

# 复发性和难治性霍奇金淋巴瘤的治疗

仲凯励 张伟京

**【摘要】** 复发性和难治性霍奇金淋巴瘤(HL)目前是治疗的难点。根据再次分期的结果和临床特点,可以采用挽救性放疗、新的化疗方案等手段,但对部分患者仍不能达到满意的疗效。新的化疗方案,包括吉西他滨、长春瑞滨等以及有新的作用机制的药物,如硼替佐米等已初见成效。大剂量化疗配合自体干细胞移植能够明显提高疗效,已经作为难治性或1年内复发的HL的常规治疗。靶向药物如利妥昔单抗对于HL,尤其是结节点淋巴瘤细胞为主型的HL患者疗效明确。

**【主题词】** 霍奇金淋巴瘤; 复发性; 难治性; 治疗

**【中图分类号】** R733.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1009-9921(2007)01-0010-04

**The treatment of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma** ZHONG Kai-li, ZHANG Wei-jing.

Second Department of Oncology, the 307 Hospital of PLA, Beijing 100071, China

Corresponding author: ZHONG Kai-li, Email: smallcat\_carry@yahoo.com.cn

**【Abstracts】** The therapy of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma is still very difficult. This article reviewed the rule of the therapy and new progression to those patients. According to the result of restage and the clinical characteristics, we can choose salvaged radiotherapy and chemotherapy of new regimens. Some new chemotherapy regimens, including gemcitabine and vinorelbine, and new drug like bortezomib, are effective in pilot clinical trials. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation can improve the prognosis significantly and has been the regular therapy to the refractory or relapsed (<1 year) Hodgkin lymphoma. Target drug, such as rituximab, is effective to Hodgkin lymphoma, especially to the nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma.

**【Subject words】** Hodgkin lymphoma; Recurrence; Refractory; Therapy

1990年以后80%霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)患者经一线治疗可达到治愈,所以目前对HL的临床研究主要集中在复发性和难治性患者。有些专家提出难治性HL的定义为:在初治时淋巴瘤进展,或者虽然治疗还在进行,但是通过活组织检查已经证实肿瘤的存在和进展。复发性HL的定义为:诱导治疗达到完全缓解(CR)至少1个月以后出现复发的HL。英国哥伦比亚研究机构对701例HL患者进行标准治疗,214例为早期患者,其中有6例复发,460例进展期患者中87例复发,34例为难治性HL。可见复发性和难治性HL主要集中在进展期的患者。

## 1 挽救治疗

根据NCCN治疗指南,对于难治性或复发性HL首先应再次活组织检查,并再次分期,再根据既往治疗决定治疗方案。解救治疗的疗效与患者年龄、复发部位、复发时疾病严重程度、缓解持续时间和B症状有关。

### 1.1 解救放疗(SRT)

对于 $I_A \sim II_A$ 期患者,首程治疗未用放疗,可以考虑放疗。若无全身症状或仅有单个孤立淋巴结区病

变及照射野外复发的患者SRT治疗有效。Campbell等<sup>[1]</sup>对81例化疗失败的HL患者进行SRT,61例(75%)达到CR,67例(82%)获得局部持续控制。实际10年无失败生存率为32.8%,10年总生存(OS)率为45.7%。SRT对化疗失败后HL患者的局部病灶效果好、长期缓解率高。特别对于不适合大剂量化疗加自体干细胞移植的患者,SRT仍是一个很好的选择。

### 1.2 放疗缓解后复发病例的解救治疗

首程仅用放疗的难治或复发性病例,应该给予ABVD方案解救化疗,一般疗程为CR后巩固6~8个周期。对于原发灶以外区域复发的病例,可以考虑加用放疗。如果能够达到CR,则进入随访期。如仍不能达到CR,则考虑行自体造血干细胞移植。美国国立癌症研究所(NCI)长期随访资料表明,用放疗达CR后复发患者经解救化疗,90%达到第二次CR,70%以上可长期无瘤生存(EFS),疗效与初治病例相似。

### 1.3 解救化疗

$I_A \sim II_A$ 期,首程采用放疗的患者或 $II_B \sim IV_B$ 期的患者,NCCN一致推荐行自体造血干细胞移植,加或不加局部放疗。如果不能行移植,则考虑其他的联合化疗方案。

作者单位:100071 北京,解放军三〇七医院肿瘤二科

通讯作者:仲凯励,Email:smallcat\_carry@yahoo.com.cn

对于晚期复发的患者(缓解后>1年复发),可考虑仍用首程治疗的化疗方案,仍有望达到二次CR。初次治疗失败或早期复发的患者(缓解后<1年复发),解救化疗则应在移植前采用初次治疗未用的化疗方案。HL复发后常用二线化疗方案(表1)。

1.4 新药治疗

15%的HL患者在进行化疗、放疗以及高剂量化疗和放疗加造血干细胞移植(HDC/HSCT)后仍然死亡,所以需要新的治疗方案。吉西他滨对于HL是一种很有前途的药物,一些研究显示经过加强治疗后失败的患者中50%对吉西他滨治疗有反应,10%~20%达到CR。John等<sup>[21]</sup>比较mini-BEAM和GDP(GEM、DXM、DDP)方案作为解救治疗,共68例,34例接受mini-BEAM,34例接受GDP,然后进行干细胞动员和移植。结果mini-BEAM和GDP组的总反应率接近。但GDP组的干细胞动员成功率高达97%,而mini-BEAM组只有57%。中位随访时间1.8年后,GDP组的无疾病进展生存(PFS)和OS率为74%、91%,但mini-BEAM组只有35%、82%,其中PFS两组差异有统计学意义,OS则没有。可以看出,GDP是一种很有潜力的解救方案,值得进一步研究。

2007年意大利Santoro等<sup>[22]</sup>报道IGEV方案,包括:IFO 2000 mg/m<sup>2</sup>,第1天至第4天;GEM 800 mg/m<sup>2</sup>,第1、4天;NVB 20 mg/m<sup>2</sup>,第1天;PDN 100 mg,第1天至第4天。在91例难治或复发性淋巴瘤患者中,49例(53.8%)获得CR,25例(27.5%)获得PR,总反应率高达81.3%。在79例行干细胞动员的患者中78例(98.7%)获得了足够的CD34<sup>+</sup>细胞。目前尚未观察到治疗相关死亡。这个方案缓解率高,毒副作用可以接受。

蛋白酶体抑制剂硼替佐米目前已在多发性骨髓瘤以及非霍奇金淋巴瘤中取得了一定的疗效。最近,美国M D Anderson肿瘤中心Younes等<sup>[23]</sup>报告了14例复发的经典HL患者,前期至少经过2个以上方案的治疗(包括干细胞移植),给予硼替佐米1.3 mg/m<sup>2</sup>,第1、4、8、11天,有1例PR,2例MR。大部分的非血液学毒性为Ⅰ、Ⅱ度,有2例Ⅲ度的呼吸困难,1例Ⅲ度发热,主要的血液系统毒性为血小板减少。考虑到这些患者均为反复治疗无效的患者,进一步的疗效评价将继续进行,并考虑与化疗联合。

2 HDC/HSCT

2.1 自体骨髓移植(ABMT)与自体外周血干细胞移植(APBSCT)

目前,ABVD配合受累野放疗已经成为早期HL的标准治疗方案,但对于难治性或初次治疗1年内复发的患者,二线治疗方案的EFS率和OS率仍不能令人满意,而大剂量化疗配合自体干细胞移植能够明显提高疗效,长期EFS率可达到30%~65%,因此已经作为难治性或1年内复发的HL的常规治疗。造血干细胞移植最初是从ABMT开始的,并取得较好疗效,5年PFS率为50%,OS率为55%。

但是,现在多数机构已经较多用APBSCT代替ABMT。意大利一研究组报道92例HL患者进行APBSCT的多中心研究结果显示,92例患者90%完成HDC方案,5例(4.9%)发生移植相关死亡,6例后来出现恶性疾病。5年EFS率和OS率分别为53%和64%。首次复发者疗效最好,5年EFS率和OS率分别为63%和77%。难治性HL结果最差,5年EFS率和

表 1 HL 复发后常用二线化疗方案

作者	方案	药物	例数	RR (%)	CR率 (%)	死亡 (例)
Aparicio,et al <sup>[2]</sup>	ESHAP	VP <sub>16</sub> 、Ara-C、DDP、MP	22	73	41	1
Aviles,et al <sup>[3]</sup>	Modified Stanford V	EPI、VLB、CTX、VP <sub>16</sub> 、VCR、BLM、PDN	71		84	0
Baetz,et al <sup>[4]</sup>	GDP	GEM、DDP、DXM	23	69	17	0
Bonfante,et al <sup>[5]</sup>	NI	NVB、IFO	47	83	45	0
Colwill,et al <sup>[6]</sup>	mini-BEAM	BCNU、VP <sub>16</sub> 、Ara-C、MEL	44	84	32	0
Enblad,et al <sup>[7]</sup>	MINE	MIT、IFO、NVB、VP <sub>16</sub>	64	58	31	0
Ferre,et al <sup>[8]</sup>	MINE	MIT、IFO、NVB、VP <sub>16</sub>	100	75	34	3
Fernandez-Jimenez,et al <sup>[9]</sup>	mini-BEAM	BCNU、VP <sub>16</sub> 、Ara-C、MEL	24	83	67	0
Jackson,et al <sup>[10]</sup>	IEE	IFO、VP <sub>16</sub> 、EPI	46	85	37	0
Josting,et al <sup>[11]</sup>	DHAP	DXM、HL-Ara-C、DDP	102	88	21	0
Moskowitz,et al <sup>[12]</sup>	ICE	IFO、CBP、VP <sub>16</sub>	65	85	26	0
Oyan,et al <sup>[13]</sup>	IIVP	IFO、IDA、VP <sub>16</sub>	22	91		0
Proctor,et al <sup>[14]</sup>	IVE	IFO、VP <sub>16</sub> 、EPI	46	85	37	0
Ribrag,et al <sup>[15]</sup>	VIP	IFO、DDP、VP <sub>16</sub>	42	67	38	0
Rodriguez,et al <sup>[16]</sup>	ASHAP	ADM、MP、Ara-C、DDP	56	70	34	0
Schmitz,et al <sup>[17]</sup>	Dexa-BEAM	DXM、BCNU、VP <sub>16</sub> 、Ara-C、MEL	144	81	27	8
Szanto,et al <sup>[18]</sup>	CEP	CCNU、VP <sub>16</sub> 、prednimustine	63	54	3	0
Walewski,et al <sup>[19]</sup>	CN3OP	MIT、CTX、VCR、PDN	34	79	35	0
Wiernik,et al <sup>[20]</sup>	MVC	MIT、VLB、CCNU	36	88	39	0

注:VP<sub>16</sub>:依托泊苷;Ara-C:阿糖胞苷;DDP:顺铂;MP:甲泼尼龙;EPI:表柔比星;VLB:长春碱;CTX:环磷酰胺;VCR:长春新碱;BLM:博来霉素;PDN:泼尼松;GEM:吉西他滨;DXM:地塞米松;NVB:长春瑞滨;IFO:异环磷酰胺;BCNU:卡莫司汀;MEL:苯丙氨酸氮芥;MT:米托蒽醌;CBP:卡铂;IDA:去甲氧柔红霉素;CCNU:环己亚硝脲

OS率分别为 33 %和 36 %。美国 Argiris 等<sup>[24]</sup>对 40 例复发性或难治性 HL 患者进行 HD-BEAM / APBSCT, 37 例 (92 %)达到 CR, 3 年 EFS 率 69 %, 3 年 OS 率 77 %。Majhail 等<sup>[25]</sup>报道 141 例难治或复发的 HL 患者进行 APBSCT, 移植相关死亡率 1.4 %, 5 年 PFS 率和 OS 率分别为 48 %和 53 %, 10 年 PFS 率和 OS 率分别为 45 %和 47 %, 其中 45 例存活 5~20 年的患者, 无疾病复发。经过多变量分析, 有三个独立的不良预后因素: 化疗抗拒、B 组症状、移植前有残留病灶。具有 0~1、2、3 个不良预后因素的患者 5 年 PFS 率分别为 67 %、37 %、9 %, OS 率分别为 71 %、49 %、13 %。

## 2.2 清髓性异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植治疗难治性 HL 的疗效似乎优于自体造血干细胞移植。其优点是输入的造血干细胞不含肿瘤细胞, 而且还有移植抗淋巴瘤反应, 可降低复发率。但是很多研究证明异基因移植的移植相关死亡率高, 同胞兄弟姐妹间移植的移植相关死亡率为 20 %~30 %, 主要是死于感染、肺毒性和移植抗宿主病 (GVHD)。这些抵消了异体移植带来的疗效上的好处, 而且治疗费用高昂, 配型困难, 故在一般 HL 治疗中较少采用。

## 3 靶向治疗

靶向治疗是近些年来发展迅速的新型治疗方法。研究表明 HL 中的 Reed-Sternberg (HRS) 细胞 98 %来自于 B 细胞。CD<sub>20</sub> 在经典 HL 恶性细胞的表达占 25 %~30 %, 而在结节性淋巴细胞为主型的 HL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) 中 100 %表达, 所以使用抗 CD<sub>20</sub> 单克隆抗体治疗这类患者应该有效。

2003 年 Ekstrand 等<sup>[26]</sup>报道用利妥昔单抗单药治疗 22 例 NLPHL, 其中 10 例为复发病例, 10 例为初治病例。结果 100 %缓解, CR 9 例, CRu 1 例, PR 12 例。中位随访时间 13 个月, 9 例中位复发时间为 9 个月, 预期无复发生存时间 10.3 个月。

另一项研究是 GHSG 进行的一项国际间多中心研究, 包括一项 II 期临床试验。研究对象为复发性 NLPHL 或 CD<sub>20</sub> 阳性的 HL 其他亚型患者, 利妥昔单抗治疗前至少接受 1 次化疗。利妥昔单抗为常规剂量: 375 mg / m<sup>2</sup> × 4。结果: 14 例患者中 8 例 (57.1 %)达到 CR, 4 例 (28.6 %)达到 PR, 2 例 (14.3 %)为疾病进展 (PD)。中位随访时间为 12 个月。

Younes 等<sup>[27]</sup>对 22 例复发性或难治性经典 HL 进行 6 周利妥昔单抗治疗, 剂量是每周 375 mg / m<sup>2</sup>, 连续 6 周。结果 22 例中有 1 例 (4.5 %)达到 CR, 4 例

达到 PR (18.2 %), SD 为 8 例 (36.4 %)。伴有结外病灶的患者没有达到 CR 或 PR。结论: 利妥昔单抗治疗复发性经典 HL 可以改变血清白细胞介素 -6 (IL-6) 水平, 改善 B 症状, 对于限制在淋巴结和脾脏的病灶可以达到临床缓解。

## 参考文献

- [1] Campbell B, Wirth A, Milner A, et al. Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin lymphoma after chemotherapy failure[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(5): 1538-1545.
- [2] Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin disease[J]. Ann Oncol, 1999, 10(5): 593-595.
- [3] Aviles A, Neri N, Garcia EL, et al. Treatment of refractory Hodgkin disease with modified Stanford V program[J]. Med Oncol, 2001, 18(4): 261-267.
- [4] Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. Ann Oncol, 2003, 14(12): 1762-1767.
- [5] Bonfante V, Viviani S, Devizzi L, et al. High-dose ifosfamide and vinorelbine as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin disease[J]. Eur J Haematol, 2001, 64(suppl): 51-55.
- [6] Colwill R, Crump M, Couture F, et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(2): 396-402.
- [7] Enblad G, Hagberg H, Gustavsson A, et al. Methyl-GAG, ifosfamide, methotrexate and etoposide (MIME) as salvage therapy for Hodgkin disease: a prospective study[J]. Eur J Haematol, 1998, 60(3): 166-171.
- [8] Ferme C, Bastion Y, Lepage E, et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin disease[J]. Ann Oncol, 1995, 6(6): 543-549.
- [9] Fernandez-Jimenez MC, Canales MA, Ojeda E, et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory Hodgkin disease prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation[J]. Haematologica, 1999, 84(11): 1007-1011.
- [10] Jackson GH, Angus B, Carey PJ, et al. High dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin followed by autologous stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin disease: a report on toxicity and efficacy [J]. Leuk Lymphoma, 2000, 37(5-6): 561-570.
- [11] Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/ cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin disease[J]. Ann Oncol, 2002, 13(10): 1628-1635.
- [12] Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, 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.
- [13] Oyan B, Koc Y, Ozdemir E, et al. Ifosfamide, idarubicin, and etoposide in relapsed/refractory Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma: a salvage regimen with high response rates before autologous stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(9): 688-697.
- [14] Proctor SJ, Taylor PR, Angus B, et al. High-dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin (IVE) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma: a report on toxicity and efficacy[J]. Eur J Haematol, 2001, 64(suppl): 28-32.

- [15] Ribrag V, Nasr F, Bouhris JH, et al. VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) as a salvage intensification program in relapsed or refractory Hodgkin disease[J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 21(10): 969-974.
- [16] Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, et al. ASHAP: a regimen for cyto-reduction of refractory or recurrent Hodgkin disease[J]. Blood, 1999, 93(11): 3632-3636.
- [17] Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: a randomized trial [J]. Lancet, 2002, 359(9323): 2065-2071.
- [18] Szanto I, Fleischmann T, Eckhardt S. Treatment of resistant Hodgkin disease with CCNU, etoposide and prednimustine (CEP) [J]. Oncology, 1991, 48(6): 456-458.
- [19] Walewski J, Krzyzanowska JB, Kraszevska E, et al. CN3OP: an active regimen in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma[J]. Med Oncol, 2000, 17(3): 195-202.
- [20] Wiernik PH, Dutcher JP, Einzig AI, et al. Mitoxantrone, vinblastine, and lomustine (CCNU) (MVC): a highly active regimen for advanced and poor-prognosis Hodgkin disease[J]. Cancer J Sci Am, 1998, 4(4): 254-260.
- [21] Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma[J]. Cancer, 2006, 106(2): 353-360.
- [22] Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin lymphoma[J]. Haematologica, 2007, 92(1): 35-41.
- [23] Younes A, Pro B, Fayad L, et al. Experience with bortezomib for the treatment of patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2006, 107(4): 1731-1732.
- [24] Argiris A, Seropian S, Cooper DL. High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin disease[J]. Ann Oncol, 2000, 11(6): 665-672.
- [25] Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(10): 1065-1072.
- [26] 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.
- [27] Younes A, Romaguera J, Hagemester F, et al. A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease [J]. Cancer, 2003, 98(2): 310-314.

作者简介: 仲凯励, 女, 硕士, 主治医师。

(收稿日期: 2007-10-24)

(本文编辑: 白润萍 校对: 贾力涛)

(上接第 7 页)

- [46] Morris E, Thomson K, Craddock C, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2004, 104(12): 3865-3871.
- [47] Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(23): 4407-4412.
- [48] Avivi I, Canals C, Taghipour G, et al. Matched unrelated donor stem cell transplantation for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. A retrospective analysis from the EBMT Lymphoma Working Party[J]. Blood, 2006, 108(11): 182, abstract 602.
- [49] Russell NH, Rymne JL, Faulkner RD, et al. Donor lymphocyte infusions can result in sustained remissions in patients with residual or relapsed lymphoid malignancy following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36(5): 437-441.
- [50] Hoogendoorn M, Wolbers JO, Smit WM, et al. Primary allogeneic T-cell responses against mantle cell lymphoma antigen-presenting cells for adoptive immunotherapy after stem cell transplantation [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(14): 5310-5318.
- [51] Bendandi M, Gocke CD, Kobrin CB, et al. Complete molecular remission induced by patients-specific vaccination plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma [J]. Nat Med, 1999, 5(10): 1171-1177.
- [52] Timmerman JM, Vose J, Kunkel SL, et al. A phase II study demonstrating recombinant idiotype vaccine elicits specific anti-idiotype immune responses in aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2001, 98(Suppl 1): 341a.
- [53] Dessureault S, Alsarraj M, McCarthy S, et al. A GM-CSF/CD40L producing cell augments anti-tumor T cell responses[J]. J Surg Res, 2005, 125(2): 173-181.
- [54] Holman P, Medina B, Corringham S, et al. Early and robust immune responses to immune responses to idiotype (Id) vaccination occur in mantle cell lymphoma (MCL) and indolent lymphoma patients following autologous stem cell transplantation (ASCT)[J]. Blood, 2003, 102(11): 3345a.
- [55] Leonard JP, Vose J, Timmerman J, et al. Recombinant idiotype-KLH vaccination (MyVaxTM) following CHOP chemotherapy in mantle cell lymphoma[J]. Blood, 2003, 102(11): 105a.
- [56] Neelapu SS, Kwak LW, Kobrin CB, et al. Vaccine-induced tumor-specific immunity despite severe B-cell depletion in mantle cell lymphoma[J]. Nat Med, 2005, 11(9): 986-991.
- [57] Timmerman JM, Czerwinski DK, Davis TA, et al. Idiotype-pulsed dendritic cell vaccination for B-cell lymphoma: clinical and immune responses in 35 patients[J]. Blood, 2002, 99(5): 1517-1526.
- [58] Munger CM, Vose JM, Joshi SS. Dendritic cell-based therapy for mantle cell lymphoma[J]. Int J Oncol, 2006, 28(6): 1337-1343.
- [59] Damaj G, Lefrere F, Delarue R, et al. Thalidomide therapy induces response in relapsed mantle cell lymphoma[J]. Leukemia, 2003, 17(9): 1914-1915.
- [60] Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma[J]. Blood, 2004, 104(8): 2269-2271.
- [61] Wang M, Fayad L, Hagemester F, et al. A phase I/II study of lenalidomide (Len) in combination with rituximab (R) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) with early evidence of efficacy[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18S): 8030a.
- [62] Leonard JP, Furman RR, Ruan J, et al. New development in immunotherapy for non-Hodgkin lymphoma [J]. Curr Oncol Rep, 2005, 7(5): 364-371.
- [63] Forero-Torres A, Furman RR, Rosenblatt JD, et al. A humanized antibody against CD40 (SGN-40) is well tolerated and active in non-Hodgkin lymphoma (NHL): results of a Phase I study[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18S): 7534a.
- [64] Younes A, Fayad L, Pro B, et al. Safety and efficacy of heat shock protein-peptide96 complex (HSPPC-96) vaccine therapy in patients with relapsed or previously untreated low-grade non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2003, 102(11): 898a.

作者简介: 路瑾, 女, 博士, 副主任医师, 副教授。

(收稿日期: 2007-11-30)

(本文编辑: 白润萍 校对: 贾力涛)



作者: 仲凯励, 张伟京, ZHONG Kai-li, ZHANG Wei-jing  
作者单位: 解放军三〇七医院肿瘤二科, 北京, 100071  
刊名: 白血病·淋巴瘤 **ISTIC**  
英文刊名: JOURNAL OF LEUKEMIA & LYMPHOMA  
年, 卷(期): 2008, 17(1)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(27条)

1. Campbell B, Wirth A, Milner A [Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin lymphoma after chemotherapy failure](#) 2005(05)
2. Aparicio J, Segura A, Garcera S [ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin disease](#) 1999(05)
3. Aviles A, Neri N, Garcia EL [Treatment of refractory Hodgkin disease with modified Stanford V program](#) 2001(04)
4. Baetz T, Belch A, Couban S [Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group](#) 2003(12)
5. Bonfante V, Viviani S, Devizzi L [High-dose ifosfamide and vinorelbine as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin disease](#) 2001(zk)
6. Colwill R, Crump M, Couture F [Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation](#) 1995(02)
7. Enblad G, Hagberg H, Gustavsson A [Methyl-GAG, ifosfamide, methotrexate and etoposide \(MIME\) as salvage therapy for Hodgkin disease: a prospective study](#) 1998(03)
8. Ferme C, Bastion Y, Lepage E [The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin disease](#) 1995(06)
9. Fernandez-Jimenez MC, Canales MA, Ojeda E [Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory Hodgkin disease prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation](#) 1999(11)
10. Jackson GH, Angus B, Carey PJ [High dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin followed by autologous stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin disease: a report on toxicity and efficacy](#) 2000(5-6)
11. Josting A, Rudolph C, Reiser M [Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin disease](#) 2002(10)
12. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD [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](#) 2001(03)
13. Oyan B, Koc Y, Ozdemir E [Ifosfamide, idarubicin, and etoposide in relapsed/refractory Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma: a salvage regimen with high response rates before autologous stem cell transplantation](#) 2005(09)
14. Proctor SJ, Taylor PR, Angus B [High-dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin\(IVE\) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma: a](#)

[report on toxicity and efficacy 2001\(zk\)](#)

15. [Ribrag V, Nasr F, Bouhris JH VIP\(etoposide, ifosfamide and cisplatin\) as a salvage intensification program in relapsed or refractory Hodgkin disease 1998\(10\)](#)
16. [Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L ASHAP:a regimen for cyto reduction of refractory or recurrent Hodgkin disease 1999\(11\)](#)
17. [Schmitz N, Pfistner B, Sextro M Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease:a randomized trial 2002\(9323\)](#)
18. [Szanto I, Fleischmann T, Eckhardt S Treatment of resistant Hodgkin disease with CCNU, etoposide and prednimustine\(CEP\) 1991\(06\)](#)
19. [Walewski J, Krzyzanowska JB, Kraszewska E CN30P:an active regimen in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma 2000\(03\)](#)
20. [Wiernik PH, Dutcher JP, Einzig AI Mitoxantrone, vinblastine, and lomustine\(CCNU\) \(MVC\):a highly active regimen for advanced and poor-prognosis Hodgkin disease 1998\(04\)](#)
21. [Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma 2006\(02\)](#)
22. [Santoro A, Magagnoli M, Spina M Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine:a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin lymphoma 2007\(01\)](#)
23. [Younes A, Pro B, Fayad L Experience with bortezomib for the treatment of patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma 2006\(04\)](#)
24. [Argiris A, Seropian S, Cooper DL Highl-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin disease 2000\(06\)](#)
25. [Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE Long-term results of autofogous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma 2006\(10\)](#)
26. [Ekstrand BC, Lucab JB, Horwitz SM Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease:results of a phabe 2 trial 2003\(11\)](#)
27. [Younes A, Romaguera J, Hagemeister F A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease 2003\(02\)](#)

## 相似文献(10条)

### 1. 会议论文 仲凯励, 张伟京 复发性和难治性霍奇金淋巴瘤的治疗 2007

1990年以后霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's disease, HD)经一线治疗80%患者达到治愈, 所以对于HL的临床研究主要集中在复发性和难治性HL。有一些专家提出难治性HL的定义为: 在初治时淋巴瘤进展, 或者虽然治疗还在进行, 但是通过活组织检查已经证实肿瘤的存在和进展。复发性HL的定义为: 诱导治疗达到完全缓解(CR)至少1个月以后出现复发的HL。英国哥伦比亚研究机构对701例HL患者进行标准治疗, 214例为早期患者, 其中有6例复发, 460例进展期患者中87名复发, 34名为难治性HL。可见复发性和难治性HL主要集中在进展期的患者。经联合化疗达到CR出现复发有2种情况: (1)经联合化疗达到CR, 但缓解期<1年, 即早期复发; (2)联合化疗达到CR后缓解期>1年, 即晚期复发。有报道早期复发和晚期复发的20年存活率分别为11%和22%, 晚期复发者约40%可以使用常规剂量化疗而达到治愈。难治性HL预后最不好, 长期无病存活率在0~10%, 德国霍奇金淋巴瘤研究组(GHSG)最近提出了对于难治性患者的预后因素: Karnofsky评分高的、一线治疗后有短暂缓解的年龄较小患者的5年总存活率为55%, 而年龄较大的、全身状况差且没有达到缓解的患者5年总存活率为0。复发和难治的主要原因是难以克服的耐药性、肿瘤负荷大、全身情况和免疫功能差等。本文论述复发性和难治性霍奇金淋巴瘤的挽救治疗以及高剂量化疗和放疗加造血干细胞移植(HD/HSCT)在治疗霍奇金淋巴瘤中的应用。

2. 期刊论文 [王剑峰. 黄雪珍. 陈英. 含盖诺化疗方案治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤18例临床分析 -中国肿瘤临](#)

[床与康复](#)2004, 11 (4)

目的探讨含国产盖诺的联合化疗方案治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效和毒副作用。方法采用NVB 30 mg/m<sup>2</sup>, ivgtt, d1, d5; DDP 30 mg/m<sup>2</sup>, ivgtt, d1~3; Ara-c 100 mg/m<sup>2</sup>, ivgtt, d1~2; PDN 60 mg/m<sup>2</sup>, 口服, d1~5。3周为一个化疗周期。结果总有效率(CR+PR)为72.2%, 其中完全缓解(CR)2例, 部分缓解(PR)11例。毒副反应主要是轻度的胃肠道反应, 少数患者出现严重的骨髓抑制。结论含国产盖诺的联合化疗方案对复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤有较好的疗效, 是一种值得进一步验证的补救性化疗方案。

3. 期刊论文 [温继育. 谢忠. 谢杰荣. WEN Ji-yu. XIE Zhong. XIE Jie-rong 利妥昔单抗联合DHAP方案治疗复发性非霍](#)

[奇金淋巴瘤的临床疗效 -肿瘤研究与临床](#)2006, 18 (7)

目的探讨利妥昔单抗(商品名:美罗华)联合DHAP方案治疗复发性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效及安全性。方法16例复发的B细胞NHL患者, 其中8例接受美罗华联合DHAP方案治疗者为治疗组; 8例接受联合化疗者为对照组; 治疗组患者接受美罗华+DHAP方案治疗4~6周期, 每周21 d, 于化疗开始前1天予美罗华(375mg/m<sup>2</sup>)静脉滴注, 然后每隔1周重复上述治疗, 共4~6次。对照组予CHOP方案基础上加用甲氨蝶呤(MTX)、阿糖胞苷(Ara-C)、依托泊苷(VP16), 治疗4~6周期, 每周21 d。结果治疗组完全缓解(CR)率75%, 总有效(OR=CR+PR)率100%, 平均无进展生存期(PFS) (18.3±5.4)个月; 对照组CR率37.5%, OR率62.5%, PFS (4.7±2.8)个月; 治疗组平均PFS明显高于对照组(P<0.05)。结论美罗华联合DHAP方案对复发性NHL患者有较好疗效, 且化疗药物的毒副作用未见增加。

4. 期刊论文 [张明智. 臧卫平. 宋敏. 耿丽. 李鑫. 王瑞林. ZHANG Ming-Zhi. ZANG Wei-Ping. SONG Min. GENG Li. LI Xin.](#)

[WANG Rui-Lin DACE方案治疗难治复发性非霍奇金淋巴瘤的临床疗效 -癌症](#)2008, 27 (4)

背景与目的: 难治复发性非霍奇金淋巴瘤二线解救方案甚多, 目前国内尚无标准的解救方案。本研究旨在观察DACE方案治疗难治复发性非霍奇金淋巴瘤的疗效及毒副作用。方法: 我院从2001年5月至2006年5月对61例难治复发性非霍奇金淋巴瘤患者, 采用DACE方案进行化疗, 具体为: 顺铂20 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第1~5天; 足叶乙甙100 mg, 静脉滴注, 第1~5天; 阿糖胞苷150mg, 静脉滴注, 第1~3天; 地塞米松15 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注, 第1~5天, 3周为一疗程。按照WHO疗效评价标准及WHO对抗癌药物急性与亚急性反应的分度标准进行临床疗效及毒副作用评估。结果: 两周期后有效率63.9%, 4周期后有效率72.1%。有效患者中位缓解时间4.7个月(1~58个月), 1年生存率29.5%, 2年生存率21.3%。主要毒副作用为III~IV度骨髓抑制49.1%, 患者能够耐受。结论: DACE方案可作为难治复发性非霍奇金淋巴瘤的解救方案之一。

5. 期刊论文 [路平. 冷传春. 梅家转 DICE作为二线方案治疗难治或复发性非霍奇金淋巴瘤 -中国肿瘤临床](#)2003, 30 (5)

目的: 观察DICE作为二线方案治疗难治或复发性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的有效性 & 不良反应耐受性。方法: 采用1ICE方案治疗28例复发或难治性非霍奇金淋巴瘤。其中, 复发组16例, 难治组12例并探讨足三里穴位封闭或粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预防化疗对造血系统的抑制作用。结果: 28例中, 完全缓解CR 7例(25.0%), 部分缓解PR 8例(28.6%), 有效率53.6%。复发组的有效率明显高于难治组(10/16比4/12; P<0.01)。乳酸脱氢酶(LDH)升高12例中CR 2例, LDH正常组16例CR 5例, 有显著性差异(P<0.01)。DICE方案的不良反应主要表现为恶心呕吐、脱发和可逆性骨髓抑制, 患者均能耐受, 无1例出现治疗相关性死亡。结论: DICE方案对复发性NHL有效, 但对难治性NHL相对无效, 提示复发性 & 难治性NHL可能有不同的生物学行为, 对两者应该选择不同的治疗措施, LDH可以作为NHL化疗是否敏感的指标之一。

6. 期刊论文 [牛占恩. 袁堂玲. 徐胜军. 李霞. 孙积峰. 张伟克. NIU Zhan-en. YUAN Tang-ling. XU Sheng-jun. LI Xia.](#)

[SUN Ji-feng. ZHANG Wei-ke ESHAP方案治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤的临床观察 -现代肿瘤医学](#)2009, 17 (4)

目的: 观察ESHAP方案治疗难治性或复发性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效 & 不良反应。方法: 采用足叶乙甙、甲基强的松、顺铂、阿糖胞苷联合治疗20例NHL。观察其疗效 & 不良反应。结果: 20例中, 完全缓解(CR)5例, 部分缓解(PR)10例, 总有效率(RR)75%。难治性6例中CR 1例, PR 3例, RR 67%。复发性14例中CR 4例, PR 7例, RR 79%。ESHAP方案的主要不良反应为骨髓抑制, 白细胞减少的发生率为100%, III~IV度为55%, 血红蛋白及血小板减少的发生率分别为35%和55%, 胃肠道反应发生率为45%, 脱发发生率为55%, 患者均可耐受。结论: ESHAP方案治疗复发性或难治性NHL是一种较理想的治疗方案。

7. 期刊论文 [仲凯勋. 张伟京 难治性及复发性霍奇金淋巴瘤治疗进展 -中华医学信息导报](#)2006, 21 (2)

1挽救性治疗  
放疗缓解后复发病例的治疗  
初次治疗采用放疗达到CR, 未用化疗的患者, 复发时采用化疗敏感。NCI长期随访资料表明, 放疗达到CR后复发患者经解救化疗, 90%第二次达到CR, 70%以上可以长期存活, 疗效与初治病例类似。大量研究证实用ABVD方案解救疗效优于MOPP方案。

8. 期刊论文 [陆文斌. 金建华. 杨玉薇. 王芳. 李献文. 张华. 顾小燕. LU Wen-bin. JIN Jian-hua. YANG Yu-wei. WANG](#)

[Fang. LI Xian-wen. ZHANG Hua. GU Xiao-yan 吉西他滨联合奥沙利铂和强的松治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤](#)

[20例报告 -肿瘤防治研究](#)2008, 35 (2)

目的 观察低剂量吉西他滨24小时持续静脉滴注联合奥沙利铂、强的松(GPP方案)治疗复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的近期疗效。方法 20例复发性及难治性NHL患者, 应用GPP方案, 即: Gem 120 mg/m<sup>2</sup>, 24小时持续静脉滴注, d1, 8, L-OHP 80 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, d1, 8; PDN 60 mg/m<sup>2</sup>, 口服, d1~5; 21d为1周期, 完成2周期以上者做疗效评价。结果 20例患者中, CR 6例, PR 8例, NC 3例, PD 3例, 总有效率(CR+PR)为70%。结论 GPP方案治疗复发性及难治性NHL的近期疗效满意, 毒性反应可耐受。

9. 期刊论文 [谢正强. 权瑞泉. 李宏章. 殷娟. 匡黎. 张谦. 尹振录. 李平 含诺维本的改良CHOP方案治疗复发性非霍奇金](#)

[淋巴瘤的临床观察 -肿瘤防治研究](#)2005, 32 (6)

0 引言  
CHOP作为治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)的标准方案, 临床治愈率高, 但对于复发性NHL, 再应用CHOP方案, 缓解率则较低。因此, 选择有效的治疗方案是治疗淋巴瘤的重要课题。我们自1999年3月~2004年3月应用去甲长春花碱(NVB)替代长春新碱(VCR)所组成的CHNP方案治疗复发性NHL 32例, 取得较好疗效, 现报告如下。

10. 期刊论文 [李红华. 吴晓雄. 王全顺. 赵瑜. 薄剑. 王书红. 达万明. 于力. LI Hong-Hua. WU Xiao-Xiong. WANG Quan-](#)

[Shun. ZHAO Yu. BO Jian. WANG Shu-Hong. DA Wan-Ming. YU Li MIME的改良方案IEMAD治疗难治和复发性非霍奇金淋巴瘤](#)

[-中国实验血液学杂志](#)2006, 14 (2)

为了探讨MIME的改良方案-IEMAD(异环磷酰胺、VM26或VP16、甲氧嘌呤、阿糖胞苷、地塞米松或甲基强的松龙)治疗难治性和(或)复发性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效, 用该方案治疗了25例难治性和(或)复发性NHL患者, 其中难治性NHL 11例, 复发性NHL 14例。结果表明: 6例难治性和(或)复发性NHL患者达到完全缓解(CR率为24.0%), 7例达到部分缓解(PR率为28.0%), 总有效率为52.0%, 中位生存期13个月, 中位疾病无进展时间8个月; IEMAD方案治疗的毒副作用较轻, 不良反应主要有消化道不适及骨髓抑制, 未发生治疗相关死亡。结论: MIME的改良方案IEMAD对于部分难治性和(或)复发性非霍奇金淋巴瘤(NHL)有疗效, 且毒副作用较轻, 病人耐受良好。可用于其他治疗方案无效的难治性和(或)复发性非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的治疗。

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_bxb1b1200801003.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_bxb1b1200801003.aspx)

授权使用: 北京理工大学(北京理工大学), 授权号: 8b8939c0-607a-4292-af50-9dda01778559

下载时间: 2010年8月22日