

DOI: 10.12037/YXQY.2024.09-04

霍奇金淋巴瘤自体造血干细胞移植研究进展

赵翀, 马立元 (上海交通大学医学院附属第九人民医院 血液内科, 上海 200001)

【摘要】 对于诱导治疗失败或者复发的年轻霍奇金淋巴瘤患者, 自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) 是标准的挽救策略, 在近 50% 的病例中有效。移植时的缓解程度与预后最为相关, 完全缓解的患者可以获得更好的疗效。因此, 移植前应用的一线挽救性治疗方案除了需要考虑产生高质量的疗效之外, 还要兼顾不产生过度骨髓毒性和不影响外周血干细胞动员这两个要素。从这个意义上说, 在常规治疗方案中加入对霍奇金淋巴瘤有效的新药 (如维布妥昔单抗和抗程序性死亡受体 1 抗体) 可能有助于提高完全缓解率。优化预处理方案和自体移植后巩固治疗是改善移植结局的两种重要手段, 特别是对于表现出早期复发或进展的高危特征的患者。本文就霍奇金淋巴瘤患者 auto-HSCT 疗效相关因素进行综述, 旨在为改善 auto-HSCT 失败高风险患者预后提供新思路。

【关键词】 霍奇金淋巴瘤; 自体造血干细胞移植; 维布妥昔单抗; 抗程序性死亡受体 1 抗体

Research progress in autologous hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma

Zhao Chong, Ma Liyuan (Department of Hematology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China)

Corresponding author: Ma Liyuan, E-mail: docmly@126.com

【Abstract】 Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is the standard salvage strategy for young patients with Hodgkin lymphoma (HL) who have failed induction therapy or relapse after remission and is effective in nearly 50% of cases. The quality of response at the time of transplantation is most relevant to prognosis, and patients in complete remission have better outcomes. Therefore, the first-line salvage regimen to be applied prior to transplantation needs to be balanced with the need to produce high-quality efficacy without excessive myelotoxicity and without compromising peripheral blood stem cell mobilization. In this sense, the addition of newer agents that are effective in HL, such as brentuximab vedotin and anti-programmed death 1 antibodies, to conventional treatment regimens may help improve the rate of complete response. Optimizing conditioning regimen and application of a post-autologous consolidate therapy are two important ways to improve the transplant outcome especially for those who show high risk of the characteristics of early recurrence or progression. In this article, the factors related to the efficacy of auto-HSCT in HL patients are reviewed, aiming to improve the prognosis of patients who have a high risk of post-auto-HSCT failure.

【Keywords】 Hodgkin lymphoma; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Brentuximab vedotin; Anti-PD-1 antibody

Fund Programs: the Fundamental Research Funds for the Central Universities (YG2023QNA18); Fundamental Research Program Funding of Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong university School of Medicine (JYZZ172)

霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 是一种好发于年轻人的肿瘤, 治愈率高, 10 年总生存率超过 80%, 但仍有 20%~30% 患者在一线治疗后出现疾病复发, 亦有 10% 左右的患者对初始治疗耐药。虽然新药层出不穷, 且取得了非常显著的疗效, 但二线解救方案达到完全缓解 (complete remission, CR) 后序贯自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell trans-

plantation, auto-HSCT) 目前仍被认为是复发/难治 (relapsed and refractory, R/R) 的年轻 HL 患者的标准治疗。

研究表明, 基因突变、表观遗传学改变和免疫异常等多项因素参与 HL 的耐药和复发, 与不良预后相关。CheckMate205 试验的一项生物标志物子研究发现, 疾病进展的患者 9p24.1 基因改变水平更低、程序性死亡受体配体 1 (programmed death-lig-

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金 (YG2023QNA18); 上海交通大学医学院附属第九人民医院基础研究助推计划 (JYZZ172)

通信作者: 马立元 E-mail: docmly@126.com

and 1, PD-L1) 表达更低, 与较短的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 相关^[1]。Spina 等^[2]发现在难治性经典型 HL (classical HL, cHL) 中存在更多的 TET2 突变, 包括新获得的突变, 表明异常 DNA 甲基化编程可能是难治性 cHL 的耐药机制之一, 具有潜在的治疗意义。利用免疫组化检测基线 cHL 肿瘤样本, 发现程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 和 PD-L1 的共表达与接受多柔比星+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪化疗的初诊 cHL 患者的较差总生存 (overall survival, OS) 和 PFS 相关^[3]。Lamaison 等^[4]发现包含 *TNFSF11*、*IL15*、*CXCR3*、*CD79A* 等在内的 19 个免疫基因, 可以在诊断时预测是否复发。此外, R/R cHL 患者免疫治疗前淋巴结样本中 CD163 低表达 (<9%) 的患者 PFS 较差^[5]。

尽管采用强化治疗, 仍有 50% 左右患者会发生 auto-HSCT 后进展, 多发生在移植后 2~3 年内, 且大多与提示高危疾病的临床参数有关, 如初始诱导失败、初始应答时间小于 3 个月、诱导后 12 个月以内复发、存在结外病变、B 症状或复发时侵袭性强、挽救治疗耐药和移植时有残留疾病者。历史数据表明, auto-HSCT 失败的患者预后非常差^[6], 至少 80% 的高危复发患者在 5 年内死亡; 并且, 移植后缓解持续时间越短, 存活的可能性越低。为了进一步提高移植效果, 改善患者预后, 可采取以下措施: ①提高移植前缓解深度; ②加强预处理; ③进行串联移植形成强化效应; ④进行移植后巩固治疗。

1 复发/难治霍奇金淋巴瘤患者自体造血干细胞移植前解救方案

传统二线解救方案多为以铂类或吉西他滨、苯达莫司汀为基础的化疗方案, 客观缓解率为 70%~100%, CR 率为 17%~75%^[7]。目前尚无研究对比不同挽救方案的有效性。化疗方案的选择应根据初始治疗方案、增加累积非血液学毒性的风险以及获取干细胞的可能性进行调整。为了提高移植前缓解深度, 现在已有多项研究将新药加入挽救方案: 如抗 CD30 抗体-偶联药物维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV)、抗 PD-1 抗体纳武利尤单抗和帕博利珠单抗。在接受 auto-

HSCT 巩固治疗的患者中, BV 联合铂类为基础的化疗^[8]、苯达莫司汀^[9]、纳武利尤单抗^[10]作为二线方案, 可达到 67%~83% 的 CR 率, 3 年 PFS 率可达 67%~91%。帕博利珠单抗或纳武利尤单抗联合铂类或吉西他滨为基础的化疗可取得 87%~95% 的 CR 率, 2 年 PFS 率可达 88%~100%^[11-12]。研究表明抗 PD-1 单抗可提高 cHL 患者对化疗药物的敏感性^[13]。一项多中心回顾性研究发现 auto-HSCT 前接受抗 PD-1 单抗为基础方案的 R/R cHL 患者, 18 个月的 PFS 率为 81%^[14]。Advani 等^[15]将该中心 2011—2020 年接受 auto-HSCT 前 BV 或抗 PD-1 单抗治疗的 R/R cHL 患者与 2001—2010 年间 auto-HSCT 前采用铂类为基础化疗的患者进行对比, 前者的 4 年 PFS 率远远优于后者 (91% 比 66%)。这些证据都支持将 BV 或抗 PD-1 抗体为基础的治疗作为 auto-HSCT 前的二线治疗, 尤其是对于原发难治 (诱导治疗未能达到 CR) 的患者。

2 造血干细胞动员和采集

挽救性化疗后外周血干细胞动员的疗效较好, 时机取决于患者和治疗因素。考虑到外周血干细胞动员失败的潜在风险, 一般 2~3 个挽救化疗疗程后进行正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 评估, 评估为 CR 的患者进行动员采集干细胞; 二线挽救化疗 2~3 个疗程未达 CR 的患者, 给予 2~3 个疗程的三线治疗, 通常包含无交叉耐药的药物 (如吉西他滨、长春瑞滨、脂质体多柔比星或苯达莫司汀)。在这种情况下, BV 单药或联合化疗可有助于达到 CR。

动员方案一般采用挽救性化疗方案联合粒细胞集落刺激因子, 失败的患者可采取稳态动员。一项采用不同挽救化疗方案加粒细胞集落刺激因子进行 R/R 淋巴瘤患者外周血干细胞动员的回顾性研究显示, 87.2% 的患者一次动员成功 ($>2 \times 10^6$ CD34⁺ 细胞/kg 体重), 58.8% 的患者一次动员获得 $>5 \times 10^6$ CD34⁺ 细胞/kg 体重, 既往化疗线数与动员失败之间无统计学差异, 既往放疗史可能影响动员结果^[16]。

3 移植前预处理

预处理是强化治疗的关键, 因为它对残留淋

巴瘤细胞发挥高度毒性作用。预处理对骨髓的毒性作用会通过外周血造血干细胞的输注在几周内得以恢复。BEAM(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑)是HL患者最广泛使用的预处理方案,其次是CBV(环磷酰胺、卡莫司汀、依托泊苷)、BuCy(白消安、环磷酰胺)和以全身照射(total body irradiation, TBI)为基础的方案。最近一项回顾性研究纳入1 012例HL患者,分析不同预处理方案的效果,结果显示,BEAM方案较其他方案显示出更好的OS和PFS^[17]。其他多项研究也得出相同的结论^[18]。另一项研究利用GemBuMel(吉西他滨、白消安、美法仑)方案中几种药物对DNA损伤修复的抑制来发挥协同作用^[19-20],验证了该方案在难治及中度风险HL患者中的效果,其较BEAM方案显示出更好的预后(2年PFS率分别为65%比51%,2年OS率分别为89%比73%)^[21]。

4 串联移植

在淋巴瘤研究协会-H96试验中,对高危HL患者(高危指原发耐药或存在以下至少2个风险因素:12个月以内复发,复发时Ⅲ~Ⅳ期,既往放疗部位复发)采用串联auto-HSCT治疗,而中危患者(指复发时只有一个风险因素)则接受单次auto-HSCT。中位随访10.3年,中危组10年无二次复发生存率和OS率分别为64%和70%,高危组分别为41%和47%^[22],提示串联auto-HSCT可能有利于克服不良预后因素,因此根据风险调整移植策略是合理的。串联移植也没有增加第二肿瘤或治疗相关心血管事件的风险。

同样,西南肿瘤组的S0410试验纳入了疾病复发的高危HL患者,并根据串联auto-HSCT方案对其进行治疗。在92例符合条件的患者中,89例开始了治疗,但82例接受了两次auto-HSCT。第一次auto-HSCT组用美法仑进行预处理,第二次auto-HSCT用TBI或卡莫司汀进行预处理,两次移植均联合环磷酰胺和依托泊苷。中位随访6.2年,2年和5年PFS率分别为63%和55%,2年和5年OS率分别为91%和84%^[23]。

两个研究中,串联auto-HSCT方案似乎均有利于高危患者,但美中不足的是,这些试验缺乏一个可靠的证据——基于PET-CT的治疗评估

(因为在试验设计时它不是疾病评估的一部分),这可能会影响二次移植的必要性。

5 自体造血干细胞移植后的巩固治疗

尽管复发/难治患者会在挽救治疗后接受auto-HSCT,但一半的移植患者仍会复发^[24],预后极差。因此,移植后巩固治疗尤为重要,目的在于在auto-HSCT后立即给予有效的抗淋巴瘤药物,尤其是对于移植前有不良预后因素且有复发或进展风险的患者。这一过程中最具挑战性的问题是患者可能因为没有达到完全的血液学恢复或由于累积毒性作用而不能耐受药物。

5.1 移植后使用维布妥昔单抗

一项研究表明,对于具有移植后复发或进展的一种或多种危险因素的HL患者,auto-HSCT后早期使用BV巩固可改善其PFS,这些危险因素包括原发性难治性疾病、初始缓解持续时间≤12个月的复发疾病或移植前挽救治疗时有结外疾病表现。BV由于其低频发生的血液学毒性被认为是auto-HSCT后立即进行巩固治疗的合适药物。一项纳入329例患者的双盲随机临床试验表明,每3周给予患者1次BV(1.8 mg/kg)或安慰剂,最多16个疗程,患者至少达到了与auto-HSCT前挽救化疗时相比疾病稳定的状态。在疾病进展的情况下,可以显示治疗分组,如果患者接受安慰剂治疗,则有机会转换为BV。BV组的主要终点PFS率显著改善,2年PFS率为63%,而安慰剂组为51%($HR=0.57$, $P=0.0013$)。重要的是,当所有高风险因素均纳入分析时,这种差异仍然存在。因为安慰剂组85%的患者在研究外接受了BV,所以两组的OS没有差异,这意味着在auto-HSCT后初次进展而不是立即接受该药的患者中,BV仍带来与生存相关的获益。周围感觉神经病变是最常见的治疗不良事件,涉及BV组67%的患者和安慰剂组19%的患者^[25]。这些数据使BV被批准用于复发或进展风险高的HL患者的auto-HSCT后巩固治疗。

5.2 抗程序性死亡受体1单抗

除了BV以外,抗PD-1单抗也用于自体移植后的巩固和维持治疗。在一项针对R/R HL患者的Ⅱ期临床试验中,帕博利珠单抗200 mg/周,共

8个疗程用于自体移植后巩固治疗。入组患者不需要是高危人群,但90%的患者具有 ≥ 1 个高危特征。在18个月时,所有接受抗PD-1单抗维持治疗的患者都存活,82%仍保持CR状态。肺炎是最常见的免疫相关不良事件^[26]。另一项研究中,帕博利珠单抗在auto-HSCT后21d内开始使用,每3周给予200mg,最多8个疗程。共入组30例患者,其中28例可评估患者中位随访18个月,PFS率为82%,达到主要终点,18个月的OS率为100%;只有30%的患者经历至少1次Ⅲ级或更高级别的不良反应,40%的患者经历至少1次Ⅰ级或以上的免疫相关不良反应^[27]。基于CheckMate 205 II期研究的结果,纳武利尤单抗被批准用于auto-HSCT和BV后R/R cHL的成人单药治疗。中位随访18个月,总体应答率(overall response rate, ORR)为69%,在无BV治疗史、有auto-HSCT前BV治疗史、auto-HSCT后BV维持治疗的队列中,ORR为65%至73%^[28]。因此auto-HSCT后采用抗PD-1单抗维持治疗耐受性良好。然而,这都是基于少数患者的有限经验,抗PD-1单抗作为auto-HSCT后维持治疗仍需更多的临床试验数据来支持。

5.3 其他抗体药物偶联物

另一种抗体药物偶联物Camidanlumab tesirine正在研发中,它将用于治疗R/R HL。它是一种与强效吡咯苯二氮草二聚体毒素偶联的人源性抗CD25单克隆抗体。一项多中心、剂量递增的I期研究显示,R/R cHL的推荐剂量为30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和45 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ORR为71%,超过10%的患者出现Ⅲ级及以上的不良事件^[29]。

5.4 双特异性抗体

AFM13为一种靶向CD30和CD16a的双特异性抗体,招募自然杀伤细胞至CD30阳性的肿瘤细胞。一项招募26例多线治疗的R/R HL患者的单药研究显示初步有效性(ORR=11.5%,高剂量组高至23%),安全性良好^[30]。一项Ib期研究(KEY-NOTE-206)联合AFM13和帕博利珠单抗结果显示88%的ORR,优于帕博利珠单抗单药的ORR^[31]。

5.5 CAR-T细胞疗法

靶向CD30、CD123和EB病毒相关蛋白的CAR-T细胞疗法正在开发中,用于治疗cHL,并显示出有

希望的早期结果。国外和国内的研究小组研究了CD30 CAR-T细胞治疗已多线化疗的R/R HL, ORR分别为72%和39%^[32-33]。针对EBV抗原潜伏膜蛋白的CAR-T细胞疗法在R/R淋巴瘤患者中也显示出令人鼓舞的结果, ORR为62%, CR率为52%^[34]。

5.6 移植后放疗

HL对放疗高度敏感,即使是在多线化疗后,但目前缺乏大样本的前瞻性随机研究来评估auto-HSCT后巩固放疗的作用。目前普遍认为,在auto-HSCT或挽救治疗后局部残留的未接受过放疗的患者在出现进展性淋巴瘤征象之前可从放疗中获益。在临床中,对接受放疗作为auto-HSCT后挽救或巩固治疗的患者进行的回顾性分析显示出不同的疗效。

Rothe等^[35]发现放疗方案较无放疗方案2年PFS率显著改善(67%比42%, $P<0.01$),这也可以在巨块型病变(62%比39%, $P=0.02$)、有B症状(48%比28%, $P=0.05$)、原发性难治性疾病(47%比2%, $P=0.02$)和移植前PR患者(47%比32%, $P=0.02$)中看到。然而,这项研究都不能证明巩固性放疗对OS有显著改善。

Bartlett等^[36]对56例患者进行的一项单中心分析发现,在auto-HSCT失败并接受放疗作为挽救选择的患者中(34例患者仅接受挽救性放疗,22例患者接受挽救性放疗+化疗), ORR为84%(CR率=36%; PR率=48%),中位OS期为40.8个月,5年OS率为29%。2年全身性PFS率为16%,总疾病控制率为17%,而2年的局部PFS率为65%,因此,放疗或许可用于姑息不可治愈的HL。

6 异基因造血干细胞移植

auto-HSCT后复发或对auto-HSCT没有充分应答的患者可选择异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。与auto-HSCT一样,移植时的疾病状态、化疗敏感性,在复发率和生存方面起着最重要的作用。但allo-HSCT前清髓预处理会增加移植相关死亡,最新研究表明减低剂量或非清髓预处理的allo-HSCT对auto-HSCT后进展的患者产生持久缓解的作用^[37]。目前,allo-HSCT前使用的BV和抗PD-1单抗能够在auto-HSCT后诱导更深层的临床应答^[28,38-39],从而允许更大比例的患者在CR期或至

少在化疗敏感时接受移植。从这个意义上说,新药可能会带来更好的移植结局。也鉴于这些药物的疗效,allo-HSCT的时机逐渐推迟。因此,一些患者使用BV或抗PD-1单抗可在不需要任何allo-HSCT的情况下享受显著较长的无病期^[40-41]。

综上所述,auto-HSCT是诱导治疗进展或复发的年轻HL患者的首选挽救策略,可挽救约50%的病例。auto-HSCT时的疾病状态被认为是最相关的预后因素,CR期移植患者更有可能获得更好的预后。目前,auto-HSCT前挽救方案在持续改进,可能在无化疗方案中加入对HL有效的新药物,以提高CR率。对于移植前有不良预后因素且有复发或进展风险的患者,auto-HSCT后BV巩固治疗也可带来生存获益。对于auto-HSCT后疾病进展的患者,allo-HSCT仍具有治愈作用。然而,在新药时代,allo-HSCT的最佳时机尚未明确,部分患者可能仅通过auto-HSCT后挽救性BV即可治愈,而无需allo-HSCT。

参考文献

- [1] ROEMER MGM, REDD RA, CADER FZ, et al. Major histocompatibility complex class II and programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in classic hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (10): 942-950.
- [2] SPINA V, ROSSI D. Genotyping of classical Hodgkin lymphoma on the liquid biopsy [R]. *Blood*, 2017, 130 (Suppl_1): 307.
- [3] PAYDAS S, BAGIR E, SEYDAOGLU G, et al. Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (9): 1545-1552.
- [4] LAMAISSON C, FERRANT J, GRAVELLE P, et al. Histological subtypes drive distinct prognostic immune signatures in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (19): 4893.
- [5] ARTEM AG, KIRILL VL, NATALIA BM, et al. Tumor Microenvironment in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma before and after anti-PD-1 therapy [J]. *Blood*, 2020, 136 (supplement 1): 27.
- [6] 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.
- [7] TAKIAR R, KARIMI Y. Novel salvage therapy options for initial treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: so many options, how to choose [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (14): 3526.
- [8] KERSTEN MJ, DRIESSEN J, ZIJLSTRA JM, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study [J]. *Haematologica*, 2021, 106 (4): 1129-1137.
- [9] LACASCE AS, BOCIEK RG, SAWAS A, et al. Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189 (3): e86-e90.
- [10] ADVANI RH, MOSKOWITZ AJ, BARTLETT NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results [J]. *Blood*, 2021, 138 (6): 427-438.
- [11] MOSKOWITZ AJ, SHAH G, SCHODER H, et al. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (28): 3109-3117.
- [12] MEI MG, LEE HJ, PALMER JM, et al. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE [J]. *Blood*, 2022, 139 (25): 3605-3616.
- [13] CARREAU NA, PAIL O, ARMAND P, et al. Check-point blockade treatment may sensitize Hodgkin lymphoma to subsequent therapy [J]. *Oncologist*, 2020, 25 (10): 878-885.
- [14] MERRYMAN RW, REDD RA, NISHIHORI T, et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (6): 1648-1659.
- [15] SPINNER MA, SICA RA, TAMAREISIS JS, et al. Improved outcomes for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after autologous transplantation in the era of novel agents [J]. *Blood*, 2023, 141 (22): 2727-2737.
- [16] HALACOGLU A, SEREFHANOGLU S. Peripheral blood stem cells mobilization in patients with relapsed or refractory lymphomas: a single-center experience [J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 20 (3): 904-908.
- [17] CHEN YB, LANE AA, LOGAN B, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (6): 1046-1053.
- [18] WILLIAM BM, LOBERIZA FR, JR., WHALEN V, et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13 (4): 417-423.
- [19] NIETO Y, THALL P, VALDEZ B, et al. High-dose infusional gemcitabine combined with busulfan and melphalan with autologous stem-cell transplantation in patients with refractory lymphoid malignancies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (11): 1677-1686.
- [20] NIETO Y, POPAT U, ANDERLINI P, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome [J]. *Biol Blood*

- Marrow Transplant, 2013, 19 (3): 410-417.
- [21] NIETO Y, THALL PF, MA J, et al. Phase II trial of high-dose gemcitabine/busulfan/melphalan with autologous stem cell transplantation for primary refractory or poor-risk relapsed Hodgkin lymphoma [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24 (8): 1602-1609.
- [22] 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.
- [23] SMITH EP, LI H, FRIEDBERG JW, et al. Tandem autologous hematopoietic cell transplantation for patients with primary progressive or recurrent Hodgkin Lymphoma: a SWOG and blood and marrow transplant clinical trials network phase II trial (SWOG S0410/BMT CTN 0703) [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24 (4): 700-707.
- [24] 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.
- [25] MOSKOWITZ CH, NADEMANEE A, MASSZI T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2015, 385 (9980): 1853-1862.
- [26] MOSKOWITZ AJ, HERRERA AF, BEAVEN AW. Relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: keeping pace with novel agents and new options for salvage therapy [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019, 39: 477-486.
- [27] ARMAND P, CHEN YB, REDD RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation [J]. Blood, 2019, 134 (1): 22-29.
- [28] 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.
- [29] HAMADANI M, COLLINS GP, CAIMI PF, et al. Camidanlumab tesirine in patients with relapsed or refractory lymphoma: a phase 1, open-label, multicentre, dose-escalation, dose-expansion study [J]. Lancet Haematol, 2021, 8 (6): e433-e445.
- [30] ROTHE A, SASSE S, TOPP MS, et al. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2015, 125 (26): 4024-4031.
- [31] BARTLETT NL, HERRERA AF, DOMINGO-DOMECH E, et al. A phase 1b study of AFM13 in combination with pembrolizumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2020, 136 (21): 2401-2409.
- [32] RAMOS CA, GROVER NS, BEAVEN AW, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (32): 3794-3804.
- [33] 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.
- [34] BOLLARD CM, GOTTSCHALK S, TORRANO V, et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (8): 798-808.
- [35] WILKE C, CAO Q, DUSENBERY KE, et al. Role of consolidative radiation therapy after autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99 (1): 94-102.
- [36] GODA JS, MASSEY C, KURUVILLA J, et al. Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84 (3): e329-e335.
- [37] SUREDA A, ROBINSON S, CANALS C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (3): 455-462.
- [38] YOUNES A, GOPAL AK, SMITH SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (18): 2183-2189.
- [39] CHEN R, ZINZANI PL, FANALE MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (19): 2125-2132.
- [40] 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.
- [41] MARTINEZ C, GAYOSO J, CANALS C, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for Hodgkin lymphoma: a registry study of the lymphoma working party of the european society for blood and marrow transplantation [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (30): 3425-3432.

收稿日期: 2024-06-30

修回日期: 2024-08-11

本文编辑: 高超 潘麒羽