

复发/难治霍奇金淋巴瘤免疫治疗进展及思考

宋 懿¹, 虞文嫣^{1,2}, 糜坚青^{1,2*}

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海血液学研究所, 医学基因组学国家重点实验室, 国家转化医学研究中心(上海), 上海

²上海市血液病基因编辑与细胞免疫治疗重点实验室, 上海

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月22日

摘要

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)是目前可能实现大部分治愈的血液肿瘤, 临床上仍有10%~15%的早期患者出现难治及15%~30%的患者晚期复发, 因此此类复发/难治性霍奇金淋巴瘤(relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, R/R HL)的治疗始终是临床一大挑战。尽管现阶段二线挽救治疗方案众多, 但其最佳方案尚未明确。近十几年来维布妥昔单抗(brentuximab vedotin, BV)与程序性死亡受体-1抑制剂(programmed death-1 inhibitor, PD-1i)两类新型药物被纳入挽救方案, 使得自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)的完全缓解率(complete response rate, CRR)得以提升。当前以嵌合抗原受体T细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T)及双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)等为代表的新兴免疫疗法, 逐步在后续的治疗中展现出重要的价值。本文旨在全面描述R/R HL的挽救治疗现状和新兴免疫治疗方法, 并对未来R/R HL免疫治疗的发展趋势予以总结及思考。

关键词

霍奇金淋巴瘤, 复发, 难治, 免疫治疗

Advances and Reflections on Immunotherapy in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma

Yi Song¹, Wenyan Yu^{1,2}, Jianqing Mi^{1,2*}

¹State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, National Research Center for Translational Medicine at Shanghai, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai

²Shanghai Key Laboratory of Gene Editing and Cell-Based Immunotherapy for Hematological Diseases, Shanghai

*通讯作者。

Abstract

Hodgkin lymphoma (HL) is currently one of the hematologic malignancies with a high potential for cure. Nevertheless, approximately 10%~15% of patients with early-stage disease and 15%~30% of patients with advanced-stage disease still experience refractory disease or relapse. Therefore, the management of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (R/R HL) remains a major clinical challenge. Although a variety of second-line salvage regimens are available, the optimal approach has not been definitively established. Over the past decade, the introduction of two novel agents—brentuximab vedotin (BV) and programmed death-1 inhibitors (PD-1i) into salvage therapy has improved the complete response rate (CRR) of autologous stem cell transplantation (ASCT). Moreover, emerging immunotherapeutic approaches such as chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy and bispecific antibodies (BsAb) are increasingly demonstrating important value in later lines of treatment. This review aims to comprehensively describe the current status of salvage therapy for R/R HL, to discuss novel immunotherapeutic methods, and to summarize and reflect on future directions in the immunotherapy of R/R HL.

Keywords

Hodgkin Lymphoma, Relapsed, Refractory, Immunotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. R/R HL 的挽救治疗现状

1.1. 二线挽救化疗方案

目前初次复发的 HL 患者在挽救治疗中的金标准是通过二线治疗取得疗效，而后序贯自体造血干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT)。与常规化疗相比，通过大剂量化疗 (high-dose chemotherapy, HDCT) 序贯 ASCT (HDCT/ASCT) 治疗后患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 均较好 [1]。若在 ASCT 前通过二线治疗后患者能达到 CR，这是 R/R HL 患者在长期预后中最有利的预测因子 [2]，目前常用的标准挽救化疗方案包括：ESHAP、ICE、DHAP 和 GDP 等 [3]。GROVER N S 等 [4] 对比了 4 项 R/R HL 传统挽救化疗方案的疗效研究，其中 23 例 GDP 方案患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和 CRR 分别为 69% 和 17%；41 例 GVD 方案患者的 ORR 和 CRR 分别为 62% 和 20%；65 例 ICE 方案患者的 ORR 和 CRR 分别为 88% 和 26%；102 例 DHAP 方案患者的 ORR 和 CRR 分别为 89% 和 21%。整体而言，上述的传统挽救方案缓解率 (CRR) 不足，而毒副作用较大。

1.2. 基于两类新型药物的靶向挽救治疗方案

1.2.1. CD30 抗体药物偶联物 (Antibody-Drug Conjugate, ADC)——维布妥昔单抗 (Brentuximab Vedotin, BV)

近十几年来新型靶向药物已纳入挽救治疗方案，旨在提高 ASCT 的治愈率。BV 分别于 2011 年在美

国、2012年在欧洲被批准用于治疗 R/R cHL。在一项 Anas Younes 等[5]开展的 BV 单药治疗 ASCT 后 R/R HL 的研究中, ORR 为 75%, CRR 为 34%, 中位 PFS 为 5.6 个月。另一项规模更大的研究评估了 353 例 R/R HL 患者在 ASCT 后采用 BV 作为维持治疗的效果, 其中 52.6% 的患者在 ASCT 前接受过 BV 治疗。从 BV 维持治疗开始计算, 5 年 PFS 和 OS 率分别为 69.9% 和 85.1%。研究发现 ASCT 时疾病状态是唯一与 PFS ($p < 0.001$) 和复发风险($p < 0.001$) 显著相关的因素, ASCT 时处于 CR 状态的患者, 无论移植前是否接受 BV 治疗, 其 2 年 PFS 率和 OS 率均相似且在所有患者中最高, 而 ASCT 时未达 CR 的患者中, 既往接受 BV 治疗者的 PFS 率和 OS 率次之, 既往未接受 BV 治疗者的 PFS 率和 OS 率最低。此项研究证实了 ASCT 前和后 BV 治疗的价值——即使对既往接受过 BV 治疗的患者亦然, 并凸显 ASCT 时疾病状态是关键的预后因素[6]。

一项英国研究纳入了 99 例未做过 ASCT 的 R/R cHL 患者, 他们均接受过二线治疗且符合移植条件, 但因缓解不足而未进行移植。从开始使用 BV 后的中位随访时间为 12 个月, 全体患者的中位 PFS 为 5.6 个月, 中位 OS 为 37.2 个月。BV 治疗后 ORR 为 56%, 其中 29% 的患者达到 CR。61% 的患者最终接受干细胞移植(stem cell transplantation, SCT), 包括 23% 自体移植和 38% 异基因移植的患者。其中 34% 的患者在中位数 4 个周期 BV 治疗后立即进行 SCT, 这些患者的中位 PFS 未达到。39% 的患者最终未达到 SCT 条件, 其中位 PFS 仅 3 个月。接受 SCT 巩固治疗的患者比未接受 SCT 者具有更优的 PFS 和 OS ($p < 0.001$), 本研究凸显了 BV 作为 ASCT 前桥接治疗方案的作用——可使约 1/3 既往无条件移植的患者在第三线治疗中有接受移植的机会[7]。

近年来 BV 联合各种化疗已成为 R/R cHL 患者的补救措施之一, 常用方案 BV-Benda、BV-ICE、BV-DHAP 和 BV-ESHAP 等可提高 CRR 达 62%~81%, 2~3 年 PFS 率达 63%~74% [8]-[11] (具体见表 1)。

1.2.2. 免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)——程序性死亡受体-1 抑制剂 (Programmed Death-1 Inhibitor, PD-1i)

多项临床研究证实, PD-1i 单药治疗 R/R HL 具有显著活性。纳武利尤单抗(Nivolumab)在 I 期 CheckMate 039 试验中进行首次评估, 该试验纳入了 23 例 R/R HL 患者, 其中 78% 为 ASCT 和 BV 治疗后的患者, 在接受 Nivolumab 治疗后 ORR 达 87%, CRR 达 17%, 24 周 PFS 率达 86%。在 II 期 CheckMate 205 试验中对 243 例 ASCT 后的 R/R HL 患者评估 Nivolumab 疗效, ORR 为 69%, CRR 为 16%, 中位缓解持续时间(duration of response, DOR)和 PFS 分别为 16.6 个月和 14.7 个月。基于这两项研究结果, Nivolumab 获准用于 ASCT 和 BV 治疗均失败的患者, 这是 ICI 在血液系统恶性肿瘤中的首个获批适应症[12]。在以下不同的 PD-1i 药物中, 均展示出相似的疗效和预后结果。在一项回顾性研究中, 55 例既往接受中位治疗线数为三线挽救治疗方案后使用帕博利珠单抗(Pembrolizumab)的患者, 其 ORR 和 CRR 分别为 74.5% 和 32.7%, 且安全性良好。29 例应答患者后续接受 ASCT, 9 例接受异体干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT), 12 个月 OS 和 PFS 分别为 92% 和 51% [13]。SONG Y 等[14]开展的一项 II 期研究报告了替雷利珠单抗(Tislelizumab)治疗 70 例 R/R cHL 患者延长随访 3 年的结果, 这些患者均接受过 ASCT 或不适合移植, 当中位随访 33.8 个月时, 所有患者的 ORR 为 87.1%, CRR 为 67.1%, 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 40.8% 和 84.8%。在另一项关于信迪利单抗(Sintilimab)的单臂 II 期研究中, 共 96 例 R/R cHL 患者被纳入治疗, 其中 90 例患者接受过 ≥ 2 线化疗, 18 例曾接受 ASCT。在 92 例最终入组评估患者中, ORR 为 80.4%, CRR 为 34%, 6 个月 PFS 率和 OS 率分别为 77.6% 和 100% [15]。

基于上述 PD-1i 单药的研究结果, 研究者们提出可将其作为联合用药, 用以加强疗效。例如 MOSKOWITZ A J 等[2]开展的 Pembrolizumab + GVD 方案实现了 38 例患者 100% 的 ORR 和 95% 的 CRR, 92% 的患者 2 个周期后达 CR, 95% 的患者直接进行了 ASCT。MEIM 等[16]针对一组 35 例高危患者, 采

用 PD-1i + ICE 方案后序贯 ASCT 疗效明显, ORR 和 CRR 分别为 100% 和 86%, 2 年 PFS 和 OS 率分别达 88% 和 100%, 表明联合方案能为患者进行 ASCT 打下良好的基础。

一项 I~II 期研究评估了 BV 联合 Nivolumab 去化疗方案的疗效及安全性, ORR 和 CRR 分别为 85% 和 67%, 中位随访 34.3 个月时患者的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 77% 和 93% [17]。BV-nivo 方案也对 60 岁以上患者具有显著疗效, 可能使约 40% 患者获得临床治愈, 为老年 HL 患者选择无化疗治疗模式提供了依据 [18]。

Table 1. Targeted salvage therapy regimens based on two novel agents

表 1. 基于两种新型药物的靶向挽救治疗方案

方案	病例数	疗效	预后	参考文献
BV 单药 (ASCT 后)	102 例	ORR 75% (其中 CR 率 34%)	中位 PFS 5.6 个月; 达 CR 者中位 DOR 20.5 个月	[5]
BV 单药 (ASCT 后)	353 例		5 年 PFS 率及 OS 率为 69.9% 和 85.1%	[6]
BV 单药 (ASCT 前)	99 例	ORR 56% (其中 CR 率 29%, PR 率 27%)	中位 PFS 5.6 个月, 中位 OS 37.2 个月	[7]
BV-Benda (ASCT 前)	53 例	ORR 92.5% (其中 CR 率 73.6%)	预估 2 年 PFS 率 62.6%	[8]
BV-ICE (ASCT 前)	42 例	CR 率 61.9%	3 年 PFS 率和 OS 率为 64.3% 和 100%	[9]
BV-DHAP (ASCT 前)	55 例	ORR 90% (其中 CR 率 81%)	2 年 PFS 率和 OS 率为 74% 和 95%	[10]
BV-ESHAP (ASCT 前)	66 例	ORR 91% (其中 CR 率 70%)	2.5 年 PFS 率和 OS 率为 71% 和 91%	[11]
Nivolumab (78% ASCT 后)	23 例	ORR 87% (其中 CR 率 17%)	24 周 PFS 率为 86%	[12]
Nivolumab (ASCT 后)	243 例	ORR 69% (其中 CR 率 16%)	中位 DOR 16.6 个月 中位 PFS 14.7 个月	[12]
Pembrolizumab (ASCT 前)	55 例	ORR 74.5% (其中 CR 率 32.7%)	1 年 PFS 率和 OS 率为 51% 和 92%	[13]
Tislelizumab (ASCT 后)	70 例	ORR 87.1% (其中 CR 率 67.1%)	3 年 PFS 率和 OS 率为 40.8% 和 84.8%	[14]
Sintilimab	96 例	ORR 80.4% (其中 CR 率 34%)	6 个月 PFS 率和 OS 率为 77.6% 和 100%	[15]
PD-1i + GVD (ASCT 前)	38 例	ORR 100% (其中 CR 率 95%)	中位随访时间 13.5 个月时 PFS 率和 OS 率均为 100%	[2]
PD-1i + ICE (ASCT 前)	35 例	ORR 100% (其中 CR 率 86%)	2 年 PFS 率和 OS 率为 88% 和 100%	[16]
PD-1i + BV (ASCT 前)	91 例	ORR 85% (其中 CR 率 67%)	3 年 PFS 率和 OS 率为 77% 和 93%	[17]

BV 及 PD-1i 均在 R/R HL 治疗中取得了一定的效果(见表 1), 但是二者疗效的优劣及各自的适用范

围值得我们进一步探讨。在对 KEYNOTE-204 III期研究的后续分析中,无论治疗线数如何,ICI 相较 BV 均能改善 PFS 与 ORR。在 55 名曾接受过一种既往治疗的患者中, Pembrolizumab 组和 BV 组的中位 PFS 分别为 16.4 个月和 8.4 个月; ORR 分别为 66.7%和 53.6%。在 249 例接受过两种及以上既往治疗的患者中, Pembrolizumab 组和 BV 组的中位 PFS 分别为 12.6 个月和 8.2 个月; ORR 分别为 65.3%和 54.4% [19]。另一项多中心回顾性队列研究发现接受 ICI 方案治疗的患者 2 年 PFS 率显著优于常规化疗组、BV 联合化疗组及 BV 单药组(分别为 79.7%、49.6%、62.3%和 36.9%, $p < 0.0001$) [20]。BV 作为靶向 CD30 的抗体偶联药物,其疗效与 HRS 细胞(Hodgkin and Reed-Sternberg cells)表面 CD30 表达水平密切相关;而 PD-1i 则主要通过逆转肿瘤微环境中 T 细胞耗竭状态发挥作用,尤其是在 9p24.1 扩增及 PD-L1/PD-L2 高表达的背景下疗效更为显著。此外,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中调节性 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞及多种细胞因子共同构成的免疫抑制网络,在影响免疫治疗反应及耐药方面发挥关键作用[21]。在耐药机制方面,目前研究表明, BV 耐药可能与 CD30 表达下调、药物外排增加及细胞内毒素释放障碍等因素相关;而 PD-1i 耐药则可能涉及抗原呈递缺陷、干扰素信号通路异常以及肿瘤微环境中 T 细胞浸润不足等机制。未来对这些机制的深入认识,有助于优化治疗序贯策略及探索联合治疗模式。

2. R/R HL 的新兴免疫治疗方法

2.1. CAR-T 疗法

CD30 在 R-S 细胞上普遍表达,成为治疗 HL 的潜在靶点。有部分患者对 BV 难治或不耐受,但采用 CD30 靶向 CAR-T 疗法能显著改善 OS ($p < 0.001$) [22]。CD30 CAR-T 细胞在 cHL 体外及小鼠体内模型中展现出了较强的肿瘤杀伤能力,特别是第三代 CD30 CAR-T 细胞具有长期存续特性,能特异性归巢至肿瘤部位,安全性较好[23]。

在一项纳入了 41 例 R/R cHL 患者的临床研究中,受试者在清淋化疗后进行了 CD30 CAR-T 细胞治疗,其中在接受氟达拉滨为基础的淋巴细胞清除治疗的 32 例患者中, ORR 为 72%, CRR 为 59%;在中位随访 533 天后,所有可评估患者的 1 年 PFS 率和 OS 率分别为 36%和 94% [24]。2025 年另一项包含上述研究的、由 MENG F 等[25]主导的科研报道,纳入了 8 项国际临床研究,通过对 151 例患者的荟萃分析,论文显示 CD30 CAR-T 细胞治疗 R/R cHL 的 ORR 为 57%, CRR 为 34%;在中位随访时间 9.5~71.5 个月时,1 年 PFS 率和 OS 率分别为 39%和 89%。CAR-T 疗法毒性较小,其细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)较低,且在 II 期研究中未观察到神经毒性[26]。

由于前期多次化疗,有些 HL 患者在自体 CAR-T 细胞的制备上呈现困难,或制备后生物特性欠佳,如抗癌能力差或其在体内作用时间较短等。因此,通用型 CAR-T 的开发成为发展的必然趋势,但需避免异体反应等潜在并发症。在通用型 CAR-T 治疗 R/R cHL 中,主要的异体反应包括两类:一是移植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD),二是宿主抗移植物反应(host-versus-graft rejection, HvG)。为了避免这些反应,可以在制造中敲除或屏蔽 TCR α/β 链、降低 HLA 表达;使用淋巴清除和免疫抑制预处理以减少宿主清除;选择低免疫原性或特定亚群 T 细胞(如 $\gamma\delta$ T 细胞)作为载体等[27]。CAR-T 细胞疗法治疗 R/R cHL 时的耐药反应主要源于肿瘤抗原表达下降(如 CD30 减少或缺失)、CAR-T 细胞存活和扩增不足以及肿瘤微环境抑制如 PD-L1 表达上调等。

为提高疗效,近年来提出了双靶向或多靶向 CAR-T 设计,例如同时靶向 CD30 和其它抗原或免疫检查点,以预防抗原逃逸、增强 T 细胞活性并改善微环境。EBV 特异性 T 细胞(Epstein-Barr virus-specific T cells, EBVSTs)是一种将外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)先是经磁珠分选柱去除 CD45RA 阳性细胞,而后通过代表 EBV 抗原(EBNA1、LMP1、LMP2 和 BZLF1)的多肽混合液刺激

分选后得到的细胞群[28]。一项使用健康供体来源的通用 CD30.CAR 转导的双靶点 EBVSTs 治疗 CD30 阳性淋巴瘤患者的临床研究正在进行中, EBVSTs 对 EBV 抗原具有特异性, 仅特异性靶向 EBV 阳性肿瘤细胞, 因此无 GVHD 效应; 同时由于 CD30 在受者体内活化的 T 细胞中表达, CD30.CAR-Ts 可能清除这些介导排斥反应的同种异体活化 T 细胞, 从而避免被排斥, 增强了 CAR-T 细胞的体内持久性[29], 这为因免疫衰老或既往治疗导致自体 T 细胞功能受损者, 特别是 EBV 阳性 cHL 老年患者等人群, 提供了一种极具前景、可规模化且潜在低毒性的免疫治疗方案[30]。

虽然双靶点 CAR-T 可提高抗肿瘤特异性并防止抗原逃逸, 但肿瘤细胞所处的免疫抑制的微环境可能阻止其发挥作用, 减弱其作用持久性[24], 故可研发靶向 TME 的 CAR-T 细胞, 目的是改善 TME 和解除免疫抑制, 增强 CAR-T 活性。例如针对 TME 中肿瘤相关巨噬细胞(抗 CD123)和调节性 B 细胞(抗 CD19)的 CAR-T 产品。PD-1/PD-L1 轴会导致 CAR-T 功能障碍, 可联合使用 ICI 增强抗肿瘤效应。由于 HL 中特征性恶性肿瘤细胞 HRS 细胞会分泌高水平用于募集免疫抑制细胞的 CCL17 这种趋化因子, 通过基因改造使 CAR-T 细胞表达 CCL17 受体——CCR4, 可促进 CAR-T 细胞向 TME 的浸润, 从而增强抗肿瘤活性[31]。

2.2. 其他新兴免疫治疗方法

组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)在调控细胞周期、存活及免疫逃逸等致癌途径中起关键作用。一项评估 HDAC 抑制剂——帕比司他(Panobinostat)在 ASCT 后 R/R HL 患者中的有效性和安全性的 II 期临床试验表明, 帕比司他单药在多线治疗失败的 129 例 HL 患者中显示出活性, 27% 的患者达到 CR 或 PR, 中位 PFS 为 6.1 个月, 预估 1 年 OS 率为 78%, 且帕比司他的毒性可控[32]。

依维莫司(Everolimus)是一种雷帕霉素机制靶点抑制剂(mechanistic target of rapamycin inhibitor, mTORi), 在 R/R HL 的治疗中显示出一定的临床潜力。一项梅奥医疗中心主导的 II 期研究, 共纳入了 57 例经标准治疗失败的患者, 经依维莫司单药治疗后部分患者有效, 其 ORR 和 CRR 分别为 45.6% 和 8.8%, 中位 PFS 为 8 个月[33]。

AFM 13 作为 BsAb 可同时结合 HL 细胞表面的 CD30 和 NK 细胞表面的 CD16A, 形成“免疫桥接”, 激活 NK 细胞的细胞毒性, 从而杀伤肿瘤细胞。在 KEYNOTE-206 1b 期临床试验中, AFM 13 与 Pembrolizumab 联合方案使得 30 例对 BV 治疗无反应或在治疗后复发患者的 CRR 和 PR 率分别达 37% 和 47%, 其中最高剂量组的 ORR 达 88% [34]。AFM 13 联合脐带血来源的 NK 细胞方案在 37 例中位既往治疗线数为 7 线的 cHL 患者中达到 93% 的 ORR 和 67% 的 CRR, 中位 PFS 为 8 个月[35]。

Cami 是一种针对 CD25 的 ADC, 一项美国研究发现 Cami 在 47 例可评估的 R/R cHL 患者中表现出较高的有效性和可控的安全性, 其 ORR 和 CRR 分别达到 83% 和 38% [36]。

新兴免疫疗法在 R/R HL 的治疗中展现出了显著疗效, 但在机制层面也体现出明显差异: 直接细胞毒/免疫重塑类疗法(CAR-T、Cami)通常具有更高缓解深度, 而依赖信号通路抑制或表观遗传调控的药物(HDACi、mTORi)更多表现为疾病控制; 双抗(AFM 13)介于两者之间, 其疗效高度依赖宿主免疫效应功能。

3. 关于 R/R HL 免疫治疗的几点思考

3.1. BV 治疗剂量及周期与疾病预后的关系

一项多中心回顾性研究调查了 ASCT 后 BV 累积维持剂量对 2 年 PFS 的影响。BV 的使用剂量为 1.8 mg/kg/次, 共 16 个周期。队列 1 的患者占计划总累积剂量的 75% 以上, 队列 2 的患者占 51%~75%, 队列 3 的患者占 ≤50%。整体人群的 2 年 PFS 率为 80.7%, 其中队列 1 为 89.2%, 队列 2 为 86.2%, 队列 3

为 77.9% [37]。研究者推荐的 BV 剂量为 1.8 mg/kg, 在此剂量下的理想周期数为 16, 结果显示, 患者实际接受的 BV 剂量越接近于计划总累积剂量, 其疗效越好, 但是由于毒副作用, 多数患者只能进行减量治疗。

3.2. 在新免疫治疗时代下, R/R cHL 中 ASCT 的必要性探索

在 NCCN 和 CSCO 等指南中, ASCT 是 R/R cHL 患者二线治疗的金标准方案, 可使约 50% 的 R/R cHL 患者获得长期无病生存。在中位随访超过 5 年的 KEYNOTE-087 试验中, 三个队列共 210 例 R/R cHL 患者分别为接受过 ASCT 和 BV 治疗(69 例, 队列 1)、接受过挽救性化疗和 BV 但未接受 ASCT (81 例, 队列 2)、接受过 ASCT 但未接受 BV 治疗(60 例, 队列 3), 上述所有出现疾病进展(progressive disease, PD) 的患者后均接受 Pembrolizumab 治疗 ≤ 2 年, 达到 CR 后停药, 但后续出现 PD 的患者接受第二疗程 Pembrolizumab 治疗。中位随访时间为 63.7 个月, ORR 为 71.4%, 其中 CRR 为 27.6%, PR 率为 43.8%; 队列 1 至队列 3 患者的 ORR 分别为 78.3%、64.2% 和 73.3%。中位 DOR 为 16.6 个月, 队列 1 至队列 3 患者的中位 DOR 分别为 25.0、11.1 和 24.4 个月[38]。对比试验发现, 队列 2 (未接受 ASCT) 患者的疗效及生存期均较差, 这说明即使采用免疫治疗方案, 非移植方案也只适合作为无法进行 ASCT 患者的控制方案, 不能作为适合进行 ASCT 患者的替代方案, 这凸显了 ASCT 在 R/R cHL 治疗中的重要作用。

但是 HDCT/ASCT 可能导致严重的骨髓抑制及感染, 且对患者生育能力及继发髓系肿瘤有潜在风险 [39], 而且并非所有患者都符合 ASCT 的条件或可能受益于 ASCT, 随着新免疫治疗方法的发展, ASCT 的以往地位值得进一步商榷。针对老年患者, 需要综合考虑体能状态、复发时间、前期治疗方案和 HDCT/ASCT 治疗毒性等因素来确定 ASCT 的适用性[40]。随着 BV 和 PD-1i 等药物的应用, 对这些药物敏感的患者可通过免疫治疗或联合治疗达到深度缓解, 从而推迟或避免 ASCT [41]。在西班牙淋巴瘤研究组(GELTAMO)启动的 BRESLIBET 研究中, 前期接受 BV-ESHAP 或 ESHAP 方案治疗达到 CR 的患者 (Deauville 评分 1~3 分) 比例分别为 70% 和 60.6%, 达到 CR 的这些患者采用 BV 巩固治疗来替代 ASCT, 未达 CR 者将退出试验, 这将为 R/R HL 治疗体系中 ASCT 的定位提供更明确的循证依据[42]。由 WANG C 等[43]主导的一项纳入了经地西他滨(decitabine)联合卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)治疗的 171 例患者的研究中, 治疗后达到 CR 且未接受 ASCT 的 87 例患者可获得持续抗肿瘤应答, 其 2 年及 3 年 PFS 率分别为 81% 和 70%, 该疗效与接受 ASCT 联合移植后 Pembrolizumab 维持治疗的患者相当, 后者 18 个月的 PFS 率为 82%。在研究新型药物联合方案替代 ASCT 的同时, 将来也可通过探索更精准的生物标志物筛选出无需 ASCT 即可获益的患者。

3.3. 决定 R/R HL 预后的新型标志物

以往我们可通过临床分期、肿瘤负荷和一些常用的实验室指标, 如血沉、白蛋白、淋巴细胞及白细胞计数等以及 PET/CT 结果来预测及评估治疗反应, 但新免疫治疗时代的来临正在削弱这些传统标志物带来的预后价值, 需要我们探寻肿瘤微环境相关、外周血方面及影像学标志物等新型预后标志物。

MILJAK A 等[44]的研究表明, 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)的基因特征与 HL 早期复发有关, 且特定表征的 TAM 数比总 TAM 数具有更好的预后价值, 例如巨噬细胞中高表达 PD-L1 可能与不良预后相关。

治疗前循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)水平可作为治疗反应和淋巴系统恶性肿瘤结果的预测标志物。在接受挽救性化疗和巩固性造血干细胞移植的 R/R cHL 患者中, 升高的基线 ctDNA 水平与化疗开始后 18 个月内治疗失败、PFS 和 OS 显著相关。ctDNA 可用于监测治疗期间最小残留病(minimal residual disease, MRD)来指导 R/R cHL 的治疗决策[45]。

EISAZADEH R 等[46]通过比较 B 症状、病理亚型、Ann-Arbor 分期、标准化摄取值(standardized unit value, SUV) max、SUVmax/hepatic background SUVmax、SUVmean $\geq 41\%$ 、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV) $\geq 41\%$ 、MTV $\geq 51\%$ 等不同临床参数及 PET/CT 扫描参数对预测 R/R HL 患者病灶 CR 的预后价值,发现病理亚型以及 SUVmax 和 MTV $\geq 41\%$ 等因素是预测挽救性治疗反应最有价值的指标,这一发现弥补了传统 Deauville 5 分评分仅基于全身最热点病灶摄取的缺点,纳入了对病灶数量和代谢异质性的综合考量因素,为临床个性化治疗提供了新视角。

4. 小结

近年来 R/R HL 的免疫治疗取得显著进展,这些治疗方案不仅显著改善了患者预后,而且展现出降低治疗强度、减少放疗应用及优化长期疗效的潜力,其应用场景已从后线挽救治疗逐步拓展至一线根治性治疗。

在初诊晚期 HL 患者中,根据疾病风险分层,以 BV 或 PD-1i 等新型药物联合标准化疗为代表的免疫治疗方案,较传统化疗能显著提升疗效且毒性可控,已确立为 HL 一线治疗的新标准。对于一线治疗后复发的患者, BV 和 PD-1i 等已被纳入挽救治疗方案,可提高 ASCT 前或后的 CRR。针对 ASCT 后复发的难治性 HL,免疫治疗领域涌现的 CAR-T、mTORi 及 BsAb 等新兴疗法,也显示出显著的疗效和良好的安全性。

对于当前 R/R HL 领域的研究仍存在一定局限性。首先,多数新兴药物、疗法及联合方案缺乏长期随访数据,其缓解持续性及远期生存获益仍有待进一步验证。其次,不同治疗策略之间缺乏直接头对头比较研究,限制了疗效优劣的直接判断。第三,预测疗效的生物标志物尚未建立统一标准,多数证据仍来源于探索性或回顾性分析。最后,各研究在设计方案、入组人群及既往治疗背景方面存在较大异质性,也增加了跨研究比较的难度。未来可通过更精准的新型生物学及预后标志物,筛选出无需 ASCT 即可获益的患者,也可结合新药带来的高缓解率,制定更贴合患者个体情况的免疫治疗方案。

基金项目

四大慢病重大专项青年人才培养项目(No: 2024ZD0533900)。

参考文献

- [1] Ansell, S.M. (2024) Hodgkin Lymphoma: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*, **99**, 2367-2378. <https://doi.org/10.1002/ajh.27470>
- [2] Moskowitz, A.J., Shah, G., Schöder, H., Ganesan, N., Drill, E., Hancock, H., *et al.* (2021) Phase II Trial of Pembrolizumab plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3109-3117. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01056>
- [3] Gokarn, A., Reddy, L., Hiregoudar, S., Poojary, M., Parab, S., Punatar, S., *et al.* (2025) A Comparison of Mobilization Regimens Used in Hodgkin Lymphoma and Factors That Influence Peripheral Blood Stem Cell Mobilization. *Cytotherapy*, **27**, 619-625. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2025.01.004>
- [4] Grover, N.S., Dittus, C., Thakkar, A. and Beaven, A.W. (2023) The Optimal Management of Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma: Post-Brentuximab and Checkpoint Inhibitor Failure. *Hematology*, **2023**, 510-518. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000450>
- [5] Younes, A., Gopal, A.K., Smith, S.E., Ansell, S.M., Rosenblatt, J.D., Savage, K.J., *et al.* (2012) Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2183-2189. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.0410>
- [6] Martínez, C., Khvedelidze, I., Fekom, M., Deau Fischer, B., Marouf, A., Ghesquière, H., *et al.* (2025) Outcomes of Patients with Hodgkin Lymphoma Receiving Brentuximab Vedotin (BV) as Maintenance Therapy after ASCT According to Previous Exposure to BV. a Retrospective Analysis of the EBMT Lymphoma Working Party in Collaboration with Geltamo, Fil, Lysa, and Turkish Lymphoma Group. *Bone Marrow Transplantation*, **60**, 879-887.

- <https://doi.org/10.1038/s41409-025-02568-4>
- [7] Eyre, T.A., Phillips, E.H., Linton, K.M., Arumainathan, A., Kassam, S., Gibb, A., *et al.* (2017) Results of a Multicentre UK-Wide Retrospective Study Evaluating the Efficacy of Brentuximab Vedotin in Relapsed, Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in the Transplant Naive Setting. *British Journal of Haematology*, **179**, 471-479. <https://doi.org/10.1111/bjh.14898>
- [8] LaCasce, A.S., Bociek, R.G., Sawas, A., Caimi, P., Agura, E., Matous, J., *et al.* (2020) Three-Year Outcomes with Brentuximab Vedotin plus Bendamustine as First Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *British Journal of Haematology*, **189**, E86-E90. <https://doi.org/10.1111/bjh.16499>
- [9] Stamatoullas, A., Ghesquières, H., Feugier, P., André, M., Le Bras, F., Gac, A., *et al.* (2022) Final Results of Brentuximab Vedotin Combined with Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide in First Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma: A Lymphoma Study Association Phase I/II Study. *Leukemia & Lymphoma*, **63**, 3063-3071. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2107204>
- [10] Kersten, M.J., Driessen, J., Zijlstra, J.M., *et al.* (2020) 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. *Haematologica*, **106**, 1129-1137. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.243238>
- [11] Garcia-Sanz, R., Sureda, A., de la Cruz, F., Canales, M., Gonzalez, A.P., Pinana, J.L., *et al.* (2019) Brentuximab Vedotin and ESHAP Is Highly Effective as Second-Line Therapy for Hodgkin Lymphoma Patients (Long-Term Results of a Trial by the Spanish GELTAMO Group). *Annals of Oncology*, **30**, 612-620. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz009>
- [12] Caro, J. and Diefenbach, C. (2021) New Approaches to Managing Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: The Role of Checkpoint Inhibitors and Beyond. *Expert Review of Hematology*, **14**, 741-750. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1962278>
- [13] Halahleh, K., Al Sawajneh, S., Saleh, Y., Shahin, O., Abufara, A., Ma'koseh, M., *et al.* (2022) Pembrolizumab for the Treatment of Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma after Autologous Transplant and in Transplant-Naïve Patients. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **22**, 589-595. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.02.009>
- [14] Song, Y., Gao, Q., Zhang, H., Fan, L., Zhou, J., Zou, D., *et al.* (2022) Tislelizumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: 3-Year Follow-Up and Correlative Biomarker Analysis. *Clinical Cancer Research*, **28**, 1147-1156. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-2023>
- [15] Shi, Y., Su, H., Song, Y., Jiang, W., Sun, X., Qian, W., *et al.* (2019) Safety and Activity of Sintilimab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (ORIENT-1): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **6**, e12-e19. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(18\)30192-3](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(18)30192-3)
- [16] Mei, M., Palmer, J., Lee, H.J., Isufi, I., Chen, R., Tsai, N., *et al.* (2025) Nivolumab Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Are a Highly Effective First Salvage Regimen in High-Risk Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *HemaSphere*, **9**, E70126. <https://doi.org/10.1002/hem3.70126>
- [17] Advani, R.H., Moskowitz, A.J., Bartlett, N.L., Vose, J.M., Ramchandren, R., Feldman, T.A., *et al.* (2021) Brentuximab Vedotin in Combination with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: 3-Year Study Results. *Blood*, **138**, 427-438. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009178>
- [18] Cheson, B.D., Bartlett, N.L., Knopf, B., Lee, H.J., Advani, R.H., Christian, B., *et al.* (2025) Brentuximab Vedotin and Nivolumab for Untreated Patients with Hodgkin Lymphoma: Long-Term Results. *Blood Advances*, **9**, 3750-3753. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016470>
- [19] Kuruvilla, J., Modi, D., Santoro, A., Paszkiewicz-Kozik, E., Gasiorowski, R., Johnson, N.A., *et al.* (2025) Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: A Post Hoc Analysis of Keynote-204 by Prior Lines of Therapy. *Leukemia & Lymphoma*, **66**, 1710-1719. <https://doi.org/10.1080/10428194.2025.2502805>
- [20] Desai, S.H., Spinner, M.A., David, K., Bachanova, V., Goyal, G., Kahl, B., *et al.* (2023) Checkpoint Inhibitor-based Salvage Regimens Prior to Autologous Stem Cell Transplant Improve Event-Free Survival in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *American Journal of Hematology*, **98**, 464-471. <https://doi.org/10.1002/ajh.26827>
- [21] Georgoulis, V., Papoudou-Bai, A., Makis, A., Kanavaros, P. and Hatzimichael, E. (2023) Unraveling the Immune Microenvironment in Classic Hodgkin Lymphoma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Biology*, **12**, Article 862. <https://doi.org/10.3390/biology12060862>
- [22] Voorhees, T.J., McLaughlin, E.M., Torka, P., Florindez, J., Kim, N.H., Moyo, T.K., *et al.* (2025) Outcomes in Patients with Classic Hodgkin Lymphoma Refractory or Intolerant to Brentuximab Vedotin and Anti-Pd-1 Therapy: A Real World Analysis from 15 U.S. Academic Centers. *Blood Cancer Journal*, **15**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41408-025-01257-1>
- [23] Zhang, S., Gu, C., Huang, L., Wu, H., Shi, J., Zhang, Z., *et al.* (2022) The Third-Generation Anti-Cd30 CAR T-Cells Specifically Homing to the Tumor and Mediating Powerful Antitumor Activity. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 10488. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14523-0>

- [24] Ramos, C.A., Grover, N.S., Beaven, A.W., Lulla, P.D., Wu, M., Ivanova, A., *et al.* (2020) Anti-Cd30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3794-3804. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01342>
- [25] Meng, F., Xiang, M., Liu, Y. and Zeng, D. (2025) Safety and Efficacy of Anti-Cd30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13400-5>
- [26] Tschernia, N.P., Heiling, H., Deal, A.M., Cheng, C., Babinec, C., Gonzalez, M., *et al.* (2023) Patient-Reported Outcomes in Cd30-Directed CAR-T Cells against Relapsed/Refractory CD30⁺ Lymphomas. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e006959. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006959>
- [27] Chen, S. and van den Brink, M.R.M. (2024) Allogeneic “Off-the-Shelf” CAR T Cells: Challenges and Advances. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **37**, Article 101566. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2024.101566>
- [28] Quach, D.H., Ganesh, H.R., Briones, Y.D., Nourae, N., Ma, A., Hadidi, Y.F., *et al.* (2024) Rejection Resistant Cd30.Car-Modified Epstein-Barr Virus-Specific T Cells as an Off-the-Shelf Platform for CD30⁺ Lymphoma. *Molecular Therapy Oncology*, **32**, Article 200814. <https://doi.org/10.1016/j.omton.2024.200814>
- [29] Muhsen, I.N., Hill, L.C. and Ramos, C.A. (2023) Chimeric Antigen Receptor T Cells in Hodgkin and T-Cell Lymphomas. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **37**, 1107-1124. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2023.05.017>
- [30] Park, C.H., Cho, H. and Kim, S. (2025) Treatment of Older Patients with Hodgkin Lymphoma. *Blood Research*, **60**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s44313-025-00084-4>
- [31] Meier, J.A., Savoldo, B. and Grover, N.S. (2022) The Emerging Role of CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 197. <https://doi.org/10.3390/jpm12020197>
- [32] Younes, A., Sureda, A., Ben-Yehuda, D., Zinzani, P.L., Ong, T., Prince, H.M., *et al.* (2012) Panobinostat in Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin’s Lymphoma after Autologous Stem-Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2197-2203. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.1350>
- [33] Johnston, P.B., Pinter-Brown, L.C., Warsi, G., White, K. and Ramchandren, R. (2018) Phase 2 Study of Everolimus for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Experimental Hematology & Oncology*, **7**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s40164-018-0103-z>
- [34] Zhang, H., Yan, Y., Yi, S. and Sun, Q. (2025) Advancements in Targeting CD30 for Lymphoma Therapy: A Historical Perspective and Future Directions. *Expert Review of Hematology*, **18**, 373-386. <https://doi.org/10.1080/17474086.2025.2492936>
- [35] Spinner, M.A. and Advani, R.H. (2024) Emerging Immunotherapies in the Hodgkin Lymphoma Armamentarium. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, **29**, 263-275. <https://doi.org/10.1080/14728214.2024.2349083>
- [36] Epperla, N. and Hamadani, M. (2021) A New Target for Hodgkin Lymphoma-Camidanlumab Tesirine. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **16**, 19-24. <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00604-w>
- [37] Wagner, C.B., Boucher, K., Nedved, A., Micallef, I.N., Desai, S., Hatic, H., *et al.* (2023) Effect of Cumulative Dose of Brentuximab Vedotin Maintenance in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma after Autologous Stem Cell Transplant: An Analysis of Real-World Outcomes. *Haematologica*, **108**, 3025-3032. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.282780>
- [38] Armand, P., Zinzani, P.L., Lee, H.J., Johnson, N.A., Brice, P., Radford, J., *et al.* (2023) Five-Year Follow-Up of KEY-NOTE-087: Pembrolizumab Monotherapy for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **142**, 878-886. <https://doi.org/10.1182/blood.2022019386>
- [39] Varma, G. and Diefenbach, C. (2024) The Role of Autologous Stem-Cell Transplantation in Classical Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *Seminars in Hematology*, **61**, 253-262. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2024.06.003>
- [40] Ravindra, A. and Mou, E. (2025) Incorporating Novel Therapies into the Treatment of Older Patients with Classic Hodgkin Lymphoma. *Expert Review of Hematology*, **18**, 735-751. <https://doi.org/10.1080/17474086.2025.2526685>
- [41] Takiar, R. and Karimi, Y. (2022) Novel Salvage Therapy Options for Initial Treatment of Relapsed/Refractory Classical Hodgkin’s Lymphoma: So Many Options, How to Choose? *Cancers*, **14**, Article 3526. <https://doi.org/10.3390/cancers14143526>
- [42] Abeyakoon, C. and Kuruvilla, J. (2024) Optimizing Salvage Therapy for Hodgkin Lymphoma: Progress and Future Challenges. *Expert Review of Hematology*, **17**, 467-478. <https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2372325>
- [43] Wang, C., Pan, Y., Liu, Y., Guo, B., Shi, J., Rong, G., *et al.* (2023) Long-Term Complete Remission and Peripheral Biomarkers in Hodgkin Lymphoma Patients after Decitabine-plus-Camrelizumab Epi-Immunotherapy and Treatment Cessation. *MedComm*, **4**, E428. <https://doi.org/10.1002/mco.2.428>
- [44] Miljak, A., Pavlović, A., Benzon, B., Čutura, L.V., Galušić, D., Vujčić, M., *et al.* (2025) High PD-L1 Expression in HRS Cells and Macrophages in Tumor Immune Microenvironment Is Associated with Adverse Outcome and EBV Positivity

in Classical Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 5592.
<https://doi.org/10.3390/ijms26125592>

- [45] Calabretta, E., di Trani, M., Corrado, F., Sollini, M., Cristaldi, V., Marino, F., *et al.* (2024) Baseline Circulating Tumour DNA and Interim pet Predict Response in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *British Journal of Haematology*, **204**, 514-524. <https://doi.org/10.1111/bjh.19162>
- [46] Eisazadeh, R. and Mirshahvalad, S.A. (2022) 18F-FDG PET/CT Prognostic Role in Predicting Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Clinical Imaging*, **92**, 25-31.
<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.09.004>