



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.02

文章编号: 2095-1264(2022)05-0560-09

艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤的治疗研究进展*

周 婧¹, 闵海燕², 周泽平^{1*}

(¹昆明医科大学第二附属医院, 云南昆明, 650101; ²云南省传染病专科医院, 云南昆明, 650000)

摘要: 非霍奇金淋巴瘤(NHL)是艾滋病相关恶性肿瘤疾病中最为常见的一种。联合抗逆转录病毒疗法(cART)可使HIV感染者获得免疫重建,提升对化疗的耐受能力,且多数患者可从中获益。艾滋病相关NHL具有高度异质性,临床表现多样,发病机制较为复杂,治疗困难。近年来,大量临床试验及前瞻性研究数据得以更新,分子学及肿瘤基因组学、免疫学等各类新技术研究不断深入,为艾滋病相关NHL的治疗提供了新思路。本文主要对其几个亚型在治疗策略及新药物研究中的进展作一综述。

关键词: 艾滋病相关淋巴瘤; 非霍奇金淋巴瘤; 自体造血干细胞移植

中图分类号: R733.4 **文献标识码:** A

Research progress in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma*

ZHOU Jing¹, MIN Haiyan², ZHOU Zeping^{1*}

(¹The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650101, Yunnan, China;

²Yunnan Provincial Infectious Diseases Hospital, Kunming, 650000, Yunnan, China)

Abstract: Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is one of the most common AIDS-related malignancies. The combined retrovirus therapy (cART) could improve immune reconstitution and chemotherapy tolerance in HIV-infected patients, and most patients can benefit from it. Due to its high heterogeneity, diverse clinical manifestations and complex pathogenesis, AIDS-related NHL is difficult to treat. In recent years, a large number of clinical trials and prospective studies have been updated, and new technologies such as molecular, tumor genomics and immunology have been further studied, all of which provide new ideas for the treatment of AIDS-related NHL. This article reviewed the progress of several subtypes of AIDS-related NHL in the research of therapeutic strategies and new drugs.

Keywords: AIDS-related lymphoma; Non-Hodgkin lymphoma; Autologous hematopoietic stem cell transplantation

前言

人体感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)后,可造成机体细胞免疫功能严重受损,并发恶性肿瘤或严重机会性感染,称为获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),简称艾滋病。AIDS患者常见继

发性肿瘤为淋巴瘤,又称 AIDS 相关淋巴瘤(AIDS-related lymphoma, ARL)。非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是 ARL 中最常见类型之一,其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)和伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)是 AIDS 相关 NHL 中发病率较高的两个常见亚型,而原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion

*基金项目:国家自然科学基金(81860031, 81260091);云南省科技厅-昆明联合专项(2018FE001-233, 2018FE001-049);云南省医学领军人才培养项目(L-2017005);昆医创新团队(CXTD201615);云南省内设研究机构项目(2016NS245)。

作者简介:周婧,女,硕士,研究方向:淋巴瘤的基础与临床研究。

*通信作者:周泽平,男,博士,博士生导师,研究方向:血液系统疾病。

lymphoma, PEL) 和浆母细胞淋巴瘤(plasmablastic lymphoma, PBL)则是其中两个罕见亚型。2018 年全球癌症统计报告显示,NHL 具有较高的死亡率,严重威胁公众健康^[1]。虽然高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)的推广使淋巴瘤患者从中获益,经过免疫重建的患者对化疗的耐受性增强,ARL 患者的总生存(overall survival, OS)率及完全缓解(complete response, CR)率明显得到改善,但是,ARL 仍是导致 HIV 感染者晚期死亡的主要原因^[2],且不同组织亚型患者的感染及死亡风险具有一定的差异性^[3]。较普通 NHL 人群,AIDS 相关 NHL 临床表现更多样,可有全身症状,具有高度侵袭性、较高的肿瘤负荷及结外病变等特点,发病机制复杂,难以治疗。近年来,大量临床试验数据的更新以及分子学、肿瘤基因组学、免疫学等各类新技术研究的不断深入,为 AIDS 相关 NHL 的治疗提供了新思路,现将其几个常见亚型在治疗策略及新药物方面的相关进展总结如下。

1 HAART

在 AIDS 人群中,恶性淋巴瘤的发生与免疫状态有关。目前,HAART 仍是最为有效的抗 HIV 治疗方法,可减少 HIV 的复制,恢复免疫重建。一项跨越 30 年的研究以引入联合抗逆转录病毒治疗(combined antiretroviral therapy, cART)为界,对比未行 cART 时期与 cART 时期的不同结局,结果显示,积极抗病毒治疗可明显改善 ARL 患者预后^[4]。早期及时的 HAART 可降低机会性感染及相关肿瘤的发病风险,促进 ARL 患者进一步化疗,并提升患者对自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHSCT)/异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)等的耐受性^[5]。化疗作为 ARL 治疗的主要方法,与 HAART 同时进行已被证实安全有效,但仍要警惕抗病毒药物与化疗药物之间的潜在相互作用,加强 HIV 感染者的护理,降低其他感染的风险。在一项 Meta 分析中,接受 HAART 的 HIV 患者在中断治疗后的短期随访中并未出现不良事件(adverse event, AE),该研究结果从某种程度上验证了 HAART 的安全性^[6]。

2 AIDS-DLBCL

AIDS-DLBCL 在所有 ARL 患者中约占 45%,与

MYC 基因易位有关,增殖指数(ki-67)常>80%。作为高度异质性疾病,AIDS-DLBCL 存在明显的个体差异,不同细胞起源、不同分子病理的患者接受同样的治疗方案,预后也不尽相同。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)淋巴瘤分类 2016 版根据细胞起源和基因表达谱将 DLBCL 分为生发中心 B 细胞样(germinal center B-cell-like, GCB)型、活化 B 细胞样(activated B-cell-like, ABC)型和第 3 型。常见的非生发中心 B 细胞样(non-germinal center B-cell-like, Non-GCB)型包括 ABC 型和第 3 型。在免疫组织化学分型中,DLBCL 大致可被分为 GCB 型和 Non-GCB 型。目前认为,GCB 型较 Non-GCB(包含 ABC 型)可获得更好的预后。鉴于分子亚型及基因表达模式的不同,临床对 AIDS-DLBCL 的靶向治疗提出了新的要求。

2.1 一线治疗 当前 ARL 的治疗多参照非 HIV 感染人群的方案,根据患者自身情况,实施以化疗为主,手术、放射治疗及 AHSCT 等为辅的个体化治疗策略。AIDS-DLBCL 的一线标准治疗方案为 CHOP 方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)。无论是回顾性经验总结还是前瞻性研究,均有报道该方案能使绝大多数患者受益。有学者在 CHOP 方案的基础上,对年轻或高危群体采用更高强度的 EPOCH 方案(依托泊苷、阿霉素、长春新碱、泼尼松、环磷酰胺)或基于 EPOCH 方案进行剂量调整的 DA-EPOCH 方案,患者也能够获得良好的结局:其中 EPOCH 方案在一项随机试验中的 3 年 OS 率为 77%,无事件生存(event-free survival, EFS)率为 69%^[7];而另一项前瞻性研究发现,DA-EPOCH 方案的 3 年 OS 率为 71%、无进展生存(progression-free survival, PFS)率为 79%^[8]。对比 DA-EPOCH 和 CHOP 方案后发现,两组方案的同期 OS 率差别不大(37% vs. 34.5%),说明两方案疗效并无显著差别^[9]。以上研究结果提示,DA-EPOCH 和 EPOCH 均可作为 CHOP 的替代方案。

绝大多数 DLBCL 患者均表达 CD20。利妥昔单抗(rituximab, R)作为抗 CD20 单克隆抗体,自被批准用于淋巴瘤的治疗以来,在 20 多年的临床应用中取得了巨大成功。R 与 AIDS-NHL 化疗方案联用,使得 CR 率增加近 3 倍,死亡风险降低 50%^[10]。因此,在 CD20 表达阳性的初治 AIDS-DLBCL 患者中,R+CHOP 方案逐渐取代了 CHOP 方案。研究显示,接受该方案治疗的患者 5 年无复发生存(relapse-

free survival, RFS)率高达 87.8%^[10]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议将 R+EPOCH 方案作为一线治疗的首选化疗方案。含 R 治疗方案尽管能够带来更高的缓解率,降低疾病进展率,但与此同时,也会导致相关感染风险增加。作为免疫状态评估的重要指标,CD4⁺ T 淋巴细胞计数能够反映患者的感染状况。研究发现^[11],当 CD4⁺ T 淋巴细胞计数降低(<50 μL^{-1}),R 的使用将进一步增加感染及死亡风险。因此,在开展化疗时,应监测患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞计数,避免 R 带来的不良结局。此外,R 还与化疗期间肝炎病毒的再激活有关。对于肝炎病毒感染患者,应联合运用抗肝炎病毒药物治疗,并长期监测患者肝功能及肝炎病毒 DNA 变化,警惕暴发性肝衰竭的发生。

然而,即使采用标准剂量的化疗方案,部分患者也难以完成足够疗程的化疗。在更高强度的化疗中,患者更容易受到药物毒性的影响,诱发 AE,导致治疗中断。因此,适应性地缩短疗程不失为一种优化治疗方案。在 AIDS-DLBCL 的临床试验中采用优化方案,将疗程缩短,结果显示了良好的疗效。一项前瞻性临床试验中,两组患者分别接受 4~6 个周期的 R+EPOCH 方案以及常规 R+EPOCH 方案,结果显示,两组 2 年 EFS 率相似^[12]。另一项研究对 55 例患者采用短疗程 EPOCH-RR(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素、密集剂量的利妥昔单抗)方案治疗,以 ¹⁸F-FDG-PET 作为疗效评价工具,患者 5 年 PFS 率和 OS 率分别为 64.3% 和 71.8%,其中 45 例(82%)患者仅接受 3 个周期治疗^[13]。以上方案的治疗时间较常规方案明显缩短,且患者治疗相关死亡及机会性感染风险均降低。

2.2 复发性及难治性 (relapse/refractory, r/r) AIDS-DLBCL 的治疗 经一线治疗后,60% 的 AIDS-DLBCL 患者可治愈,但仍有一部分患者出现复发或发展为难治性淋巴瘤,予以 R+CHOP 方案治疗后仍有超过 10% 的患者复发,复发率与 HIV 阴性患者相同^[10]。这种复发风险与初诊时骨髓受累、晚期、较高评分的国际预后指数(international prognostic index, IPI)等有关。对于一线治疗失败的患者可进行二线挽救性化疗。目前可供选择的 r/rAIDS-DLBCL 二线化疗方案较多,有 ESHAP(依托泊苷、类固醇激素、阿糖胞苷和顺铂)、GEMOX(吉西他滨、奥沙利铂)、ICE(卡铂、异环磷酰胺和依托泊苷)、GDP

(吉西他滨、顺铂和地塞米松)、DA-EPOCH 等,在具体治疗中可依据 CD20 的表达情况选择是否联用 R。众多二线化疗方案对患者生存期的改善以及长期疗效并不明显,患者接受二线化疗方案后,一旦治疗无反应或再次复发,便难以在下一阶段治疗中获益。基于此,我们仍需进一步的前瞻性临床试验、多方案疗效对比研究及新药物研发来寻求二线化疗的最优方案。对化疗敏感的 r/rAIDS-DLBCL 患者,大剂量化疗(high-dose chemotherapy, HDC)联合 AHSCT 成为其有效的治疗标准,具有降低复发率、提高存活率的效果。一项研究结果显示,14 例 AIDS-NHL(包含 7 例 DLBCL)患者接受 AHSCT 后,4 年 PFS 率和 OS 率分别为 64% 和 71%,移植后 100 天内的非复发死亡率(nonrelapse mortality, NRM)为 0%^[14]。ARL 患者进行 AHSCT 后可获得快速免疫重建,因此 HIV 感染并非移植禁忌,也不影响结局,只要符合标准,均可考虑移植,但要警惕植入后的病毒感染,尤其是高频重新激活巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)的风险。BMTCTN0903/AMC080 试验是一项包含 AIDS-NHL 患者在内、进行异体干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT)的唯一多机构前瞻性研究,其研究结果表明,allo-SCT 可作为等同于 AHSCT 的备选治疗手段^[15]。AHSCT 后仍存在复发风险。Yttrium 90 标记的替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan, 商品名 Zevalin)是一种放射免疫治疗剂,在 NHL 患者中采用标准剂量 Zevalin 与大剂量 BEAM(卡氮芥、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑)(Z-BEAM 方案)联合 AHSCT 治疗,具有稳定的 OS 率和较低的 NRM,对早期复发性高危 NHL 患者有着一定的治疗意义^[16],可以考虑用于 AIDS-DLBCL 的前瞻性研究。

2.3 新药物及治疗方法的研究

2.3.1 抗 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞药物 Axicabtagene ciloucel 是一种抗 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)药物,2017 年被用于经二线及以上系统治疗失败的 r/rDLBCL,其主要机制是通过基因修饰及改造,使自体 T 淋巴细胞表达特异性嵌合抗原受体,再靶向结合肿瘤细胞表达的特定抗原,将靶细胞消除。对于 HIV 阳性 r/rDLBCL 患者,Axicabtagene ciloucel 表现出了较好的安全性及临床有效性^[17],但是也会出现可逆的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),或伴随神经毒性。

2.3.2 基因修饰造血细胞移植 (gene-modified hematopoietic cell transplantation, gmHCT)

AH-SCT 及 allo-SCT 均被证实可用于治疗 ARL。基因编辑技术支持下行造血细胞移植临床试验结果证实, gmHCT 作为新的治疗手段, 可为淋巴瘤患者提供更多的治疗选择。Alvarnas^[18]报道, 1 例 AIDS-DLBCL 患者在 HAART 联合化疗达到 CR 后进行 gmHCT, 移植结束后重新启动 HAART, 其 HIV 病毒载量在短期内迅速降低, 1 年内均可检测到基因修饰的血细胞, 说明该方法对合并 HIV 感染的淋巴瘤患者有效, 不仅可改善其预后, 还可提高其自身免疫功能。

2.4 未来治疗方向

鉴于当前化疗方案 (尤其是二线治疗方案) 的有限疗效及治疗相关毒性产生的不良结果, 需研发新药物来优化治疗策略。近年来, 随着耐药分子机制、疾病基因表达谱及各类治疗新方案研究的不断深入, 淋巴瘤的临床治疗有了更多选择, 如靶向治疗、免疫治疗、基因治疗等。ABC 型 DLBCL 患者的不良预后通常与 NF- κ B 通路的激活与突变有关。在现有的新药研究中, 我们发现, 通路抑制剂及免疫抑制剂等与化疗方案的联用优化了 ABC 型 DLBCL 的治疗, 取得了一定的研究成果。靶向药物具有广阔的发展前景, 未来需要大量前瞻性研究及临床试验结果作为依据, 以实现其适应症由 DLBCL 向 AIDS-DLBCL 的过渡。

2.4.1 抗 CD20 单克隆抗体

抗 CD20 单克隆抗体是一种针对 CD20 的恶性 B 细胞单克隆抗体。利妥昔单抗在临床应用广泛, 属于 I 型抗体, 对补体依赖的细胞毒性 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 以及抗体依赖的细胞介导的细胞毒性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 均有着良好的活性, 但在诱导细胞直接死亡方面活性较弱, 故 II 型抗体应运而生。Obinutuzumab、Ofatumumab 与利妥昔单抗相比, 具有更强的 CDC 和 ADCC 效应, 在 HIV 阴性 DLBCL 的前瞻性临床试验中, 作为利妥昔单抗的替代药物, 在联合 CHOP 化疗方案的评估中显示出有效性及可控毒性。鉴于利妥昔单抗在 AIDS-DLBCL 中获得的成功, II 型抗体也可作为潜在治疗药物进行进一步的前瞻性研究。

2.4.2 程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)、程序性死亡配体(programmed death-ligand, PD-L)单克隆抗体

PD-1/PD-L 途径可抑制 T 细胞的活化, PD-1 单克隆抗体可通过阻断抑制信号发挥抗肿瘤作用。Pidilizumab、Pembrolizumab、

Nivolumab 等作为目前正在开发使用的 PD-1 单克隆抗体, 不论是在 DLBCL 的一线治疗还是二线治疗中, 均有一定的临床疗效, 但其在 AIDS-DLBCL 中的应用尚需要大量临床试验及数据支撑。

2.4.3 双特异性抗体 (bispecific antibody, BsAb)

Blinatumomab 是双特异性 T 细胞衔接器 (bispecific T-cell engager, BiTE) 抗体药物, 它将 CD3⁺ T 细胞与 CD19⁺ B 细胞连接起来, 介导 T 细胞对肿瘤细胞产生作用, 目前主要用于 r/rDLBCL 的治疗。

2.4.4 抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 类药物

ADC 是一种新型免疫复合物, 由特异性抗体与高效微管生成抑制剂 MMAE (monomethyl auristatin E) 偶联而成, 可将有效的抗细胞毒性化合物递送至表达特定抗原的细胞, 诱导细胞周期停滞和凋亡。Brentuximab vedotin (SGN-35) 是一种抗 CD30 ADC, 而 Polatuzumab vedotin 是一种与 MMAE 偶联的抗 CD79B 单克隆抗体, 均在治疗 DLBCL 的过程中显示出较好的效果, 与 R-CHP (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、泼尼松) 方案联用, 均能够获得较高的缓解率。

2.4.5 沉默信息调节因子 (sirtuins) 抑制剂

sirtuins 可根据细胞和分子环境来促进或抑制肿瘤发生。Tenovin-6 是一种 sirtuins 抑制剂, 可诱导细胞增殖停滞和凋亡, 在 ABC 型 DLBCL 中也表现出显著的抑制作用, 提示其具有不同于 sirtuins 的靶标。靶向自噬途径可能是 AIDS-DLBCL 的一种新型治疗方法。

2.4.6 免疫调节药物

来那度胺 (lenalidomide) 是一种免疫调节药物, 主要通过肿瘤细胞微环境间接影响免疫细胞, 从而诱导细胞凋亡。ABC 型淋巴瘤患者接受来那度胺治疗后效果显著。不仅如此, 来那度胺在 r/rDLBCL 的治疗中也表现出较好的单药活性。

2.4.7 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 抑制剂

PI3K-AKT-mTOR 信号通路在细胞生长、分化、凋亡等方面发挥着重要作用。Copanlisib 与 Umbralisib (TGR-1202) 都是 PI3K 抑制剂, 均被应用于 r/rDLBCL 的临床研究中。其中, Copanlisib 在 ABC 型 DLBCL 的治疗中较 GCB 型具有更高的客观缓解率 (31.6% vs. 13.3%)^[19]。

2.4.8 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制剂

BTK 在 BCR 信号转导通路中不可或缺, 在细胞的增殖、存活中发挥着不可替代的作用。Ibrutinib 和 Tirabrutinib (ONO-4059/GS-

4059) 均属于 BTK 抑制剂, 目前被应用于治疗 DLBCL, 在 Non-GCB 型 DLBCL 中表现出较好的治疗效果, 可改善患者预后。

2.4.9 蛋白酶体抑制剂 硼替佐米(bortezomib) 可通过蛋白酶体抑制作用阻断 NF- κ B 的活化, 阻滞细胞周期进程。在一项纳入 55 例 Non-GCB 型 DLBCL 患者的研究中, 18 例患者接受 R-CHOP 联合来那度胺/硼替佐米治疗, 33 例接受 R-CHOP 治疗, 结果显示, 两种治疗方案均获得较高的总体反应率, 分别为 94% 和 87%, 死亡率分别为 45% 和 23% [20]。

3 AIDS-BL

3.1 一线治疗 BL 是 AIDS 相关 NHL 中第二种常见的淋巴瘤病理亚型, 占 ARL 的 20%, 结外受累较常见, 常合并爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV) 感染, 肿瘤生长速度快, 会随着疾病进展对中枢神经系统产生侵害。BL 与其他 AIDS-NHL 亚型不同, 其 CD4⁺ T 淋巴细胞计数基线水平较高。在多中心回顾性研究中, 予以 HAART 联合 CO-DOX-M/IVAC(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、甲氨蝶呤、依托泊苷、异环磷酰胺、阿糖胞苷) 化疗的同时, 对比了添加 R 组和未添加 R 组的疗效, 两组的 2 年 OS 率分别为 72%、55%, 2 年 PFS 率分别为 81%、55%, R 的使用并没有增加治疗相关毒性, 反而显著改善了患者的生存率[21]。有学者认为, 针对 AIDS-BL, HAART 联合 R+ 剂量密集化疗+鞘内注射化疗药物是 60 岁以下、高危、晚期患者的标准治疗方式[22]。在多中心 II 期临床试验(CARMEN; NCT01516593) 中, 共 20 例患者接受了以化疗为主并进行局部放疗或包括 AHSCT 在内的综合治疗方案, 2 年 PFS 率为 68%, 且在 5 例中枢神经系统(central nervous system, CNS) 受累患者中, 有 3 例在随访 43~55 个月时仍存活且未复发[22]。CODOX-M/IVAC+R、R-EPOCH、hyperCVAD/HD-MTX(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松/大剂量甲氨蝶呤) 等方案均显示出良好的临床疗效, 可作为化疗耐受人的一级治疗方案。不同人群在相同或不同方案中均可获益, 但治疗相关药物毒性仍会限制常规方案的使用[23]。老年患者常合并其它基础疾病, 高剂量化疗药物毒性可增加治疗风险, 中等强度的 R-DA-EPOCH 方案具有良好的耐受性, 可作为高龄患者的一级治疗方案。BL 较 DLBCL 更容易发生 CNS 侵犯, 且考虑到 EPOCH 化疗方案的药物

不可透过血脑屏障, 因此, 若患者合并 CNS 侵犯, 可不再考虑使用该方案。据报道, 1 例接受 HAART 的 HIV 阳性原发性 CNS 受累的 BL 患儿通过手术切除、化疗(HD-MTX) 及鞘内注射化疗药物、放疗等治疗后达到 CR [24], 提示对于特殊类型的 BL 患者, 应根据患者的表现进行个性化综合治疗。

3.2 r/rAIDS-BL 的治疗 HDC 和 AHSCT 同样是 r/rAIDS-BL 的治疗标准。与非感染人群相比, 合并 HIV 感染的 BL 患者发展为难治性 BL 的概率更高, 且治疗后易复发, 其二线化疗方案可采用 R-ICE(卡铂、异环磷酰胺和依托泊苷)、DA-EPOCH-R、R-GDP、R-IVAC(利妥昔单抗、异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷) 等, 尽管治疗前给予预防性用药或 HAART, 以预防感染、降低治疗风险, 但患者仍难以存活。一项研究发现, 行 HAART 后的 AIDS-BL 患者在一线治疗达到 CR 后, 5 年 OS 率为 87.8%, 复发率为 11.4% [11]。一项回顾性多中心队列研究发现, 在 54 例患者中, 有 49 例 HIV 阳性 BL 患者, 其 r/r 比例高达 14%, 与治疗有关的死亡率为 38.7%, 在随访中所有 r/r 患者最终均死亡[25]。AHSCT 作为一线治疗巩固手段和二线挽救性治疗手段, 打破了单纯化疗的局限性。有学者报道了 1 例 57 岁 AIDS-BL 患者, 化疗达 CR 后接受 AHSCT, 最终获得超过 6 年的 PFS [26]。另一项纳入 118 例患者(DLBCL+BL 患者占 65%) 的研究中, HAART 联合含 R 化疗后, 接受 AHSCT 的患者 CR 为 44%, PR 为 38%, 中位随访期为 4 年, 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 63%、66% [27]。据部分病案报道, AHSCT 治疗 HIV 相关淋巴瘤疗效确切[26, 28], 患者可获得临床缓解, 但目前仍缺乏 allo-SCT 治疗 AIDS-BL 的报道。无论是在一线治疗还是二线治疗中, 中老年患者因多合并基础疾病, 免疫力差, 不可耐受化疗, 增加了 r/rAIDS-BL 的基数。对于不能耐受强烈化疗的老年患者, 除采取姑息性或支持性治疗外, 还应进一步寻找更为全面的治疗方案, 改善其生存质量。对于 r/rAIDS-BL, 后续仍需要对 CAR-T 细胞疗法进行前瞻性试验, 以验证其有效性。

3.3 潜在新药物研究

3.3.1 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂 BL 细胞的增殖、凋亡与 PI3K/AKT/mTOR 通路有着密切联系, 抑制该通路可能是治疗 BL 的方法之一。①紫草素是一种源自中草药的萘醌类化合物, 可通过作用于 PI3K/AKT/mTOR 通路, 在抑制 BL 细胞生长的同时

对化疗药物产生协同增效作用。②雷帕霉素(rapamycin)是 mTOR 抑制剂,其作用机制是下调磷酸化 RPS6 的表达,从而抑制 mTOR/RPS6 信号通路的激活,还可通过下调抗凋亡蛋白(survivin)的表达、激活内源性促凋亡蛋白(caspase-3)来诱导凋亡。③磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologs, PTEN)通过抑制 PI3K/AKT 信号通路发挥促癌细胞凋亡的作用,可作为新型靶向药物的靶点进行深入研究。

3.3.2 BiTE 抗体药物 作为一种新型免疫治疗药物,Blinatumomab 目前被用于 r/rBL 的治疗中,能够增强 T 细胞介导的 BL 细胞毒性和细胞因子分泌。

3.3.3 CDK4/6 抑制剂 CDK4/6 在细胞增殖信号通路下游通过阻滞细胞周期进程减少肿瘤细胞的增殖,可作为 BL 的潜在治疗药物。

3.3.4 顺式作用元件增强子 BL 患者中多见 C-MYC 基因位点与 IgH 位点间的易位。E μ 和 3'调节区(3'RR)是顺式作用元件增强子。研究显示,单独的 3'RR 增强子可控制 IgH 基因位点的转录,引发 BL 样淋巴瘤的发生,实现靶向治疗^[29]。

3.3.5 微小核糖核酸(microRNA) BL 中的 B 细胞含有的 microRNA 可能具有致病作用。microRNA 在转录后基因表达调控中参与 BL 的发生发展,可作为治疗靶点。microRNA-127、microRNA-155 在 BL 中均有表达,可用于肿瘤标志物研究^[30]。

3.3.6 黑色素瘤分化相关基因-7 黑色素瘤分化相关基因-7/白细胞介素-24(melanoma differentiation-associated gene-7 / interleukin-24, MDA-7/IL-24)通过诱导分化作用抑制 BL 细胞的生物活性,并在 BL 患者中低表达,可作为淋巴瘤临床治疗的潜在靶标,预测患者的预后。

4 AIDS-PEL

4.1 一线化疗治疗 PEL 是一种罕见的侵袭性 B 细胞 NHL 亚型,与人类疱疹病毒 8 型(human herpes virus 8, HHV-8)感染有关。PEL 在免疫功能低下人群中常常合并 HIV、EBV 等病毒感染。PEL 虽属于 B 细胞谱系肿瘤,不表达 B 细胞标记物(CD19 和 CD20),但表达 CD45、CD30、CD38 等。AIDS-PEL 占 AIDS 相关性 NHL 的 4%,预后差。目前,ADIS-PEL 尚无优选治疗方法,有限的临床数据均来自回顾性研究及个案报道。有报道对 1 例 HIV 阳性 PEL 患者予以 HAART 治疗,6 周后患者病灶消失^[31],说明快

速启动 HAART 治疗仍是 AIDS-PEL 患者临床治疗不可或缺的环节,在此基础上配合化疗(R+EPOCH 或 R+CHOP 等)可作为一线治疗方案。

4.2 r/rAIDS-PEL 的治疗 r/rAIDS-PEL 的常用二线化疗方案为 ICE、DHAP 等。目前,二线化疗方案的确切疗效尚缺乏足够的支撑。但有 1 例合并慢性戊型肝炎病毒感染的 AIDS-PEL 患者,在反复复发时,仅仅予以脂质体阿霉素单周期治疗后得以缓解^[32]。参照其他亚型,r/rAIDS-PEL 的治疗还可考虑 AHST、放疗及新药研究等。作为一种新型药物,维布妥昔单抗(brentuximab vedotin, BV)在 AIDS 的研究中优势明显。它是一种抗 CD30 单克隆抗体,可抑制细胞增殖,诱导细胞周期停滞及凋亡。在 1 例 CD30 阳性且不能耐受多药化疗的 AIDS-PEL 患者中,BV 单药联合 HAART 取得了持久的 CR^[33]。对 2 例 AIDS-PEL 患者采取 DA-EPOCH 方案治疗后,再行 BV 治疗,2 个周期后,其中 1 例获得 39 个月以上的 CR^[34]。PEL 患者采用 BV 单药进行二线治疗是可以耐受的,可考虑将其用于 AIDS-PEL 的前期治疗和挽救性联合化疗。

4.4 未来前景 目前,针对 PEL 激活途径的分子靶向药物是最具前景的研究方向。鉴于单克隆抗体在 AIDS-PEL 的治疗中表现出的特定疗效,新抗体的研发依然是未来的研究热点。在部分动物实验中发现,抗凋亡蛋白抑制剂及通路抑制剂都有望改善该类罕见疾病的治疗结局。

4.4.1 抗 CD38 单克隆抗体 Daratumumab 是一种 CD38 导向的人 IgG1 κ 单克隆抗体,目前用于同属罕见的 AIDS-PBL 的前瞻性研究中,如若取得临床疗效,可进一步用于 AIDS-PEL 的治疗。

4.4.2 survivin 抑制剂 YM155 是 survivin 抑制剂,可通过 ERK1/2 的磷酸化诱导髓系白血病 1(myeloid cell leukemia-1, MCL-1)蛋白酶体依赖性降解,导致 PEL 细胞凋亡,在动物实验中可抑制 PEL 小鼠腹水的生成^[35]。

4.4.3 SIRT1 通路抑制剂 SIRT1 和 AMPK 通路抑制剂代谢传感器 SIRT1 在维持 PEL 细胞增殖和存活中起着重要作用。用特定的编码短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA)敲低 SIRT1 或使用 tenovin-6 抑制剂,可抑制 SIRT1,并诱导 PEL 细胞周期停滞和凋亡。动物实验显示,tenovin-6 可有效抑制 PEL 的启动和进展,并延长 PEL 小鼠的存活期^[36]。

4.4.4 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂 槲皮素是

一种生物类黄酮,可抑制 PEL 细胞中的 STAT3 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,引起 PEL 细胞凋亡,还可诱导肿瘤细胞发生自噬,可作为治疗侵袭性 B 细胞淋巴瘤的候选药物。

5 AIDS-PBL

5.1 一线化疗 PBL 是一种罕见的 CD20 阴性侵袭性 NHL,可表达 CD38、CD138 和/或 MUM1/IRF4,与 HIV 感染密切相关,占 ARL 的 3%~12%,常合并 EBV 感染。MYC 重排是 PBL 的主要细胞遗传学改变,HIV 阳性者重排率达 60.0%^[37]。在对 PBL 患者进行诊断时,应结合形态学特征、免疫表型标记和临床数据等。对 AIDS-PBL 的治疗推荐采用 HAART 联合化疗,主要化疗方案有 Hyper-CVAD-MA、CO-DOXM/IVAC、EPOCH 等。EPOCH 方案被推荐为首选化疗方案,但其中位 OS 也仅有 12.4 个月^[38]。HIV 相关 PBL 患者即使接受高强度化疗,其生存率及预后也没有得到明显改善,故需要引入新药物及新策略来改善现有方案的不足。AHSCT 可作为一线治疗后的巩固方案。研究者对接受高剂量化疗后达 CR 的 AIDS-PBL 患者进行 AHSCT 治疗,中位随访 22.8 个月,2 年 OS 率为 55%^[38]。allo-SCT 作为 AHSCT 的同等替代方案,在过往有 AIDS-PBL 移植成功的报道,但因该病较为罕见,无法进行前瞻性研究来评估其真实疗效。

5.2 新药物 近年来,对 AIDS-PBL 的研究进展甚微。与其他亚型相比,AIDS-PBL 的治疗效果更差。但在引入新药物研究后,发现硼替佐米和来那度胺均显示出较好的临床活性,并在一线方案的优化以及 r/r AIDS-PBL 的二线治疗方案中获得成功。硼替佐米+EPOCH 方案用于治疗 AIDS-PBL 患者,总体应答率可达 100%,CR 率达 92%^[39]。Dittus 的研究采用硼替佐米+DA-EPOCH 方案,同样获得了良好的应答^[40]。因此,该方案有望取代单纯的 EPOCH 方案,成为一线治疗的最佳选择,但因无法获得大数据的支撑,仍需要进一步的研究来明确其安全性及有效性。在 HIV 阳性 r/r PBL 二线化疗中,硼替佐米仍能发挥良好的治疗效应,OS 率为 90%,中位 OS 为 14 个月^[41]。对于 DA-EPOCH 及 ICE 方案治疗失败的 AIDS-PBL 患者,采用 CyBorD(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)和 Ld(来那度胺、地塞米松)方案,PR 持续时间可达到 2 年以上^[42],说明这两个方案可以成为二线治疗的新选择。

5.3 未来研究方向

5.3.1 抗 CD38 单克隆抗体 一项针对 PBL 患者的首个临床试验计划将 CD38 靶向单克隆抗体(daratumumab)添加到 DA-EPOCH 方案中,以进一步评估疗效。该研究也纳入了 HIV 感染者,故可期待其研究结果能否改善 AIDS-PBL 患者的生存率^[43]。

5.3.2 PD-1 抗体 PD-1/PD-L1 抗体作为检查点抑制剂,正在成为颇有希望的淋巴瘤治疗方式。PD-1、PD-L1 在 PBL 细胞中均有表达,PD-1 单克隆抗体(Nivolumab)已用于 r/r PEL 的治疗,未来可以考虑使用相关抗体用于 AIDS-PBL 的治疗。

5.3.3 其他 AIDS-PBL 常发生 MYC 易位,而 MYC 基因会对肿瘤的发生、发展产生影响,故 MYC 抑制剂可诱导细胞周期阻滞,可作为潜在的基因治疗突破点。PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在 PEL 治疗中显示的疗效,同样表明该类抑制剂可能是治疗 AIDS-PBL 的潜在研究方向。

6 结语

对于 AIDS 相关 NHL 的治疗,当前推崇的有效的化疗方案在多中心研究和前瞻性临床试验结果中体现出不同的结局,在部分亚型的治疗上仍无最优方案。新药物的开发可在淋巴瘤信号转导通路以及寻找新的治疗靶点、免疫治疗、基因治疗等方面寻求突破。其治疗策略的优化还需大量临床数据支持和新药开发。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] RE A, CATTANEO C, ROSSI G. HIV and lymphoma: from epidemiology to clinical management [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2019, 11(1): e2019004. DOI: 10.4084/MJHID.2019.004.
- [3] HAN X S, JEMAL A, HULLAND E, et al. HIV infection and survival of lymphoma patients in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(3): 303-311. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0595.
- [4] RAMASWAMI R, CHIA G, DALLA PRIA A, et al. Evolution of HIV-associated lymphoma over 3 decades [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016, 72(2): 177-183. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000946.
- [5] LU D Y, WU H Y, YARLA N S, et al. HAART in HIV/AIDS treatments: future trends [J]. Infect Disord Drug Targets, 2018, 18(1): 15-22. DOI: 10.2174/1871526517666170505122800.

- [6] STECHER M, CLABEN A, KLEIN F, et al. Systematic review and Meta-analysis of treatment interruptions in human immunodeficiency virus (HIV) type 1-infected patients receiving antiretroviral therapy: implications for future HIV cure trials [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 70(7): 1406–1417. DOI: 10.1093/cid/ciz417.
- [7] RAMOS J C, SPARANO J, MOORE P C, et al. A randomized trial of EPOCH-based chemotherapy with vorinostat for highly aggressive HIV-associated lymphomas: updated results evaluating impact of diagnosis-to-treatment interval (DTI) and pre-protocol systemic therapy on outcomes [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1): 1588. DOI: 10.1182/blood-2019-129687.
- [8] JAIN H, SENGAR M, MENON H, et al. A retrospective cohort study to evaluate the outcomes of HIV-associated high-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) treated with dose adjusted R-EPOCH regimen [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 4213. DOI: 10.1182/blood.V128.22.4213.4213.
- [9] GOMES C F, VANELLI T, ROCHA G, et al. DA-EPOCH was not better than CHOP for acquired immunodeficiency syndrome-related diffuse large B cell lymphoma patients treated in a south Brazilian university hospital [J]. *Blood*, 2018, 132 (Supplement 1): 5414. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117862.
- [10] SCHOMMERS P, GILLOR D, HENTRICH M, et al. Incidence and risk factors for relapses in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study [J]. *Haematologica*, 2018, 103(5): 857–864. DOI: 10.3324/haematol.2017.180893.
- [11] SPARANO J A, LEE J Y, KAPLAN L D, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2010, 115(15): 3008–3016. DOI: 10.1182/blood-2009-08-231613.
- [12] SPARANO J A, LEE J Y, KAPLAN L D, et al. Response-adapted therapy with infusional EPOCH chemotherapy plus rituximab in HIV-associated, B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Haematologica*, 2021, 106(3): 730–735. DOI: 10.3324/haematol.2019.243386.
- [13] GASTWIRT J P, AHLMAN M A, MELANI C, et al. Response-adapted therapy in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma: updated results of a prospective phase II study of short-course-EPOCH-RR [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 4080. DOI: 10.1182/blood-2019-122450.
- [14] AYALA E, CHAVEZ J C, GOMEZ A, et al. Feasibility and efficacy of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-associated lymphoma: a single-institution experience [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(8): 548–551. DOI: 10.1016/j.clml.2018.05.011.
- [15] AMBINDER R F, WU J, LOGAN B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for HIV patients with hematologic malignancies: the BMT CTN-0903/AMC-080 trial [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(11): 2160–2166. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.033.
- [16] CIOCHETTO C, BOTTO B, PASSERA R, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) followed by BEAM (Z-BEAM) conditioning regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed or refractory high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL): a single institution Italian experience [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(9): 1619–1626. DOI: 10.1007/s00277-018-3328-3.
- [17] ABBASI A, PEEKE S, SHAH N, et al. Axicabtagene ciloleucel CD19 CAR-T cell therapy results in high rates of systemic and neurologic remissions in ten patients with refractory large B cell lymphoma including two with HIV and viral hepatitis [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 1. DOI: 10.1186/s13045-019-0838-y.
- [18] ALVARNAS J C, ZAIA J A, FORMAN S J. How I treat patients with HIV-related hematological malignancies using hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2017, 130(18): 1976–1984. DOI: 10.1182/blood-2017-04-551606.
- [19] LENZ G, HAWKES E, VERHOEF G, et al. Single-agent activity of phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with copanlisib in patients with molecularly defined relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2020, 34(8): 2184–2197. DOI: 10.1038/s41375-020-0743-y.
- [20] JIMÉNEZ-JULIÀ S A, BENTO L, QUINTERO A M, et al. R-CHOP with or without lenalidomide/bortezomib as a first line treatment for patients with non-germinal center diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) subtype: Son Espases University Hospital experience [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1): 1710. DOI: 10.1182/blood-2018-99-119138.
- [21] ALWAN F, HE A N, MONTOTO S, et al. Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2015, 29(8): 903–910. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000623.
- [22] FERRERI A J, SPINA M, CATTANEO C, et al. Safety and activity of a dose-dense short-term chemoimmunotherapy in HIV-positive patients with Burkitt lymphoma (HIV-BL pts): Final results of the Carmen phase II trial [J]. *Blood*, 2017, 130 (Supplement 1): 2828.
- [23] DUNLEAVY K. Approach to the diagnosis and treatment of adult Burkitt's lymphoma [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(11): 665–671. DOI: 10.1200/JOP.18.00148.
- [24] PATEL P A, ANAND A S, PARIKH S K, et al. Primary central nervous system Burkitt lymphoma in HIV positive pediatric patient: a rare case report [J]. *J Pediatr Neurosci*, 2019, 14 (2): 86–89. DOI: 10.4103/jpn.JPN_81_18.
- [25] SILVA W F D, GARIBALDI P M M, ROSA L I D, et al. Outcomes of HIV-associated Burkitt Lymphoma in Brazil: high treatment toxicity and refractoriness rates – A multicenter cohort study [J]. *Leuk Res*, 2020, 89: 106287. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.106287.
- [26] LU J F, MA L N, CHEN X Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus associated gastric Burkitt lymphoma: a case report [J]. *Medicine*, 2019, 98(29): e16222. DOI: 10.1097/MD.00000000000016222.
- [27] HÜBEL K, RE A, BOUMENDIL A, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the anti-retroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(10): 1625–1631. DOI: 10.1038/s41409-019-0480-x.
- [28] MIN H, YANG J, WANG S, et al. Remission of HIV-related naïve and high-risk Burkitt's lymphoma treated by autologous stem cell transplantation plus cART [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 353. DOI: 10.1186/s13287-018-1089-5.

- [29] GHAZZAUI N, ISSAOUI H, FERRAD M, et al. E μ and 3'RR transcriptional enhancers of the IgH locus cooperate to promote c-myc-induced mature B-cell lymphomas [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 28–39. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000845.
- [30] NDEDE I, MINING S K, PATEL K, et al. Immunoglobulin heavy variable (IgHV) gene mutation and micro-RNA expression in Burkitt's lymphoma at Moi Teaching and Referral Hospital in Western Kenya [J]. *Afr Health Sci*, 2019, 19(4): 3242–3248. DOI: 10.4314/ahs.v19i4.48.
- [31] CAMPOGIANI L, CERVA C, MAFFONGELLI G, et al. Remission of an HHV8-related extracavitary primary effusion lymphoma in an HIV-positive patient during antiretroviral treatment containing dolutegravir [J]. *AIDS Res Ther*, 2019, 16(1): 15. DOI: 10.1186/s12981-019-0230-6.
- [32] CHEN J, MEHRAJ V, SZABO J, et al. Multiple remissions of extracavitary primary effusion lymphoma treated with a single cycle of liposomal doxorubicin in a patient infected with HIV [J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(6): e592–e596. DOI: 10.3747/co.25.4119.
- [33] SANDOVAL-SUS J D, BRAHIM A, KHAN A, et al. Brentuximab vedotin as frontline treatment for HIV-related extracavitary primary effusion lymphoma [J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(5): 622–626. DOI: 10.1007/s12185-019-02592-3.
- [34] CHANG V A, WANG H Y, REID E G. Activity of brentuximab vedotin in AIDS-related primary effusion lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(5): 766–768. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018026351.
- [35] KOJIMA Y, HAYAKAWA F, MORISHITA T, et al. YM155 induces apoptosis through proteasome-dependent degradation of MCL-1 in primary effusion lymphoma [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120: 242–251. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.04.006.
- [36] HE M L, TAN B, VASAN K, et al. SIRT1 and AMPK pathways are essential for the proliferation and survival of primary effusion lymphoma cells [J]. *J Pathol*, 2017, 242(3): 309–321. DOI: 10.1002/path.4905.
- [37] MIAO L F, GUO N, FENG Y F, et al. High incidence of MYC rearrangement in human immunodeficiency virus-positive plasmablastic lymphoma [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 201–211. DOI: 10.1111/his.13959.
- [38] PK J, RAJAN A K, MEHRA N, et al. Plasmablastic lymphoma – experience with infusional EPOCH chemotherapy from India [J]. *Blood*, 2019, 134: 5351. DOI: 10.1182/blood-2019-127158.
- [39] CASTILLO J J, GUERRERO-GARCIA T, BALDINI F, et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(4): 679–682. DOI: 10.1111/bjh.15156.
- [40] DITTUS C, GROVER N, ELLSWORTH S, et al. Bortezomib in combination with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) induces long-term survival in patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(9): 2121–2127. DOI: 10.1080/10428194.2017.1416365.
- [41] GUERRERO-GARCIA T A, MOGOLLON R J, CASTILLO J J. Bortezomib in plasmablastic lymphoma: a glimpse of hope for a hard-to-treat disease [J]. *Leuk Res*, 2017, 62: 12–16. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.09.020.
- [42] ANDO K, IMAIZUMI Y, KOBAYASHI Y, et al. Bortezomib- and lenalidomide-based treatment of refractory plasmablastic lymphoma [J]. *Oncol Res Treat*, 2020, 43(3): 112–116. DOI: 10.1159/000504608.
- [43] TAN C R, BARTA S K, LENSING S Y, et al. A multicenter, open-label feasibility study of daratumumab with dose-adjusted EPOCH in newly diagnosed plasmablastic lymphoma: aids malignancy consortium 105 [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 1595. DOI: 10.1182/blood-2019-129702.

收稿日期: 2019-08-14 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 周婧, 闵海燕, 周泽平. 艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤的治疗研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(5): 560–568. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.02.

Cite this article as: ZHOU Jing, MIN Haiyan, ZHOU Zeping. Research progress in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(5): 560–568. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.02.