

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.059

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.059>

## 霍奇金淋巴瘤的治疗策略分析及研究进展

刘勇<sup>1</sup> 综述 杨海玉<sup>2</sup> 审校

(江西省人民医院 1. 病理科; 2. 临床医学研究所, 南昌 330006)

**[摘要]** 霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)是一种病因不明的B细胞恶性肿瘤, 包括经典型HL和结节性淋巴细胞型HL。为了提高治疗效果和改善病人预后, 目前认为针对不同病变分期的HL病人宜采取不同的治疗策略。早期病人主要采用联合物理治疗的方法, 通常是短疗程联合化疗加低剂量受累淋巴结局部放疗(involved-field radiation therapy, IFRT)。进展期病人建议接受较长疗程化疗或增强化疗, 但应尽可能减少治疗毒性反应的发生。高剂量化疗加自体干细胞移植(autologous stem cell transplant, ASCT)是目前多数复发/难治性HL病人的标准治疗方法, 但ASCT治疗失败后仍然缺乏十分有效的治疗手段。未来研究方向是将更多有效的新型药物整合到一线治疗方案中, 进一步提高HL病人的生存预后并减少并发症的发生。

**[关键词]** 霍奇金淋巴瘤; 化学治疗; 病变分期

## The treatment strategy of Hodgkin's lymphoma and its advanced research

LIU Yong<sup>1</sup>, YANG Haiyu<sup>2</sup>

(1. Department of pathology, 2. Institute of Clinical Medicine, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China)

**Abstract** Hodgkin's lymphoma (HL) is a kind of B-cell lymphoid malignancies and the cause of HL remains unknown. HL is composed of two distinct disease entities, including classical HL and nodular lymphocyte-predominant HL. In order to improve the treatment effect and patients prognosis, patients with HL in different stages of disease should take different treatment strategies. Patients with early stage disease are treated with combined modality strategies using abbreviated courses of combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy (IFRT), while those with advanced stage disease receive a longer course of chemotherapy or escalated therapy and should minimize treatment toxicity reaction. High-dose chemotherapy (HDCT) followed by an autologous stem cell transplant (ASCT) is the standard of care for most patients with relapsed/refractory HL. However, there is still lack of effective drugs for patients who fail with ASCT. The future research direction is to integrate more effective new drugs into the first-line treatment scheme for improving the survival of patients and reducing complications.

**Keywords** Hodgkin's lymphoma (HL); chemotherapy; disease staging

收稿日期 (Date of reception): 2015-05-05

通信作者 (Corresponding author): 杨海玉, Email: yanghaiyu@yahoo.com

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)是一种病因不明的B细胞恶性肿瘤,包括两类独立病种,最常见的是经典型HL,而结节性淋巴细胞为主型HL较为少见。经典型HL又分为4种亚型,包括结节硬化型、混合细胞型、淋巴细胞消减型和富于淋巴细胞型。在临床上,HL主要表现为淋巴结肿大,常侵犯颈部、前纵膈、锁骨上和腋淋巴结,较少侵犯腹股沟淋巴结。另外,病变也可侵犯结外组织,包括脾脏、肺脏、肝脏和骨髓<sup>[1]</sup>。近年来,联合化疗方案的改进及放射治疗的进展有效提高了HL病人的治愈率。研究认为针对不同病变分期的HL病人宜采取不同的治疗策略。本文就早期HL、进展期HL以及复发性/难治性HL的治疗策略分析及相关研究进展作一综述。

## 1 早期HL治疗

近年来,关于早期HL(I-II A期)的治疗策略发生了重要变化。以前,扩展区域放疗被认为是早期HL的标准治疗方法。研究发现扩展区域放疗后病人不仅复发率高,而且可导致严重并发症,因此不建议对早期HL病人实施此类治疗。目前认为联合物理治疗是早期HL病人的标准治疗方法,其经典治疗方案是短疗程ABVD[阿霉素(doxorubicin)、博莱霉素(bleomycin)、长春花碱(vinblastine)、氮烯唑胺(dacarbazine)]化疗加低剂量受累野放射治疗(involved-field radiation therapy, IFRT)。研究<sup>[2]</sup>证实早期HL病人接受联合物理治疗后能够较好控制病情,并且多数可通过初始治疗获得治愈。然而,也有研究<sup>[3-4]</sup>认为大部分病人可仅通过化疗而治愈,并且可获得相同的生存预后。考虑到放疗可能带来的潜在迟发性毒性反应,有学者建议对于仅通过化疗可获得治愈的早期HL病人无需再进一步接受放疗。然而,这些观点有待进一步研究证实。

对于早期表现预后不良的HL病人,如伴有巨大纵膈肿块、结外病变等,联合化疗加IFRT仍然是其主要治疗方案<sup>[2]</sup>。但是,关于最佳化疗次数、放疗剂量和范围大小是当前研究的主要目标。一项包括1 395例早期预后不良型HL的临床研究中,病人随机分配接受4个周期ABVD化疗或4个周期标准剂量BEACOPP[博莱霉素(bleomycin)、依托泊苷(etoposide)、阿霉素(doxorubicin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、长春新碱(vincristine)、甲基苄肼(procarbazine)、强的松(prednisone)]化疗加20或30 Gy的IFRT,结果<sup>[5]</sup>证实4个周期ABVD化疗

加30 Gy的IFRT是早期预后不良HL病人的最佳治疗方案。另一项研究入选的1 528例早期预后不良型HL病人,这些病人随机接受了4个周期ABVD化疗或2个周期增强剂量BCEACOPP+2个周期ABVD化疗,之后所有病人都接受30 Gy的IFRT。研究结果<sup>[6]</sup>证实增强化疗方案虽然在一定程度上降低了治疗失败率,但是明显增加了治疗毒性,而且进一步证实化疗方案的选择对病人总生存期(overall survival, OS)并无明显影响。因此学者认为,早期预后不良型病人在选择适宜化疗方案时应兼顾考虑疗效与治疗毒性。

## 2 进展期HL治疗

研究证实多数进展期HL病人(II B-IV期)可通过联合放化疗获得缓解并且长期生存,然而也常伴发严重的治疗相关并发症,包括心血管疾病和继发肿瘤。对于进展期HL病人,其治疗难度在于促进病人获得缓解的同时尽量减少长期治疗产生的毒副作用。最初用于进展期HL病人治疗的是MOPP[氮芥(nitrogen mustard)、长春新碱(vincristine)、甲基苄肼(procarbazine)、强的松(prednisone)]方案,长期研究观察<sup>[7]</sup>证实其是一个有效的化疗方案,能明显改善病人预后,但仍有约1/3的病人复发。目前建立的ABVD方案显示了良好的临床疗效且治疗相关毒性较低。一项随机研究<sup>[8]</sup>比较了MOPP+ABVD化疗与单独MOPP化疗的治疗效果,认为联合化疗的疗效优于单独MOPP化疗。另一项研究<sup>[9]</sup>比较了MOPP、ABVD以及MOPP与ABVD交替治疗的疗效,证实仅接受MOPP治疗的病人其治疗反应率和无进展生存期(progression-free survival, PFS)均明显低于接受ABVD或ABVD+MOPP交替治疗的病人。这些研究结果证实ABVD化疗简单、有效和毒副作用少的优势,可作为进展期HL病人的主要治疗选择。除了ABVD方案之外,目前还建立了一些新的化疗方案,包括标准剂量和增强剂量的BEACOPP方案。有研究比较了ABVD方案与标准剂量及增强剂量BEACOPP方案的疗效,结果显示<sup>[10-11]</sup>增强剂量BEACOPP化疗能够较好控制肿瘤进展并且病人可获得较长的OS。虽然这些研究结果令人振奋,但值得注意的是,接受增强剂量BEACOPP化疗的病人常发生急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征等并发症<sup>[10-11]</sup>。

另外,为了进一步改善进展期HL病人的预后,一些研究在标准化疗方案中增加了新的药物。临床试验证实贝伦妥单抗-维多汀(Brentuximab

vedotin, 抗CD30靶向抗体-药物偶联物)与传统化疗方案联用,可作为进展期HL病人治疗的一线方案<sup>[12]</sup>。贝伦妥单抗-维多汀常与ABVD联合使用,代替其中的博莱霉素,即AVD+Brentuximab方案;或者与BEACOPP方案联合使用,组成BrECAPP或BrECADD强化方案<sup>[13]</sup>。另外,雷利度胺也可用于进展期HL病人的治疗,并且研究<sup>[14]</sup>证实病人对该药物具有较好的耐受性和较高的反应率。以上研究结果提示,通过增加新的药物而改善化疗方案疗效是进展期HL治疗的极具前景的研究方向。

### 3 复发性/难治性HL治疗

尽管初始治疗后HL病人可获得较高的治愈率,但研究<sup>[15]</sup>表明仍有5%~10%的病人表现为难治性,并且有10%~30%的病人在初始治疗获得完全缓解后复发。目前认为,高剂量化疗(high-dose chemotherapy, HDCT)加自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)是复发/难治性HL病人的标准治疗方案。然而,并不是所有复发/难治性病人都符合条件接受ASCT治疗。研究<sup>[16]</sup>证实年龄较大者ASCT后与治疗相关的病死率明显增高,并且与年轻病人相比,其获得完全缓解的机率较低。因此,对于复发/难治性HL病人应根据其自身条件选择适宜的治疗方式。

然而,研究<sup>[15,17]</sup>证实在接受ASCT治疗后仍然有50%的病人复发,表现预后较差且治疗手段十分有限。针对这些移植失败的病人,目前虽然有许多新的药物具有潜在治疗价值,但仍存在反应时间短、毒副作用大等缺点。Brentuximab vedotin是目前公认的复发/难治性HL在ASCT或联合化疗失败后的可选择药物之一。一些研究还评估了Brentuximab vedotin在ASCT治疗之前的应用疗效以及ASCT治疗之后的维持疗效。研究<sup>[18-19]</sup>证实复发/难治性HL病人在ASCT治疗之前应用Brentuximab vedotin,可有效提高病人的PFS(59.3%/26.1%)。另外,有研究<sup>[20]</sup>报道了1例ASCT治疗后复发的儿童

HL病例,在接受4次捐赠者淋巴细胞输入治疗后获得完全缓解,该结果提示淋巴细胞输入治疗可能是ASCT治疗失败的HL患者有希望的选择方法之一。

其他用于复发/难治性HL病人治疗并具有潜在疗效的药物还包括组蛋白去乙酰酶抑制剂(HDAC)、mTOR抑制剂和美罗华(抗CD20抗体药物)等。LBH589是HDAC抑制剂,已用于129例ASCT治疗失败HL病人的临床试验,研究<sup>[21]</sup>结果显示病人总反应率为27%(35/129),其中30例病人表现部分缓解、5例表现完全缓解。有研究将mTOR抑制剂everolimus用于57例复发HL病人治疗,证实病人总反应率为42%,其中19例获得部分缓解、5例获得完全缓解,中位PFS为9个月<sup>[22]</sup>。另外,有研究证实美罗华对结节性淋巴细胞为主型的复发/难治性HL病人具有较好的疗效,其缺点是作用维持时间短<sup>[23-24]</sup>。由此可见,研制更为有效的新型药物用于改善复发/难治性HL病人的生存预后仍是未来重要的研究方向。

### 4 结语

当前,联合化疗和放疗等规范化治疗方案的实施使HL病人的远期生存率得到有效提高,然而放化疗引起的心肺损伤以及继发第二恶性肿瘤等治疗相关并发症也日益突出。因此,如何在提高治愈率的同时最大程度降低药物不良反应是目前HL治疗的主要目标。研究认为针对不同病变分期的HL病人宜采取不同的治疗策略。不同病变分期的HL推荐化疗方案/药物详见表1。早期病人主要采用联合物理治疗的方法,通常是短程联合化疗加低剂量IFRT;进展期病人建议接受较长时程化疗或增强化疗,但应尽可能减少治疗毒性反应的发生。HDCT加ASCT是目前多数复发/难治性HL病人的标准治疗方法,但ASCT治疗失败后仍然缺乏十分有效的治疗手段。未来研究方向是将更多有效的新型药物整合到一线治疗方案中,进一步提高HL病人的生存预后并减少并发症的发生。

表1 不同病变分期的HL推荐化疗方案/药物

Table 1 Recommended chemotherapy regimens / drugs for HL in different disease stages

分期	推荐化疗方案/药物
早期HL	ABVD (阿霉素、博莱霉素、长春花碱、氮烯唑胺)
进展期HL	ABVD; ABVD+MOPP (氮芥、长春新碱、甲基苄肼、强的松); BEACOPP (博莱霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、强的松); AVD (阿霉素、长春花碱、氮烯唑胺)+Brentuximab; BrECAPP (Brentuximab、博莱霉素、环磷酰胺、氮芥、甲基苄肼、强的松)或BrECADD(Brentuximab、博莱霉素、环磷酰胺、氮芥、氮烯唑胺)
复发性/难治性HL	Brentuximab; 组蛋白去乙酰酶抑制剂、mTOR抑制剂、美罗华

## 参考文献

1. Agostinelli C, Pileri S. Pathobiology of hodgkin lymphoma[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1): e2014040.
2. Eichenauer DA, Böll B, Diehl V. Pharmacotherapy of Hodgkin lymphoma: standard approaches and future perspectives[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(8): 1139-1151.
3. Yahalom J. Chemotherapy only in early-stage Hodgkin lymphoma: more relapses but "same" (or possibly worse) survival--reconsidering the misguided trend to omit radiotherapy[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2014, 9(3): 212-216.
4. Glatstein E, Plastaras JP. Patients at high risk for recurrence need radiotherapy[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12(4): 247, 250-251.
5. Eich HT, Diehl V, Gørgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4199-4206.
6. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9): 907-913.
7. Andjelic B, Antic D, Jakovic L, et al. A single institution experience on 314 newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma patients: the role of ABVD in daily practice[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(5): 392-399.
8. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results[J]. *Ann Intern Med*, 1986, 104(6): 739-746.
9. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(21): 1478-1484.
10. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(3): 203-212.
11. Tam CS, Herschtal A, Seymour JF. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1544-1545.
12. Brown MP, Staudacher AH. Could bystander killing contribute significantly to the antitumor activity of brentuximab vedotin given with standard first-line chemotherapy for Hodgkin lymphoma?[J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(4): 371-375.
13. Eichenauer DA, Engert A. Antibodies and antibody-drug conjugates in the treatment of Hodgkin lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(1): 1-8.
14. Provencio M, Sánchez A, Sánchez-Beato M. New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(3): 457-464.
15. Montanari F, Diefenbach C. Relapsed Hodgkin lymphoma: management strategies[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2014, 9(3): 284-293.
16. Rancea M, von Tresckow B, Monsef I, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review with meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 92(1): 1-10.
17. Iqbal N, Kumar L, Iqbal N. Update on salvage options in relapsed/refractory hodgkin lymphoma after autotransplant[J]. *ISRN Oncol*, 2014, 2014: 605691.
18. Chen R, Palmer JM, Tsai NC, et al. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11): 1864-1868.
19. Siddiqi T, Thomas SH, Chen R. Role of brentuximab vedotin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2014; 7(2): 79-85.
20. Oba U, Koga Y, Suminoe A, et al. Donor lymphocyte infusion is an effective therapy for relapsed Hodgkin lymphoma after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(5): 511-513.
21. 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): 2197-203.
22. von Tresckow B, Diehl V. An update on emerging drugs for Hodgkin lymphoma[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2014, 19(2): 215-224.
23. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial[J]. *Blood*, 2003, 101(11): 4285-4289.
24. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group[J]. *Blood*, 2003, 101(2): 420-424.

本文引用: 刘勇, 杨海玉. 霍奇金淋巴瘤的治疗策略分析及研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(6): 1180-1183. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.059

Cite this article as: LIU Yong, YANG Haiyu. The treatment strategy of Hodgkin's lymphoma and its advanced research[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(6): 1180-1183. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.059