

·述 评·

# 2019年度恶性淋巴瘤主要进展 ——遵循循证医学证据,持续推进淋巴瘤规范化诊疗

林宁晶, 朱 军

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤内科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142)

[关键词] 恶性淋巴瘤;进展;循证医学

[中图分类号] R733

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2020.02.001

**Major Progress of Malignant Lymphoma in 2019-Follow Evidence-based Medicine, and Continue to Promote the Standardization of Diagnosis and Treatment of Lymphoma** // LIN Ning-jing, ZHU Jun

**Key words:** malignant lymphoma; advance; evidence-based medicine

**Authors' address:** Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

恶性淋巴瘤(malignant lymphoma)是我国常见的恶性肿瘤,2016年我国新发病人数量约为7.54万(发病率为4.75/10万),死亡人数为4.05万(死亡率为2.64/10万);随着年龄增长,发病率逐渐升高;而且地域之间、城乡之间差异明显<sup>[1-2]</sup>。根据国家癌症中心数据,我国年龄调整的全国淋巴瘤5年标准生存率在2003-2005年为32.6%,在2012-2015年也仅为37.2%<sup>[3]</sup>,而欧美国家在2010-2014年的年龄标化的5年净生存率已达到60%~70%以上,国内外生存情况相差甚远<sup>[4]</sup>。

我科是国内最早成立的淋巴瘤专科病房,2011-2015年淋巴瘤住院病例2 161例,5年生存率约为65%。考虑到我国滤泡淋巴瘤等类型的发病

率较欧美更低,而侵袭性外周T细胞淋巴瘤较国外更为常见,我科作为单中心的淋巴瘤的整体生存水平已有较大进步与提高,近似发达国家水准,一些亚型的预后可达国际先进水平<sup>[5]</sup>,这提示随着淋巴瘤诊断及治疗的进步,规范化诊疗的推广,生存情况取得明显突破。

如何破解全国淋巴瘤预后仍存在明显的地域及城乡的差距,进一步改善中国淋巴瘤患者的预后,核心在于推进淋巴瘤规范化诊疗,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)抗淋巴瘤联盟一直致力于在全国范围内持续推进淋巴瘤的规范化诊疗。近年来,随着新药和新的治疗手法的不断涌现,临床研究数量明显增多,临床可供选择的药物及治疗方法逐渐增多,如何解读这些临床研究的数据,在联盟指导下更好地遵循循证医学证据来指导临床诊疗,同时开展更多设计严谨的高质量临床研究,以进一步改善淋巴瘤患者的预后,这是临床医生现阶段及未来努力的方向。

应《循证医学》杂志邀约的主题,本文基于2019年度5项重要临床研究的结果,着重讨论恶性淋巴瘤治疗方面的进展。

## 1 霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)

2016年我国新发HL 6 900例,年龄标化的发病率为0.46/10万,死亡0.29万,年龄标化的死亡率为0.19/10万<sup>[1-2]</sup>,从2006年到2016年,HL的病死率显著下降(-35.67%)。1996-2015年我中心477例经典HL(classic HL, cHL)连续病例的5年生存率(overall survival, OS)达到80%,2011-2015年局限期患者的5年OS为91%,进展期患者为70%<sup>[5]</sup>。由于化疗及放疗的进步,多数HL患者可以获得长期生存甚至治愈;而以造血干细胞移植为代表的挽救治疗为复发难治(relapsed or refractory, r/r)HL提

[作者简介] 林宁晶(1972-),女,福建福安人,博士研究生,主任医师,主要研究方向为淋巴瘤的诊治及转化研究。

[通讯作者] 朱军, Tel: 010-88121122; E-mail: zhujun@cscoc.org.cn

供了二次治愈的机会,近年来随着以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗问世,复发难治患者的预后进一步改善。

对于局限期cHL,由于预后良好,90%以上患者可以获得长期生存,因此研究的热点是在确保疗效的基础上探索降低不良反应的可能性,已有的策略包括:1)减少化疗的周期数及化疗药物,或者用新药取代毒性较大的细胞毒药物;2)减少放疗野、放疗剂量甚或不再放疗。对于局限期预后良好组cHL, GHSG HD10研究<sup>[6-7]</sup>探索了减少ABVD化疗周期数及放疗剂量的可能性,中位随访113个月后,减低强度的ABVD×2周期+放疗(radiotherapy, RT) 20 Gy组与标准组ABVD×4周期+RT 30 Gy疗效相当,2组的10年无进展生存率(progression-free survival, PFS)均为87%,10年OS均为94%,当然这种低强度联合治疗模式还需要更长时间的随访来证实。虽然ABVD×2周期+RT 20 Gy已成为NCCN指南推荐的一线选择之一<sup>[8]</sup>,但是,由于化疗及放疗强度的降低,在临床应用时需采用PET-CT进行严格分期,以区分出真正的局限期预后良好组。GHSG HD13研究<sup>[9]</sup>探索了一线治疗能否减少化疗药物,结果发现无论去除氮烯咪胺,还是博来霉素均降低了疗效,因此认为ABVD依然是推荐的标准治疗。RAPID研究<sup>[10]</sup>及EORTC/LYSA/FIL H10研究<sup>[11-12]</sup>旨在探索中期PET-CT转阴后能否减低治疗强度,单纯化疗是否不劣于化放疗联合。但遗憾的是,研究发现单纯化疗组的复发风险增高,PFS降低。在此基础上, GHSG HD16研究探索了局限期预后良好组ABVD化疗2周期后,如果中期PET-CT转阴(DS评分1~2分)能否免去20 Gy放疗,2019年公布的研究结果<sup>[13]</sup>提示,即使中期PET-CT已达完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR),单纯化疗组的5年PFS也仅为86.1%(化放疗组93.4%),表明放疗依然不能免去,治疗强度不能继续下降。

对于进展期cHL而言,研究方向是能否进一步提高疗效,已有的策略有增加化疗强度或者联合新药。GHSG HD9研究<sup>[14]</sup>证实了加强型BEACOPP方案的10年OS及10年治疗无失败率均优于ABVD/MOPP方案,但是血液学毒性、第二肿瘤和生殖毒性限制了前者的使用;后续的HD12, HD15, HD18等研究<sup>[15-17]</sup>均尝试减少BEACOPP的剂量强度。新药时代, ECHELON-1研究<sup>[18-19]</sup>探索了维布妥昔单抗(Brentuximab Vedotin, BV)+AVD的可能性,初步结

果提示2年mPFS和3年PFS均优于对照ABVD组,但是还需要长期随访以证实是否有生存获益。

免疫治疗时代,免疫检查点抑制剂PD1单抗明显改善了r/r cHL患者的预后,多个PD1单抗的客观缓解率(objective response rate, ORR)均在70%~80%以上,完全缓解(complete response, CR)20%~30%以上,中位PFS>12个月<sup>[20-26]</sup>。2020年ASCO会议报告的PD1单抗治疗r/r cHL的首个Ⅲ期随机对照研究(KEYNOTE-204)证实了Pembrolizumab挽救治疗的疗效优于BV,中位PFS分别为13.2个月和8.3个月( $P=0.00271$ )<sup>[27]</sup>。

随着新药时代的到来,更多的临床研究正在进行中,为临床提供更多的选择,cHL预后有望得到继续改善。需要注意的是,对于cHL,由于好发于年轻人,治疗目标必须是根治,疗效是要首位考虑的,以保证患者能够获得治愈的机会并重返社会生活。因此在分析临床研究结果时,除了关注OS,同时必须重视肿瘤缓解的时间如无事件生存期(effect free survival, EFS)、PFS或无病生存期(disease free survival, DFS)等指标。在临床中,不能因为顾虑远期不良反应而过度减低治疗强度。新药能否进入一线并取代传统的ABVD方案,同样需要大样本的随机对照研究并长期随访加以证实,而且临床中需要考虑费用/效益比率,这些都需要我们正确解读临床研究的结果。

## 2 非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)

### 2.1 滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)

FL是常见的惰性淋巴瘤亚型,欧美更为常见,占NHL的22%,国内发病率略低,一项国内24家中心的10 002例连续淋巴瘤病例中,FL占全部淋巴瘤的5.51%<sup>[28]</sup>,我中心2011-2015年1 862例NHL连续病例中,FL占9.67%<sup>[5]</sup>。进入免疫化疗时代,FL的预后明显改善,中位OS已达10年以上。符合治疗指征的进展期FL,利妥昔单抗联合化疗已成为首选的标准方案,包括R-CHOP, R-CVP, RB, R2等<sup>[29-33]</sup>。由于FL不能治愈,即使接受免疫化疗后,病程中仍将反复复发、进展甚至长期不缓解,且随着每次进展,缓解时间将逐渐缩短。

如何能延长缓解时间,并加深缓解的深度,进而提高总体生存获益,成为FL研究的热点;在此背景下,维持治疗受到重视。由于利妥昔单抗不良反应轻微,因此多个研究探索了一线诱导化疗后

利妥昔单抗维持治疗的可能。一项国际多中心的Ⅲ期随机对照研究(PRIMA研究<sup>[34-35]</sup>)探索了高肿瘤负荷的FL 1~3a级患者一线接受R-CHOP/R-CVP/R-FM诱导化疗达到CR/部分缓解(partial response, PR)后,利妥昔单抗维持治疗是否优于观察组。2019年该研究报告了中位随访9年的结果<sup>[36]</sup>,可以看到维持组的10年PFS、中位至下线治疗时间均明显延长,但是10年OS无差异(两组分别为80.1%和79.9%)。对于维持治疗,我们除了关注对生存影响之外,临床中还需关注维持治疗的获益能否超过不良反应?维持治疗复发后对后续治疗的疗效是否有影响?维持治疗是否影响了患者的自然病程?该研究发现维持治疗不良反应轻微;两组病情进展后接受二线化疗的疗效相当,但是早期进展患者(POD24)二线治疗的CR明显低于观察组(39.3% vs. 56.3%),提示在维持期内进展的患者病情更为侵袭;且维持治疗对自然病程改变不大,对转化没有影响;因第二肿瘤导致的死亡明显下降,可能与较长时间缓解不需要开启抗肿瘤治疗有关。

由于利妥昔单抗的维持治疗对总生存没有影响,且基于PRIMA研究的入组条件,维持治疗仅仅适用于高肿瘤负荷并接受R-CHOP/R-CVP诱导化疗后有效的患者,因此临床应用时应注意选择合适的人群。随着苯达莫司汀在国内的上市,RB(苯达莫司汀+利妥昔单抗)的应用会逐渐增多。对于RB诱导化疗后利妥昔单抗维持能否获益尚缺乏前瞻性研究数据来支持。2019年报道了真实世界640例连续患者RB诱导后接受维持与否的回顾性研究结果<sup>[37]</sup>,发现RB诱导获得PR者,维持治疗提高了3年缓解持续时间(duration of response, DOR)(80% vs. 45%,  $P=0.003$ ),对OS影响不大;而且RB诱导达到CR者,维持治疗与否对DOR及OS均无影响。GALLIUM研究<sup>[38]</sup>中发现苯达莫司汀诱导化疗后在CD20单抗维持期及后续观察期内3~5级感染及第二肿瘤的发生率更高,考虑与其免疫抑制有关。因此对于RB诱导化疗后的维持治疗目前缺乏循证医学证据的支持。

## 2.2 弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)

DLBCL是最常见的淋巴瘤亚型,临床异质性强。自从上世纪70年代CHOP方案问世后,许多中心试图研究2代甚或3代方案去超越CHOP,早期多从增加细胞毒药物着手,后期则着眼于增加化疗剂量强度。可惜的是后续的这些方案组成更复杂,

毒性更强,但是疗效并未增加。进入免疫化疗时代,LNH98-5、MInT、RICOVER 60等多个研究<sup>[39-41]</sup>证实了R-CHOP优于CHOP,奠定其在DLBCL的一线地位。但遗憾的是,仍有30%~40%的患者终将治疗失败,一旦治疗失败生存明显缩短。如何改善这部分高危患者的预后,成为目前研究的热点。

随着更多新药的问世,多个研究探索了高危或非GCB来源的DLBCL中新药联合R-CHOP(R-CHOP+X)能否超越R-CHOP,如Enzastaurin<sup>[42]</sup>,硼替佐米(Bortezomib)<sup>[43]</sup>,伊布替尼(Ibrutinib)<sup>[44]</sup>和来那度胺<sup>[45]</sup>等,遗憾的是,这些研究均没有获得阳性结果。R-CHOP±伊布替尼的随机双盲对照Ⅲ期研究入组初治Ⅱ~Ⅳ期、修正国际预后指数(international prognostic index, IPI)≥1分的非GCB型DLBCL患者,中位年龄62岁,<60岁仅占40.8%,2019年公布的研究结果<sup>[44]</sup>提示伊布替尼的加入未能改善全组患者的EFS、PFS及OS,即使是ABC型患者亦未获益;安全性分析发现,试验组的严重不良事件(severe adverse effect, SAE)及因AE导致治疗停止的发生率明显高于对照组(分别为53.1% vs. 34%; 26.7% vs. 11.7%),尤其是在≥60岁患者中;接受R-CHOP化疗≥6周期在<60岁患者中两组比例相近(92.9% vs. 93%),但在≥60岁患者中试验组明显减少(73.7% vs. 88.8%),推测研究失败可能与老年患者不良反应大,治疗脱落比例高有关;后续的亚组分析提示<60岁患者中联合伊布替尼改善了EFS、PFS及OS[风险比(hazard ratio, HR)分别为0.579, 0.556及0.330]。由于该结果为亚组分析获得,尚需要前瞻性研究证实。当然,其他新药+R-CHOP的研究也正在进行中,包括Polatuzumab Vedotin(POLARIX研究, NCT03274492)等。截至目前,R-CHOP的一线地位尚未动摇,多个指南仍推荐为一线首选的方案。这也提示我们在进行新药联合的尝试时,应关注不良反应增加的风险,同时基于生物学机制筛选出真正高危或合适的患者。

对于r/r DLBCL患者,铂类为基础的挽救治疗序贯自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)仍是标准的治疗。对于无条件行ASCT或ASCT后复发患者,选择极为有限,预后更差,生存时间约6个月。近年来以嵌合抗原受体T细胞免疫治疗(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)为代表的免疫治疗为这些患者带来了希望<sup>[46-48]</sup>,CD19 CAR-T的ORR 50%~80%,CR 40%~50%,中位PFS约6个月,中位OS 1~2年。但是

CAR-T治疗仍面临诸多问题:①尽管效率高,但多数终将复发进展;②部分患者因多周期多线化疗后细胞采集困难或CAR-T制备失败;③细胞制备时间长,从采集到回输约17~24天,甚至从进入筛选到回输的中位时间长达54天<sup>[46-48]</sup>,导致临床进展快的患者无法等待;④细胞因子释放综合征及脑病综合征等不良反应明显;⑤可及性不高,费用不低,需要在较大的有经验的中心开展。这些都限制了CAR-T的临床应用。因此临床亟待新药及新的治疗手段。

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)和双抗的问世为临床提供了新的选择。Polatuzumab Vedotin(Pola)是靶向CD79b的ADC,ROMULUS研究<sup>[49]</sup>显示39例r/r DLBCL接受R-Pola的CR为20.5%,ORR 54%。在此基础上,2019年公布的GO29365随机对照研究<sup>[50]</sup>结果提示RB-Pola治疗移植失败或无条件行移植的r/r DLBCL患者的CR率、中位PFS及中位OS均明显优于RB组(分别为40.5% vs. 17.5%, 9.5个月 vs. 3.7个月, 12.4个月 vs. 4.7个月),新药联合疗效较前有了明显突破, NCCN指南推荐可用于 $\geq 2$ 线失败的DLBCL。值得一提的是,该研究中①ASCT失败的患者较少(RB-Pola组仅25%, RB组15%),因此在ASCT失败患者中的疗效尚无定论;②该研究未入组CAR-T失败的患者,对CAR-T失败后的疗效不详;③研究方案设计每21天重复,导致RB-Pola组53.8%和RB组38.5%的患者治疗延期;因此在实际运用中,应注意治疗的不良反应,包括近期和远期毒性(如免疫抑制,及对将来CAR-T治疗的影响)。

即使是在CAR-T时代,ASCT依然是化疗敏感DLBCL的标准挽救治疗手段。2020年ASCO会议报道了CIBMTR关于249例移植前挽救化疗达PR患者(即PET-CT阳性)接受ASCT的回顾性分析的结果<sup>[51]</sup>,根据一线免疫化疗复发情况分成早期失败组( $n=182$ )和晚期失败组( $n=67$ ),两组的5年PFS均为41%,5年OS分别为51%和63%,5年累积复发率分别为48%和57%。尽管一线免疫化疗失败后CAR-T与挽救化疗序贯ASCT的随机对照研究(NCT03570892)正在进行中,但是,在该研究结果证实CAR-T能取代ASCT之前,ASCT仍是这部分患者的标准挽救措施。

### 2.3 外周T细胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphoma, PTCL)

PTCL是一组高度异质性的淋巴瘤,多数为侵袭性淋巴瘤,西方国家少见,约占NHL的5%~10%,

亚洲多见,约占NHL的20%~30%。由于门冬酰胺酶进入一线化疗和放疗的控制作用强,结外NK/T细胞淋巴瘤的预后明显改善,尤其是上呼吸消化道来源的局限期患者的5年OS已达70%~80%以上。除此之外,其他侵袭性PTCL(除ALK+的间变大细胞淋巴瘤之外)预后欠佳,5年生存率仅30%~40%。CHOP/CHOP样方案虽然疗效欠佳,但是其他方案无出其右。美国COMPLETE研究<sup>[52]</sup>发现蒽环类化疗的CR率及OS均优于非蒽环类化疗,平衡两组的PTCL亚型和IPI评分后,蒽环类对OS有改善倾向( $HR=0.71, P=0.09$ )。CHEMO-T研究<sup>[53]</sup>亦未能证实初治PTCL中GEM-P方案的CR率优于CHOP方案(46% vs. 62%),导致该研究于2016年11月16日提前终止。一些新药也尝试与CHOP联合,如Alemtuzumab, Pralatrexate, Denileukin Diftitox等,可惜都没有阳性结果<sup>[54-56]</sup>。因此CHOP/CHOP样方案仍然是多个指南推荐的PTCL(除结外NK/T细胞淋巴瘤外)一线方案选择。

BV在r/r间变大细胞淋巴瘤的疗效明显,CR 66%,中位PFS 20个月,5年OS为60%<sup>[57]</sup>。后续的ECHELON-2研究旨在探索初治CD30+ PTCL中BV+CHP是否优于CHOP方案,入组452例患者,研究的主要终点是设盲独立中心评估的PFS。2019年公布的结果<sup>[58]</sup>提示BV+CHP的PFS明显优于CHOP(48.2个月 vs. 20.8个月,  $P=0.011$ ),OS亦明显改善,不良反应相当。这是在PTCL中首个III期随机对照研究证实新药联合方案优于CHOP,这也提示基于生物学机制筛选出合适患者的重要性。

## 3 小结

随着对于淋巴瘤认识的深入及淋巴瘤规范化诊疗的推进,淋巴瘤的预后不断改善;更多新药的推出也给临床带来更多的选择,正确解读这些临床研究的结果对于临床意义重大。

在后面的循证评价部分中,我们将推荐5篇2019年度淋巴瘤领域的重要进展的临床研究文献<sup>[13,36,44,50,58]</sup>及专家评论,供读者朋友仔细阅读讨论。

### [参 考 文 献]

- [1] LIU W P, LIU J M, SONG Y Q, et al. Burden of lymphoma in China, 2006 - 2016: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2016[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 115.
- [2] LIU W P, LIU J M, SONG Y Q, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004 - 2017: An observational study [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 22.

- [3] ZENG H M, CHEN W Q, ZHENG R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003 - 15: A pooled analysis of 17 population - based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6: e555-567.
- [4] ALLEMANI C, MATSUDA T, di CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival: Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000-2014 from 322 population-based registries in 71 countries(CONCORD-3)[J]. *Lancet*, 2018,391(10125): 1023-1075.
- [5] LIU W P, JI X Q, SONG Y Q, et al. Improving survival of 3 760 patients with lymphoma: Experience of an academic center over two decades[J]. *Cancer Med*, 2020, 00: 1-10.
- [6] ENGERT A, PLÜTSCHOW A, EICH H T, et al. Reduced treatment intensity in patients with early - stage Hodgkin 's lymphoma[J]. *New Engl J Med*, 2010, 363(7): 640-652.
- [7] SASSE S, BROCKELMANN P J, GOERGEN H, et al. Long-term follow - up of contemporary treatment in early - stage Hodgkin lymphoma: Updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(18): 1999-2007.
- [8] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hodgkin Lymphoma, Version 1.2020 - January 30, 2020. Washington, DC, National Comprehensive Cancer Network, 2020. <http://nccn.org>
- [9] BEHRINGER K, GOERGEN H, HITZ F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early - stage favourable Hodgkin 's lymphoma (GHSG HD13): An open-label, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2015,385(9976): 1418-1427.
- [10] RADFORD J, ILLIDGE T, COUNSELL N, et al. Results of a trial of PET - directed therapy for early - stage Hodgkin 's lymphoma[J]. *New Engl J Med*, 2015,372(17): 1598-1607.
- [11] RAEMAEKERS J M M, ANDRÉ M P E, FEDERICO M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/III Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014,32(12): 1188-1194.
- [12] ANDRÉ M P E, GIRINSKY T, FEDERICO M, et al. Early positron emission tomography response - adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(16): 1786-1794.
- [13] FUCHS M, GOERGEN H, KOBE C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(31): 2835-2845.
- [14] ENGERT A, DIEHL V, FRANKLIN J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced - stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27):4548-4554.
- [15] BORCHMANN P, HAVERKAMP H, DIEHL V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced - stage Hodgkin 's lymphoma: Final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(32): 4234-4242.
- [16] ENGERT A, HAVERKAMP H, KOBE C, et al. Reduced - intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin 's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open - label, phase 3 non - inferiority trial [J]. *Lancet*, 2012,379(9828): 1791-1799.
- [17] BORCHMANN P, GOERGEN H, KOBE C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): Final results of an open - label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group [J]. *Lancet*, 2017,390(10114): 2790-2802.
- [18] CONNORS J M, JURCZAK W, STRAUS D J, et al. Brentuximab Vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin 's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(4): 331-344.
- [19] 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.
- [20] SONG Y Q, WU J Q, CHEN X C, et al. A single - arm, multicenter, phase II study of Camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(24): 7363-7369.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] CHEN R, ZINZANI P L, FANALE M A, et al. Phase II study of the efficacy and safety of Pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2125-2132.
- [24] CHEN R, ZINZANI P L, LEE H J, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow - up of KEYNOTE-087[J]. *Blood*, 2019,134(14): 1144-1153.
- [25] ARMAND P, ENGERT A, YOUNES A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(14): 1428-1439.
- [26] ARMAND P, ENGERT A, YOUNES A, et al. Nivolumab for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) after autologous hematopoietic cell transplantation (auto - HCT): Extended follow-up of the phase 2 single-arm checkmate 205 study[J]. *Blood*, 2018, 132(1S): Abstr 2897.
- [27] KURUVILLA J, RAMCHANDREN R, SANTORO A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of Pembrolizumab (pembro) versus Brentuximab Vedotin (BV) in

- relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15S): Abstr 8005.
- [28] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10002 例分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115.
- [29] LUMINARI S, FERRARI A, MANNI M, et al. Long-term results of the FOLL05 trial comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(7): 689-696.
- [30] RUMMEL M J, NIEDERLE N, MASCHMEYER G, et al. Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9873): 1203-1210.
- [31] FLINN I W, JAGT R, KAHL B S, et al. Randomized trial of Bendamustine - Rituximab or R - CHOP/R - CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: The RIGHT study [J]. *Blood*, 2014, 123(19): 2944-2952.
- [32] FLINN I W, JAGT R, KAHL B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with Bendamustine plus Rituximab versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12): 984-991.
- [33] MORSCHHAUSER F, FOWLER N H, FEUGIER P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 934-947.
- [34] SALLES G, SEYMOUR J F, OFFNER F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9759): 42-51.
- [35] SALLES G A, SEYMOUR J F, FEUGIER P, et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year Rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy [J]. *Blood*, 2013, 122(21): 509.
- [36] BACHY E, SEYMOUR J F, FEUGIER P, et al. Sustained progression-free survival benefit of Rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: Long-term results of the PRIMA study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2815-2824.
- [37] HILLBT, NASTOUPIL L, WINTER A M, et al. Maintenance Rituximab or observation after frontline treatment with Bendamustine - Rituximab for follicular lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(4): 524-535.
- [38] MARCUS R, DAVIES A, ANDO K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1331-1344.
- [39] COIFFIER B, THIEBLEMONT C, van den NESTE E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing Rituximab - CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2040-2045.
- [40] PFREUNDSCHUH M, KUHN T E, TRÜMPER L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without Rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1013-1022.
- [41] PFREUNDSCHUH M, SCHUBERT J, ZIEPERT M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without Rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60) [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 105-116.
- [42] HAINSWORTH J D, ARROWSMITH E R, MCCLEOD M, et al. A randomized, phase 2 study of R-CHOP plus Enzastaurin vs R-CHOP in patients with intermediate- or high-risk diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1): 216-218.
- [43] OFFNER F, SAMOILOVA O, OSMANOV E, et al. Frontline Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone with Bortezomib (VR-CAP) or Vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL [J]. *Blood*, 2015, 126(16): 1893-1901.
- [44] YOUNES A, SEHN L H, JOHNSON P, et al. Randomized phase III trial of Ibrutinib and Rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1285-1295.
- [45] VITOLO U, WITZIG T E, Gascoyne R D, et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of Lenalidomide/R-CHOP (R2 - CHOP) vs placebo/R - CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(2S): 36-37.
- [46] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, et al. Long-term safety and activity of Axicabtageneleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 31-42.
- [47] SCHUSTER S J, BISHOP M R, TAM C S, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56.
- [48] ABRAMSON J S, PALOMBA M L, GORDON L I, et al. Pivotal safety and efficacy results from transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of Lisocabtageneleucel (liso-cel) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphomas [J]. *Blood*, 2019, 134(1S): 241.
- [49] MORSCHHAUSER F, FLINN I W, ADVANI R, et al. Polatumabvedotin or Pinatumabvedotin plus Rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: Final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS) [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(5): e254-e265.
- [50] SEHN L H, HERRERA A F, FLOWERS C R, et al. Polatumabvedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2): 155-165.
- [51] SHAH N N, AHN K W, LITOVICH C, et al. Is autologous transplantation (autoHCT) in relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients achieving only a PET/CT positive partial remission (PR) appropriate in the CAR-T cell era? [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 15): Abstr 8000.

