

## 淋巴瘤诊疗新进展及典型案例分析



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.01

文章编号: 2095-1264(2025)03-0289-09

# 霍奇金淋巴瘤的治疗进展

赵培起, 张会来\*

(天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科, 天津, 300060)

**摘要:** 霍奇金淋巴瘤(HL)是一种高度可治愈的B细胞恶性肿瘤,其治疗范式正从传统化疗向“精准分期-动态调整”的个体化治疗模式转变。经典型HL(CHL)的早期治疗中,NIVAHL和BREACH试验证实,免疫检查点抑制剂[如纳武利尤单抗(nivolumab)]或抗体药物偶联物[如维布妥昔单抗(BV)]联合化疗可显著提升完全缓解率并减少放疗剂量,且未增加继发肿瘤风险。晚期CHL领域,SWOG S1826试验确立nivolumab-AVD方案为一线新标准方案,而HD21试验的BrECADD方案通过去除博来霉素和丙卡巴肼,在保持94.3%的4年PFS率的同时将性腺毒性发生率降至<5%,成为年轻患者的优选方案。老年患者治疗取得了突破性进展,nivolumab-AVD方案2年PFS率较传统方案提升了25个百分点(89% vs. 64%),且免疫相关毒性可控。针对复发/难治性HL,阶梯式策略逐渐成熟,免疫检查点抑制剂或BV联合化疗、CD30 CAR-T疗法及双特异性抗体等为多重耐药患者提供了新选择。未来研究需在提升治愈率的同时实现“毒性最小化-生存质量最优化”的双重目标。

**关键词:** 霍奇金淋巴瘤; 靶向治疗; 免疫治疗

**中图分类号:** R733.4; R979.1 **文献标识码:** A

## Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma

ZHAO Peiqi, ZHANG Huilai\*

(Department of Lymphoma, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, 300060, China)

**Abstract:** Hodgkin lymphoma (HL) is a highly curable B-cell malignancy, with its treatment paradigm shifting from traditional chemotherapy toward a personalized "precision staging-dynamic adjustment" approach. In early-stage classical HL (CHL), the NIVAHL and BREACH trials demonstrated that combining immune checkpoint inhibitors (e.g., nivolumab) or antibody-drug conjugates (e.g., brentuximab vedotin, BV) with chemotherapy significantly improves complete response rates while reducing radiotherapy doses, without increasing secondary malignancy risks. For advanced-stage CHL, the SWOG S1826 trial established nivolumab-AVD as the new frontline standard, while the HD21 trial showed that the BrECADD regimen—by removing bleomycin and procarbazine—maintains efficacy (4-year PFS 94.3%) while reducing gonadal toxicity to <5%, making it a preferred option for young patients. Elderly patients have seen groundbreaking progress, with nivolumab-AVD achieving a 25% improvement in 2-year PFS (89% vs. 64%) over conventional regimens, and manageable immune-related toxicities. For relapsed/refractory HL, a stepwise strategy has emerged: PD-1 inhibitors or BV combined with chemotherapy, CD30-directed CAR-T cell therapy, and bispecific antibodies offer new options for multi-drug-resistant cases. Future research must aim to improve cure rates while achieving the dual objectives of minimizing treatment-related toxicity and optimizing long-term quality of life.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma; Targeted therapy; Immunotherapy

作者简介: 赵培起,男,医学博士,副主任医师,研究方向为恶性淋巴瘤的分子诊断和个体化治疗。

\*通信作者: 张会来,男,医学博士,主任医师,研究方向为恶性淋巴瘤的分子诊断和个体化治疗。

## 0 前言

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)是一种起源于生发中心 B 细胞的罕见血液系统恶性肿瘤,具有独特的双峰年龄分布特征:约 70% 的患者确诊年龄为 15~30 岁[与 EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)感染密切相关],55 岁以上人群则存在第二个发病高峰(与免疫衰老及克隆造血相关)。根据世界卫生组织分类,HL 分为经典型 HL(classic HL, CHL)和结节性淋巴细胞为主型 HL(nodular lymphocyte predominant HL, NLPHL)<sup>[1]</sup>。其中 CHL 可进一步分为结节硬化型、混合细胞型、淋巴细胞消减型和淋巴细胞丰富型 4 个亚型。在西方国家,CHL 约占所有 HL 病例的 95%,NLPHL 约占 5%<sup>[2]</sup>。流行病学数据显示,2025 年美国预计新发 HL 病例 8 720 例,相关死亡病例 1 150 例<sup>[3]</sup>。中国国家癌症中心数据显示,2022 年中国新发 HL 病例 6 984 例,死亡病例高达 2 948 例<sup>[4]</sup>。以上数据提示不同地域间的诊疗水平可能存在显著差异。

过去 60 年间,HL 的治疗经历了三次重大演进。(1)放疗主导时代:扩大野放疗(extended-field radiotherapy, EFRT)的应用显著提高了早期患者的生存率,5 年生存率可达 70%,但继发实体瘤的风险显著增加(为相对风险的 3~5 倍)。(2)化疗革新时代:ABVD 方案(多柔比星+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪)的确立使晚期患者的治愈率提升至 80% 以上,但肺纤维化和不育等长期毒性成为主要的临床问题。(3)靶向与免疫治疗时代:以程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂和抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADC)为代表的精准治疗策略正推动 HL 治疗模式向“风险适应治疗”转型,核心目标从单纯追求生存率转向“疗效-毒性-生活质量”的三维平衡。当前临床研究面临两大挑战:一方面,针对早期患者,需探索新型免疫联合方案(如 NIVAHL 试验中的纳武利尤单抗-AVD 方案),以期实现放疗剂量最小化甚至去放疗化,从而降低远期毒性风险;另一方面,针对老年或复发难治性患者,亟待开发低毒性的靶向药物以克服其对传统化疗的耐受性限制。值得关注的是,亚洲患者 EBV 阳性(EBV+)率显著高于欧美人群(40% vs. 15%),但其对免疫治疗的响应机制尚未完全阐明,这为个体化治疗策略的制定带来独特挑战。未来的研究方向应致力于整合液体活检技术[如循环肿

瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)动态监测]与人工智能驱动的预后模型,最终实现“精准分期-动态调整-毒性预警”的个体化全程管理。

## 1 CHL

### 1.1 I~II 期 CHL:精准分层的治疗革新

18~60 岁 CHL 患者经初诊评估后主要分为 I~II 期(早期)和 III~IV 期(晚期)两个临床分期组,其中 I~II 期患者根据是否存在美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南定义的不良预后因素可进一步分为:I A~II A 期(非大肿块型,预后良好)和 I~II 期(伴 B 症状、纵隔大肿块或单个淋巴结最大径 >10 cm,预后不良)<sup>[5]</sup>。I~II 期 CHL 的标准治疗方案包括综合治疗或单纯化疗。方案的选择需综合考虑患者的年龄、性别、既往心脏病史、合并症及受累部位。尽管随机对照试验显示,与单纯化疗相比,联合放化疗可显著改善无进展生存期(progression-free survival, PFS),但两组患者的总生存期(overall survival, OS)差异无统计学意义。

NIVAHL II 期试验评估了纳武利尤单抗联合 AVD 方案(多柔比星、长春碱、达卡巴嗪)在 109 例 18~60 岁新诊断的早期不良预后 CHL 患者中的安全性和有效性<sup>[6]</sup>。患者随机接受 4 周期纳武利尤单抗-AVD 同步联合治疗(同步组)或 4 周期纳武利尤单抗单药序贯 2 周期纳武利尤单抗-AVD 再序贯 2 周期 AVD 治疗(序贯组),所有患者完成化疗后均接受 30 Gy 受累部位放疗(involved-site radiation therapy, ISRT)。中期评估结果显示,同步组客观缓解率(objective response rate, ORR)为 100%,完全缓解(complete response, CR)率为 87%;序贯组 ORR 和 CR 率分别为 96% 和 51%。完成全部治疗后,同步组和序贯组 CR 率分别为 90% 和 94%。中位随访 41 个月时,两组 OS 率均为 100%,PFS 率分别为 100% 和 98%。在安全性方面,15% 的患者出现了需要药物干预的甲状腺功能减退,未发生需糖皮质激素治疗的严重免疫相关不良事件及继发性恶性肿瘤。该试验的创新性在于探索了同步免疫化疗模式:纳武利尤单抗可通过阻断 PD-1/PD-L1 通路,增强 AVD 化疗诱导的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)。然而,该试验存在一定局限性:试验排除了有自身免疫性疾病的患者(约占真实世界人群的 15%),限制了研究结果的外推性。虽然该方

案使 ISRT 剂量降至 30 Gy (传统剂量为 36~40 Gy) 成为可能,但需权衡由此增加的长期甲状腺功能监测负担。对于在亚洲 HL 人群中占比高达 40% 的 EBV+ 患者,使用 PD-1 抑制剂可能带来的长期病毒再激活风险仍需进一步评估。

BREACH II 期试验评估了维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV)-AVD 方案在 170 例 18~60 岁新诊断膈上早期不良预后 CHL 患者中的安全性和有效性<sup>[7]</sup>。患者随机接受 4 周期 BV-AVD 方案或 ABVD 方案治疗后,均接受 30 Gy 受累淋巴结放疗 (involved node radiation therapy, INRT)。治疗 2 周期后,BV-AVD 组 PET 阴性率达 82.3% (超过研究预设的 75% 主要终点),显著高于 ABVD 组的 75.4%。BV-AVD 组 2 年 PFS 率高于 ABVD 组 (97.3% vs. 92.6%)。安全性方面,BV-AVD 组 3~4 级不良事件发生率高于 ABVD 组 (86% vs. 69%),主要表现为血液学毒性;两组患者  $\geq 3$  级周围神经病变发生率相近 (3% vs. 2%);ABVD 组出现 2 例继发性恶性肿瘤,BV-AVD 组出现 1 例。该试验中 BV-AVD 方案的核心优势体现在两方面:早期疗效与长期毒性谱。在早期代谢应答方面,BV-AVD 组治疗 2 周期后 PET 阴性率显著高于 ABVD 组,这一优势有助于实现更精准的受累野放疗剂量和范围的个体化调整。在长期毒性谱方面,BV-AVD 组虽表现出更高的血液学毒性发生率,但其继发性恶性肿瘤的发生率低于 ABVD 组。基于以上研究结果,临床应关注 BV-AVD 方案相关的周围神经病变不良事件,且该方案的药物可及性 (包括成本与医保覆盖) 亦是临床实践中需要考量的重要因素。

HD21 试验旨在通过改良的 BrECADD 方案 (BV、依托泊苷、环磷酰胺、多柔比星、达卡巴嗪和地塞米松) 减少  $\leq 60$  岁晚期 CHL 患者的治疗相关并发症<sup>[8]</sup>。该研究纳入 1 500 例初治 CHL 患者 (含 234 例 II 期),在 PET-CT 引导下随机接受 4~6 个周期 BrECADD 或强化 BEACOPP 治疗 (博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松)。结果显示,BrECADD 组各分期患者 4 年 PFS 率均获得改善,其中 II 期患者获益最为显著 ( $HR=0.35$ )。在 II 期患者中,BrECADD 组治疗相关并发症的发生率显著低于强化 BEACOPP 组 ( $HR=0.65$ )。虽然该试验主要针对晚期 CHL 患者,但其 II 期高危亚组 ( $n=234$ ) 的数据为早期 CHL 的治疗提供了新思路。

## 1.2 III~IV 期 CHL: 强化治疗与毒性博弈的新平衡

SWOG S1826 试验在 970 例  $\geq 12$  岁 (范围为 12.0~83.7 岁,中位年龄为 27.6 岁) III~IV 期 CHL 患者中比较了 6 周期纳武利尤单抗-AVD 方案与 BV-AVD 方案的疗效<sup>[9]</sup>。结果显示,纳武利尤单抗-AVD 组 2 年 PFS 率显著优于 BV-AVD 组 (92% vs. 83%, $HR=0.45$ );两组 2 年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率分别为 90%、81%,OS 率分别为 99%、98%,且两组放疗使用率均较低 (0.6% vs. 0.8%)。安全性方面,BV-AVD 组更常见疲劳、恶心呕吐、转氨酶升高和周围神经病变,而纳武利尤单抗-AVD 组白细胞减少和中性粒细胞减少的发生率更高。该试验的关键突破在于首次证实纳武利尤单抗-AVD 方案在一线治疗中的优越性,但临床应用时需重点关注其免疫相关不良事件风险。

HD21 试验的长期随访数据 (中位随访 48 个月) 显示,BrECADD 组 4 年 PFS 率显著高于强化 BEACOPP 组 (94.3% vs. 90.9%),而两组 4 年 OS 率相近 (98.6% vs. 98.2%)<sup>[8]</sup>。安全性方面,BrECADD 组治疗相关并发症发生率显著降低 (42% vs. 59%), $\geq 2$  级周围神经病变发生率  $< 10\%$ ,且 88% 的患者症状在 1 年内获得完全缓解。此外,BrECADD 组的性腺功能恢复率显著高于强化 BEACOPP 组 (女性 95.3% vs. 72.5%,男性 86% vs. 39.2%)。基于这些优势,德国霍奇金淋巴瘤研究组 (German Hodgkin Study Group, GHSG) 已将 BrECADD 方案作为强化 BEACOPP 方案的替代方案。该试验证实,BrECADD 方案的核心临床价值在于显著改善患者性腺功能的同时维持优异的疾病控制效果。

III 期 ECHELON-1 临床试验结果表明,BV-AVD 可作为 CHL 的重要治疗选择<sup>[10-12]</sup>。这项研究将 1 334 例初治 III~IV 期 CHL 患者随机分配至 ABVD 组 ( $n=670$ ) 或 BV-AVD 组 ( $n=664$ ),所有患者均接受 6 个周期的固定疗程化疗<sup>[10]</sup>。研究结果显示,在 III~IV 期 CHL 的一线治疗中,与传统 ABVD 方案相比,BV-AVD 方案可显著改善患者的 PFS<sup>[10-11]</sup>。5 年随访数据进一步证实,BV-AVD 组的 PFS 优势在所有亚组中持续存在,且不受疾病分期、年龄或国际预后评分 (international prognostic score, IPS) 的影响<sup>[11]</sup>。安全性方面,BV-AVD 方案因不含博来霉素,其肺毒性发生率显著低于 ABVD 方案,但周围神经病变 (19% vs. 9%) 和发热性中性粒细胞减少 (19% vs. 11%) 的发生率更高。基于此,BV-AVD 方

案需常规联用粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 支持治疗<sup>[10-11]</sup>。最新中期分析结果显示,与 ABVD 组相比, BV-AVD 组具有显著的总体生存优势 ( $HR=0.59, P=0.009$ )<sup>[12]</sup>。BV-AVD 组与 ABVD 组 6 年预估 OS 率分别为 93.9%、89.4%, 该生存获益在 2 周期治疗后 PET 阳性患者 (95% vs. 77%,  $HR=0.16$ ) 和 PET 阴性患者 (94.9% vs. 90.6%,  $HR=0.54$ ) 中均保持一致。预设亚组分析显示, IV 期患者、<60 岁患者及 IPS $\geq 4$  的高危患者从 BV-AVD 方案中获益更为显著。6 年 PFS 率同样支持 BV-AVD 方案 (82.3% vs. 74.5%,  $HR=0.68$ )。安全性方面, BV-AVD 组持续存在的周围神经病变更常见 (18.9% vs. 9.0%), 但两组症状改善率相当 (BV-AVD 组 85.6% vs. ABVD 组 87.1%)。BV-AVD 组接受自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) 和免疫治疗的频率低于 ABVD 组, 但两组放疗使用率相近。此外, ABVD 组第二肿瘤导致的死亡比例更高 (4.9% vs. 3.5%)。

### 1.3 60 岁以上或不适合强化治疗的成人 CHL

60 岁以上 CHL 患者的预后显著劣于年轻患者<sup>[13]</sup>, 更常见 B 症状、体能状态不佳、混合细胞型组织学亚型、EBV+ 疾病, 且多合并心血管疾病及糖尿病等基础疾病<sup>[14]</sup>。针对该群体的治疗面临以下挑战: 标准化方案常需剂量调整、治疗相关毒性发生率和 ASCT 相关死亡率显著升高<sup>[15-18]</sup>。目前, 针对老年 CHL 患者的替代治疗方案尚缺乏高质量的前瞻性临床研究数据支持, 对于老年或无法耐受强化治疗的患者, 一线的方案选择应基于临床判断和患者体能状态, 以最小化毒性、最大化疗效为目标, 可单独使用 BV 或 PD-1 单抗, 也可与耐受性更好的化疗方案联合使用, 还可在不加化疗的情况下使用 BV 联合 PD-1 单抗。

一项多中心 II 期研究评估了序贯 BV 联合 AVD 方案在 48 例  $\geq 60$  岁初治 II ~ IV 期 CHL 患者中的疗效<sup>[19]</sup>。经过 2 次 BV 诱导治疗后, 77% (37/48) 的患者完成了 6 周期 AVD 化疗, 73% (35/48) 的患者接受了至少 1 次 BV 巩固治疗。42 例可评估患者的 ORR 和 CR 率分别达 95% 和 90%。意向性分析显示, 2 年 EFS 率、PFS 率和 OS 率分别为 80%、84% 和 93%。该研究的核心价值在于创新性地采用 BV 诱导序贯治疗策略, 通过早期靶向治疗显著降低肿瘤负荷, 为后续化疗周期缩减提供依据, 契合老年患者治疗强

度降级的临床需求, 且实现了 90% 的 CR 率, 证实了靶向-化疗协同机制的有效性。然而, 该研究同时揭示了其局限性: 仅 77% 的患者完成了全程化疗, 凸显了老年群体对 AVD 方案的耐受性瓶颈, 亟待探索更低毒性的替代方案; BV 相关周围神经病变与长春碱的神经毒性叠加效应可能显著影响患者生活质量, 提示未来需优化神经毒性防控策略。

SWOG S1826 试验的老年亚组 (103 例  $\geq 60$  岁 III ~ IV 期 CHL 患者) 分析显示, 6 周期纳武利尤单抗-AVD 方案较 BV-AVD 方案显著改善了患者的 2 年 PFS 率 (89% vs. 64%,  $P=0.001$ )、EFS 率 (89% vs. 58%,  $P<0.001$ ) 及 OS 率 (96% vs. 85%,  $P=0.005$ )<sup>[20]</sup>。治疗结束时, FDG-PET 显示有残留病灶者可行受累部位放疗。纳武利尤单抗-AVD 组采用选择性 G-CSF 支持策略, 而 BV-AVD 组需强制预防性使用 G-CSF。结果显示, 尽管纳武利尤单抗-AVD 组中性粒细胞减少发生率较高, 但 BV-AVD 组发热性中性粒细胞减少、感染及脓毒症发生率更为显著, 且纳武利尤单抗-AVD 组因毒性导致的治疗中断率明显降低。该研究的突破性价值在于: (1) 生存优势显著。纳武利尤单抗-AVD 组 2 年 PFS 率实现 25% 的绝对获益, 为老年晚期 HL 患者提供了更优的治疗选择。(2) 优化毒性管理。纳武利尤单抗-AVD 组感染相关治疗中断率仅 2%, 支持其作为体能状态较差 (ECOG 评分  $\geq 2$  分) 患者的优选方案, 但临床需关注 PD-1 抑制剂的迟发性甲状腺功能减退风险, 其发生率随治疗时间的延长而递增, 建议在治疗期间定期监测甲状腺功能。

另一项 II 期研究在 37 例  $\geq 60$  岁 HL 患者 (78% 为 III ~ IV 期) 中评估了纳武利尤单抗-AVD 方案, 结果显示 ORR 和 CR 率分别达 100% 和 97%, 2 年 PFS 率和 OS 率分别为 86.2% 和 96.4%, 且未出现  $\geq 3$  级免疫相关不良事件<sup>[21]</sup>。该研究的价值在于高效低毒验证: 其 97% 的 CR 率和无  $\geq 3$  级免疫毒性显著优于传统化疗方案在老年人群中的表现, 提示老年患者对免疫治疗的耐受性可能被既往研究所低估。然而, 该研究也存在一定局限性: 样本量较小 (特别是晚期患者占比不足 80%), 且排除了活动性自身免疫疾病患者 (占真实世界老年人群的 15%~20%), 因此, 该方案的普适性仍需通过更大规模的 III 期临床试验验证。

一项针对 21 例  $\geq 60$  岁晚期 HL 患者的 II 期研究显示, BV 联合纳武利尤单抗方案展现出显著疗效,

ORR 达 86%, CR 率达 67%, 中位随访 51.6 个月时, 中位 PFS 和 OS 均未达到。安全性方面, 19% 的患者出现了感觉性周围神经病变, 另有 19% 的患者出现了运动性周围神经病变<sup>[22]</sup>。该研究的主要创新价值在于: (1) 首次证实了双靶向联合方案(ADC+PD-1 抑制剂)在老年 HL 患者中的可行性, 实现了无化疗治疗模式的突破; (2) 获得持久的疾病控制, 中位 PFS 超过 51.6 个月仍未达到, 提示该方案可能使部分患者获得功能性治愈。然而, 研究仍面临以下挑战: (1) BV 与 PD-1 抑制剂可能存在神经毒性的叠加效应; (2) 高昂的治疗成本带来的经济负担。

## 2 NLPHL

NLPHL 是一种罕见的疾病, 其生物学特性、病理学特征和临床表现与 CHL 不同。该疾病通常累及 30~50 岁中青年男性的颈部、腋窝和腹股沟淋巴结, 纵隔或腹部淋巴结受累非常罕见。多数患者表现为早期疾病, 通常呈现惰性临床病程, 但少数患者可能进展为侵袭性亚型, 并可能转化为大 B 细胞淋巴瘤。无显著风险因素的 IA 期患者通常可通过淋巴结切除后“观察等待”或受累野放疗(involved field radiation therapy, IFRT) (20~30 Gy) 进行管理<sup>[23]</sup>。晚期 NLPHL 患者一般需采用联合化疗, 鉴于肿瘤细胞表达 CD20, 亦可与利妥昔单抗联合治疗<sup>[24]</sup>。

## 3 复发/难治性 HL 的治疗

纳武利尤单抗联合 BV 作为 ASCT 治疗前的挽救治疗方案, 在复发/难治性 CHL 中展现出较好的疗效。一项纳入 91 例复发/难治性 CHL 患者的 I/II 期研究显示, 纳武利尤单抗联合 BV 的 ORR 为 85%, CR 率为 67%; 中位随访 34 个月时, 预估 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 77% 和 93%<sup>[25]</sup>。该联合方案具有独特的协同作用机制: BV 通过 CD30 靶向递送单甲基奥瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE) 诱导免疫原性死亡, 与 PD-1 抑制剂协同激活肿瘤特异性 T 细胞。但该联合方案存在神经毒性叠加的问题, 限制了其长期使用。

一项 II 期试验研究了纳武利尤单抗单药或联合 ICE 方案(异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)作为二线治疗桥接 ASCT 的疗效<sup>[26]</sup>。患者接受最多 6 周期纳武利尤单抗治疗, 第 6 周期后达到 CR 者直接行 ASCT 治疗, 疾病进展或未达 CR 者接受 2 周期纳武

利尤单抗联合 ICE 治疗。单药治疗组 ORR 和 CR 率分别为 81% 和 71%, 而联合治疗组分别提升至 93% 和 91%。所有患者的 2 年 PFS 率和 OS 率为 72% 和 95%, 其中直接桥接移植者的 2 年 PFS 率达 94%。另一项研究显示, 帕博利珠单抗联合 GVD 方案(吉西他滨、长春瑞滨、脂质体多柔比星)作为二线治疗在适合移植的复发/难治性 CHL 患者中也展现出显著疗效, CR 率达 95%, 且中位随访 13.5 个月时, 所有接受 ASCT 的患者均维持缓解状态<sup>[27]</sup>。

一项 II 期试验评估了 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合低剂量地西他滨在 86 例接受过 ≥2 线治疗的复发/难治性 CHL 患者中的疗效<sup>[28]</sup>, 其中既往接受过 PD-1 抑制剂治疗的患者接受联合治疗, 未接受者随机分配至联合治疗组或单药治疗组。中位随访 14.9 个月时, 联合治疗组 CR 率更高 (71% vs. 32%); PD-1 抑制剂经治患者 ORR 为 52%, CR 率为 28%; 联合治疗组患者 6 个月持续缓解率为 100%, 而单药治疗组为 76%。后续研究显示, 在 PD-1 抑制剂经治患者中, PD-1 抑制剂与地西他滨联合治疗测试队列组 ORR 和 CR 率分别为 52% 和 36%, 扩展队列组分别为 68% 和 24%, 两组中位 PFS 分别为 20 个月和 21.6 个月<sup>[29]</sup>。在初治患者的延长随访分析中, 联合治疗组较单药治疗组展现出持续的 CR 率优势 (79% vs. 32%), 并将中位 PFS 延长至 35 个月 (单药治疗组为 15.5 个月)<sup>[30]</sup>。进一步研究发现, 单药治疗获得持久缓解的独立预测因素包括低肿瘤负荷、较少的既往治疗线数和女性。该研究的创新性在于地西他滨通过诱导 DNA 低甲基化恢复 PD-L1 的表达, 从而使“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”。

研究表明, DNA 甲基转移酶抑制剂地西他滨联合 PD-1 单抗 (DP 方案) 治疗复发/难治性 CHL 有效。然而, 一部分患者在 DP 方案治疗后出现了原发性耐药或复发/进展。为此, 研究者开发了一种新型三联方案 (CDP 方案), 包含组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺、地西他滨和卡瑞利珠单抗, 并评估了其在 52 例既往 DP 方案治疗失败的复发/难治性 CHL 患者中的疗效和安全性<sup>[31]</sup>。研究结果显示, CDP 方案耐受性良好, ORR 达 94%, 50% 的患者达到 CR; 值得注意的是, 所有既往对 DP 方案不耐受的患者均对 CDP 方案产生治疗反应, 尽管 CR 率低于既往对 DP 方案有反应的患者 (25% vs. 58%); 中位 PFS 为 29.4 个月。该研究证实了表观遗传调节剂 (西达本胺和地西他滨) 与免疫检查点抑制剂的三联协同作

用,为 DP 方案治疗失败的患者提供了新的治疗选择。

一项 I/II 期研究比较了帕博利珠单抗单药或联合伏立诺他在不适合 ASCT 治疗的复发/难治性 CHL 患者中的疗效<sup>[32]</sup>。该研究人群具有高度难治性特征:78% 的患者既往接受过 PD-1 抑制剂治疗,其中 56% 被确认为 PD-1 抑制剂难治性。结果显示,总体 ORR 为 72%,CR 率为 34%;在 PD-1 抑制剂难治性亚组中,ORR 和 CR 率分别降至 56% 和 11%;安全性方面,≥3 级不良事件包括血细胞减少、高血压和低磷血症。

JAK-STAT 通路介导的细胞因子信号转导被认为与免疫检查点抑制剂治疗的耐药性相关。一项 I/II 期临床研究(NCT03681561)评估了 JAK1/2 抑制剂芦可替尼(ruxolitinib)联合 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗在复发/难治性 HL 患者中的疗效<sup>[33]</sup>,治疗方案为口服芦可替尼诱导后,从第 8 天开始每 4 周联合纳武利尤单抗静脉输注,持续治疗 2 年或直至疾病进展。结果显示,ORR 可达 53% (10/19),其中 31.6% (6/19) 的患者达到 CR;中位随访 16.8 个月时,2 年 PFS 率和 OS 率分别为 46% 和 87%。该研究结果提示,JAK 抑制剂联合纳武利尤单抗可显著改善复发/难治性 HL 患者的临床预后,特别是对免疫检查点抑制剂单药治疗反应不佳的患者,为复发/难治性 HL 患者的治疗探索提供了新的方向。该研究的科学基础为:芦可替尼通过抑制 JAK-STAT 通路降低调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的比例,从而改善肿瘤免疫微环境。

Moskowitz 团队的研究证实了放疗联合化疗在复发/难治性 HL 患者中的有效性和可行性<sup>[34]</sup>。中位随访 43 个月时,接受 ICE 方案联合 IFRT 治疗的患者 ORR 达 88%,而接受 ASCT 的患者 EFS 率为 68%,表明放疗可提高复发/难治性 HL 患者过渡至 ASCT 的机会。进一步研究显示,经过严格筛选的复发/难治性 HL 患者接受二线放疗后,5 年无治疗失败生存率和 OS 率分别为 28% 和 51%,其中疾病进展或复发时伴有 B 症状和晚期分期是影响 OS 的独立预后

因素<sup>[35]</sup>。国际淋巴瘤放射肿瘤学组共识指南系统阐述了放疗在复发/难治性 HL 综合治疗中的地位<sup>[36]</sup>,为临床实践提供了基于循证医学的规范化建议。

随着 ADC 和 PD-1 抑制剂等新型药物的应用,ASCT 治疗后疾病进展 HL 患者的预后已经有所改善<sup>[37]</sup>。在一项针对 ASCT 治疗失败的 HL 患者的关键 II 期临床试验中,75% 的患者对新型药物产生了临床反应,其中 34% 的患者达到 CR<sup>[38]</sup>。同样,阻断 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 相互作用的抗体药物在该人群中展现了极高的临床缓解率<sup>[39-42]</sup>。一项随机试验对比了帕博利珠单抗与 BV 在复发/难治性 CHL 中的疗效,结果显示帕博利珠单抗组的 PFS 显著优于对照组,支持 PD-1 抑制剂作为移植后复发或不适合 ASCT 患者的首选治疗方案<sup>[43]</sup>。

CAR-T 疗法在复发/难治性 HL 中的研究虽处于早期阶段,但现有数据已证实其良好的安全性和显著的临床活性<sup>[44-45]</sup>。先天细胞衔接剂 AFM13 作为全球首个靶向 CD30/CD16A 的双特异性抗体,可通过特异性激活 NK 细胞实现对 CD30+ 肿瘤细胞的选择性杀伤。在一项涉及 42 例 CD30+ 淋巴瘤患者(其中 37 例为 HL)的临床研究中,AFM13 联合预激活的脐带血来源的 NK 细胞治疗显示出卓越疗效,ORR 达 92.8%,CR 率为 66.7%<sup>[46]</sup>。这些突破性进展为复发/难治性 HL 患者提供了极具前景的治疗选择。

## 4 总结

HL 的治疗已从传统放化疗的单一模式迈入基于“解剖分期-代谢应答-分子特征”三维评估的精准医学时代(表 1)。以 PD-1 抑制剂和 ADC 为代表的新型疗法显著提高了各分期患者的生存率,并降低了第二肿瘤、心肺损伤等远期毒性风险。针对老年及复发/难治性 HL 患者,免疫化疗与细胞治疗的突破性进展改写了传统预后不良群体的治疗结局。当前的核心挑战聚焦于耐药异质性、医疗可及性及生存质量优化。这些进展标志着 HL 治疗正从“治

表 1 霍奇金淋巴瘤临床研究全景表

Tab. 1 Panorama of clinical studies in Hodgkin lymphoma

入组人群	例数	治疗方案	疗效数据	临床试验名称或期别
早期 CHL	109	nivolumab-AVD 同步/序贯+30 Gy ISRT	CR 率:94% vs. 94%;ORR 100%;3 年 PFS 率:98%; 3 年 OS 率:100%	NIVAHL

续表 1

入组人群	例数	治疗方案	疗效数据	临床试验名称或期别
早期 CHL	170	BV-AVD vs. ABVD+30 Gy INRT	CR 率:97.3%(BV-AVD 组);PET 阴性率:82.3%;2 年 PFS 率:97.3% vs. 92.6%	BREACH
晚期 CHL	1 500	BrECADD vs. BEA-COPP (PET-2 适应性)	4 年 PFS 率:94.3% vs. 90.9%	HD21
晚期 CHL	970	nivolumab-AVD vs. BV-AVD	2 年 PFS 率:92% vs. 83%;2 年 OS 率:99% vs. 98%;2 年 EFS 率:90% vs. 81%	SWOG S1826
晚期 CHL	1 334	BV-AVD vs. ABVD	6 年 OS 率:93.9% vs. 89.4%;6 年 PFS 率:82.3% vs. 74.5%	ECHELON-1
老年 CHL(≥60 岁)	103	nivolumab-AVD vs. BV-AVD	2 年 PFS 率:89% vs. 64%;2 年 OS 率:96% vs. 85%	SWOG S1826 老年亚组
老年 CHL(≥60 岁)	48	序贯 BV-AVD	CR 率:90%;ORR:95%;2 年 PFS 率:84%;2 年 OS 率:93%	多中心 II 期
复发/难治性 CHL	91	nivolumab+BV	CR 率:67%;ORR:85%;3 年 PFS 率:77%;3 年 OS 率:93%	CheckMate 436
复发/难治性 CHL	86	卡瑞利珠单抗+地西他滨 vs. 卡瑞利珠单抗	CR 率:79%(联合组)vs. 32%(单药组);中位 PFS:35 个月(联合组)vs. 15.5 个月(单药组)	II 期
复发/难治性 CHL (PD-1 耐药)	52	西达本胺+地西他滨+卡瑞利珠单抗	ORR:94%;CR 率:50%;中位 PFS:29.4 个月	II 期
复发/难治性 HL	19	芦可替尼+nivolumab	ORR:53%;CR 率:31.6%;2 年 PFS 率:46%;2 年 OS 率 87%	NCT03681561
复发/难治性 HL	37	AFM13(CD30/CD16A 双抗)+脐带血 NK 细胞	ORR:92.8%;CR 率:66.7%;中位 PFS 未达到	I / II 期
老年 CHL(≥60 岁)	37	nivolumab-AVD	CR 率:97%;ORR:100%;2 年 PFS 率:86.2%;2 年 OS 率:96.4%	II 期

愈优先”向“功能性治愈(兼顾生存率与生活质量)”的终极目标迈进,为实体瘤的精准治疗提供了参考。

### 参考文献

- [1] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [2] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017.
- [3] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2025, 75(1): 10-45. DOI: 10.3322/caac.21871.
- [4] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [5] DIEHL V, STEIN H, HUMMEL M, et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2003: 225-247. DOI: 10.1182/asheducation-2003.1.225.
- [6] BRÖCKELMANN P J, BÜHNEN I, MEISSNER J, et al. Nivolumab and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin study group phase II NIVAHL trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1193-1199. DOI: 10.1200/JCO.22.02355.
- [7] FORNECKER L M, LAZAROVICI J, AURER I, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for first-line treatment of early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BREACH): a multicenter, open-label, randomized, phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 327-335. DOI: 10.1200/JCO.21.01281.
- [8] BORCHMANN P, FERDINANDUS J, SCHNEIDER G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2024, 404(10450): 341-352. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1.
- [9] HERRERA A F, LEBLANC M, CASTELLINO S M, et al. Nivolumab+AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(15): 1379-1389. DOI: 10.1056/NEJMoa2405888.
- [10] STRAUS D J, DŁUGOSZ-DANECKA M, ALEKSEEV S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study [J]. *Blood*, 2020, 135(10): 735-742. DOI: 10.1182/blood.2019003127.
- [11] STRAUS D J, DŁUGOSZ-DANECKA M, CONNORS J M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(6): e410-e421. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2.

- [12] ANSELL S M, RADFORD J, CONNORS J M, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(4): 310–320. DOI: 10.1056/NEJMoa2206125.
- [13] JAGADEESH D, DIEFENBACH C, EVENS A M. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes [J]. *Hematol Oncol*, 2013, 31(Suppl 1): 69–75. DOI: 10.1002/hon.2070.
- [14] EVENS A M, SWEETENHAM J W, HORNING S J. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2008, 22(12): 1369–1379.
- [15] BALLOVA V, RÜFFER J U, HAVERKAMP H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly) [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(1): 124–131. DOI:10.1093/annonc/mdi023.
- [16] BÖLL B, GÖRGEN H, FUCHS M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12): 1522–1529. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.4181.
- [17] EVENS A M, HONG F X, GORDON L I, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496 [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(1): 76–86. DOI: 10.1111/bjh.12222.
- [18] HALBSGUTH T V, NOGOVÁ L, MUELLER H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG) [J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2026–2032. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253211.
- [19] EVENS A M, ADVANI R H, HELENOWSKI I B, et al. Multi-center phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30): 3015–3022. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0139.
- [20] RUTHERFORD S, LI H, HERRERA A F, et al. Nivolumab-AVD improves 2-year progression-free and overall survival compared to BVAVD in older patients aged ≥60 years with advanced stage classical Hodgkin lymphoma (CHL) enrolled on SWOG S1826 [J]. *HemaSphere*, 2024, 8: e70012.
- [21] TORKA P, FELDMAN T, SAVAGE K, et al. Phase 2 trial of nivolumab plus adriamycin, vinblastine, dacarbazine (N-AVD) as frontline therapy in older adults with Hodgkin lymphoma [J]. *Hematological Oncology*, 2023, 41: 161–162.
- [22] FRIEDBERG J W, BORDONI R, PATEL-DONNELLY D, et al. Brentuximab vedotin with dacarbazine or nivolumab as frontline cHL therapy for older patients ineligible for chemotherapy [J]. *Blood*, 2024, 143(9): 786–795. DOI: 10.1182/blood.2022019536.
- [23] ADVANI R H, MOSKOWITZ A J, BARTLETT N L, 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. DOI: 10.1182/blood.2020009178.
- [24] BINKLEY M S, SHAHZAD RAUF M, MILGROM S A, et al. Stage I – II nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a multi-institutional study of adult patients by ILROG [J]. *Blood*, 2020, 135(26): 2365–2374. DOI: 10.1182/blood.2019003877.
- [25] ADVANI R H, MOSKOWITZ A J, BARTLETT N L, 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. DOI: 10.1182/blood.2020009178.
- [26] MEI M G, LEE H J, PALMER J M, 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. DOI: 10.1182/blood.2022015423.
- [27] MOSKOWITZ A J, SHAH G, SCHÖDER 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. DOI: 10.1200/JCO.21.01056.
- [28] NIE J, WANG C M, LIU Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1479–1489. DOI: 10.1200/JCO.18.02151.
- [29] WANG C M, LIU Y, DONG L, et al. Efficacy of decitabine plus anti-PD-1 camrelizumab in patients with Hodgkin lymphoma who progressed or relapsed after PD-1 blockade monotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2782–2791. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0133.
- [30] LIU Y, WANG C M, LI X, et al. Improved clinical outcome in a randomized phase II study of anti-PD-1 camrelizumab plus decitabine in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): e002347. DOI: 10.1136/jitc-2021-002347.
- [31] NIE J, WANG C M, ZHENG L T, et al. Epigenetic agents plus anti-PD-1 reprogram the tumor microenvironment and restore antitumor efficacy in Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2024, 144(18): 1936–1950. DOI: 10.1182/blood.2024024487.
- [32] MEI M, CHEN L, GODFREY J, et al. Pembrolizumab plus vorinostat induces responses in patients with Hodgkin lymphoma refractory to prior PD-1 blockade [J]. *Blood*, 2023, 142(16): 1359–1370. DOI: 10.1182/blood.2023020485.
- [33] ZAK J, PRATUMCHAI I, MARRO B S, et al. JAK inhibition enhances checkpoint blockade immunotherapy in patients with Hodgkin lymphoma [J]. *Science*, 2024, 384(6702): eade8520. DOI: 10.1126/science.ade8520.
- [34] MOSKOWITZ C H, NIMER S D, ZELENETZ A D, 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. DOI: 10.1182/blood.v97.3.616.
- [35] JOSTING A, NOGOVÁ L, FRANKLIN J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7): 1522–1529. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.022.
- [36] CONSTINE L S, YAHALOM J, NG A K, et al. The role of radiation therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin

- lymphoma: guidelines from the international lymphoma radiation oncology group [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(5): 1100–1118. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.011.
- [37] BAZARBACHI A, BOUMENDIL A, FINEL H, et al. The outcome of patients with Hodgkin lymphoma and early relapse after autologous stem cell transplant has improved in recent years [J]. *Leukemia*, 2022, 36(6): 1646–1653. DOI: 10.1038/s41375-022-01563-8.
- [38] YOUNES A, GOPAL A K, SMITH S E, 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. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
- [39] ARMAND P, ZINZANI P L, LEE H J, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2023, 142(10): 878–886. DOI: 10.1182/blood.2022019386.
- [40] ANSELL S M, BRÖCKELMANN P J, VON KEUDELL G, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(20): 6266–6274. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010334.
- [41] SHI Y K, SU H, SONG Y P, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e12–e19. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30192-3.
- [42] SONG Y Q, GAO Q L, ZHANG H L, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study [J]. *Leukemia*, 2020, 34(2): 533–542. DOI: 10.1038/s41375-019-0545-2.
- [43] KURUVILLA J, RAMCHANDREN R, SANTORO A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 512–524. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X.
- [44] RAMOS C A, GROVER N S, BEAVEN A W, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3794–3804. DOI: 10.1200/JCO.20.01342.
- [45] 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): 1156–1166. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1365.
- [46] NIETO Y, BANERJEE P, KAUR I, et al. Innate cell engager (ICE®) AFM13 combined with preactivated and expanded (P+E) cord blood (CB)-derived natural killer (NK) cells for patients with refractory CD30-positive lymphomas: final results [J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1): 774. DOI: 10.1182/blood-2023-172980.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 赵培起, 张会来. 霍奇金淋巴瘤的治疗进展[J]. *肿瘤药理学*, 2025, 15(3): 289–297. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.01.

Cite this article as: ZHAO Peiqi, ZHANG Huilai. Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 289–297. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.01.