

新免疫治疗时代下复发难治性霍奇金淋巴瘤治疗新策略

虞文嫣 糜坚青

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科 200025

通信作者:糜坚青, Email: jianqingmi@shsmu.edu.cn

基金项目:上海市科委优秀学术带头人(16XD1402000)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.019

Novel treatment strategies for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma in immunotherapy era

Yu Wenyan, Mi Jianqing

State Key Laboratory for Medical Genomics and Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, Collaborative Innovation Center of Systems Biomedicine, Pôle Sino-Français des Sciences du Vivant et Genomique, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Mi Jianqing, Email: jianqingmi@shsmu.edu.cn

随着临床治疗策略的不断完善,霍奇金淋巴瘤(HL)患者的长期生存率已超过 80%^[1],但仍有 15%~20% I~II 期患者和 35%~40% III~IV 期患者以及部分具有高危因素的患者在一线治疗后失败或复发。目前针对这部分复发难治 HL(relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, RR-HL)患者,国际公认的标准治疗方案依旧是大剂量化疗序贯自体造血干细胞移植(HDCT/ASCT),但有效率仅为 40%~50%^[2],尤其是针对具有高危因素的预后不良 RR-HL 患者,如何进一步提高治疗有效率依旧是一个巨大挑战。近年来免疫疗法在抗肿瘤治疗中发展迅速,涌现出多种新型分子靶向药物,如 CD30 单抗(brentuximab vedotin, BV)、PD-1 抑制剂(nivolumab, pembrolizumab, Pembro)等,陆续被证实在 RR-HL 患者中具有良好的疗效及安全性。新型免疫疗法在为患者提供新的治疗方向的同时,使得针对复发难治患者的治疗策略潜移默化地发生了转变。本文将回顾近年来国际上 RR-HL 治疗现状及进展,包括预后风险分层治疗策略、ASCT 治疗前不同挽救方案选择、移植后复发患者治疗方案、老年患者治疗选择等多个方面,提出在新免疫治疗时代下针对复发难治 HL 治疗的新策略。

一、HDCT/ASCT 前挽救方案的选择

1. 以化疗为基础的挽救治疗:如今国际上最被广泛应用的移植前挽救治疗是以传统化疗为主的二线方案。以铂类为基础的二线联合化疗方案最具代表性,这其中又以 ICE 方案(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)在临床一线应用最多,客观缓解率(ORR)为 88%~100%,完全缓解(CR)率为 26%~67%^[3-4],该方案也是目前美国研究组的标准挽救方案。DHAP 方案(地塞米松、大剂量阿糖胞苷、顺铂)是另一常用的以铂类为主的联合化疗,尤其是在德国霍奇金淋巴瘤研究小组(GHSG)和其他欧洲协作组中被广泛认可及使用,在

RR-HL 患者中的 ORR 可达 89%,CR 率 21%^[5]。除此之外,以吉西他滨为主的联合化疗方案也常常被作为二三线再诱导治疗的另一大类选择。尤其是部分对以铂类为主的联合化疗耐药或不能耐受治疗的患者,患者可以从中获得获益。常见方案包括 IGEV、GDP、GemOx 等,在 RR-HL 患者中 ORR 为 70%~81%,CR 率为 17%~54%^[6-8]。另一方面,苯达莫司汀(Bendamustine, B)作为双功能烷化剂,在 RR-HL 中也显示出一定的疗效。最近的一项多中心 II 期临床试验的终期数据报告表明,将苯达莫司汀联合吉西他滨和长春瑞滨(BeGEV)再诱导治疗 59 例 RR-HL 患者,ORR 达 83%,其中有高达 73% 患者获得 CR^[9]。

2. 以新药为基础的挽救治疗:随着新药的不断涌现,越来越多研究组开展多个临床试验,致力于提高新药的地位,使其能更早地应用于 HL 治疗。先期进行的两项代表性试验均尝试将 BV 单药作为 RR-HL 患者移植前挽救治疗,并与 PET/CT 结合指导后续临床治疗。Chen 等^[10-11]报告了多中心 II 期临床试验结果,4 个周期 BV 单药治疗后,ORR 为 68%,但是移植前 CR 率仅为 35%,之后针对 PET(+) 患者序贯传统挽救化疗方案(ICE/DICE/IGEV/GND)后,有 86% 的患者最终可以接受 ASCT,2 年无进展生存(PFS)率和总生存(OS)率分别达 72% 和 94%。美国研究组也报道了相似的研究结果,BV 单药再诱导治疗 2 个疗程后,CR 率仅为 27%,而 PET 阳性患者序贯 2 个疗程 augICE 方案化疗后,最终 76% 的患者在移植前达到了 CR 状态^[12]。由此可见,虽然 BV 单药再诱导 RR-HL 患者 CR 率偏低,但是在 PET/CT 评估指导下针对部分患者序贯联合化疗方案,可以使大部分患者于 ASCT 前达到缓解,从而获得更高的移植后疾病稳定及生存概率。

在此基础上,研究者为进一步提高挽救治疗的有效率,

尝试将BV和传统二线化疗结合。方案包括BV-ICE、BV-ESHAP、BV联合Bendamustine(BV-B)等,移植前ORR均在90%以上,CR率高达70%~90%^[13-14]。最近的一项I/II期临床试验发表了终期研究成果,针对53例患者评估BV-B共同挽救治疗的疗效。2个周期联合治疗后ORR为92.5%,CR率73.9%,最终40例患者接受ASCT,中位随访20.9个月,2年PFS率为69.8%^[15]。该数据明显优于先前BV单药或传统化疗疗效,也进一步证实BV联合传统化疗方案在RR-HL患者中的可行性。

随着PD-1抑制剂nivolumab在ASCT或BV治疗后失败或复发的RR-HL患者中显示出较高疗效和可接受的安全性,研究者尝试将nivolumab和BV两种新药组合使用,用于更早期的ASCT前挽救治疗并观察其协同作用。最新一项来自美国工作组的I/II期临床试验的中期研究成果显示,两药联合的ORR为82%,CR率达61%,虽然98%患者出现不良反应,但绝大多数为1~2级。研究者认为BV联合nivolumab是一种耐受性良好且又高效的挽救治疗方案,可以作为传统二线化疗之外的另一个优选^[16]。

虽然许多I/II期前瞻性临床试验结果显示新药序贯传统二线化疗或与化疗相结合,抑或是新药-新药两两结合等诸多方案在RR-HL移植前挽救治疗中取得令人惊喜的疗效与安全性,但是目前尚缺乏大型前瞻性临床试验与传统方案进行随机对照,因此仍需临床医生根据患者个体特点、药物耐受度等多方面综合考量。

二、复发难治患者风险分层治疗策略

RR-HL的预后因子及危险分层始终是争议的焦点。不同研究组发现的具有独立预后意义的因素不全相同,但是其中最被广泛认可,同时也是最强有力的不良因素包括原发难治性HL、早期复发(<12个月)和复发时疾病分期为进展期^[17]。其他曾被提及的影响因素有PS评分、B症状、贫血、结外受累、原放疗照射野复发或巨大包块等^[17-19]。由于预后因素的不统一,目前国际上尚缺乏标准的RR-HL风险分层标准。随着对RR-HL治疗方案的不断改进,风险分层治疗策略也愈发得到重视,旨在一方面对于预后较好的患者在保证其疗效的同时,可采用毒性较低的方案以防范过度治疗,另一方面对于预后较差的高危患者,可采用强化治疗的方案。

近年来,多个临床试验评估了二次ASCT在复发难治尤其是高危HL患者群中的疗效价值。其中样本量最大且最具代表性的是法国LYSA/SFGM工作组开展的H96前瞻性多中心临床试验^[20],共纳入245例RR-HL患者,其中高危组患者接受两次ASCT。最新的终期报告表明,中位随访10.3个月,高危组无治疗失败率和OS率分别为41%和47%,明显优于先前单次移植数据。研究者认为针对预后较差的这部分患者行2次移植可以有效削弱不同风险亚组间的预后差异。

随着影像学技术发展,多个临床试验结果证实ASCT前PET/CT状态是影响预后的独立危险因素,其价值甚至超过

了传统预后因子。鉴于此,有研究者尝试将中期PET/CT结果和传统预后因子结合起来,共同指导风险分层治疗。Devillier等^[21]回顾了111例随机接受单次或两次ASCT治疗的复发难治HL患者。结果显示,无论是在低中危组还是高危组,移植前PET阳性患者的5年PFS和OS率均显著低于PET阴性患者。此外,在所有患者中,与单次ASCT治疗相比,二次ASCT可使患者的5年PFS率显著提高(48%对74%, $P=0.002$),尤其在PET阳性组,二次ASCT更是将患者5年PFS率从0提高至43%。

反观低危患者群,有研究者提出对于其中不含有任何预后不良因素(即局限性、无晚期复发、无大包块、非原放疗部位复发、全身状况良好等)的极少部分复发患者可以适当降低治疗强度。采用传统剂量联合化疗的非ASCT方案同样可以让大部分患者达到二次缓解并长期生存^[22]。目前与之相关的研究数据还是非常有限,在Bonfante等^[23]研究报告中,对缓解时间超过1年的低危复发患者用MOPP-ABVD标准剂量再次诱导治疗,86%达再次缓解,8年PFS和OS率分别为53%和62%。此外多个小型单中心研究结果,也共同指出首次治疗后缓解持续时间是决定低危患者后续治疗方案的强有力的决定因素,一些研究者将联合化疗的非ASCT方案仅用于治疗3年甚至是5年后复发的患者^[22-24]。

风险分层治疗策略仍处于临床试验阶段,虽然二次移植可明显提高部分预后差的复发难治患者疗效,但同时伴随了移植相关并发症和经济负担的增加,因此综合上述研究结果及中国实际临床现状,我们中心提出,可针对部分挽救化疗无效(即PET阳性)的高危患者,在接受再次挽救化疗有效后可尝试行2次移植。另外,针对不含任何高危因素的低危患者,在遵循患者个人意愿情况下,可尝试化疗联合的非ASCT方案。

三、ASCT后复发患者治疗选择

过去,ASCT后复发的HL患者通常预后较差,中位生存时间仅为10.5~27.6个月^[25]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)似乎是唯一的治疗途径,但是同时也伴随着严重的治疗不良反应及较高复发率,2~3年的PFS和OS率仅在20%~30%^[26]。近年来随着许多新型靶向药物的开发,ASCT后复发患者的临床预后有望得到改善。

1. BV和PD-1抑制剂:早在2011年,美国FDA已批准BV用于ASCT后复发或接受二线上化疗后疾病进展的RR-HL患者。近期,Chen等^[27]发表了最新的长期随访结果,BV治疗后达CR的34例患者5年OS和PFS率分别为64%和52%,其中6例患者后续接受allo-HSCT,5年OS和PFS率更是高达83%和67%,明显优于先前数据。PD-1抑制剂nivolumab、pembrolizumab目前已获得了对于ASCT和BV治疗失败的RR-HL患者治疗的批准。综合国际上多个I~II期临床试验数据,PD-1抑制剂在RR-HL中ORR为65%~87%^[28]。在CheckMate205 II期临床试验的长期随访结果中,中位随访18个月,nivolumab治疗的中位缓解持续

时间16.6个月,中位PFS时间为14.7个月^[29]。在2018年ASH会议上报道了Keynote-087临床试验关于Pembrolizumab的最新延期随访结果,中位随访27.6个月,ORR 66.7%,CR率27.6%,中位PFS时间为13.7个月。令人欣喜的是,本次会议上首次报告了由我国本土研发的PD-1单抗Tislelizumab治疗RR-cHL的Ⅱ期临床试验研究结果。初步结果显示,中位随访7.9个月,ORR为85.7%,CR率高达61.4%,优于先前国际上同类产品数据,同时患者耐受性良好,不良反应可控。

随着BV或PD-1抑制剂单药在移植后RR-HL患者表现出令人满意的近远期疗效,研究者开始进一步探索联合用药的可能性。意大利的一项回顾性研究针对32例ASCT失败患者,对比标准剂量苯达莫司汀(A组)、BV单药(B组)及大剂量苯达莫司汀联合BV(C组)三种方案疗效,其中C组ORR达100%,显著优于A、B两组(分别为40%和63.6%),且C组所有患者之后均成功接受第二次ASCT并持续保持CR(平均随访33.4个月)^[30]。ECOG-ACRIN癌症研究组曾报道12例既往至少接受过包括移植或BV在内的三线以上治疗的RR-HL患者,在接受BV和nivolumab两药联合治疗后ORR为100%,CR率为62.5%^[31]。研究结果提示与任何一种单药治疗相比,免疫检查点抑制剂联合BV疗效可能更好。

2. 嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)免疫疗法:CAR-T技术在RR-HL中的应用刚刚起步,许多临床试验尚在进行中。Wang等^[32]开展的Ⅰ期临床试验针对18例CD30阳性RR-HL患者输注CD30 CAR-T阳性细胞,结果7例患者达部分缓解,6例患者疾病稳定,5例患者疾病进展,ORR 39%,中位PFS时间为6个月。紧随其后,同年美国研究者报道了9例表达CD30的复发难治淋巴瘤患者(7例HL,2例ALCL)接受CD30 CAR-T细胞输注的结果,在7例RR-HL患者中,2例患者分别在接受1~2次细胞回输后达CR,且疗效持续2年以上,3例患者表现出短暂的疾病稳定,还有2例患者疾病进展。另有1例ALCL患者在接受4次细胞回输后达到CR状态并维持9个月^[33]。上述研究结果虽然样本量很小,但提示CAR-T细胞治疗在HL患者的可行性、安全性及有效性。

随着对HL发病机制的认识理解不断深入,近年来不少作用于信号传导通路或肿瘤微环境的新型靶向药物得以开发并投入Ⅰ~Ⅱ期临床试验。包括来那度胺、组蛋白去乙酰化酶抑制剂panobinostat、mTOR抑制剂everolimus、BTK抑制剂ibrutinib等^[34-37],在RR-HL患者中的ORR可达17%~47%,虽然单药疗效不及BV或PD-1抑制剂显著,但研究者认为通过未来对新型药物临床疗效、使用时机、不良反应等进一步探究,新的药物组合方案或许能给临床提供更好的治疗策略,尤其是为单用BV或PD-1抑制剂疗效不佳的患者提供一种新的选择,上述方法也能成为通往allo-HSCT的桥梁。

四、老年RR-HL治疗选择

老年患者出于本身HL生物学特点(如病理类型、EBV

感染等)、体能状态、容易产生并发症、对化疗耐受能力差等多重原因,预后往往较差,治疗失败率及复发率明显升高。目前尚未形成老年RR-HL患者的最佳治疗方案,与之相关的临床试验数据也非常有限。

GHSG工作组曾对105例老年RR-HL患者进行回顾性研究,患者分别接受强化挽救方案(HDCT±ASCT)、传统化疗±放疗、姑息支持性治疗三种方案。根据有无预后不良因子将患者分成低危和高危组,结果发现低危组中接受传统化疗±放疗患者的OS率明显高于接受另两种挽救方案患者,中位生存期高达61个月。然而在高危组中,三种挽救方案的OS率普遍偏低且差异无统计学意义^[38]。研究者认为传统放疗可以作为低危老年患者的一种选择也能达到长期生存获益,而针对高危老年患者,强化挽救治疗方案的疗效尚不足以超过其自身所带来的巨大毒性,从而无法改善总体预后。然而,来自加拿大的一项小型回顾性研究报道提出了新的观点^[39]。该研究中将15例行HDCT/ASCT的老年RR-HL患者与同样行ASCT的年轻患者进行疗效对比,结果发现中位随访2.5年,OS率分别为88%和84%,PFS率分别为73%和56%,无论是OS还是PFS均无显著差异,且老年组并未出现移植相关死亡事件。基于以上数据,研究者提出针对部分身体状况良好、可耐受高强度化疗的老年患者同样可行HDCT/ASCT,疗效与年轻患者无异。而对于那些无法接受移植的老年患者,治疗目标则由原先的治愈转为疾病控制及提高患者生活质量,治疗方案则倾向于单药化疗或局部放疗,从而降低治疗的毒性。另外随着新药的开发,也使得药物选择更加多样性。最近发表的一项回顾性研究结果显示,BV单抗在老年RR-HL患者中的ORR可达56%,该结果证实了BV单药治疗老年RR-HL患者的临床有效性,但同时与年轻患者相比,治疗不良反应也显得更大^[40]。总之,对老年患者的挽救治疗方案需要综合权衡其治疗强度、患者的耐受度及疾病预后分层等多个因素,尚需进一步开展更多的针对老年患者群的临床试验以提供强有力的证据指导临床实践。

五、总结与展望

我们正处于一个新药新技术迅猛发展的时代,虽然传统挽救性化疗桥接ASCT依然是目前国际上复发难治患者的治疗金标准,但随着以新药为主的治疗方案在各种Ⅰ/Ⅱ期临床试验中取得了令人惊喜的疗效与安全性,后续通过更多大型Ⅲ期前瞻性临床试验并与传统方案进行随机对照,寻找超越传统治疗的最佳组合方案必将成为研究的重要目标。另一方面,随着对风险分层治疗策略的愈受重视,我们期待未来能发现更多生物学预后标志物和传统预后因子及影像学评估共同参与对RR-HL的预后评价,同时在综合治疗强度、患者个体差异、治疗耐受度等多个因素的基础上,更全面的开展个体化精准治疗的策略。

参考文献

[1] Evens AM, Hutchings M, Diehl V. Treatment of Hodgkin

- lymphoma: the past, present, and future [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(9): 543-556. DOI: 10.1038/ncponc1186.
- [2] Hertzberg M. Relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: what is the best salvage therapy and do we need RIC- alloSCT? [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014, 28 (1):123- 147. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.09.001.
- [3] Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model [J]. *Blood*, 2001, 97(3):616-623.
- [4] Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease [J]. *Ann Oncol*, 2003,14 Suppl 1:i11-16.
- [5] Sasse S, Alram M, Müller H, et al. Prognostic relevance of DHAP dose-density in relapsed Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin- Study Group [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57 (5): 1067- 1073. DOI: 10.3109/10428194.2015.1083561.
- [6] Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma [J]. *Haematologica*, 2007, 92(1): 35-41.
- [7] Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(12): 1762-1767.
- [8] Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, et al. Gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7:2093-2100. DOI: 10.2147/OTT.S70264.
- [9] Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3293-3299. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4466.
- [10] Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(12):2136-2140. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.018.
- [11] Herrera A, Palmer J, Martin P, et al. Post transplant outcomes in a multicenter phase II study of brentuximab vedotin as first line salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma prior to autologous stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2016, 101: 47-48.
- [12] Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET- adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (3): 284-292. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15) 70013-6.
- [13] Garcia-Sanz R, Sureda A, Gonzalez AP, et al. Brentuximab vedotin plus ESHAP (BRESHAP) is a highly effective combination for inducing remission in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma patients prior to autologous stem cell transplant: a trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*, 2016, 128: 1109.
- [14] Cassaday RD, Fromm J, Cowan AJ, et al. Safety and activity of brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for relapsed/refractory (Rel/Ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): initial results of a phase I/II trial [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*, 2016, 128: 1834.
- [15] LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 132 (1):40-48. DOI: 10.1182/blood-2017-11-815183.
- [16] Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131 (11):1183- 1194. DOI: 10.1182/blood- 2017- 10- 811224.
- [17] Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 117(16):4208-4217. DOI: 10.1182/blood-2010-09-288373.
- [18] Colpo A, Hochberg E, Chen YB. Current status of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *Oncologist*, 2012, 17 (1):80-90. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0177.
- [19] Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres [J]. *Br J Haematol*, 2011,153 (3):358-363. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08616.x.
- [20] Sibon D, Morschhauser F, Resche- Rigon M et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10- year follow- up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group [J]. *Haematologica*, 2016, 101(4):474-481. DOI: 10.3324/haematol.2015.136408.
- [21] Devillier R, Coso D, Castagna L, et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy [J]. *Haematologica*, 2012, 97 (7):1073- 1079. DOI: 10.3324/haematol.2011.056051.
- [22] Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial

- work-up, management, and follow-up[J]. *Haematologica*. 2009, 94(4):550-565. DOI: 10.3324/haematol.2008.002451.
- [23] Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (2):528- 534. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.528.
- [24] Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2011, 117(16):4208-4217.
- [25] Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(11):2531-2533. DOI: 10.3109/10428194.2013.798868.
- [26] Sureda A, Pereira MI, Dreger P. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24 (6):727-732. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328359557e.
- [27] Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 128 (12): 1562-1566. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699850.
- [28] Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma [J]. *J Intern Med*, 2017, 281 (3):247- 260. DOI: 10.1111/joim.12582.
- [29] Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (14):1428- 1439. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
- [30] Cerchione C, Perna MD, Pugliese N et al. High-dose bendamustine plus brentuximab combination is effective and has a favourable toxicity profile in the treatment of refractory and relapsed Hodgkin lymphoma [C]. The 59th American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, 2017.
- [31] Diefenbach CS, Hong F, David KA, et al. A phase I study with an expansion cohort of the combination of ipilimumab and nivolumab and brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG- ACRIN Cancer Research Group (E4412 Arms D and E) [J]. *Blood*, 2016, 128: 1106.
- [32] Wang CM, Wu ZQ, 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):1156-1166. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1365.
- [33] Ramos CA, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9):3462-3471. DOI: 10.1172/JCI94306.
- [34] Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118 (19):5119- 5125. DOI: 10.1182/blood-2011-07-362475.
- [35] Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (18):2197- 2203. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.1350.
- [36] Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2010,85 (5):320- 324. DOI: 10.1002/ajh.21664.
- [37] Ramchandren R, Phillips TJ, Devata S et al. A phase II multicenter single arm study of ibrutinib in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [C]. The 59th American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, 2017.
- [38] Böll B, Goergen H, Arndt N, et al. Relapsed Hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (35):4431-4437. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8246.
- [39] Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46 (10):1339- 1344. DOI: 10.1038/bmt.2010.294.
- [40] Gopal AK, Bartlett NL, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas: a retrospective evaluation of safety and efficacy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(10):2328-2334.

(收稿日期:2018-09-26)

(本文编辑:王叶青)