 $<1\%$ ^[1]。由于肺癌早期无特异性症状,多数患者首诊时已发展至晚期,常规化疗仅可获取最长12个月的中位生存期,且1年生存率并不理想。近年来,免疫治疗逐渐成为肿瘤领域研究热点,解除免疫逃逸也成为改善肿瘤预后的新思路。免疫抑制性分子程序性死亡受体1/程序性死亡配体1(programmed cell death-1/programmed cell death-L1, PD-1/PD-L1)通路是肿瘤免疫逃逸的主要机制之一,PD-1被激活后可抑制机体免疫应答敏感性,导致肿瘤发生免疫逃逸,故阻断该通路作为新型肿瘤治疗方式具有可行性^[2]。卡瑞利珠单抗是常见的抗PD-1单抗,已有国内学者将其用于晚期胆道癌、复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤的治疗,并获取了良好效果^[3-4]。然而,目前少有关于卡瑞利珠单抗与化疗联合治疗晚期NSCLC临床效果的研究,本研究选取60例晚期NSCLC患者为研究对象进行观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年8月至2020年4月安徽医科大学附属安庆医院收治的晚期NSCLC患者60例。纳入标准:(1)有明确的NSCLC细胞学或病理学诊断结果,TNM分期为IV期;(2)美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 ≤ 2 分^[5],卡诺夫斯凯计分(Kanofsky performance score, KPS) ≥ 80 分;(3)存在 ≥ 1 个可通过影像学观察或评价疗效的病灶;(4)预估生存期 ≥ 3 个月;(5)心电图、凝血功能、肝肾功能和血常规检查结果无明显异常;(6)符合常规化疗方案治疗的要求。排除标准:(1)不能控制的高血压、糖尿病患者;(2)出血倾向者,正在进行抗凝治疗;(3)合并免疫系统疾病,或4周内使用免疫抑制剂者;(4)6个月内有活动性心脑血管病史者;(5)脑转移者;(6)重要血管受侵者;(7)4周内有重大手术史或切口未完全愈合者;(8)合并其他恶性肿瘤者;(9)正在或准备参与其他临床研究者;(10)精神、神经类疾病者,认知功能异常者。根据随机数字表法将患者分为对照组(29例)和观察组(31例)。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属自愿参与。两组患者性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤类型、分化程度、目标肿瘤直径和转移灶数量等临床资料比较,具有可比性,见表1。

表1 两组患者临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical information between two groups

项目	观察组(n=31)	对照组观察组(n=29)	χ^2/t	P
性别/例(%)				
男性	19 (61.29)	20 (68.97)	0.388	0.533
女性	12 (38.71)	9 (31.03)		
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	64.57 \pm 10.41	65.02 \pm 10.68	0.165	0.869
BMI/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.01 \pm 0.25	23.14 \pm 0.27	1.937	0.058
肿瘤类型/例(%)				
腺癌	20 (64.52)	21 (72.41)	1.292	0.524
鳞癌	10 (32.26)	6 (20.69)		
鳞腺癌	1 (3.23)	2 (6.90)		
分化程度/例(%)				
高/中分化	14 (45.16)	14 (48.28)	0.058	0.809
低分化	17 (54.84)	15 (51.72)		
目标肿瘤直径/($\bar{x}\pm s$,cm)	5.97 \pm 0.65	5.94 \pm 0.66	0.177	0.860
转移灶数量/例(%)				
1个	7 (22.58)	9 (31.03)	0.548	0.459
≥ 2 个	24 (77.42)	20 (68.97)		

1.2 方法

对照组患者采用常规化疗方案,即紫杉醇、长春瑞滨、吉西他滨联合顺铂化疗:紫杉醇175 mg/m²,第1、8日静脉滴注;长春瑞滨25 mg/m²,第1、8日静脉滴注;吉西他滨1000 mg/m²,第1、8日静脉滴注;顺铂75 mg/m²,第1、2和3日分3次静脉滴注。观察组患者在对照组的基础上加用注射用卡瑞利珠单抗(规格:200 mg)200 mg,静脉注射,每个疗程的第1日用药。1个周期为21 d,干预2个周期后观察疗效。

1.3 观察指标

(1)细胞免疫功能:干预前后检测两组患者细胞免疫功能。抽取空腹静脉血5 ml,加入抗CD4、CD8单克隆抗体,避光孵育0.5 h,离心弃上清液,PBS洗涤,1%多聚甲醛定容,300目细胞滤网过滤,4℃避光保存,以阴性对照管设门,以多参数流式细胞术测定CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞水平,计算CD4⁺/CD8⁺比值。(2)不良反应:统计干预期间患者白细胞减少、贫血、胃肠道反应、发热、皮疹和氨基转移酶升高等不良反应发生情况,根据美国国立癌症研究所发布的通用毒性评价标准3.0版评价不良反应分级。(3)远期疗效:完成2个周期的干预后开始随访,两组患者均随访12个月。

1.4 疗效评定标准

近期疗效:干预完成后开始评价,以2个周期治疗为1个评价周期,参照实体瘤临床疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)1.1进行评价^[6],包括完全缓解、部分缓解、进展和稳定。完全缓解,所有目标病灶消失或缩小至短轴 <10 mm,维持 >4 周;部分缓解,所有目标病灶直径总和比基线减少 $\geq 30\%$,维持 >4 周;进展,目标病灶最大直径总和比基线增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶;稳定,目标病灶变化在部分缓解与进展之间。总有效率=(完全缓解病例数+部分缓

解病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

以 IBM SPSS 19.0 统计学软件分析数据,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,以独立样本 t 检验比较两样本;以率(%)表示计数资料,>5 的理论频数比较时采用 χ^2 检验,理论频数为 1~5 时采用校正 χ^2 检验,理论频数为 0 时采用 Fisher 精确检验,以秩和 Z 检验比较等级计数资料。以 Kaplan-Meier 法对两组患者远期生存情况进行分析,并经 Log-rank 检验对比两组生存曲线。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

观察组患者的总有效率为 90.97%(22/31),明显高于对照组的 44.83%(13/29),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 3 两组患者干预前后细胞免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of cellular immune function between two groups before and after intervention ($\bar{x}\pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组(n=31)	26.61±2.24	42.28±5.62*	31.25±3.74	24.19±2.98*	0.85±0.10	1.75±0.23*
对照组(n=29)	27.70±2.31	34.52±5.73*	31.29±3.62	27.07±3.02*	0.80±0.11	1.28±0.24*
t	1.855	5.294	0.042	3.717	1.844	7.746
P	0.069	<0.001	0.967	<0.001	0.070	<0.001

注:与干预前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before intervention, * $P<0.05$

2.3 不良反应

两组患者 I—II 级、III—IV 级白细胞减少、贫血、皮疹和氨

基转移酶升高的发生率比较, I—II 级胃肠道反应、发热的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of incidences of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	白细胞减少		贫血		胃肠道反应		发热		皮疹		氨基转移酶升高	
	I—II 级	III—IV 级	I—II 级	III—IV 级	I—II 级	I—II 级	I—II 级	III—IV 级	I—II 级	III—IV 级	I—II 级	III—IV 级
观察组(n=31)	4 (12.90)	1 (3.23)	5 (16.13)	5 (16.13)	6 (19.35)	4 (12.90)	6 (19.35)	1 (3.23)	4 (12.90)	1 (3.23)	4 (12.90)	1 (3.23)
对照组(n=29)	5 (17.24)	0 (0)	5 (17.24)	0 (0)	4 (13.79)	2 (6.90)	5 (17.24)	0 (0)	2 (6.90)	0 (0)	2 (6.90)	0 (0)
χ^2 /校正 χ^2	0.012	—	0.013	—	0.334	0.601	0.045	—	0.119	—	0.119	—
P	0.914	0.329	0.908	0.329	0.563	0.438	0.833	0.329	0.731	0.329	0.731	0.329

注:“—”表示无相关数据

Note:“—” indicates no relevant data

2.4 远期疗效

截至随访日期,观察组患者的中位生存时间为 10.0 个月(95%CI=0.894~3.107),对照组患者的中位生存时间为 6.0 个月(95%CI=0.322~1.119);Log-rank 检验显示,两组 Kaplan-Meier 曲线差异有统计学意义($\chi^2=6.768,P=0.009$),见图 1。

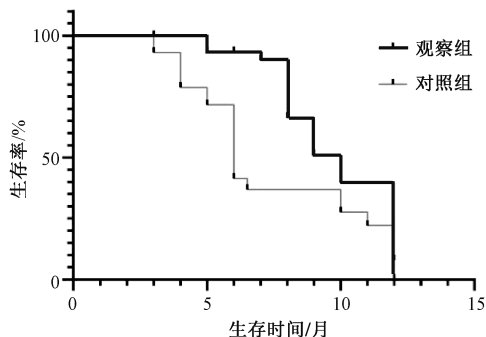


图 1 两组患者的远期生存情况

Fig 1 Long-term survival of two groups

表 2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of short-term efficacy between two groups [cases (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
观察组(n=31)	1 (3.23)	21 (67.74)	7 (22.58)	2 (6.45)	22 (70.97)
对照组(n=29)	0 (0)	13 (44.83)	13 (44.83)	3 (10.34)	13 (44.83)
$Z\chi^2$		4.935			4.212
P		0.029			0.040

2.2 细胞免疫功能

干预前,两组患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞占比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者干预后的 CD4⁺ T 淋巴细胞占比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显升高,且观察组患者明显高于对照组;两组患者干预后的 CD8⁺ T 淋巴细胞占比均明显降低,且观察组患者明显低于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

化疗在晚期 NSCLC 的治疗中发挥了重要作用,可显著延长基础状况较好、耐受性较强患者的生存时间。尽管化疗药可杀灭肿瘤细胞,但同时会损伤增殖活性较强的生殖细胞、胃黏膜上皮细胞以及免疫防御系统中淋巴细胞、造血细胞等正常细胞,不良反应的出现导致患者生活质量降低,且免疫功能损伤加剧^[7-8]。因此,亟待探寻更为安全有效的治疗方式以及多机制药物,其中免疫治疗药物备受关注。

T 细胞介导的细胞免疫是机体抗肿瘤免疫系统的重要组成部分,其亚群数量或功能变化时,将导致免疫功能紊乱。T 细胞中的 CD4⁺ 细胞亚群通过释放淋巴因子,强化免疫应答过程,活化免疫细胞,发挥抗肿瘤作用;CD8⁺ 细胞亚群则通过释放抑制因子,对免疫系统进行负向调节,抑制 CD4⁺ 细胞功能,加快肿瘤细胞增殖;CD4⁺/CD8⁺ 比值常作为反映细胞免疫平衡状态的指标^[9-10]。研究结果显示,NSCLC 患者的细胞免疫处于抑制状态,且在化疗后 CD4⁺ 细胞亚群占比进一步降低、CD8⁺ 细胞亚

群占比进一步升高,促进肿瘤持续恶化、远处转移^[11]。本研究结果中,观察组患者近期总有效率、CD4⁺ T 淋巴细胞占比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组,CD8⁺ T 淋巴细胞占比低于对照组;观察组患者中位生存时间为 10.0 个月,对照组为 6.0 个月,两组患者 Kaplan-Meier 曲线的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示在化疗基础上加用卡瑞利珠单抗可提高近期、远期疗效及患者的细胞免疫功能。PD-1 异常高表达于肝细胞癌、胃癌和 NSCLC 等多种肿瘤中,对微环境中肿瘤特异性 T 细胞免疫造成影响,帮助肿瘤进行免疫逃逸^[12-14]。研究结果发现,阻断 PD-1/PD-L1 通路可促进内源性抗肿瘤效应的增强,且研发其抑制剂已取得较大进展^[15-16]。卡瑞利珠单抗在晚期或转移性食管鳞状细胞癌、晚期肝细胞癌的治疗中均获得了较为理想的效果^[17-18]。Zhou 等^[19]在研究卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗既往接受过化疗的晚期非鳞状 NSCLC 患者的疗效时发现,该治疗方式可获得较为满意的抗肿瘤活性以及可被接受的毒性,本研究结果与其具有相似性。

此外,本研究结果中,观察组、对照组患者 I—II 级、III—IV 级白细胞减少、贫血、皮疹和氨基转移酶升高的发生率比较, I—II 级胃肠道反应、发热的发生率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),提示加用卡瑞利珠单抗安全可靠,并不会明显增加不良反应。有数据表明,卡瑞利珠单抗相关不良反应以白细胞减少、皮疹和胃肠道反应为主,且多数为 I—II 级,本研究结果与其相似,提示该药耐受性良好,安全可靠^[20]。在评估 NSCLC 患者卡瑞利珠单抗治疗所致不良反应时,部分可参照客观标准评估,但在评价缺乏客观评价标准如胃肠道不良反应时,统计结果容易被患者主观判断所影响,可能存在一定误差,需扩大样本量进一步研究。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合化疗可提高晚期 NSCLC 患者的近期、远期疗效及细胞免疫功能,且安全可靠。卡瑞利珠单抗在我国上市时间较晚,研究可用的样本量较少,且随访时间较短,上述情况在今后研究中需逐步完善。

参考文献

- [1] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [2] Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: Current status and future directions [J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1): S31-S41.
- [3] Chen X, Wu X, Wu H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001240.
- [4] Song Y, Wu J, Chen X, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7363-7369.
- [5] Neeman E, Gresham G, Ovasapian N, et al. Comparing physician and nurse Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ratings as predictors of clinical outcomes in patients with cancer [J]. *Oncologist*, 2019, 24(12): e1460-e1466.
- [6] Liang H, Xu Y, Chen M, et al. Patterns of response in metastatic NSCLC during PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy: Comparison of the

- RECIST 1.1 and iRECIST criteria [J]. *Thorax Cancer*, 2020, 11(4): 1068-1075.
- [7] Judd J, Borghaei H. Combining immunotherapy and chemotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Thorax Surg Clin*, 2020, 30(2): 199-206.
- [8] 赖鸿章, 张玉平, 吴锡龙, 等. 伊马替尼联合吉西他滨治疗非小细胞肺癌的疗效及安全性 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8): 968-969, 974.
- [9] Kilvaer TK, Paulsen EE, Andersen S, et al. Digitally quantified CD8⁺ cells: the best candidate marker for an immune cell score in non-small cell lung cancer? [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(12): 1671-1681.
- [10] 耿培娜, 张龙, 曹丽丽, 等. 噻托溴铵与沙美特罗替卡松联合吸入治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(4): 448-450.
- [11] 郑奇, 曾云芳, 桂梦岚, 等. 外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群与自然杀伤细胞在非小细胞肺癌患者中的表达及临床意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(3): 117-120.
- [12] Kudo M. Scientific rationale for combined immunotherapy with PD-1/PD-L1 antibodies and VEGF inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1089.
- [13] Ito S, Masuda T, Noda M, et al. Prognostic significance of PD-1, PD-L1 and CD8 gene expression levels in gastric cancer [J]. *Oncology*, 2020, 98(7): 501-511.
- [14] Fujita K, Uchida N, Yamamoto Y, et al. Retreatment with anti-PD-L1 antibody in advanced non-small cell lung cancer previously treated with anti-PD-1 antibodies [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7): 3917-3921.
- [15] Oliveira LJC, Gongora ABL, Jardim DLF. Spectrum and clinical activity of PD-1/PD-L1 inhibitors: Regulatory approval and under development [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(7): 70.
- [16] Dammeijer F, van Gulijk M, Mulder EE, et al. The PD-1/PD-L1-checkpoint restrains T cell immunity in tumor-draining lymph nodes [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(5): 685-700. e8.
- [17] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842.
- [18] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): A nonrandomized, open-label, phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003-1011.
- [19] Zhou C, Wang Y, Zhao J, et al. Efficacy and biomarker analysis of camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced nonsquamous NSCLC previously treated with chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1296-1304.
- [20] Mei Q, Zhang W, Liu Y, et al. Camrelizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin in relapsed/refractory primary mediastinal B-cell lymphoma: A single-arm, open-label, phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): 4521-4530.

(收稿日期: 2021-07-10)