



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN 肿瘤临床实践指南 ( NCCN Guidelines® ( NCCN 指南 ) )**

# 霍奇金淋巴瘤

2018 年第 3 版 — 2018 年 4 月 16 日

**NCCN.org**

**登录 [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients) , 可获得 NCCN Guidelines for Patients®  
( NCCN 患者指南 ) 。**

**继续**



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN 指南 2018 年第 3 版

## 霍奇金淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)  
[目录](#)  
[讨论](#)

\* Richard T. Hoppe 医学博士/主席 §  
Stanford Cancer Institute

\* Ranjana H. Advani 医学博士/副主席 †  
Stanford Cancer Institute

Weiyun Z. Ai 医学博士, 博士 † ‡  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

Richard F. Ambinder 医学博士, 博士 †  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at John Hopkins

Patricia Aoun, 医学博士, 公共卫生硕士, ≠  
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Philippe Armand, 医学博士, 博士 ‡  
Dana-Farber/Brigham and  
Women's Cancer Center

Celeste M. Bello, 医学博士, 公共卫生硕士 †  
Moffitt Cancer Center

Cecil M. Benitez, 博士 †  
Stanford Cancer Institute

Philip J. Bierman, 医学博士 † ‡ §  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Robert Chen, 医学博士 ‡ §  
City of Hope Comprehensive  
Cancer Center

Bouthaina Dabaja 医学博士 §  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

Robert Dean 医学博士 †  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer  
Center and Cleveland Clinic Taussig  
Cancer Institute

Andres Forero 医学博士 † ‡ †  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Leo I. Gordon 医学博士 †  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Francisco J. Hernandez-Ilizaliturri,  
医学博士 †  
Roswell Park Comprehensive  
Cancer Center

Ephraim P. Hochberg, 医学博士 †  
Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

Jiayi Huang 医学博士 §  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

Patrick B. Johnston 医学博士, 博士 † †  
Mayo Clinic Cancer Center

Mark S. Kaminski, 医学博士 †  
University of Michigan  
Rogel Cancer Center

Vaishalee P. Kenkre, 医学博士 †  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

Nadia Khan, 医学博士 †  
Fox Chase Cancer Center

Kami Maddocks 医学博士 †  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center- James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

David G. Maloney, 医学博士, 博士 † †  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Monika Metzger 医学博士 € †  
St. Jude Children's Research Hospital/  
The University of Tennessee  
Health Science Center

Joseph O. Moore 医学博士 †  
Duke Cancer Institute

David Morgan, 医学博士 † ‡ §  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Craig H. Moskowitz, 医学博士 † † †  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Carolyn Mulrone, 医学博士 † † §  
UC San Diego Moores Cancer Center

Rachel Rabinovitch, 医学博士 §  
University of Colorado Cancer Center

Stuart Seropian, 医学博士 † †  
Yale Cancer Center/  
Smilow Cancer Hospital

Randa Tao 医学博士 §  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

Jane N. Winter 医学博士 † †  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Joachim Yahalom, 医学博士 §  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**NCCN**  
Jennifer Burns  
Ndiya Ogba, 博士

§ 放射肿瘤科  
† 肿瘤内科  
‡ 血液科/血液肿瘤科  
§ 骨髓移植科  
€ 肿瘤儿科  
≠ 病理科  
† 内科  
¥ 患者权益代表  
\* 编委会成员

[NCCN 指南专家组公开信息](#)

继续



### [NCCN 霍奇金淋巴瘤专家组成员](#)

### [指南更新概要](#)

### [诊断和检查 \(HODG-1\)](#)

### [经典霍奇金淋巴瘤临床分期 \(HODG-2\)](#)

- 经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 主要治疗：
  - [CS IA-IIA 期良性 \(HODG-3, HODG-4, HODG-5\)](#)
  - [CS I-II 期不良 \(非肿块型病变\) \(HODG-6\)](#)
  - [CS I-II 期不良 \(肿块型病变或肿大淋巴结 > 10 cm\) \(HODG-7\)](#)
  - [CS III-IV 期 \(HODG-10\)](#)

- 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL) 主要治疗：

- [CS IA-IVB 期 \(HODG-14\)](#)
- [治疗结束后随访和迟发反应的监测 \(HODG-15\)](#)
- [难治性 CHL \(HODG-16\)](#)
- [CHL 的疑似复发 \(HODG-17\)](#)
- [NLPHL 的难治性或疑似复发 \(HODG-18\)](#)
- [I-II 期 CHL 不良风险因素 \(HODG-A\)](#)
- [全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)
- [放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)
- [PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-D\)](#)
- [复发或难治病变全身治疗原则 \(HODG-E\)](#)
- [老年 CHL 的处理 \(HODG-F\)](#)
- [分期 \(ST-1\)](#)

**临床试验：** NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

若要在线查找 NCCN 成员机构进行的临床试验，[请单击此处：nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)。

**NCCN 对证据和共识的分类：** 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

登录 [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)，可获得 NCCN 患者指南 (NCCN Guidelines for Patients®)。

本 NCCN Guidelines® (NCCN 指南) 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN 指南，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络 (The National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN 指南的版权归美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network®) 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN 指南及其插图进行复制。©2018。



NCCN 霍奇金淋巴瘤指南2018 年第 3 版相比 2018 年第 2 版的更新内容包括：

### [HODG-13](#)

- 修订了采用 PET/CT 再分期之前，建议用于 III-IV 期 CHL 的 BV + AVD 的初始周期数：“BV + AVD x 6-周期 2 周期”

NCCN 霍奇金淋巴瘤指南2018 年第 2 版相比 2018 年第 1 版的更新内容包括：

### [HODG-6](#)

- ABVD x 2 周期及 PET/CT 扫描再分期之后，修订了 Deauville 5 和活检呈阴性的患者的治疗方案：AVD ABVD X 4 周期（共 6 周期）± ISRT
- 新增脚注“cc”：“通过临床判断确定组织标本是否足以获取精确的活检结果。临床确认病人无症状进展。”

### [HODG-10](#)

- 新增以下 III-IV 期 CHL 主要治疗方案：Brentuximab vedotin (BV) + AVD x 6 周期（2B 类）（选定患者适用于 2A 类，如果 IPS ≥4，博来霉素禁忌，无已知神经病变）
- 脚注“jj”新增新治疗方案参考：“ECHELON-1: Connors JM, et al.NEJM 2018 ; 374(4) : 331-344.”

### [HODG-13](#)

- 新增页面,列出 BV + AVD 主要治疗概述建议。

### [HODG-18](#)

- 复发或难治性 NLP HL 二线治疗方案已做如下修订：“观察或利妥昔单抗 ± 和/或二线全身性治疗 ± 和/或 ISRT”

### [HODG-B \(1/2\)](#)

- 将 brentuximab vedotin + AVD 列入 CHL 方案列表。

### [HODG-E \(1/3\)](#)

- 将二线治疗方案分为以下两个列表：
  - CHL 二线方案
  - NLP HL 二线方案
- 将后续治疗方案下的 nivolumab 和 pembrolizumab 指征替换为 HODG-E 链接 (2/3)。

### [HODG-E \(2/3\)](#)

- 以下条目已从一般使用指南中删除：“Nivolumab 尚未在儿科患者中进行研究；因此，应仅给予 pembrolizumab。”

续

更新

NCCN 霍奇金淋巴瘤指南2018 年第 1 版相比 2017 年第 1 版的更新内容包括：

### HODG-1

- 检查，某些情况下有助于诊断的检查：
  - ▶ 对最后一个条目进行了修订，“MRI 或增强 PET/MRI（颅底至大腿中段）除非存在禁忌证。”
- 脚注
  - ▶ “对脚注“a”进行了修订，“单独细针穿刺抽吸（FNA），区别于髓芯活检，不足以进行诊断（除非在特殊情况下）...”
  - ▶ 新增脚注“f”，“通常情况下，DLCO 阈值 ≥60% 可使用博来霉素。”
  - ▶ 对脚注“g”进行了修订：在大多数情况下，如果 PET/CT 显示骨髓摄取的均匀分布，（视为继发于细胞因子释放）不认定骨髓受累不需要骨髓活检；如果存在多灶性（三个或以上）骨骼 PET/CT 病变，可认为骨髓受累。通常情况下，骨髓活检不再做说明。
  - ▶ 对脚注“i”进行了修订：与经典霍奇金淋巴瘤（CHL）相比，结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（NLPHL）有不同的自然病程和治疗效果（尤其是 I-II 期）。因此，为 NLPHL 单独制定了指南。患有巨块型病变、膈下疾病或脾脏受累的患者，初期或晚期转化为大细胞淋巴瘤的风险较高。（HODG-13 同样适用）

### HODG-2

- CHL 表治疗算法
  - ▶ 新增临床 IA 分期额外行。
  - ▶ 临床分期 IB 新增至“II B ± 淋巴外（E）病变。”

### HODG-3

- 新增 Deauville 1-4 改为 Deauville 1-3 和 Deauville 4 治疗路径（摄取中度增加 > 肝脏）。
- 脚注
  - ▶ 对脚注“m”进行了修订，新增“GHSG HD10 试验未在使用 ABVD x 2 周期后 PET 来定义 ISRT 适合性。”
  - ▶ 新增脚注“n”，请参见“淋巴结区定义（HODG-A）。”
  - ▶ 新增脚注“r”，“Deauville 4 通常难以评估，且治疗决策需要临床判断（请参阅讨论）。”

### HODG-4

- ABVD x 3 周期后（首选单独化疗治疗），对 Deauville 3-4 附加治疗进行了修订，新增“ABVD x 1 周期（共 4）+ ISRT（30 Gy）后，考虑 PET/CT。”
- ABVD x 2 周期后（优先采用联合方案治疗），对 Deauville 评分为 3-4 分的患者的附加治疗进行修订：
  - ▶ ABVD x 2 周期（共 4）+ ISRT（30 Gy）（Deauville 3 首选）或
  - ▶ 递增剂量 BEACOPP x 2 周期 + ISRT（30 Gy）（Deauville 4-5 首选）
  - ▶ 此附加资料之后，新增“考虑 PET/CT”继以“ISRT（30 Gy）”。
- 删除以下脚注，“考虑继附加 2 周期化疗后，行 PET/CT 检查。”

### HODG-6

- “GHSG HD11 trial: Eich HT, et al. J Clin Oncol 2010;28:4199-4206” 参考文献从本页中删除。（HODG-7 也作同样改动）
- ABVD x 2 周期之后，对附加治疗进行了修订：
  - ▶ 对于 Deauville 1-2：“AVD x 4 周期（共 6 周期）± ISRT。”
  - ▶ 对于 Deauville 3-4：“ABVD x 2 周期（共 4）（Deauville 3 首选）或递增剂量 BEACOPP x 2 周期（Deauville 4 首选）。”

续

## NCCN 霍奇金淋巴瘤指南2018 年第 1 版相比 2017 年第 1 版的更新内容包括：

**HODG-7**

- 主要治疗，对第 3 个方案进行了修订，“[递增剂量 BEACOPP，x 2 周期 + ABVD x 2 周期 + ISRT]（年龄 <60 岁的选定患者中。）”（HODG-9 也作同样改动）
- ABVD x 2 周期后，
  - ▶ Deauville 1-3 更改为 Deauville 1-2
  - ▶ Deauville 4 更改为 Deauville 3-4
  - ▶ 对 Deauville 3-4 附加治疗进行了修订：
    - ◇ ABVD x 2 周期（共 4）+ ISRT（Deauville 3 首选），或递增剂量 BEACOPP x 2 周期 + ISRT（30 Gy）（Deauville 4 首选），或递增剂量 BEACOPP x 3 周期
  - ▶ 新增 ABVD x 2 周期或递增剂量 BEACOPP x 2 周期之后，“考虑 PET/CT”继以“ISRT（30 Gy）”。
  - ▶ 新增递增剂量 BEACOPP x 3 周期之后，“PET/CT”继以“递增剂量 BEACOPP x 1 周期”。
- 新增脚注“ee”，“60 岁以上患者慎用。”（HODG-9 也作同样改动）
- 新增脚注 z，“GHSG trial HD14: von Tresckow B, et al. J Clin Oncol 2012;30:907-913.”
- 对脚注“ff”进行了修订：In the GHSG HD14 trial (von Tresckow B, et al. J Clin Oncol 2012;30:907-913)排除患 B 症状伴有肿块性病变更伴有 B 症状或结外病变的患者，并按照适用 III-IV 期病变的算法进行治疗（HODG-12）。

**HODG-10**

- ABVD x 2 周期之后，对 Deauville 4-5 附加治疗进行了修订，删除 ABVD x 2 周期方案。

**HODG-14**

- 对于 CS IIIA, IVA, 新增“观察”作为主要治疗方案，并删除以下脚注：“对于 CS IIIA、IVA 期，在所选病例中（2B 类），可能将观察列为一种选择方案。”
- 对第二组进行了修订：CS IB、IIB，或 CS IA（巨块型）/CS IIA（巨块型或非持续性）

**HODG-16**

- 行 HDT/ASCR 前 Deauville 评分为 1-3 分的患者，其 HDT/ASCR 后的维持治疗方案进行了修订：“观察或考虑对复发风险高的患者给予 1 年 Brentuximab vedotin。”
- 行 HDT/ASCR 前 Deauville 评分为 4 分的患者，其 HDT/ASCR 后的维持治疗进行了修订：“强烈考虑对复发风险高的患者给予 1 年 Brentuximab vedotin。”
- Deauville 5 患者附加治疗之后，新增“如果对继发性治疗有疗效，行自体或异基因干细胞移植”方案。
- 脚注
  - ▶ 对脚注“rr”进行了修订，强烈考虑建议对选定当未曾放疗过的部位进行放疗。未曾接受放疗的患者，TLI 可能是合适的 HDT 补充治疗。”
  - ▶ 新增脚注“ww”，“具以下 2 种或更多风险因素的患者被视为高危患者：缓解持续时间少于 1 年、结外受累、PET + 移植时缓解、B 症状，和/或超过 1 次补救性方案。”
  - ▶ 删除以下脚注，“尚未有数据显示某种治疗明显优于其他治疗方式。建议进行个体化治疗。”
  - ▶ 删除以下脚注，“对于先前接受过 brentuximab vedotin 治疗的患者来说，brentuximab 维持治疗的价值尚不清楚。其并未提供生存获益。”

**HODG-17****• 二线治疗**

- ▶ 初始分期 IA-IIA 之后，治疗途径按以下标准分开：“接受短期化疗（3-4 周期），未接受放疗的患者”和“接受完整化疗的患者。”
- ▶ 对于接受短期化疗（3-4 周期），未接受放疗的患者，新增以下方案：
  - ◇ 二线全身性治疗 + RT；或
  - 对于严格选择的病例进行单纯放疗；或
  - HDT/ASCR ± ISRT
- ▶ 对于接受完整化疗的患者，新增以下方案：
  - ◇ 二线全身性治疗 + RT；或
  - HDT/ASCR ± ISRT
- 对脚注“zz”进行了修订：对于不适合进行更高强度治疗的患者，如果可单独使用放疗进行的作为二线治疗，且适合采用常规受累野或扩大野治疗。

续

更新

NCCN 霍奇金淋巴瘤指南2018 年第 1 版相比 2017 年第 1 版的更新内容包括：

### [HODG-18](#)

- 页面新增脚注“vv”，“后续治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。”

### [HODG-C \(1/3\)](#)

#### • 放射治疗原则

- ▶ 对第 4 个条目进行了修订，“在纵隔霍奇金淋巴瘤中，可能有必要在进行治疗过程中，利用 4D-CT 进行模拟并采取应对策略处理呼吸运动，并尽量减少 OAR 剂量，尤其是深吸气屏气技术，如呼吸门控和影像引导放疗。”

#### ▶ ISRT

- ◇ 新增联合疗法剂量：“对化疗部分缓解的部位：36-45 Gy。”
- ◇ 新增至第二子条目：“ISRT 用于 NLPHL 包括扩展至最初受累淋巴结。”
- ▶ 新增单独 ISRT 剂量，“姑息放疗：4-30 Gy。”

### [HODG-C \(2/3\)](#)

对第四条条目进行了修订：“对于通常采取单独放疗治疗 NLPHL，应考虑更大的放射野治疗应扩展到 PET 阳性或 CT 肿大淋巴结。”

### [HODG-E \(1/3\)](#)

#### • 复发或难治病变全身治疗原则

#### ▶ 页面中删除了以下条目：

- ◇ 根据复发的形式和先前采用的药物选择二线化疗方案。
- ◇ 二线治疗完全缓解的患者在 HDT/ASCR 后结局更好。
- ◇ 如果 HDT/ASCR 方案失败或先前至少采用过 2 种多药化疗方案失败，则 brentuximab vedotin 可作为一种治疗选择。
  - 在某些患者中，brentuximab vedotin 可用作 HDT/ASCR 之前的二线治疗，以尽量减少对大强度化疗的使用。
- ◇ 对于 HDT/ASCR 和移植后 brentuximab vedotin 治疗之后复发或进展的 CHL，Nivolumab 可作为一种选择。

#### ▶ 治疗方案标题修订为，

- ◇ 二线或后续全身性治疗方案（按英文字母顺序排列）和
- ◇ 后续附加全身性治疗方案（仅适用于 CHL）（按英文字母顺序排列）

### [HODG-E \(1/3\) \(续\)](#)

#### ▶ 二线全身治疗选择（按英文字母顺序排列）

- ◇ 对第 1 个条目进行了修订，新增“单独 Brentuximab vedotin（仅适用于 CHL）或联合以下二线方案”
- ◇ 新增第 4 个条目“吉西他滨/苯达莫司汀/长春瑞滨”
- ◇ 以下治疗方案移至后续全身性治疗方案（仅适用于 CHL）
  - C-MOPP（环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、强的松）（2B 类推荐）
  - MINE（依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠、米托蒽醌）
  - Mini-BEAM（卡氮芥、阿糖胞苷、依托泊苷及马法兰）

#### ▶ 对于后续全身性治疗方案（仅适用于 CHL）

- ◇ 对第 8 个条目进行了修订，“Nivolumab（适用于先前采用 brentuximab vedotin 治疗过的患者）（适用于 HDT/ASCR 后复发或难治性 CHL）”

对第 9 个条目进行了修订，“Pembrolizumab（适用于先前采用 brentuximab vedotin 治疗过的患者）（适用于已接受过 ≥3 线治疗后复发或难治性 CHL）。”

### [HODG-E \(2/3\)](#)

- 新增题为“检查点抑制剂 (CPI)”的新页面。

### [HODG-F \(1/2\)](#)

- 对于 I-II 期，新增 30 Gy ISRT 剂量。
- 复发或难治性病变
  - ▶ 对 Nivolumab 进行了修订，删除“适用于先前采用 brentuximab vedotin 治疗过的患者”，并新增“请参阅检查点抑制剂 (CPI) HODG-E 2/3”链接。
  - ▶ 新增 Pembrolizumab，链接至“请参阅检查点抑制剂 (CPI) HODG-E 2/3。”
  - ▶ “附加全身性治疗方案”更改为“二线和后续全身性治疗方案”

## 诊断/检查

- 切除活检 (推荐)
- 采用空芯针活检可能已足够诊断<sup>a</sup>
- 免疫组织化学评估<sup>b</sup>

## 基本项目：

- 病史及体检包括：B 症状（不明原因发热 > 38°C；夜间盗汗；或在诊断 6 个月内体重减轻 > 10%）、酒精不耐受、皮肤瘙痒症、疲劳、体能状态、淋巴区、脾脏、肝脏的检查
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 红细胞沉降率 (ESR)
- 生化常规、乳酸脱氢酶 (LDH) 和肝功能检测 (LFT)
- 针对育龄期妇女妊娠试验
- 诊断性 CT<sup>c</sup>（造影剂增强）
- PET/CT 扫描<sup>d</sup>（颅底至大腿中段）
- 咨询：生育情况、戒烟、社会心理学事宜（[请参见 NCCN 支持疗法指南](#)）

## 某些情况下有助于诊断的检查：

- 保留生育功能<sup>e</sup>
- 如果颈部 PET/CT 呈阳性，或如果拟行颈部放疗，则采用诊断性颈部增强 CT
- 若正在进行 ABVD 或递增剂量 BEACOPP 治疗，应行肺功能检查（PFT，包括弥散量 [DLCO]）
- 若考虑行脾脏放疗，则接种肺炎球菌、H 型流感及脑膜炎球菌疫苗
- HIV 和乙/丙型肝炎检测（鼓励进行）
- X 光胸片（鼓励进行，尤其在有较大纵隔肿物时）
- 如存在血细胞减少和 PET 阴性，行充分骨髓活检<sup>g</sup>
- 如果需要以阿霉素为基础的化疗，进行射血分数评估
- MRI 或增强 PET/MRI（颅底至大腿中段）（除非禁忌）

## 临床表现

经典霍奇金淋巴瘤  
(CHL)<sup>h</sup>→ [请参见  
HODG-2](#)结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤  
(NLPHL)<sup>i</sup>→ [请参见  
HODG-14](#)

<sup>a</sup>单独进行细针穿刺活检 (FNA) (区别于空芯活检) 是强烈反对的，除非在与免疫组织化学相结合的情况下，有血液病理学家或细胞病理学家进行诊断性检查，否则仅基于 FNA 活检的诊断评估是不够的。

<sup>b</sup>CHL 的典型免疫表型：CD15+、CD30+、PAX-5+ (弱)；CD3-、CD20- (大多数)、CD45- 和 CD79a-。NLPHL 典型免疫表型：CD20+、CD45+、CD79a+、BCL6+、PAX-5+、CD3-、CD15- 和 CD30- (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al; WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008)。可能需要对更多的标记物进行检测，对诊断不明的病例尤其是如此。[请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

<sup>c</sup>静脉注射造影剂增强的 CT 被视为诊断性 CT。常规 PET/CT 中的 CT 部分往往没有静脉注射造影剂增强。尽管诊断性 CT 常常包括颈部/胸部/腹部/盆腔，但是至少包括 PET/CT 检查显示异常的部位。

<sup>d</sup>如果可能，应让患者在平床上双臂上举完成 PET/CT 检查。如果 PET 阳性病灶部位与 HL 常见临床表现不一致或呈不常见病变表现 (即 HIV)，可能还需要额外的临床评估。[请参见 \(ST-1\)](#)。

<sup>e</sup>保留生育功能治疗方案包括：低温保存精液、IVF 或低温保存卵巢组织或卵母细胞和卵巢固定术。

<sup>f</sup>通常情况下，DLCO 阈值 ≥60%，可使用博来霉素。

<sup>g</sup>在大多数情况下，如果 PET/CT 显示骨髓摄取的均匀分布，(认为是继发性细胞因子释放)，则不认为是骨髓活检，如果存在多灶性 (三个或以上) 骨骼 PET/CT 病变，可认为骨髓受累。通常情况下，骨髓活检不再做说明。

<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区，[请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

<sup>i</sup>与经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 相比，结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL) 有不同的自然病程和治疗效果 (尤其是 I-II 期)。因此，为 NLPHL 单独制定了指南。患有巨块型病变、膈下疾病或脾脏受累的患者，初期或晚期转化为大细胞淋巴瘤的风险较高。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

### 经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 的治疗算法<sup>j</sup>

临床分期	肿块型病变 <sup>i</sup> (纵隔或外周)	受累淋巴结区数目 <sup>i</sup>	红细胞沉降率 (ESR)	指南页号
IA	否	1	<50	<a href="#">HODG-3</a> 或 <a href="#">HODG-4</a>
IA	否	1	>50	<a href="#">HODG-6</a>
IB	否	1	任何	<a href="#">HODG-6</a>
IIA, 无淋巴外 (E) 病灶	否	<3	<50	<a href="#">HODG-3</a> 或 <a href="#">HODG-4</a>
IIA ± 淋巴外 (E) 病灶 <sup>j</sup>	否	<4	<50	<a href="#">HODG-4</a>
	否	≥4 或	≥50	<a href="#">HODG-4</a> 或 <a href="#">HODG-6</a>
	是	任何	任何	<a href="#">HODG-7</a>
IB-IIB ± 淋巴外 (E) 病灶 <sup>k</sup>	否	任何	任何	<a href="#">HODG-6</a>
	是	任何	任何	<a href="#">HODG-7</a>
III-IV	是/否	任何	任何	<a href="#">HODG-10</a>

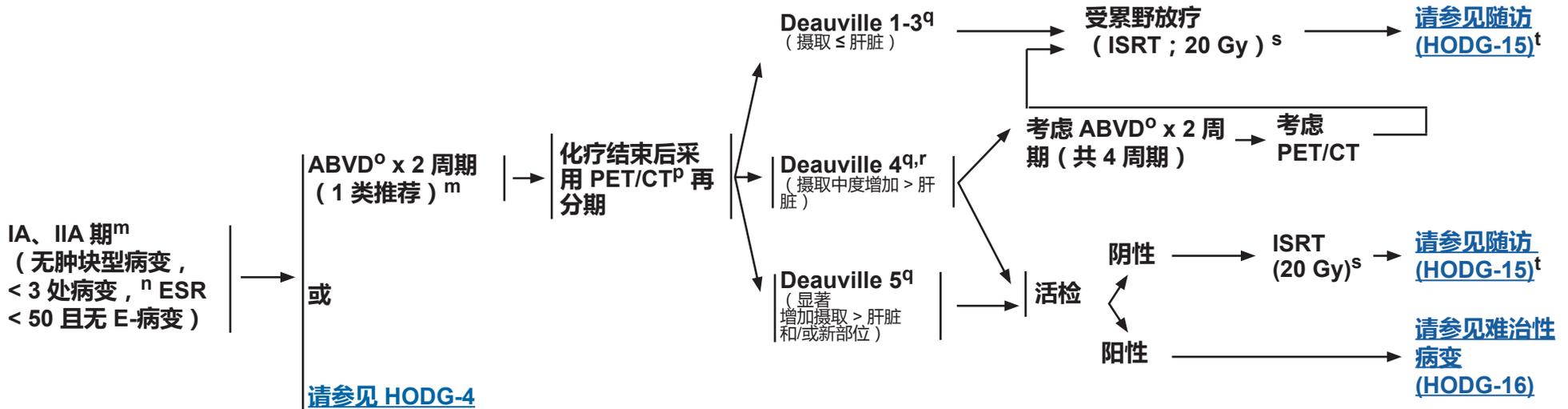
<sup>j</sup>肿块型病变和淋巴结区的定义, [请参见 HODG-A](#)。

<sup>k</sup>HD10 研究将 E 病变定义为淋巴外组织 ( 因受累淋巴结持续生长或解剖关系密切 ) 局部受累, 可通过照射进行治疗。(Engert A, et al. N Engl J Med 2010;363:640-652.)

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
IA、IIA 期预后良好  
主要治疗<sup>l</sup>  
(改编自 GHSG HD10<sup>m</sup> 试验)



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区, 请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 (HODG-F)。

<sup>m</sup>GHSG HD10 试验未使用 ABVD x 2 周期后 PET 来定义 ISRT 适合性。GHSG HD10 study: Engert A, et al. N Engl J Med 2010;363:640-652.

<sup>n</sup>请参阅“淋巴结区定义 (HODG-A)。

<sup>o</sup>请参见全身治疗原则 (HODG-B)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>请参见 PET 5 分评分 (Deauville 标准) (HODG-D)。

<sup>r</sup>“Deauville 4 通常难以评估, 且治疗决策需要临床判断 (请参阅讨论)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-C)。

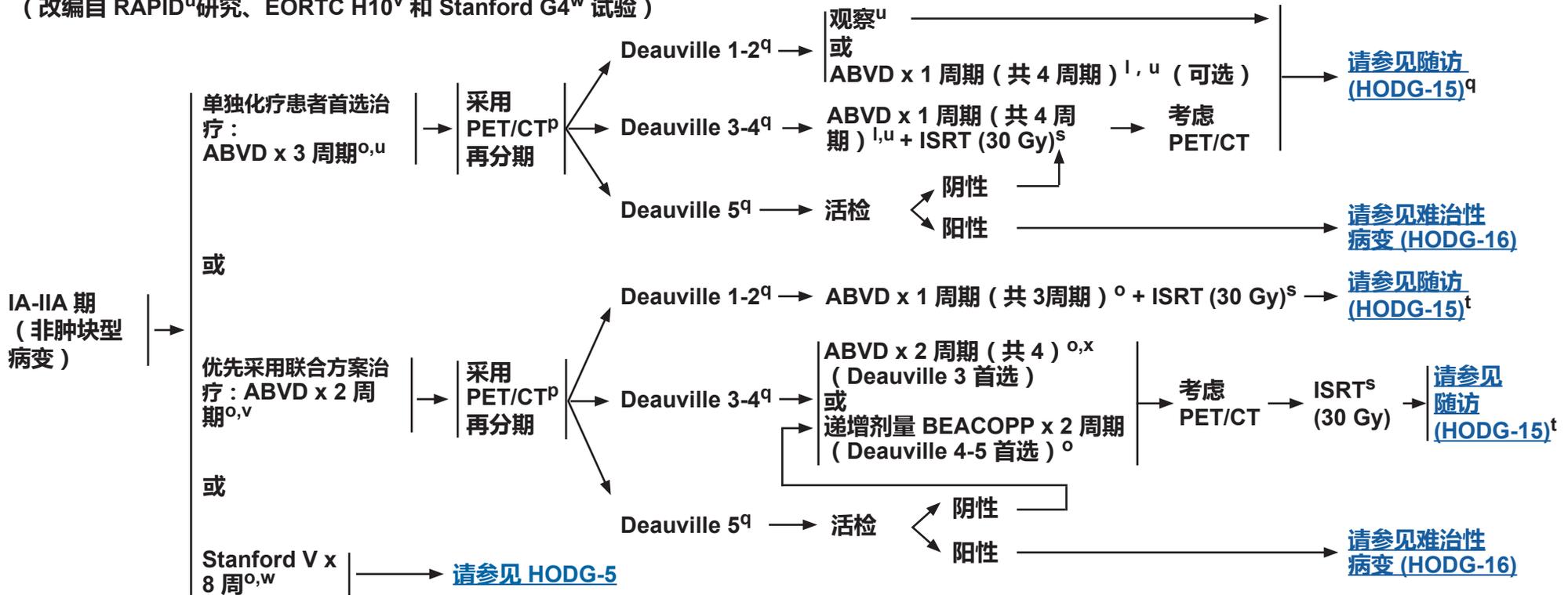
<sup>t</sup>应记录完全缓解, 包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
IA、IIA 期预后良好  
主要治疗<sup>l</sup>

(改编自 RAPID<sup>u</sup>研究、EORTC H10<sup>v</sup> 和 Stanford G4<sup>w</sup> 试验)



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区，请参见 [NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。请参见 [老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-F\)](#)。

<sup>o</sup>请参见 [全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>请参见 [PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-D\)](#)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见 [放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

<sup>t</sup>应记录完全缓解，包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>u</sup>RAPID Trial: Radford J et al. N Engl J Med 2015;372:1598-1607.

<sup>v</sup>EORTC/LYSA/FIL H10 Trial: Raemaekers JM, et al. J Clin Oncol 2014;32:1188-1194.

<sup>w</sup>Stanford G4 Trial: Advani RH, et al. Ann Oncol 2013;24:1044-1048.

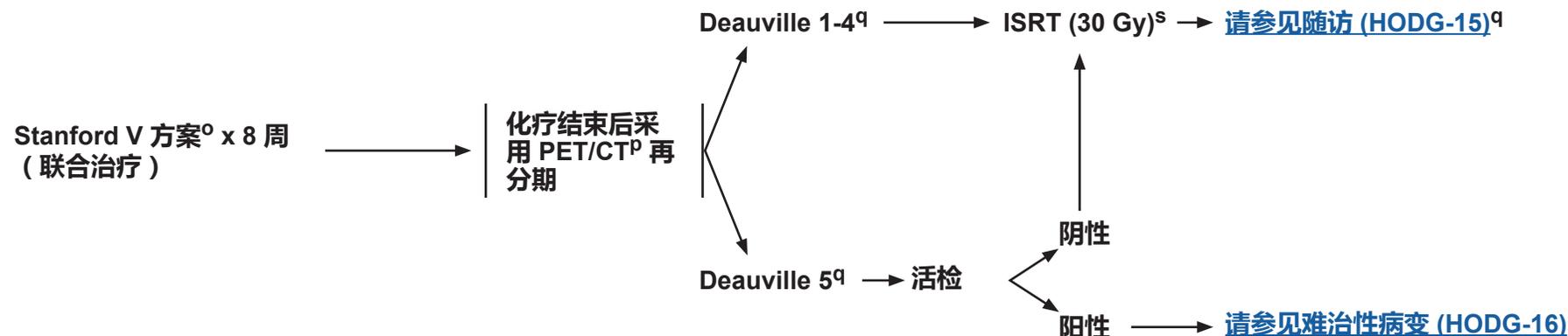
<sup>x</sup>Consider PFTs after 4 cycles of ABVD.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。



**临床表现：**  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
IA、IIA 期预后良好  
(上接 HODG-4)

**主要治疗<sup>l</sup>**  
(改编自 Stanford G4 试验<sup>w</sup>)



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消退型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区，[请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。[请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-F\)](#)。

<sup>o</sup>[请参见全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>[请参见 PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-D\)](#)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。[请参见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

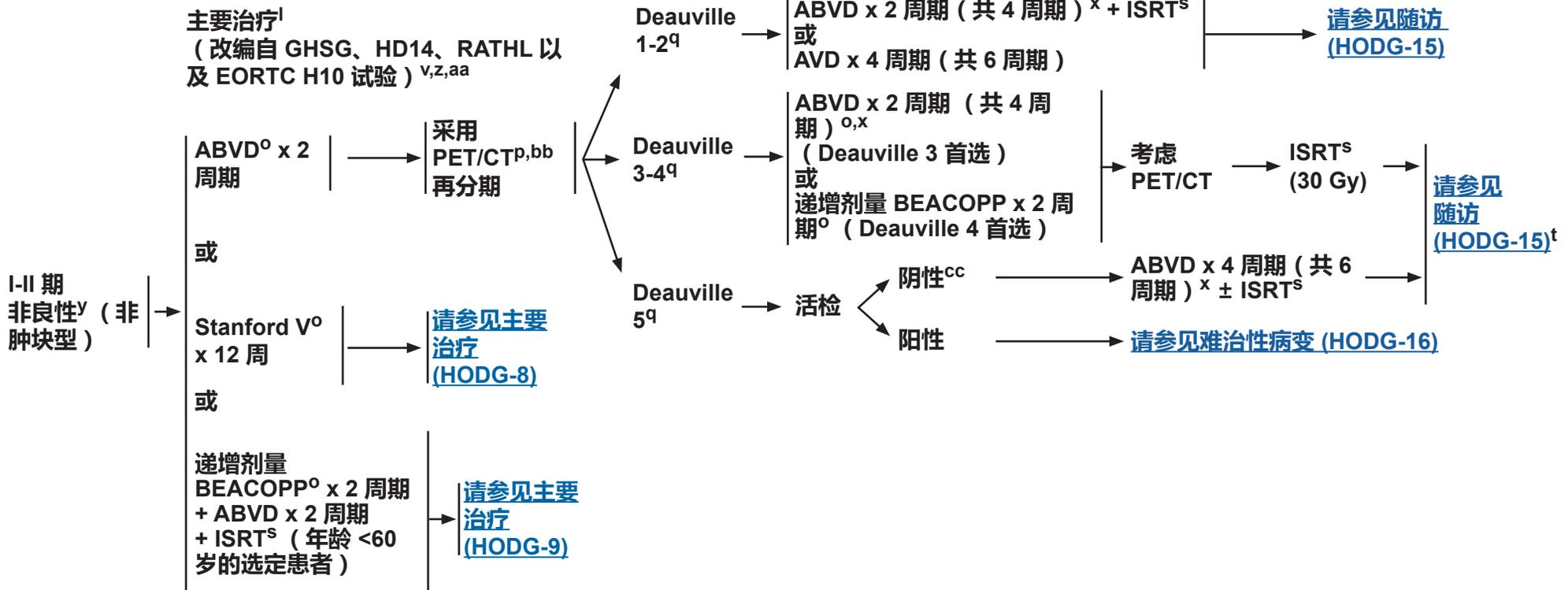
<sup>t</sup>应记录完全缓解，包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>w</sup>Stanford G4 Trial: Advani RH, et al. Ann Oncol 2013;24:1044-1048.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
I-II 期预后不良<sup>y</sup> (非肿块型)



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消退型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区, 请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 (HODG-F)。

<sup>o</sup>请参见全身治疗原则 (HODG-B)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>请参见 PET 5 分评分 (Deauville 标准) (HODG-D)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-C)。

<sup>t</sup>应记录完全缓解, 包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>v</sup>EORTC/LYSA/FIL H10 Trial: Raemaekers JM, et al. J Clin Oncol 2014;32:1188-1194.

<sup>x</sup>Consider PFTs after 4 cycles of ABVD.

<sup>y</sup>对于此算法, 预后不良因素包括 B 症状、ESR ≥50 以及 >3 处病变。

<sup>z</sup>GHSG trial HD14: von Tresckow B, et al. J Clin Oncol 2012;30:907-913.

<sup>aa</sup>RATHL study: Johnson PW, et al. N Engl J Med 2016;374:2419-2429.

<sup>bb</sup>在很多临床情况下, 中期 PET 检查的价值尚不明确。在治疗决策中应考虑采取所有可缓解病情的措施。

<sup>cc</sup>通过临床判断确定组织标本是否足以获取精确的活检结果。临床确认病人无症状进展。

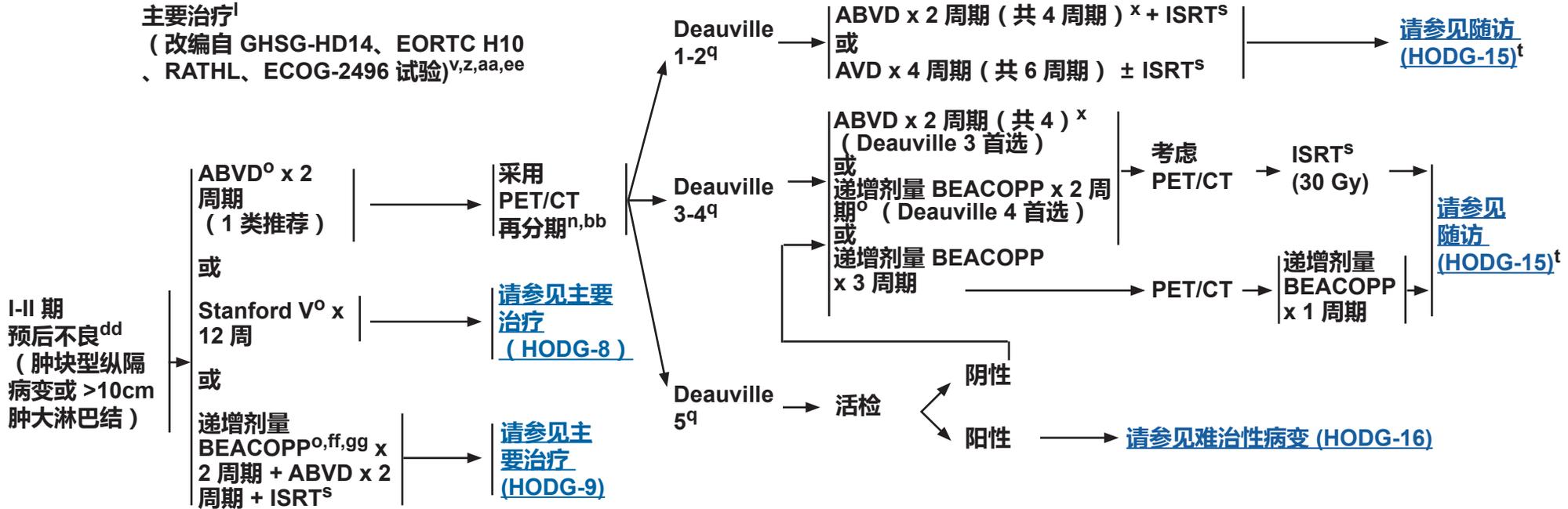
注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

## 临床表现：

经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>I-II 期预后不良<sup>dd</sup> (肿块型纵隔病变或 >10cm 肿大淋巴结)

## 计划的联合治疗

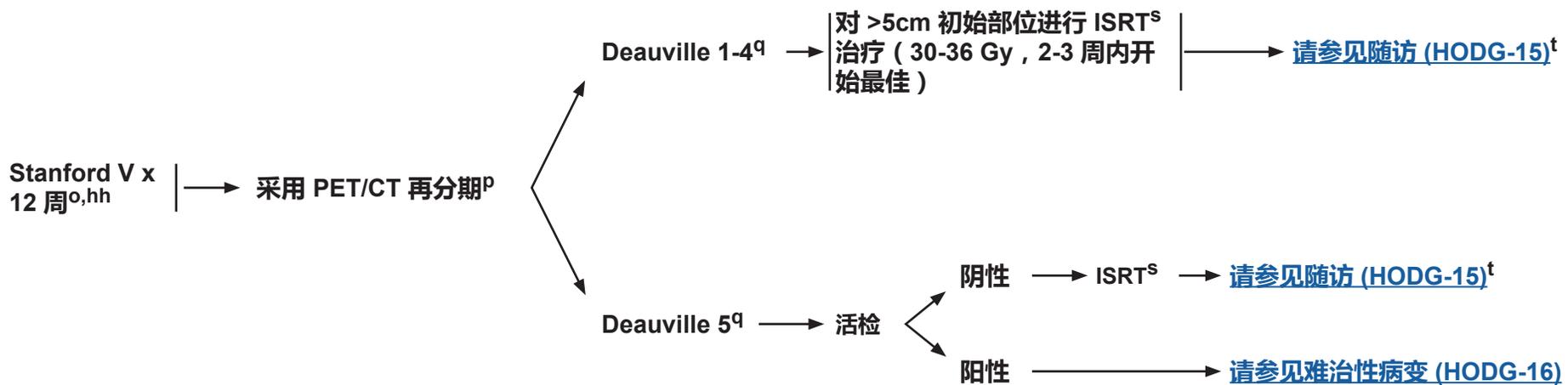
主要治疗<sup>l</sup>(改编自 GHSG-HD14、EORTC H10、RATHL、ECOG-2496 试验)<sup>v,z,aa,ee</sup><sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区, 请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 (HODG-F)。<sup>o</sup>请参见全身治疗原则 (HODG-B)。<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。<sup>q</sup>请参见 PET 5 分评分 (Deauville 标准) (HODG-D)。<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-C)。<sup>t</sup>应记录完全缓解, 包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。<sup>v</sup>EORTC/LYSA/FIL H10 Trial: Raemaekers JM, et al. J Clin Oncol 2014;32:1188-1194.<sup>x</sup>Consider PFTs after 4 cycles of ABVD.<sup>z</sup>GHSG trial HD14: von Tresckow B, et al. J Clin Oncol 2012;30:907-913.<sup>aa</sup>RATHL study: Johnson PW, et al. N Engl J Med 2016;374:2419-2429.<sup>bb</sup>在很多临床情况下, 中期 PET 检查的价值尚不明确。在治疗决策中应考虑采取所有可缓解病情的措施。<sup>dd</sup>NCCN 预后不良因素包括肿块型纵隔病变或 >10cm 病变、B 症状、ESR≥50 以及 >3 处病变 (请参见 HODG-A)。<sup>ee</sup>ECOG-2496: Gordon LI, et al. J Clin Oncol 2013;31:684-691.<sup>ff</sup>60 岁以上患者慎用。<sup>gg</sup>在 GHSG HD14 试验 (von Tresckow B, et al. J Clin Oncol 2012;30:907-913) 中, 排除同时伴有肿块性病变和 B 症状或结外病变的患者, 并按照适用 III-IV 期病变的算法进行治疗 (HODG-12)。

注：所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
I-II 期预后不良<sup>dd</sup> (肿块型或非肿块型)

主要治疗<sup>l</sup> (上接 HODG-7)  
(改编自 ECOG-2496 试验)<sup>ee</sup>



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区, [请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。 [请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-F\)](#)。

<sup>o</sup>[请参见全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>[请参见 PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-D\)](#)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。 [请参见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

<sup>t</sup>应记录完全缓解, 包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>dd</sup>NCCN 预后不良因素包括肿块型纵隔病变或 >10cm 病变、B 症状、ESR≥50 以及 >3 处病变 ([请参见 HODG-A](#))。

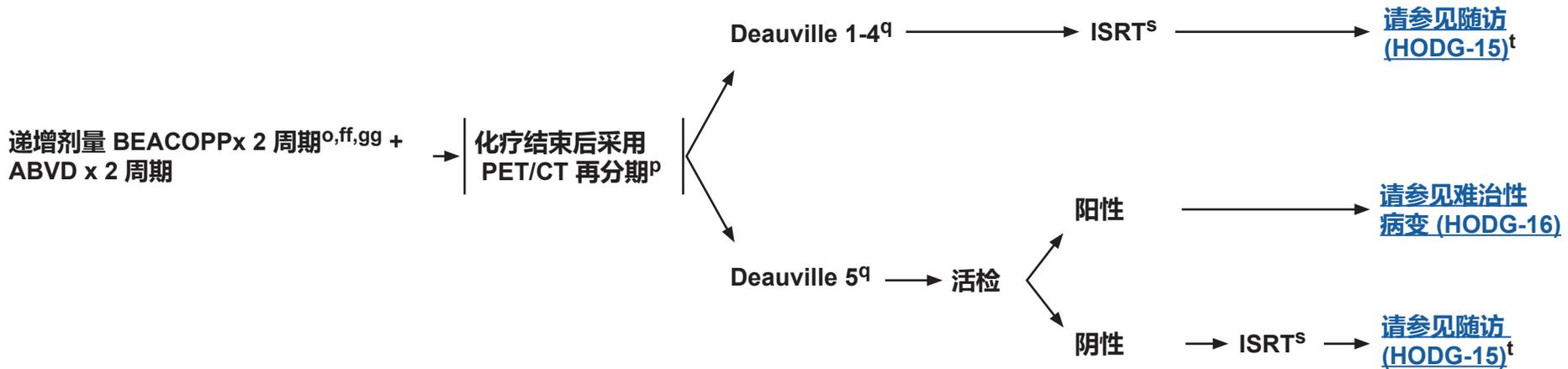
<sup>ee</sup>ECOG-2496: Gordon LI, et al. J Clin Oncol 2013;31:684-691.

<sup>hh</sup>Stanford V 方案用于伴肿块型纵隔病变或病变 >10cm, 和/或伴 B 症状患者。伴有 ESR 升高和/或 >3 处病变且无肿块型病变的患者, 根据 [HODG-5](#) 中关于 Stanford V 的算法进行治疗。

注：所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
I-II 期预后不良<sup>dd</sup> (肿块型或非肿块型)  
主要治疗<sup>l</sup>  
(上接 HODG-7)  
(改编自 GHSG HD14 试验)<sup>gg</sup>



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区，请参见 [NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。请参见 [老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-F\)](#)。

<sup>o</sup>请参见 [全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

<sup>p</sup>推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>请参见 [PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-D\)](#)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见 [放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

<sup>t</sup>应记录完全缓解，包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>dd</sup>NCCN 预后不良因素包括肿块型纵隔病变或 >10cm 病变、B 症状、ESR≥50 以及 >3 处病变 (请参见 [HODG-A](#))。

<sup>ff</sup>60 岁以上患者慎用。

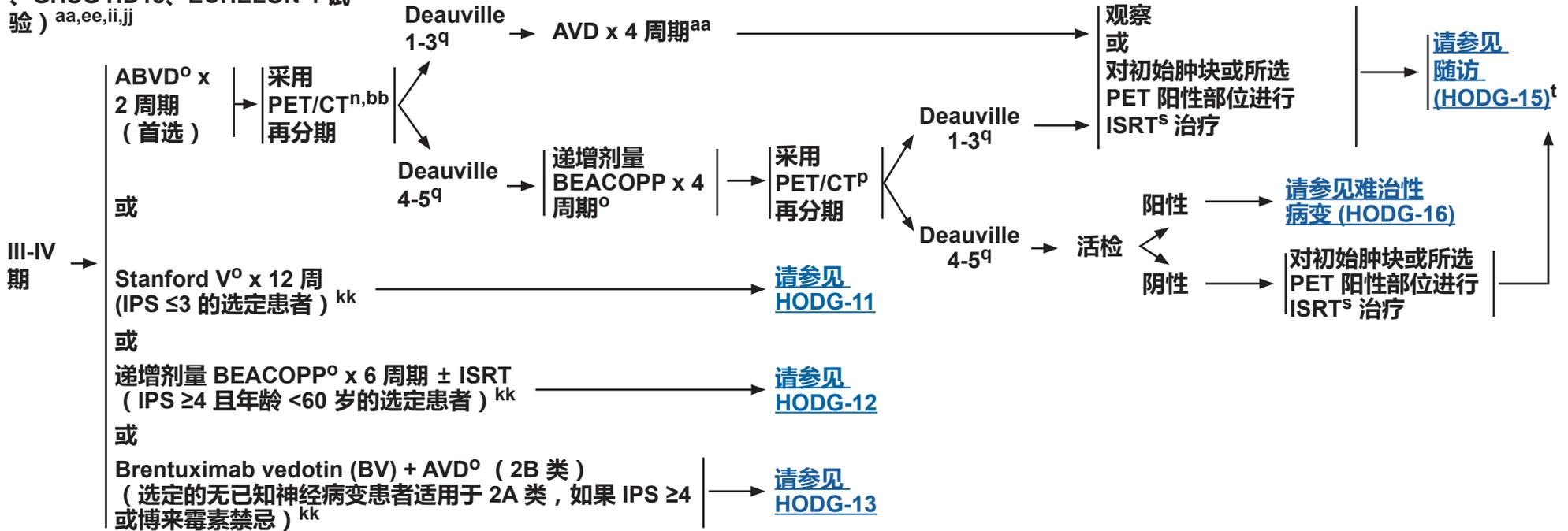
<sup>gg</sup>在 GHSG HD14 试验 (von Tresckow B, et al. J Clin Oncol 2012;30:907-913) 中，排除同时伴有肿块性病变和 B 症状或结外病变的患者，并按照适用 III-IV 期病变的算法进行治疗 ([HODG-12](#))。PET/CT 尚未在 GHSG HD14 中使用。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
III-IV 期

主要治疗<sup>l</sup>  
(改编自 RATHL、ECOG-2496  
、GHSG HD15、ECHELON-1 试  
验) <sup>aa,ee,ii,jj</sup>



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含  
淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区, 请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的  
处理 (HODG-F)。

<sup>o</sup>请参见全身治疗原则 (HODG-B)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>请参见 PET 5 分评分 (Deauville 标准) (HODG-D)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-C)。

<sup>t</sup>应记录完全缓解, 包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>aa</sup>RATHL study: Johnson PW, et al. N Engl J Med 2016;374:2419-2429.

<sup>bb</sup>在很多临床情况下, 中期 PET 检查的价值尚不明确。在治疗决策中应  
考虑采取所有可缓解病情的措施。

<sup>ee</sup>ECOG-2496: Gordon LI, et al. J Clin Oncol 2013;31:684-691.

<sup>ii</sup>HD15 trial: Engert A, et al. Lancet 2012;379(9828):1791-1799.

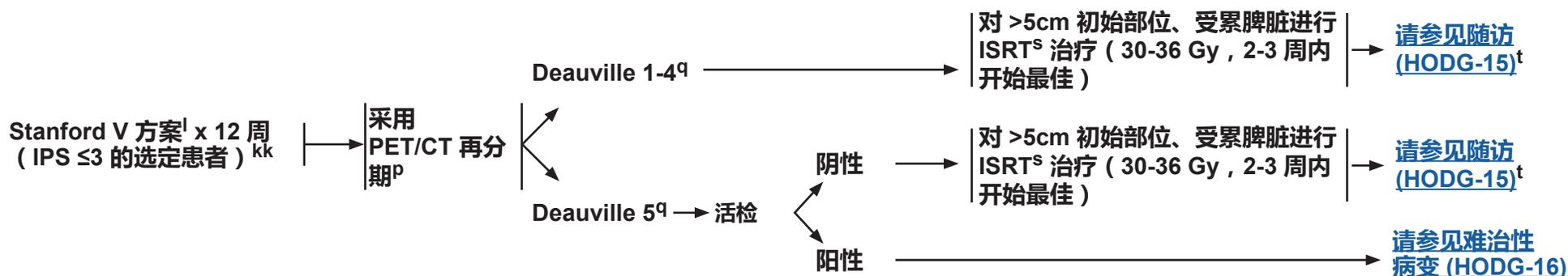
<sup>jj</sup>ECHELON-1: Connors JM, et al. NEJM 2018;374(4):331-344.

<sup>kk</sup>请参见国际预后评分 (IPS) (HODG-A)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
III-IV 期  
主要治疗<sup>l</sup> (上接 HODG-10)  
(改编自 ECOG-2496 试验)<sup>ee</sup>



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区，[请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。[请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-F\)](#)。

<sup>o</sup>[请参见全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>[请参见 PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-D\)](#)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。[请参见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

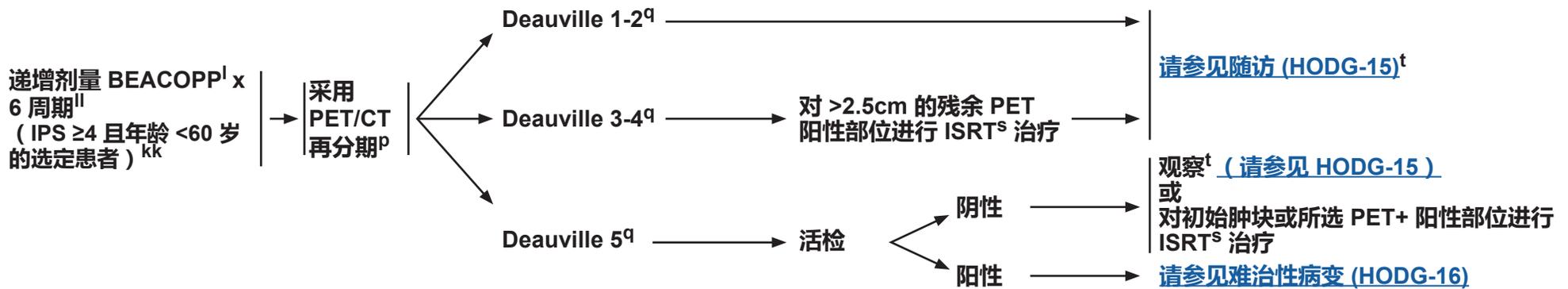
<sup>t</sup>应记录完全缓解，包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>ee</sup>ECOG-2496: Gordon LI, et al. J Clin Oncol 2013;31:684-691.

<sup>kk</sup>[请参见国际预后评分 \(IPS\)\(HODG-A\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
III-IV 期  
主要治疗<sup>l</sup> (上接 HODG-10)  
(改编自 HD15 试验)<sup>ii</sup>



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区, [请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。 [请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-F\)](#)。

<sup>o</sup>[请参见全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>[请参见 PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-D\)](#)。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。 [请参见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

<sup>t</sup>应记录完全缓解, 包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>hh</sup>HD15 trial: Engert A, et al. Lancet 2012;379(9828):1791-1799.

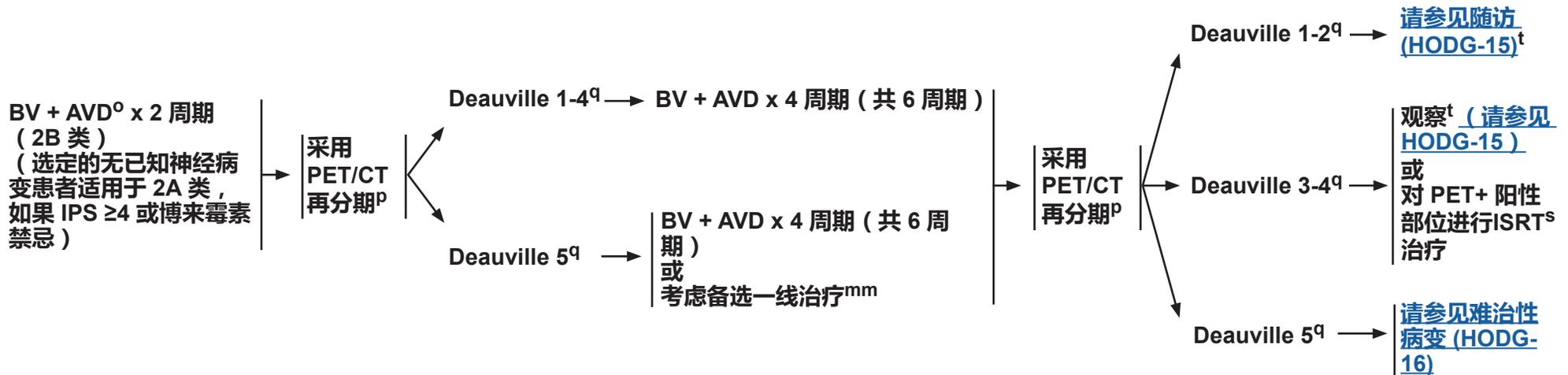
<sup>ii</sup>[请参见国际预后评分 \(IPS\)\(HODG-A\)](#)。

<sup>ll</sup>在 2 周期递增剂量 BEACOPP 后可考虑采用 PET/CT 的中期再分期, 中期 PET/CT 阴性的患者中存在降阶梯治疗 (4 周期 ABVD) 的可能性。(Avigdor A, et al. Ann Oncol 2010;21:126-132.)

注：所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>h</sup>  
III-IV 期  
主要治疗<sup>l</sup> (上接 HODG-10)  
(改编自 ECHELON-1 试验)<sup>jj</sup>



<sup>h</sup>CHL 亚型包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。如果出现灰区, 请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。

<sup>l</sup>老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 (HODG-F)。

<sup>o</sup>请参见全身治疗原则 (HODG-B)。

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>请参见 PET 5 分评分 (Deauville 标准) (HODG-D)。

<sup>t</sup>应记录完全缓解, 包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

<sup>jj</sup>ECHELON-1: Connors JM, et al. NEJM 2018;374(4):331-344.

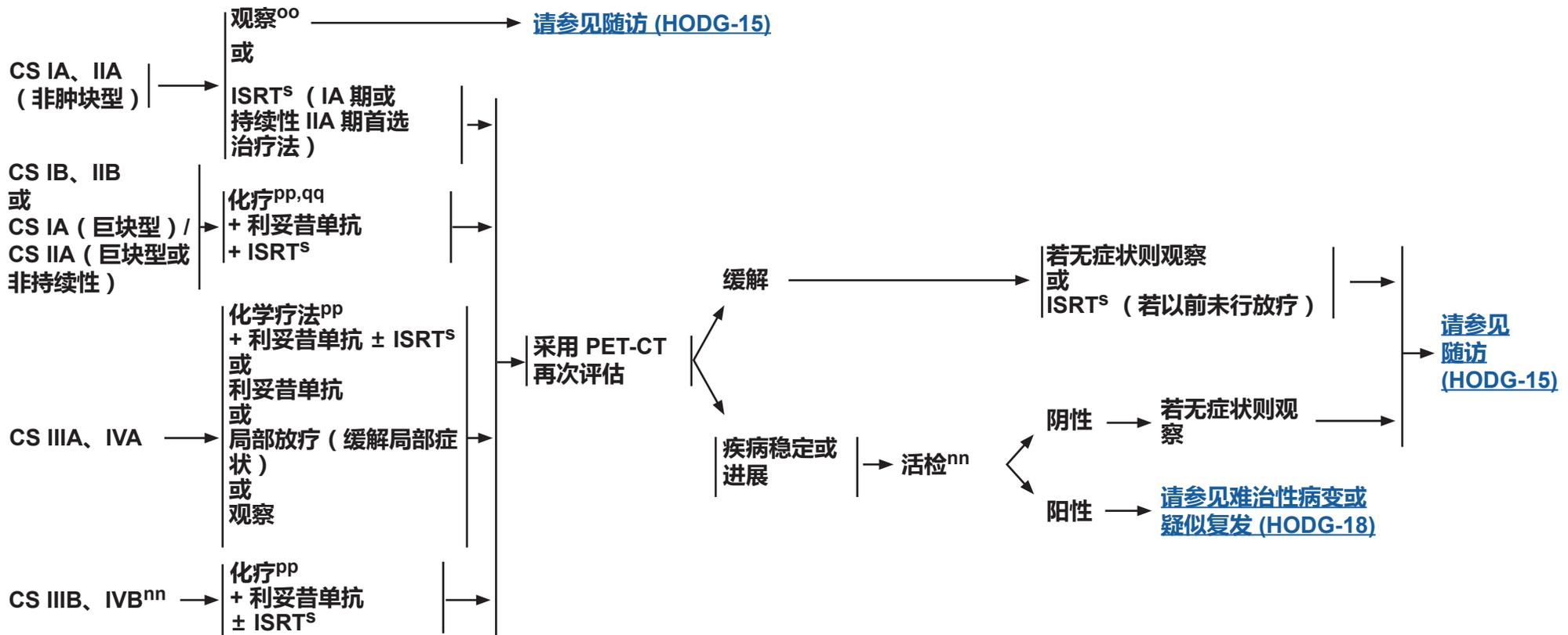
<sup>kk</sup>请参见国际预后评分 (IPS) (HODG-A)。

<sup>mm</sup>治疗方案可包括递增剂量 BEACOPP (2B 类) 或难治性疾病治疗 (请参阅 HODG-16)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现：  
结节性淋巴细胞为主型  
霍奇金淋巴瘤<sup>i</sup>

### 主要治疗



<sup>i</sup>与经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 相比, 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL) 有不同的自然病程和治疗效果 (尤其是 I-II 期)。因此, 为 NLPHL 单独制定了指南。患有巨块型病变、膈下疾病或脾脏受累的患者, 初期或晚期转化为大细胞淋巴瘤的风险较高。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-C)。

<sup>nn</sup>考虑对持续性或新发膈下部位进行活检以排除转移。

<sup>oo</sup>对于已行孤立淋巴结完全切除的 IA 期患者, 可选择观察。

<sup>pp</sup>请参见全身治疗原则 (HODG-B 2/2)。

<sup>qq</sup>通常给予短期化疗 (3-4 个月) 加放疗。

注：所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

## 治疗结束后随访和迟发反应的监测

- 应记录完全缓解，包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。
- 建议在患者治疗结束时向其提供治疗总结，包括放射治疗、危及器官 (OAR) 和蒽环类药物累积给予剂量的详细情况。
- 建议由肿瘤科医生对患者进行随访以便发现病情复发，第一个五年内尤应如此，然后每年一次以确定是否有迟发性并发症，包括继发性癌症和心血管疾病。<sup>rr,ss</sup> 远期复发或转化为大细胞淋巴瘤可发生于 NLPHL 患者。
- 检查的频率和类型可根据年龄、诊断分期、社会习惯、治疗方式等临床状况确定。支持具体建议的数据很少；这些代表了 NCCN 成员机构的实践范围。

## 治疗结束后的随访最长达 5 年

- 中期病史及体检：每 3-6 个月一次持续 1-2 年，然后每 6-12 月一次持续至第 3 年，之后每年随访一次。
- 每年接种流感疫苗
- 实验室检查：
  - ▶ CBC、血小板、ESR (若初步诊断时增高)、生化分析 (有临床指征时进行)。
  - ▶ 若颈部接受放疗，至少每年检查一次促甲状腺激素 (TSH)。
- 在完成治疗后的 6 个月、12 个月和 24 个月，或在有临床指征时，可进行颈部/胸/腹/盆腔加强 CT 扫描。如果之前最近一次 PET 为 Deauville 4-5，则仅需进行 PET/CT 检查，以确认完全缓解。
- 咨询：生育、健康生活习惯、心理、心血管疾病、乳腺癌自检、皮肤癌风险及治疗终点讨论。
- 监测性 PET 检查可增加假阳性风险，因此不应常规采用。治疗决策不应仅以 PET 检查为基础；需同时联系临床或病理情况进行决策。

## 疑似复发性 CHL (HODG-17) 或 NLPHL (HODG-18)

5 年后随访和监测<sup>pp,qq</sup>

- 中期病史及体检：每年
  - ▶ 每年监测血压，积极治疗心血管危险因素
  - ▶ 若患者行脾脏放疗或此前行脾切除，则 5-7 年后重新接种肺炎球菌、脑膜炎球菌和 H 型流感疫苗 (根据目前的 CDC 建议)
  - ▶ 每年接种流感疫苗
- 心血管病症状可发生于年轻患者。
  - ▶ 应考虑在治疗结束后每隔 10 年行负荷试验或超声心动图，尤其对于曾行胸部心脏区照射患者。
  - ▶ 如接受颈部照射，考虑每隔 10 年行颈动脉超声。
- 实验室检查：
  - ▶ CBC、血小板、生化分析，每年一次
  - ▶ 若颈部接受放疗，至少每年检查一次促甲状腺激素 (TSH)
  - ▶ 每两年检查一次血脂
  - ▶ 每年空腹血糖测量
- 每年一次乳腺癌筛查：接受胸部或腋窝放射治疗的女性，应在治疗结束后 8-10 年内或 40 岁时 (以较早者为准) 进行。NCCN 霍奇金淋巴瘤指南专家组建议在 10 岁至 30 岁间曾接受胸部放疗的女性，除胸部 X 光检查外，还要行额外的胸部 MRI 检查，这与美国癌症协会 (ACS) 指南建议相一致。考虑转诊到乳腺专科。
- 按照 ACS 癌症筛查指南进行宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肺癌和前列腺癌的其他常规监测。
- 咨询：生育、健康生活习惯、心理、心血管疾病、乳腺癌自检、皮肤癌风险。
- 治疗总结以及考虑转至 PCP 治疗。
- 考虑转介生存门诊。

<sup>rr</sup>Mauch P, Ng A, Aleman B, et al. Report from the Rockefeller Foundation-sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: July 9-16, 2003, Bellagio, Italy. Eur J Haematol 2005;75(s66).

<sup>ss</sup>针对任何异常状况均应制定出合适的医疗方案。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。



# NCCN 指南 2018 年第 3 版

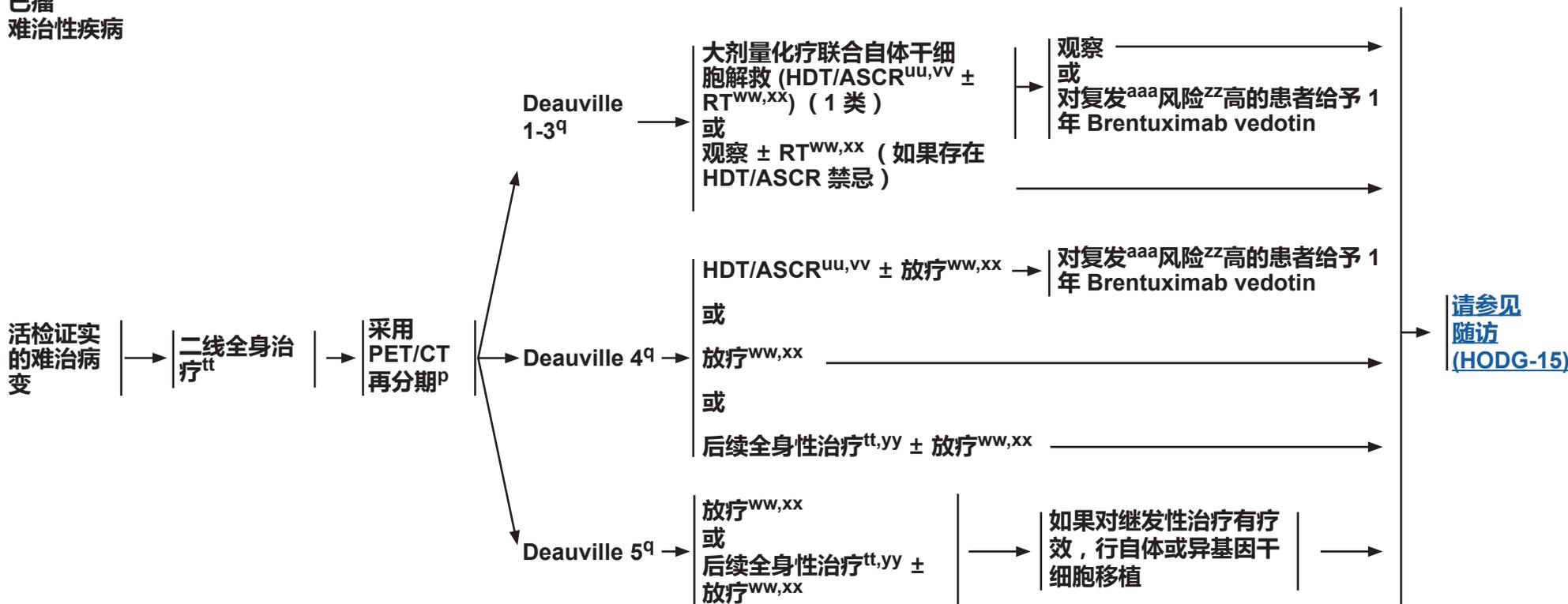
## 霍奇金淋巴瘤 (年龄 ≥18 岁)

经典霍奇金淋巴瘤  
难治性疾病

二线治疗<sup>tt</sup>

附加治疗 (难治/复发病变)

维持治疗



<sup>P</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>q</sup>请参见 PET 5 分评分 (Deauville 标准) (HODG-D)。

<sup>tt</sup>请参见复发或难治病变全身治疗原则 (HODG-E)。

<sup>uu</sup>强烈考虑对选定的未曾放疗过的部位进行放疗。未曾接受放疗的患者, TLI 可能是合适的 HDT 补充治疗。

<sup>vv</sup>对于选择的患者, 将自体移植列为 3 类推荐治疗方案。

<sup>ww</sup>常规剂量化疗可先于大剂量化疗。放疗的时机可能会有所不同。

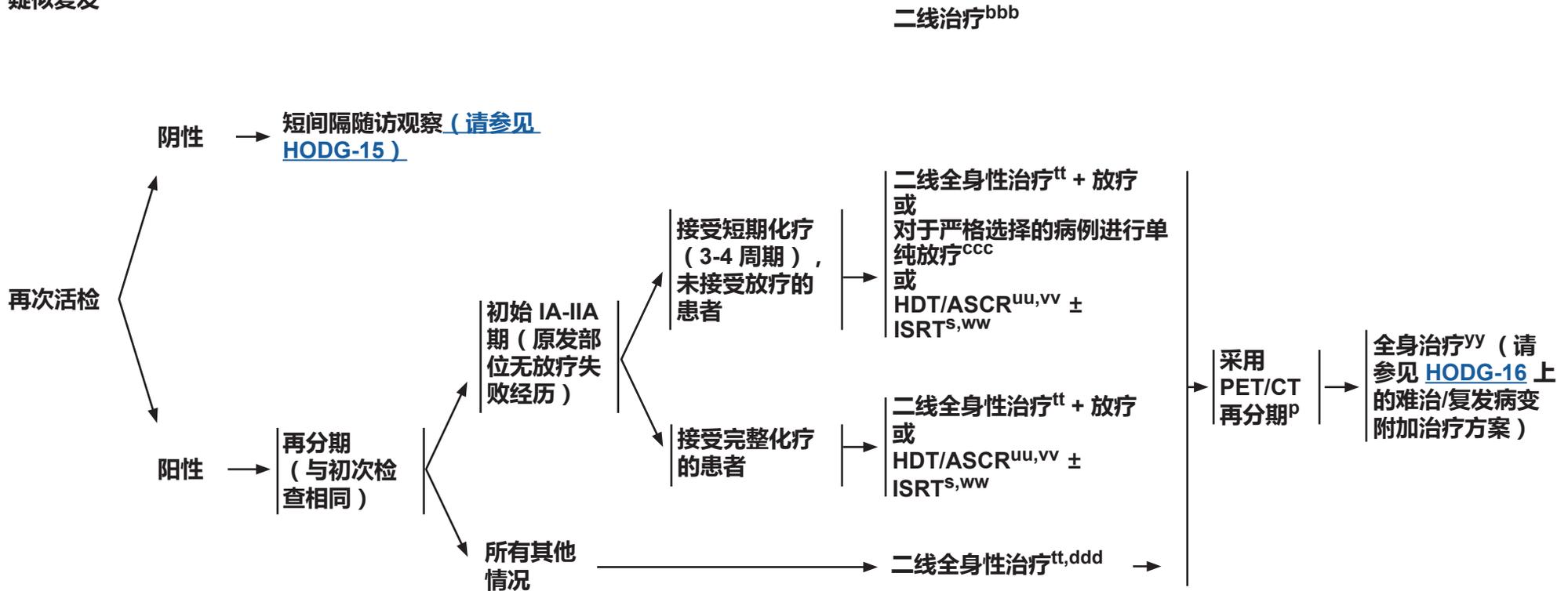
<sup>xx</sup>请参见放射治疗原则 (HODG-C)。

<sup>yy</sup>附加全身治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案 (请参见 HODG-E)。

<sup>zz</sup>具以下 2 种或更多风险因素的患者被视为高危患者: 缓解持续时间少于 1 年、结外受累、PET + 移植时缓解、B 症状, 和/或超过 1 次补救性/后续治疗方案。

<sup>aaa</sup>Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;385:1853-1862.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

经典霍奇金淋巴瘤  
疑似复发

<sup>p</sup>推荐进行联合推荐进行联合 PET-CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-C)。

<sup>tt</sup>请参见复发或难治病变全身治疗原则 (HODG-E)。

<sup>uu</sup>强烈考虑对选定的未曾放疗过的部位进行放疗。未曾接受放疗的患者，TLI 可能是合适的 HDT 补充治疗。

<sup>vv</sup>对于选择的患者，将自体移植列为 3 类推荐治疗方案。

<sup>ww</sup>常规剂量化疗可先于大剂量化疗。放疗的时机可能会有所不同。

<sup>yy</sup>后续治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。(请参见 HODG-E)。

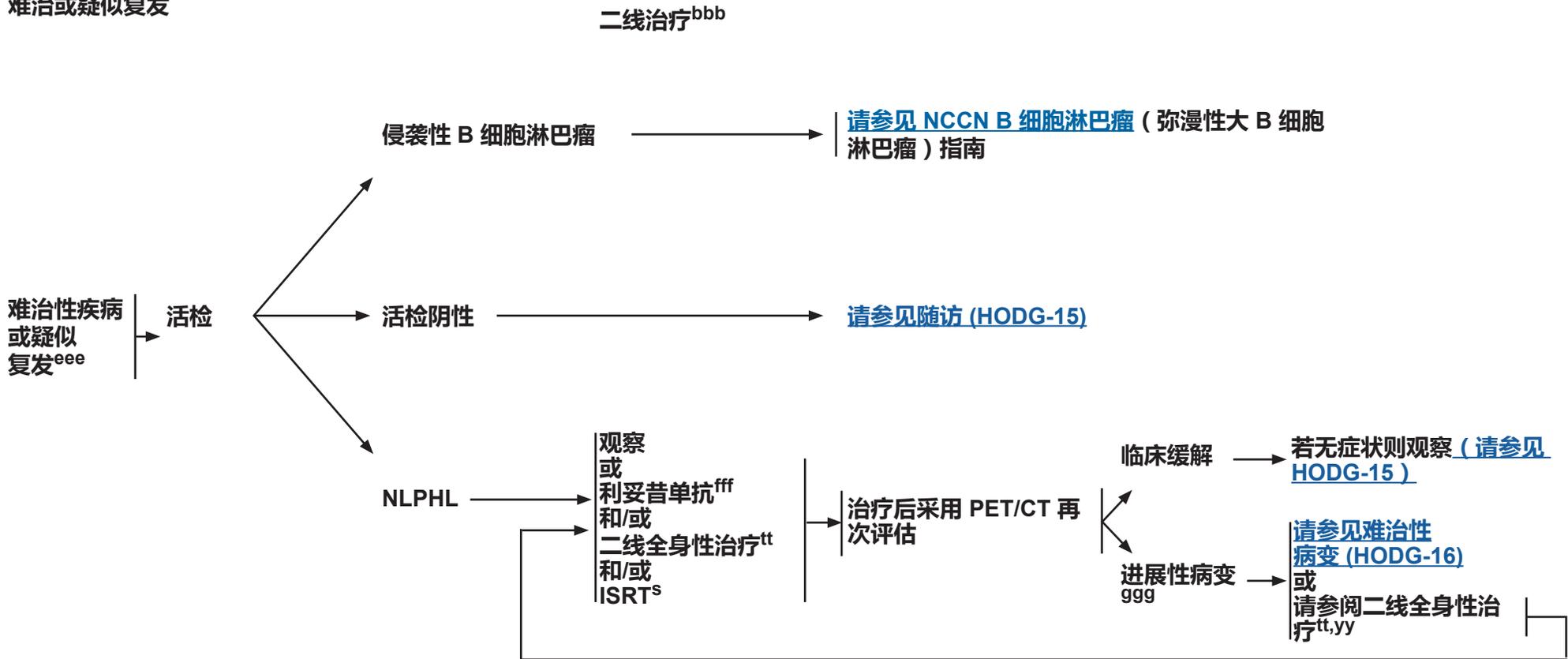
<sup>bbb</sup>尚未有数据显示某种治疗明显优于其他治疗方式。建议进行个体化治疗。

<sup>ccc</sup>对于不适合进行更高强度治疗的患者，可单独使用放疗作为二线治疗，且适合采用常规受累野或扩大野治疗。

<sup>ddd</sup>经选择的伴长无病变间隔和其他良性特点的患者，可能适合进行个体化化疗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤  
难治或疑似复发

<sup>s</sup>ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-C)。

<sup>tt</sup>请参见复发或难治病变全身治疗原则 (HODG-E)。

<sup>yy</sup>后续治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。(请参见 HODG-E)。

<sup>bbb</sup>尚未有数据显示某种治疗明显优于其他治疗方式。建议进行个体化治疗。

<sup>eee</sup>患者复发时，因为存在发生转化的风险，应考虑再次活检，尤其是腹腔或脾脏病变。有的 NLPHL 患者呈缓慢惰性病程，可能并不需要积极的再治疗。这些无症状的患者可选择观察。

<sup>fff</sup>对于单独采用利妥昔单抗治疗的某些患者，可考虑持续 2 年进行利妥昔单抗维持治疗。

<sup>ggg</sup>考虑进行活检以排除转移。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

**NCCN 指南 2018 年第 3 版**  
**霍奇金淋巴瘤 (年龄 ≥18 岁)****I-II 期 CHL 预后不良风险因素**

风险因素	GHSB	EORTC	NCCN
年龄		≥50	
组织学			
ESR 和 B 症状	如果 A, 则 >50; 如果 B, 则 >30	如果 A, 则 >50; 如果 B, 则 >30	≥50 或任何 B 症状
纵隔肿块	MMR > .33	MTR > .35	MMR > .33
淋巴结位点数量	>2*	>3*	>3
E 病变	任何		
巨块型			>10cm

GHSB = 德国霍奇金淋巴瘤研究组  
EORTC = 欧洲癌症研究与治疗组织

MMR = 纵隔肿块比, 即肿块最大宽度/胸腔内最大直径  
MTR = 纵隔胸廓比, 即纵隔肿块最大宽度/T5-6 水平胸腔内最大直径

**淋巴结区定义\***

	安阿伯	EORTC	GHSB
右宫颈/SCL			
右 ICL/胸肌下			
右腋窝			
左宫颈/SCL			
左 ICL/胸肌下			
左腋窝			
纵隔			
右肺门			
左肺门			
总计	9	5	5

\*请注意, EORTC 将含腋窝的锁骨下/胸肌下区域包括在内, 而 GHSB 则将其加上颈部包括在内。EORTC 和 GHSB 都将纵隔合并进来, 且都将双侧肺门作为一个单独区域。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

**每项因素为国际预后评分 (IPS) 加 1 分  
(晚期病变)<sup>†</sup>**

- 白蛋白 <4g/dL
- 血红蛋白 <10.5 g/dL
- 男性
- 年龄 ≥45 岁
- IV 期病变
- 白细胞增多 (白细胞计数至少 15,000/mm<sup>3</sup>)
- 淋巴细胞减少 (淋巴细胞计数少于白细胞总数的 8%, 和/或淋巴细胞计数少于 600/mm<sup>3</sup>)

<sup>†</sup>From: Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998;339:1506-1514. 版权所有 ©1998 年马萨诸塞州医学会。经允许后改编。



### 全身治疗原则 (1/2)

#### 经典霍奇金淋巴瘤

- NCCN 成员机构最常使用的化疗方案变化形式包括 ABVD 方案和 Stanford V 方案。
- 不推荐在 ABVD 方案中常规使用生长因子。
- 白细胞减少不是延迟化疗或减少化疗剂量的要素 (剂量递增的 BEACOPP 方案除外)。

#### 方案和参考文献

##### ABVD (多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪) ± ISRT

Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;363:640-652.

Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372:1598-1607.

Raemaekers JM, André MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II 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 Clin Oncol 2014;32:1188-1194.

Eich HT, Diehl V, Gorgen 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 HD 11 trial. J Clin Oncol 2010;28:4199-4206.

##### Stanford V (多柔比星、长春碱、氮芥、依托泊苷、长春新碱、博来霉素和强的松) \*

Advani RH, Hoppe RT, Baer D, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. Ann Oncol 2013;24:1044-1048.

Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). J Clin Oncol 2013;31:684-691.

Advani RH, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial comparing ABVD plus radiotherapy with the Stanford V regimen in patients with stages I or II locally extensive, bulky mediastinal Hodgkin lymphoma: a subset analysis of the north american Intergroup E2496 trial. J Clin Oncol 2015;33:1936-1942.

Edwards-Bennett SM, Jacks LM, Moskowitz CH, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Ann Oncol 2010;21:574-581.

##### 递增剂量 BEACOPP (博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄胂和强的松)

Engert A, Haverkamp H, Cobe 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. Lancet 2012;379(9828):1791-1799.

##### 递增剂量 BEACOPP 继以 ABVD 加 ISRT

von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol 2012;30:907-913.

##### Brentuximab vedotin + AVD (多柔比星、长春花碱和达卡巴嗪)

Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018;378(4): 331-344.

[请参见 NLPHL 全身治疗原则 \(HODG-B 2/2\)](#)

[请参见 复发或难治病变全身治疗原则 \(HODG-E\)](#)

\*环磷酰胺或可代替氮芥。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。



### 全身治疗原则 (2/2)

#### 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤\*\*

• 下面列出 NCCN 成员机构用于治疗 NLP HL 患者的最常用化疗方案。

#### 方案和参考文献

##### ABVD (多柔比星、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪) + 利妥昔单抗

Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, et al. Treating limited stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011;118:4585-4590.

Canellos GP, Mauch P. What is the appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte-predominant Hodgkin's Lymphoma? *J Clin Oncol* 2010;28:e8

##### CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松) + 利妥昔单抗

Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130:472-477.

##### CVP (环磷酰胺、长春碱、强的松) + 利妥昔单抗

Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012;48:1700-1706.

##### 利妥昔单抗

Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013;122:4182-4188.

Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:912-918.

Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111(1):109-111.

Eichenauer DA, Fuchs M, Plutschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011;118:4363-4365.

Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2857-2862.

\*\*正在进行的临床试验有助于确定观察和等待策略或全身治疗 (包括蒽环类药物 (表柔比星或多柔比星)、博来霉素和以长春碱为基础的化疗或以抗体为基础的治疗方法) 对这些患者的作用。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

## 放射治疗原则Y (1/3)

- 根据临床状况，采用光子、电子或质子治疗都可能是合适的。
- IMRT、屏气或呼吸门控、影像引导或质子治疗等先进放疗 (RT) 技术可在特定情况下提供显著并且临床相关的好处，使心（包括冠状动脉、瓣膜和左心室）、肺、肾、脊髓、食道、骨髓、乳房、胃、肌肉/软组织和唾液腺等重要危及器官 (OAR) 免于承受风险，并降低远期正常组织损伤的风险，同时又能实现局部肿瘤控制的首要目标。
- 显著降低这些危及器官的剂量反映了最佳临床实践。对于以根治为目的进行治疗以及治疗后预期寿命较长的患者来说，实现高度适形的剂量分布尤为重要。
- 在纵隔霍奇金淋巴瘤 (HL) 中，在进行治疗过程中，利用 4D-CT 进行模拟并采取应对策略处理呼吸运动，并尽量减少 OAR 剂量，尤其是深吸气屏气技术，呼吸门控和影像引导放疗。
- 因为这些技术的优点包括严格适形的剂量和正常组织旁的陡峭梯度，靶区确定和勾画以及定义和划分和治疗实施验证需要仔细监测，以避免错过肿瘤区域以及因此所造成肿瘤控制不足的风险。通过增强 CT、MRI、PET、超声和其他影像学方法的初步诊断性成像有利于靶区确定。可能需要采用影像引导来为日常放疗的准确完成提供保证。
- 检验这些概念的随机研究不大可能完成，因为这些技术的设计初衷是降低迟发反应，这需要 10 年以上才能看出来。有鉴于此，所以应考虑现有以临床可行的方式降低危及器官 (OAR) 的剂量、同时又不损失靶区覆盖的最佳方式和技术。

## 受累野放疗 (ISRT)

## 剂量：

- 联合治疗
  - ▶ 非肿块型病变 (I-II 期)：20\*-30Gy (若采用 ABVD 方案)；30Gy (若采用 Stanford V 方案)；每次 1.5-2.0 Gy
  - ▶ 非肿块型病变 (IB-IIIB 期)：30 Gy；每次 1.5-2.0 Gy
  - ▶ 肿块型病变部位 (所有分期)：30-36 Gy；每次 1.5-2.0 Gy
  - ▶ 对化疗部分缓解的部位：36-45 Gy
- 单纯 ISRT (不常用，除非用于 NLPHL)：
  - ▶ 受累区：30-36Gy (NLPHL 患者主要采用 30Gy)；每次 1.5-2.0 Gy
  - ▶ 非受累区：25-30 Gy；每次 1.5-2.0 Gy ISRT 用于 NLPHL 包括扩展至最初受累淋巴结。
- 姑息放疗：4-30 Gy

请参见参考文献 (HODG-C 3/3)

\*对于伴 ESR <50、无结外病变及仅有一或两个淋巴结区受累的非肿块型 I-IIA 期病变患者，接受 ABVD 化疗 2 周期后采用 20Gy 剂量已足够。关于 GHSG 对淋巴结部位的定义，请参见 [HODG-A](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

接下页

HODG-C  
1/3



### 放射治疗原则PY (2/3)

#### 照射体积：

- 建议对 HL 合适部位采取 ISRT。计划行 ISRT 时需要现代 CT 模拟和规划。结合 PET 和 MRI 等其他现代影像检查常可帮助确定放射野。
- ISRT 的目标为原发受累淋巴结部位。放射野包括化疗或手术前原始可疑体积。然而，在化疗后淋巴结肿大消退时，它可以使附近未受累器官免受辐射（如肺、骨、肌肉或肾脏）。
- 化疗前或活检前大体肿瘤体积 (GTV) 为确定临床靶体积 (CTV) 提供了基础。对可疑亚临床病变和在原始成像精度或局部定位方面的不确定性的担心，可造成 CTV 范围扩大，应根据临床状况个体化确定。
- 对于通常采取单独放疗治疗 NLPHL，治疗应扩展到 PET 阳性或 CT 肿大淋巴结。单纯放疗治疗 NLPHL 所确定的 CTV，将比联合疗法治疗类似病变分布的 CHL 要大。
- 呼吸运动可能引起的目标范围移动（由 4D-CT 或透视确定）（内靶体积 ITV）也可影响最终 CTV。
- 计划治疗体积 (PTV) 是对 CTV 的额外扩展，仅用于设置变动时，可能因部位和固定技术而不同。请参见 ICRU 定义：Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). Cancer Radiother 2011;15:555-559.
- 应对危及器官 (OAR) 进行勾画，以优化治疗计划决策。
- 治疗计划的设计需使用传统 3-D 适形或调强放疗 (IMRT) 技术，使临床治疗计划既考虑照射范围还要减少危及器官所受剂量。
- 结外病变的治疗需个体化，但应适用淋巴结病变类似的 GTV/CTV/PTV 确定原则。
  - ▶ 胸壁浸润 - 根治剂量应尽量包括初始胸壁浸润。
  - ▶ 肺部受累 - 纵隔或肺门病变浸润到肺部的区域可使用较低剂量 (~15 Gy) 治疗，除非相对体积较小，在这种情况下可使用更高剂量治疗。必须对部分肺耐受加以细致考虑。肺结节病变在化疗后通常不进行治疗，除非存在残留病灶。
  - ▶ 胸膜或心包积液不包括在 GTV 内。在考虑心脏耐受情况下可包括结节性心包受累。
  - ▶ 骨 - 骨病变区域可使用超出影像学所确定 GTV 的 CTV 治疗。如存在椎体病变，通常进行整个椎体的治疗。

[请参见参考文献 \(HODG-C 3/3\)](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

**放射治疗原则Y (3/3)**  
**参考文献**

- <sup>1</sup>Cella L, Conson M, Caterino M, et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1802-1808.
- <sup>2</sup>Charpentier AM, Conrad T, Sykes J, et al. Active breathing control for patients receiving mediastinal radiation therapy for lymphoma: Impact on normal tissue dose. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:174-180.
- <sup>3</sup>Filippi AR, Ciammella P, Piva C, et al. Involved-site image-guided intensity modulated versus 3D conformal radiation therapy in early stage supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(2):370-375.
- <sup>4</sup>Filippi AR, Ragona R, Fusella M, et al. Changes in breast cancer risk associated with different volumes, doses, and techniques in female Hodgkin lymphoma patients treated with supra-diaphragmatic radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:216-222.
- <sup>5</sup>Fox AM, Dosoretz AP, Mauch PM, et al. Predictive factors for radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):277-283.
- <sup>6</sup>Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270-277.
- <sup>7</sup>Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, et al. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:218-226.
- <sup>8</sup>Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559.
- <sup>9</sup>Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, et al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:449-455.
- <sup>10</sup>Hoskin PJ, Díez P, Williams M, et al. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:49-58.
- <sup>11</sup>Li J, Dabaja B, Reed V, et al. Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):167-174.
- <sup>12</sup>Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol* 2007;2:20.
- <sup>13</sup>Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, et al. Involved node radiotherapy and Modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):199-205.
- <sup>14</sup>Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, et al. Dosimetric benefits of IMRT combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1522-1527.
- <sup>15</sup>Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(4):854-862.
- <sup>16</sup>van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235-243.
- <sup>17</sup>Voong KR, McSpadden, Pinnix CC, et al. Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin lymphoma. *Radiat Oncol* 2014;9:94.

**注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。**

**临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。**

**PET 5 分评分（Deauville 标准）**

评分	PET/CT 检查结果
1	无摄取
2	摄取 ≤ 纵隔
3	摄取 > 纵隔但 ≤ 肝
4	摄取程度较肝脏适度增加
5	摄取明显高于肝脏和/或新病灶
X	新的摄取区域不太可能与淋巴瘤相关

经 Springer Science+Business Media, LLC 许可。Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014;32(27):3048-3058.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

**复发或难治病变全身治疗原则 (1/3)**  
**方案****二线全身治疗选择 (按英文字母顺序排列)**• **CHL\*** :

- ▶ 单独 Brentuximab vedotin<sup>1</sup>或联合以下二线方案
- ▶ DHAP (地塞米松、顺铂、大剂量阿糖胞苷)<sup>2,3</sup>
- ▶ ESHAP (依托泊苷、甲基强的松龙、大剂量阿糖胞苷、顺铂)<sup>4,5,6</sup>
- ▶ 吉西他滨/苯达莫司汀/长春瑞滨<sup>7</sup>
- ▶ GVD (吉西他滨、长春瑞滨、脂质体多柔比星)<sup>8</sup>
- ▶ ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)<sup>9,10</sup>
- ▶ IGEV (异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨)<sup>11</sup>

• **NLPHL\*** :

- ▶ DHAP (地塞米松、顺铂、大剂量阿糖胞苷)<sup>2,3</sup>
- ▶ ESHAP (依托泊苷、甲基强的松龙、大剂量阿糖胞苷、顺铂)<sup>4,5,6</sup>
- ▶ ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)<sup>9,10</sup>
- ▶ IGEV (异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨)<sup>11</sup>

**后续全身治疗选择\* (仅适用于 CHL) (按英文字母顺序排列) :**

- 苯达莫司汀<sup>12</sup>
- C-MOPP (环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、强的松) (2B 类推荐)
- 依维莫司<sup>13</sup>
- GCD (吉西他滨、卡铂、地塞米松)<sup>14,15</sup>
- 来那度胺<sup>16</sup>
- MINE (依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠、米托蒽醌)<sup>17</sup>
- Mini-BEAM (卡氮芥、阿糖胞苷、依托泊苷及马法兰)<sup>18,19</sup>
- Nivolumab<sup>20,21</sup> (关于指征, 请参阅检查点抑制剂[\[HODG-E, 2/3\]](#))
- Pembrolizumab<sup>22</sup> (关于指征, 请参阅检查点抑制剂[\[HODG-E, 2/3\]](#))

[请参见检查点抑制剂 \(HODG-E 2/3\)](#)[请参见参考文献 \(HODG-E 3/3\)](#)

\*后续全身治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。



### 复发或难治病变全身治疗原则 (2/3) 检查点抑制剂 (CPI)

#### FDA 批准指征：1,2

- Nivolumab 适用于 CHL 成人患者在以下情况下复发或进展后的治疗：
  - ▶ 自体 HSCT 和 brentuximab vedotin；或
  - ▶ 包含自体 HSCT 3 线或以上全身性治疗。
- Pembrolizumab 适用于 CHL 成人及儿科难治性 CHL 患者，或者经过既往 3 线或以上治疗后复发的患者。

#### 一般使用指南：

- CPI 通常建议用于：
  - ▶ 基于合并症或第一次补救化疗失败而不适合进行移植的难治性 CHL 患者。
  - ▶ 任何在自体 HSCT ± brentuximab vedotin 后复发的患者。
- 异基因移植后，患者可以接受 nivolumab 或 pembrolizumab。有关异基因移植后使用 CPI 的数据有限。由于 GVHD (移植物抗宿主病) 和其他免疫并发症的风险增加，建议谨慎使用。

<sup>1</sup>National Institutes of Health. Nivolumab 包装说明书。可见于：<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394>。2017 年 12 月 20 日访问。

<sup>2</sup>National Institutes of Health. Pembrolizumab 包装说明书。可见于：<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9333c79b-d487-4538-a9f0-71b91a02b287>。2017 年 12 月 20 日访问。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

**复发或难治病变全身治疗原则 (3/3)****参考文献**

- <sup>1</sup>Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189.
- <sup>2</sup>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's disease. *Ann Oncol* 2002;13(10):1628-1635.
- <sup>3</sup>Abali H, Urün Y, Oksüzoğlu B, Budakoğlu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26(4):401-406.
- <sup>4</sup>Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10(5):593-595.
- <sup>5</sup>Fernández de Larrea C, Martínez C, et al. Salvage chemotherapy with alternating MINE-ESHAP regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma followed by autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2010;21(6):1211-1216.
- <sup>6</sup>Labrador J, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez E, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:1745-1753.
- <sup>7</sup>Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34:3293-3299.
- <sup>8</sup>Bartlett N, Niedzwiecki D, Johnson J, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18(6):1071-1079.
- <sup>9</sup>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. *Blood* 2001;97(3):616-623.
- <sup>10</sup>Abali H, Urün Y, Oksüzoğlu B, Budakoğlu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26(4):401-406.
- <sup>11</sup>Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92(1):35-41.
- <sup>12</sup>Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:456-460.
- <sup>13</sup>Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al; A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*.2010;85(5):320-4.
- <sup>14</sup>Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.
- <sup>15</sup>Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529.
- <sup>16</sup>Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al; A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118(19):5119-25.
- <sup>17</sup>Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemeister FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6(6):609-611.
- <sup>18</sup>Colwill R, Crump M, Couture F, et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:396-402.
- <sup>19</sup>Martín A, Fernández-Jiménez MC, Caballero MD, et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001;113(1):161-171.
- <sup>20</sup>Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-9.
- <sup>21</sup>Timmerman J, Armand P, Lesokhin AM, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies and classical Hodgkin lymphoma: Updated results of a phase 1 study (CA 209-039) [abstract]. *Hematol Oncol* 2015;33:Abstract 010.
- <sup>22</sup>Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3733-3739.

**注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。**  
**临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。**

## 老年人（年龄 &gt;60 岁）经典霍奇金淋巴瘤的处理

- 老年患者中的经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 伴有不良的疾病结局。<sup>1</sup> B 症状、体能状态差、混合细胞型、组织学亚型、EBV 阳性病变和医疗合并症在这个人群中更常见。<sup>2</sup>
- 标准化疗方案在老年患者中伴有剂量减量、治疗药物毒性反应和治疗相关死亡率。<sup>3-6</sup>
- 仅有限的前瞻性数据对老年患者标准治疗的替代方案进行过评估。老年患者在标准和替代一线治疗之间的选择应基于临床判断，以取得最高疗效的同时尽量降低毒性为目标。
- 在老年患者中应考虑下列方案，以减少/尽量降低毒性反应。这些方案尚未证明能克服老年患者中观察到的不良疾病结局。
- 可能时推荐参加临床试验。
- 考虑全身治疗不可行或不安全时，单纯 ISRT 是一个选择。

## 推荐治疗方案（按英文字母顺序排列）

## I-II 期良性病变

- A(B)VD\* (2 周期) ± AVD (2 周期) + 20–30 Gy ISRT (首选)<sup>7,8,9</sup>
- CHOP (4 周期) + 30 Gy ISRT<sup>10</sup>
- VEPEMB (长春碱、环磷酰胺、强的松龙、甲基苄肼、依托泊苷、米托蒽醌和博来霉素) ± 30 Gy ISRT<sup>11</sup>

## I-II 期不良病变或 III-IV 期病变

- A(B)VD\* (2 周期) 继以 AVD (4 周期)，\*\* (如果 2 周期 ABVD 后 PET 检查结果为阴性)。<sup>12</sup>
  - ▶ 2 周期 ABVD 治疗后 PET 阳性患者需要个体化治疗。
- CHOP (6 周期) ± 30 Gy ISRT<sup>10</sup>
- PVAG (6 周期) (强的松、长春碱、多柔比星和吉西他滨)<sup>14</sup> ± 30 Gy ISRT
- VEPEMB (6 周期) ± 30 Gy ISRT<sup>11,13</sup>

## 复发或难治性病变

- 复发或难治性病变患者的结局普遍较差。<sup>15</sup>
- 无法作出统一建议，但可推荐临床试验或可能的单药治疗联合姑息性疗法。
- 有必要进行个体化治疗。姑息性治疗选择包括：
  - ▶ 苯达莫司汀
  - ▶ Brentuximab vedotin
  - ▶ ISRT
  - ▶ Nivolumab [请参见检查点抑制剂 \(CPI\) HODG-E 2/3](#)
  - ▶ Pembrolizumab [请参见检查点抑制剂 \(CPI\) HODG-E 2/3](#)
  - ▶ 二线 and 后续治疗方案（仅适用于 CHL）列示如下：[复发或难治病变全身治疗原则\(HODG-E\) \(1/2\)](#)

\*博来霉素应谨慎使用，因为其在老年人中可能不耐受。

\*\*如果 I-II 期预后不良，考虑总计 4 个周期。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

[参考文献在下方](#)



### 老年人（年龄 >60 岁）经典霍奇金淋巴瘤的处理 参考文献

- 1 Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens AM. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. *Hematol Oncol* 2013;31 Suppl 1:69-75.
- 2 Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1369-1379.
- 3 Ballova V, Ruffer JU, 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). *Ann Oncol* 2005;16:124-131.
- 4 Halbsguth TV, Nogova 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). *Blood* 2010;116:2026-2032.
- 5 Boll B, Gorgen 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 Clin Oncol* 2013;31:1522-1529.
- 6 Evens AM, Hong F, Gordon LI, 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. *Br J Haematol* 2013;161:76-86.
- 7 Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652.
- 8 Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol* 2015;170:179-184.
- 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. *Lancet* 2015;385:1418-1427.
- 10 Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:570-576.
- 11 Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood* 2012;119:6005-6015.
- 12 Johnson P, Federico M, Fossa A, et al. Response-adapted therapy based on interim FDG-PET scans in advanced Hodgkin lymphoma: first analysis of the safety of de-escalation and efficacy of escalation in the international RATHL study (CRUK/07/033) [abstract]. *Hematol Oncol* 2015;33 (Suppl S1):Abstract 008.
- 13 Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann Oncol* 2004;15:123-128.
- 14 Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118:6292-6298.
- 15 Boll B, Goergen H, Arndt N, et al. Relapsed Hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31:4431-4437.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。



### 霍奇金淋巴瘤分期<sup>1</sup>

#### 表 1

#### 霍奇金病分期定义<sup>2</sup>

**I 期** 单个淋巴结区受累 (I) 或单个淋巴外器官/部位局部受累 (I<sub>E</sub>)。

**II 期** 累及横膈同侧两个或两个以上淋巴结区 (II) 或局部累及单个相关淋巴外器官/部位及其区域淋巴结，伴或不伴横膈同侧其他淋巴结区受累 (II<sub>E</sub>)。

注：受累淋巴结区数目可通过下标来表示（例如 II<sub>3</sub>）。

**III 期** 横膈两侧均有淋巴结区受累 (III)，同时可伴相关淋巴外器官或部位局部受累 (III<sub>E</sub>)，或伴脾脏受累 (III<sub>S</sub>)，或两者均受累 (III<sub>E+S</sub>)。

**IV 期** 扩散性（多部位）一处或多处淋巴外器官受累，伴或不伴相关淋巴结受累或孤立淋巴外器官受累伴远处淋巴结受累（非淋巴区）。

A 未出现全身症状

B 不明原因发热 >38°C；夜间盗汗；或体重减轻 >10%（诊断前 6 个月内）

经美国肿瘤研究协会许可改编：Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1.

<sup>1</sup>欲了解有关霍奇金淋巴瘤分期的更多信息，请参考：Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.

<sup>2</sup>PET 检查对 I-II 期病变的分期有用。若在已确定病变之外发现 PET 阳性病灶，则建议进行进一步的临床研究以肯定或否定观察治疗的价值。HIV 感染患者的 PET 检查常为阳性，无霍奇金淋巴瘤时亦可如此。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

## 讨论

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。2017 年 3 月 1 日最后更新

### NCCN 对证据和共识的分类

- 1 类:** 基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
- 2A 类:** 基于低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
- 2B 类:** 基于低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
- 3 类:** 基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。
- 所有推荐均为 **2A 类**, 除非另有说明。

## 目录

文献检索标准和指南更新方法	MS-2
分期与预后	MS-2
缓解标准	MS-3
PET 检查的作用	MS-4
中期 PET 检查	MS-4
IA-IIA 期 (良性病变)	MS-4
I-II 期 (不良病变) 和 III-IV 期病变	MS-5
放射治疗原则	MS-6
治疗指南	MS-7
诊断	MS-7
检查	MS-7

经典霍奇金淋巴瘤	MS-8
I-II 期良性病变	MS-8
I-II 期不良病变	MS-10
III-IV 期	MS-14
老年人 (60 岁以上) 经典霍奇金淋巴瘤的处理	MS-16
结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	MS-17
治疗结束后随访	MS-20
迟发反应的监测	MS-20
继发性癌症	MS-20
心血管疾病	MS-21
甲状腺功能减退	MS-21
骨髓抑制	MS-21
不育症	MS-21
肺毒性反应	MS-21
难治性或复发性疾病	MS-22
经典霍奇金淋巴瘤	MS-22
结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	MS-25
总结	MS-25
参考文献	MS-27

### 概述

霍奇金淋巴瘤 (HL) 是一种罕见的累及淋巴结及淋巴系统的恶性肿瘤。大部分患者好发于 15 - 30 岁，成年人另一发病高峰为 55 岁及更大年龄者。2017 年，美国预计将有 8,260 人确诊患有 HL，并将有 1,070 人死于该病。<sup>1</sup>WHO 分类将 HL 分为 2 种主要类型：经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL)。<sup>2</sup>在西方国家，CHL 占 HL 总数 95%，NLPHL 占总数 5%。

CHL 分为 4 种亚型：结节硬化型 CHL、混合细胞型、淋巴细胞消减型 CHL 和富含淋巴细胞型 CHL。CHL 特点为炎性背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，相比之下 NLPHL 缺乏 Reed-Sternberg 细胞，其特点为存在淋巴细胞为主型细胞，有时被称为爆米花样细胞。

近几十年来，HL 患者的治疗已有明显进展，现在至少 80% 的患者可被治愈。近 40 年内，随着更有效的治疗方案问世，该病 5 年生存率已有明显改善，其他所有癌症只能望其项背。每一新被诊断为 HL 的患者经合适治疗后被治愈的可能性非常大。事实上，随着 HL 治愈率明显提高，使得治疗时首要考虑的因素往往是如何减少其长期治疗时的毒性，尤其是早中期患者。临床试验仍将重点放在如何提高晚期病人的治愈率上，但是治疗的潜在长期效果仍是一个重要考虑因素。

本 NCCN 指南所讨论的关于 CHL 和 NLPHL 的临床治疗重点关注 18 岁及以上不伴严重并发症的患者。本指南并未重点讨论儿童或更老年 HL 患者或特殊 HL 患者（如伴 HIV 或妊娠）的治疗。老年患者和具有伴发疾病患者可能需要个体化治疗。按照 NCCN 理念，总是鼓励参加临床试验。

### 文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 NCCN Guidelines® (NCCN 霍奇金淋巴瘤指南) 之前，对 Pubmed 数据库进行了电子搜索，以获取 2015 年 5 月至 2016 年 7 月之间发表的霍奇金淋巴瘤领域的关键文献，搜索使用下面的术语：霍奇金淋巴瘤、经典霍奇金淋巴瘤、结节性淋巴细胞为主型、早期阶段、晚期阶段、成像、PET、正电子发射断层扫描、疗效评估、Deauville、治疗、迟发性反应、随访和监测。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。<sup>3</sup>

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

PubMed 检索获得 124 条引文，并检查其潜在的相关性。来自在本指南更新期间被专家组选作审阅的核心 PubMed 文献，以及视作与本指南相关并经过专家组讨论的其他来源文献数据，均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN 指南的所有编写和更新详情请参阅 [NCCN 网页](#)。

### 分期与预后

HL 的分期基于安阿伯 (Ann Arbor) 分期系统。<sup>4,5</sup>每一分期进一步分为 A 和 B 类。“A”类指未出现全身症状，“B”类指患者确诊后 6 个月内伴有不明原因发热超过 38° C、夜间盗汗或体重下降超过 10%。

HL 患者常被分为 3 组：早期良性 (I-II 期不伴不良因素)；早期不良 (I-II 期伴任何不良因素，如大型纵隔淋巴结肿大；大于 3 个淋巴结病变部

位；B 类症状；结外累及；或红细胞沉降率显著升高 [ESR]  $\geq 50$ ）；以及晚期病变（III-IV 期）。

纵隔肿块型病变为早期 HL 患者一项不良预后因素，最常使用纵隔肿块比 (MMR) 测量。<sup>6</sup>MMR 是指肿物最大宽度与胸腔内直径最大值的比值。任何肿物的 MMR 大于 0.33 时被定为肿块型病变。肿块的另一定义为任何单个结节或结节肿物直径达 10cm 及以上。根据安阿伯分期系统的 Cotswolds 修改方案，肿块型病变定义为纵隔肿块超过前位胸片 T5-T6 间隙中胸腔内部横径三分之一。<sup>7</sup>

欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC)、德国霍奇金淋巴瘤研究组 (GHSG) 和加拿大国家癌症研究所 (NCIC) 对不良预后组进行了临床试验，这些早期因素的确定主要基于它们的临床试验。<sup>8,9</sup>NCCN 的 I-II 期不良因素包括纵隔肿块型病变 (MMR 大于 0.33) 或肿块型病变大于 10 cm、B 症状、红细胞沉降率高于或等于 50 以及大于 3 处淋巴结病变部位。

一项国际合作项目对超过 5000 名晚期 CHL 患者 (III-IV 期) 进行了评估，确定了 7 个不良预后因素，其中每一因素可使生存率降低 7%-8%/年：<sup>10</sup>

- 45 岁或以上
- 男性
- IV 期病变
- 白蛋白水平低于 4g/dL
- 血红蛋白水平低于 10.5g/dL
- 白细胞增多 (白细胞计数大于 15,000/mm<sup>3</sup>)
- 淋巴细胞减少 (淋巴细胞计数占白细胞计数低于 8%，和/或淋巴细胞计数小于 600/mm<sup>3</sup>)

国际预后评分 (IPS) 是指诊断时伴不良预后因素的数目。<sup>10</sup>IPS 有助于确定对 III-IV 期病变患者的临床治疗方案及预后。<sup>10</sup>例如，IPS $<3$  并伴晚期病变的某些患者可选择 Stanford V 方案 (阿霉素、长春碱、氮芥、依托泊苷、长春新碱、博来霉素和强的松)，而其他所有伴 III-IV 期病变患者可能更适合选择递增剂量 BEACOPP 方案 (博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼和强的松) 或 ABVD 方案 (阿霉素、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪)。

### 缓解标准

CHL 患者的临床治疗包括以化疗或联合用药疗法作为初始治疗，然后在化疗结束后再分期以评估疗效。初始治疗的疗效评估至关重要，因为根据该评估决定所需附加治疗。

最初的 Cotswolds 缓解标准包括一个 CR (完全缓解) 不确定者 (CRu) 的缓解类别，其表示其中缓解情况不清楚的患者。不存在“霍奇金病的临床证据，但有一些影像学异常，与治疗的效果并不一致，一直存在于既往病变部位”。<sup>7</sup>这种命名表明，不可能确定用 CT 扫描确定的残余肿块代表残余 HL、瘢痕形成还是其他非恶性过程。国际工作组 (IWG) 于 1999 年发表了缓解标准指南。<sup>11</sup>这些缓解标准基于 CT 扫描上肿大淋巴结缩小程度，以及使用骨髓穿刺、活检所确定的骨髓受累程度。

2007 年国际统一标准化项目 (IHP) 对 IWG 指南进行了修改，在缓解定义中加入了免疫组织化学 (IHC)、流式细胞术及 PET 检查。<sup>12,13</sup>修改后的指南中去除了 CRu，这是因为在一定程度上 PET 检查能进一步区分 CT 检测出的残留肿物的性质。根据修改后系统，疗效分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定性病变、复发性病变或进展性病变。<sup>12</sup>IHP 缓解标准最初指定时是用于解释治疗结束时的 PET 检查结果。在最近几年，这些标准同样用于中期疗效评估。<sup>14</sup>

在 2009 年出台了 Deauville 标准，根据对受累部位  $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖 (FDG) 摄取量的肉眼评估，用于解释治疗中期和治疗末期 PET 检查结果。这些标准用 5 分量表 (5-PS) 来确定受累部位 FDG 摄取量（相对于纵膈和肝脏）。<sup>15-17</sup> 在 5-PS (Deauville 标准) 中，1-4 分指初始受累部位，5 分指初始受累部位和/或淋巴瘤相关的新病灶。<sup>15,16</sup> PET 检查 Deauville 1-2 分被视为“阴性”，PET 检查 Deauville 4-5 分被视为“阳性”。<sup>18</sup> 在某些情况下 3 分可认为是“阴性”，但是，对于根据中期 PET 检查进行降阶梯治疗时，Deauville 3 分（以纵膈血池摄取量作为参照）被包括在阳性范围内是合适的（PET 检查 Deauville 1-2 分被视为阴性，PET 检查 Deauville 3-5 分被视为阳性）。<sup>19</sup> 5-PS (Deauville 标准) 已在国际多中心临床试验中得到验证，以用于 HL 患者的 PET- 引导的中期疗效评估及风险-调适治疗。<sup>20-24</sup>

### PET 检查的作用

PET 检查，包括 PET 和 CT 联合检查 (PET/CT)，已成为 HL 患者初始分期及治疗结束时疗效评估的重要手段。<sup>14,17</sup> 荟萃分析表明，PET 检查在淋巴瘤患者的分期和再分期中具有很高的敏感性和特异性。<sup>25</sup> 伴早期病变以及晚期病变患者，在治疗末 PET 阳性被证明是一个重要的不良危险因素。<sup>26-28</sup> 对 73 名患者（大多数伴 I-IIA 期病变）的一项研究中，Sher 等人报告称，在化疗结束后 PET 阴性患者的精算 2 年无失败生存率 (FFS) 为 95%，PET 阳性患者组为 69%。<sup>28</sup> 在 HD15 试验中，BEACOPP 化疗后 PET 呈阳性的患者发生后续治疗失败的风险增加。PET 阴性和 PET 阳性患者的 48 个月时无进展生存率 (PFS) 分别为 92.6% 和 82.6% ( $P = 0.022$ )。<sup>29</sup> 此研究中，对 PET 阳性患者的 PET 阳性部位进行了放疗 (RT)。

NCCN PET 专责小组和本 NCCN 指南推荐把 PET 检查用于初始分期和治疗末对残留肿物的评估。<sup>30</sup> 建议行联合 PET 检查加诊断性 CT 检查进

行初期分期，但是当诊断性 CT 检查属于联合 PET 检查的一部分时，并不需要单独的诊断性 CT 检查。

用 PET 做治疗后监控的作用仍备受争议，需行进一步研究以确定其价值。在完成这些研究前，不推荐将 PET 检查用于常规监控，因为存在假阳性结果以及不必要诊断性干预和/或放射暴露的风险。<sup>31-34</sup>

### 中期 PET 检查

PET 检查越来越多地被用于评估治疗期间的疗效。中期 PET 检查可能有助于筛选出可用单独化疗治疗的早期病变患者亚组。<sup>24</sup> 本 NCCN 指南强调，中期 PET 检查在很多临床情况下的价值尚不明确，所有应对措施都应当在管理决策的背景下加以考虑。必须将 Deauville 评分纳入核医学科 PET 检查报告中，因为后续治疗通常取决于该评分。

本指南建议对所有中期 PET 检查显示为 Deauville 5 分（任何初始受累部位的摄取与肝相比明显增加和/或新病变部位）的患者进行活检。总的来看，活检阳性的患者应按照针对难治性疾病患者的推荐进行治疗，对于活检阴性的患者，应记录完全缓解 (CR)，包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

### IA-IIA 期 (良性病变)

回顾性分析的初步结果未能证明中期 PET 检查对伴 I-II 期良性病变患者的预后意义。<sup>28,35-37</sup>

在一项有大多数患者伴 I-IIA 期病变（73 名中的 43 名）的研究中，化疗结束后 PET 阴性患者的精算 2 年无失败生存率 (FFS) 为 95%，PET 阳性患者组为 69%。<sup>28</sup> 然而，在化疗 2 或 3 周期后进行中期 PET 检查的 46 名患者中，有 20 名患者中期 PET 检查呈阳性，他们当中有 13 名

(65%) 在化疗结束后 PET 检查转为阴性。该组的精算 2 年无失败生存率 (FFS) 为 92%，而化疗中和化疗后 PET 检查均呈阴性患者组为 96%。

Barnes 等人同样表明，中期 PET 并不能预测伴非肿块型 I-II 期病变患者的结局。中期 PET 检查呈阴性患者的 4 年 PFS 率为 91%，中期 PET 检查呈阳性患者的为 87% ( $P = 0.57$ )。<sup>36</sup>

然而，基于 5-PS (Deauville 标准)，其他报告已经证实了化疗 2 或 3 周期时的中期 PET 检查对伴早期病变患者的预后意义。<sup>38-40</sup> 在一项含有 147 名伴早期病变患者的回顾性分析中，Zinzani 等人报告称，ABVD (PET-2) 化疗 2 周期后行中期 PET 检查对伴早期良性病变患者具有最好的预后价值。<sup>38</sup> 中位随访 45 个月，PET-2 呈阴性的患者有 97.6% 仍然处于完全缓解 (CR)，而中位随访 28 个月，PET-2 呈阳性的患者仅有 21% 仍处于完全缓解 (CR)。PET-2 阴性患者的 9 年 PFS 率也显著高于 PET-2 阳性患者 (分别为 94.7% 和 31.3%)。两组相应的 9 年总生存率 (OS) 分别为 100% 和 85.2% ( $P = 0.0001$ )。

### NCCN 建议

基于这些结果，专家组的共识为，对于接受综合治疗的患者在接受 ABVD 化疗 2 - 4 周期后进行 PET 检查并根据 Deauville 标准 (5-PS) 进行中期疗效评估，而对于单独化疗的患者则在 ABVD 化疗 2 周期后进行 PET 检查并根据 Deauville 标准进行中期疗效评估。对于接受 Stanford V 方案患者，通常在化疗结束后 (8 周) 及开始累及野放疗 (ISRT) 前进行中期疗效评估。

### I-II 期 (不良病变) 和 III-IV 期病变

化疗后较早的中期 PET 检查被证明是晚期病变患者 (II 期病变伴不良危险因素[伴或不伴肿块型病变]或 III-IV 期病变) 治疗结局的敏感预后的指标。<sup>41,42</sup>

在两项前瞻性研究中，标准 ABVD 化疗 2 周期后 PET 检查结果是伴晚期病变和结外病变患者 PFS 率的强有力和独立的预后因素。<sup>43,44</sup> 这两项前瞻性研究的一份联合报告中 (190 名 IIB-IVB 患者；70 名 IIA 且伴不良预后因素患者)，ABVD 化疗 2 周期后 PET 阴性患者组的 2 年 PFS 率显著优于 PET 阳性患者组 (95% 对 13%)。<sup>45</sup>

Cerci 等人一项含有 102 名 II-IV 期患者的前瞻性研究 (35% 伴 IV 期病变；58% 伴肿块型病变；63.5% 具有 B 症状) 中报告了相似结果。ABVD 两周期后 PET 阳性患者的 3 年无事件生存率 (EFS) 为 53%，PET 阴性患者为 90.5% ( $P < 0.001$ )。<sup>46</sup>

一项回顾性国际多中心研究证实，ABVD 化疗 2 周期后的中期疗效评估 (基于 5-PS [Deauville 标准]) 可以预测具有不利预后因素的 IIB-IVB 期 (207 例) 或 IIA 期 (53 例) 患者的 FFS 率。<sup>21,22</sup> 中位随访 37 个月后，整个研究人群的 3 年 PFS 率为 83% (PET 检查阴性[1-3 分]的患者为 95%，PET 检查阳性[4-5 分]的患者为 28%； $P < 0.0001$ )。<sup>22</sup> 整个研究人群的 3 年 OS 率为 97% (PET 检查阴性的患者为 99%，PET 检查阳性的患者为 87%)。<sup>22</sup>

一项回顾性分析中，81 名 I/II 期 (非肿块型或纵膈肿块型病变) 和 III/IV 期患者采用 Stanford V 方案化疗，Advani 及其同事报告称，化疗 8 周和 12 周后 PET 检查结果呈阳性是 PFS 的重要预测指标，即便在控制肿块型病变之后及 IPS > 2 时。中位随访 4 年，化疗结束时 PET 阴性患者组的无进展率 (FFP) 为 96%，PET 阳性患者组为 33%。<sup>47</sup>

Markova 及其同事证实，BEACOPP 化疗 (PET-4) 4 周期后的中期 PET 检查结果是伴早期不良病变 (IIB 期伴大型纵膈肿物或结外病变) 或晚期病变 (III 和 IV 期) 患者 PFS 率的强有力的预后指标。<sup>48</sup> 中位随访 55 个月，PET-4 阴性患者组 ( $n = 51$ ) 和 PET-4 阳性患者组 ( $n = 18$ ) 的 4 年

PFS 率分别为 96% 和 78% ( $P = 0.016$ )。当中期 PET-4 呈阴性时，化疗结束后 3 个月时行 PET 检查的价值有限。

以色列研究组已在伴早期不良或晚期病变患者的小型队列研究中评估了中期 PET 检查对开展风险适应和/或反应适应治疗的功用。<sup>49-51</sup> Avigdor 及其同事评估了反应适应降阶梯治疗（递增剂量 BEACOPP 继以 ABVD 化疗）用于伴晚期病变及 IPS  $\geq 3$  患者的情况。<sup>50</sup> 45 名患者初始采用 2 周期递增剂量 BEACOPP 后进行中期 PET 检查。中期 PET 检查呈阴性的患者继而接受 4 周期 ABVD 化疗，而让中期 PET 检查呈阳性的患者从试验中退出并考虑进行二线治疗继以大剂量化疗联合自体干细胞移植。对于完成 4 周期 ABVD 化疗的患者，中位随访 48 个月，PFS 和 OS 率分别为 78% 和 95%。PET 阴性患者 ( $n = 31$ ) 和 PET 阳性患者 ( $n = 13$ ) 的 4 年 PFS 率分别为 87% 和 53% ( $P = 0.01$ )。该研究的长期随访也证实，在 2 个周期递增剂量 BEACOPP 后达到 CR（由中期 PET 检查采用修订后的缓解标准确定）的 IPS  $\geq 3$  的晚期病变患者，在 4 个周期的 ABVD 化疗降-阶梯治疗后其治疗结局较好。<sup>52</sup> 提前中期 PET 检查后 CR 的患者 5 年 OS 率显著高于 PR 的患者（98% 对 79%； $P = 0.015$ ）。以色列 H2 研究还表明，降阶梯治疗在 2 周期递增剂量 BEACOPP 后 PET 检查阴性的晚期病变患者中是可行的。<sup>53</sup>

Dann 及其同事评估了根据中期 PET 检查结果对伴早期不良病变和晚期病变患者 ( $n=124$ ) 进行 BEACOPP 风险适应治疗的效果。<sup>49,51</sup> 伴晚期病变（I-II 期肿块型病变伴 B 症状及 III-IV 期病变）且 IPS  $\geq 3$  的患者接受 2 周期递增剂量 BEACOPP，IPS  $\leq 2$  的患者接受 2 周期标准剂量 BEACOPP，然后再分期。中期 PET 检查阳性患者额外接受 4 周期递增剂量 BEACOPP，而中期 PET 检查阴性患者接受 4 周期标准剂量的 BEACOPP。中期 PET 检查阳性患者的 10 年 PFS 率为 83%，中期 PET 检查阴性患者为 93%。<sup>51</sup>

### NCCN 建议

尽管已确定中期 PET 检查对晚期病变患者具有预后价值，但使用中期 PET 检查的时机仍不明确。在一项前瞻性研究中，在化疗 2 周期后和化疗 4 周期后进行中期 PET 检查的预后价值并无显著的差异。<sup>44</sup> 然而，在一项前瞻性研究中，ABVD 化疗 2 周期后中期 PET 成像检查结果可很好地预测伴 I-II 期不良病变及 III-IV 期病变患者的治疗成败；伴 III-IV 期病变患者的 3 年 EFS 率 ( $P < 0.001$ ) 和伴 I-II 期病变患者的 3 年 EFS 率 ( $P = 0.002$ ) 均存在显著性差异。<sup>46</sup>

专家组一致同意，采纳使用 PET 检查并根据 Deauville 标准 (5-PS) 对伴 I-II 期（不良、肿块型、或非肿块型病变）和 III-IV 期病变患者进行中期疗效评估。指南建议在 2 或 4 周期的 ABVD 化疗后或 4 周期的递增剂量 BEACOPP 后，使用 PET 进行中期疗效评估。对于接受 Stanford V 方案患者，通常在化疗结束后（8 或 12 周）及开始放疗 (RT) 前进行中期疗效评估。

### 放射治疗原则

放疗 (RT) 可采用光子、电子或质子进行，具体取决于临床状况。先进的放疗 (RT) 技术强调严格适形的剂量和正常组织附近的陡峭梯度，因此靶区确定和勾画以及治疗实施验证需要细致监测。通过增强 CT、MRI、PET、超声 (US) 和其他影像学方法的初步诊断性成像有利于靶区确定。单机构研究初步结果显示，通过先进放疗规划和设施技术，如四维 CT (4D-CT) 模拟、调强放疗 (IMRT)、图像引导放疗、呼吸门控或深呼吸屏气，可以实现重要危及器官 (OAR，如肺、心、乳房、肾、脊髓、食道、颈动脉、骨髓、胃、肌肉、软组织和唾液腺) 接受剂量的显著降低。<sup>54,55</sup> 这些技术在特定情况下提供了显著和临床相关的优势，以保护 OAR，降低正常组织损伤和后期影响的风险，同时又不会影响局部肿瘤控制的首要目标。<sup>56-62</sup>

检验这些概念的随机前瞻性研究不大可能完成，因为这些技术的设计初衷是降低迟发反应，这通常在治疗结束后 10 年以上才出现。因此，指南建议在治疗后预期寿命很长的这些患者中应考虑以临床可行的方式最大程度降低危及器官 (OAR) 的剂量、同时又不损失靶区覆盖的最佳放疗实施技术。

ISRT 和受累淋巴结放疗作为受累野放疗 (IFRT) 的替代方法使用，旨在限制放疗野的大小，并进一步尽量减少邻近未受累器官的放射暴露以及放射暴露相关潜在长期毒性反应。<sup>63-65</sup> ISRT 以最初受累淋巴结和可能受累的结外扩展部位为目标，其通常可确定比经典 IFRT 更小的照射野。<sup>66</sup>

ISRT 的目标是治疗前评估 (体检、CT 和 PET 成像) 确定的最初受累淋巴结和节外部位。然而，其目的是在化疗后淋巴结肿大消退时使附近未受累器官 (如肺、骨、肌肉或肾脏) 免受辐射。制定 ISRT 治疗计划需要使用基于 CT 的模拟。结合其他成像技术如 PET 和 MRI，常可促进治疗计划的制定。ISRT 优化治疗计划的设计需使用传统 3-D 适形或调强放疗 (IMRT) 技术，使临床治疗计划既考虑照射范围还要减少危及器官所受剂量。化疗或手术前使用 PET/CT 确定的大体肿瘤体积可为确定临床靶体积 (CTV) 提供基础。计划靶体积 (PTV) 是对 CTV 的额外扩展，因为考虑存在靶区设置变动和内部器官移动。<sup>67</sup> 应单独确定每一病变部位的 PTV 边界。

在联合治疗方案的制定中，专家组对肿块型病变患者 (所有期) 推荐的放疗剂量为：联合 ABVD 化疗者 30 - 36 Gy，Stanford V 化疗者 36 Gy。<sup>68,69</sup> 对 I-II 期非肿块型病变患者推荐的放疗剂量为：ABVD 化疗后 20 - 30 Gy，Stanford V 化疗后 30 Gy。<sup>70,69</sup> BEACOPP 后推荐放疗剂量为 30 - 36 Gy。对于单纯采用放疗治疗的患者 (除 NLPHL 外不常见)，推荐剂量为受累区域 30 - 36 Gy，非受累区域 25 - 30 Gy。专家组建议，所有

病人的颈部以上区域以及女性腋窝部位如果没有受累，放疗野应始终避开这些区域。

## 治疗指南

### 诊断

空芯针穿刺活检已能满足诊断需要，但专家组通常建议进行切除淋巴结活检。尽管细针穿刺 (FNA) 活检广泛用于恶性肿瘤的诊断，但其在淋巴瘤诊断中的作用尚有争议，FNA 活检阴性无法排除淋巴瘤诊断。<sup>71-73</sup> 仅基于 FNA 活检的诊断评估并不充分，除非在特殊情况下，与免疫组化 (IHC) 相结合时，专业的血液病理科医生或细胞病理科医生确诊为 HL。

推荐使用免疫组化 (IHC) 检查。大多数 CHL 病例其 Reed-Sternberg 细胞表达 CD15 和 CD30，而 CD3 和 CD45 常为阴性。可检出 CD20 的患者少于 40%。建议对 CHL 患者行 CD3、CD15、CD20、CD30、CD45、CD79a 和 PAX5 的免疫染色检测。NLPHL 细胞 CD45 和 CD20 通常呈阳性，不表达 CD3 或 CD15，很少表达 CD30。此外，NLPHL 细胞也表达上皮膜抗原，而 CHL 细胞通常不表达该抗原。指南建议对 NLPHL 患者行 CD3、CD15、CD20、CD30、CD45、CD79a、BCL6 和 PAX5 染色检测。可能需要对更多的标记物进行检测，对诊断不明的病例尤其是如此。

### 检查

检查应当包括全面的病史及体检 (包括是否存在 B 症状：是否伴有不明原因发热超过 38° C、夜间盗汗或确诊后 6 个月内体重下降超过 10%、酒精不耐受、瘙痒、疲劳、体力下降以及对各淋巴区、脾脏和肝脏的检查)；标准实验室检查 (全血细胞计数、分类计数、血小板计数、ESR、血清乳酸脱氢酶水平、白蛋白及肝肾功能检查)；PET/CT 检查 (颅底至大腿中段) 以及诊断性增强 CT。对于有较大纵隔肿物的患者，鼓励拍摄

X 光胸片。尽管诊断性 CT 检查常常包括颈部、胸腔、腹腔或盆腔，但是它应至少还包括 PET 检查确定为异常的其他受累区域。本 NCCN 指南推荐使用 PET 检查来确定病变程度。然而，应当指出的是，感染或炎症区 PET 扫描可能表现为阳性，甚至无 HL 时亦可如此。对于在已确定病灶之外发现 PET 阳性部位，或者如果 PET 阳性病灶部位与 HL 常见临床表现不一致的患者，建议再追加临床或病理评估。对于在正接受治疗前 PET/CT 分期的新诊断 HL 患者，如果 PET 检查呈阴性或显示出骨髓摄取的均匀分布，则不需要常规骨髓活检。<sup>74</sup> 如果 PET 检查显示多灶性（三个或以上）骨骼病变，则可认定骨髓受累。<sup>74,75</sup> 然而，如果显示存在血细胞减少症，则可进行骨髓活检。在特定病例中，还可考虑使用 MRI 和增强 PET/MRI(颅底至大腿中段)进行解剖成像。

建议评估大多数基于阿霉素化疗患者的射血分数。有患艾滋病危险因素或伴不寻常疾病表现的患者应鼓励行 HIV 和乙肝或丙肝检查。建议对基于博来霉素化疗的患者行肺功能检查，包括肺一氧化碳弥散量 (DLCO) 检查。如考虑行脾脏放疗，建议注射 H 流感疫苗、肺炎球菌疫苗及脑膜炎球菌疫苗。在特定患者中，若颈部 PET/CT 呈阳性或患者计划接受颈部放疗 (RT)，则诊断性颈部增强 CT 检查是有用的。

育龄女性治疗前应行妊娠试验。烷化剂化疗比非烷化剂化疗发生卵巢功能早衰的风险更高。<sup>76</sup> 指南建议在烷化剂化疗或盆腔放疗之前实行生育保护措施（男性患者低温保存精液，女性患者低温保存卵巢组织或卵母细胞）。<sup>77,78</sup> 绝经前女性如考虑盆腔化疗，应行卵巢固定术以保护其卵巢功能。<sup>79</sup>

### 经典霍奇金淋巴瘤

初步诊断和检查后将患者分为以下几组：

- I-II 期

- III-IV 期

根据有无 NCCN 不良因素将 I-II 期患者进一步分为以下亚组：

- IA-IIA 期（良性）
- I-II 期（不良，无肿块型病变）
- I-II 期（不良，有肿块型病变）

### I-II 期良性病变

几十年来单纯放疗是早期 HL 患者的一项标准治疗选择。<sup>80</sup> 然而，大剂量、大放野放疗存在潜在长期毒性，使患心脏疾病、肺功能障碍及继发性癌症的风险增加。<sup>81</sup> 随着晚期病变常规使用的化疗方案（ABVD 和 StanfordV）已被纳入到早期病变患者治疗当中，联合治疗（化疗和放疗）已取代单纯放疗用于伴早期、良性病变患者的治疗。

ABVD 方案作为对 MOPP（氮芥、长春新碱、强的松和甲基苄肼）的替代治疗，其发生不育症和白血病的几率较低。<sup>68</sup> Stanford V 方案是一种短期但剂量密集的方案，该方案的阿霉素和博来霉素累积剂量明显低于 ABVD、MOPP/ABVD 交替方案、BEACOPP 方案或其他混合方案，因此降低了与化疗相关的不育症、继发性肿瘤、心肺毒性反应等疾病的发病风险。<sup>82,83</sup> 放疗为 Stanford V 方案的一个组成部分。<sup>84</sup>

Bonadonna 及其同事初步证实了伴早期病变患者采用 ABVD（4 周期）继以 36 Gy 的受累野放疗 (IFRT) 作为标准治疗的安全性和有效性。<sup>68</sup> GHSG 的 HD10 试验研究如何减少无危险因素 I-II 期病变患者 ABVD 化疗周期数和如何降低 IFRT 剂量。<sup>70</sup> 用以确定临床疾病分期的不良危险因素和淋巴结部位的定义已列于 HODG-A 中。需要注意的是，GHSG 和 EORTC 不能根据安阿伯标准严格确定淋巴结区域。若患者存在 3 处及 3 处以上病灶、或任何 E 病变、大型纵隔淋巴结肿大、ESR > 50、或伴 B

症状时 ESR > 30, 则不能参与该试验。该试验将 1370 名患者随机归入以下四个治疗组: 4 周期 ABVD 后继以 30 Gy 或 20 Gy 的 IFRT, 或者 2 周期 ABVD 后继以 30 Gy 或 20 Gy 的 IFRT。<sup>70</sup> 试验最终分析显示 (中位随访 79-91 个月), 4 周期与 2 周期 ABVD 方案的 5 年总生存率 (OS) (97.1% 对 96.6%)、治疗无失败率 (FFTF) (93.0% 对 91.1%) 和无进展生存率 (PFS) (93.5% 对 91.2%) 并无显著差异。关于 IFRT 剂量, 采用 30 Gy 与 20 Gy 的 IFRT 时两者 OS (97.7% 对 97.5%)、FFTF (93.4% 对 92.9%) 和 PFS (93.7% 对 93.2%) 亦无显著差异。<sup>70</sup> 更重要的是, 四个治疗组的 OS、PFS 及 FFTF 之间亦无显著差异。HD10 研究结果表明, 对于不伴危险因素早期良性病变患者, 2 周期 ABVD 化疗加 20 Gy 的 IFRT 方案是一项有效的主要治疗方法, 并能最大限度减少迟发性反应风险。

Stanford 和 Kaiser 医院进行的 G4 研究, 评估了非肿块型 IA 或 IIA 期病变患者采用短期 Stanford V 化疗 (8 周或 2 周期) 继以 IFRT (30 Gy) 的疗效。<sup>69</sup> 根据 GHSG 标准 (2 处以上淋巴结受累、ESR ≥ 50 或结外受累), 87 名参与研究的患者中有 42 名 (48%) 出现不良危险因素; 根据 EORTC 标准 (3 处以上淋巴结受累, ESR ≥ 50、混合细胞型且年龄达 50 岁及以上), 有 33 名 (38%) 具有不良特征。中位随访 10.6 年后, 预期 10 年无进展率 (FFP)、疾病特异性生存率和 OS 率分别为 94%、99% 和 94%。根据 GHSG 标准, 伴良性病变患者的 FFP 率为 100%, 伴不良非肿块型病变患者的 FFP 率为 88%。根据 EORTC 标准, 伴良性病变和不良病变患者的 FFP 率分别为 98% 和 88%。无患者发生迟发性心脏、肺脏毒性损害。无患者发生继发性急性髓细胞白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合征 (MDS)。

两项来自欧洲的的研究评估了中期 PET 检查对确定伴 I-II 期良性病变患者是否需行 IFRT 的价值 (UK RAPID 试验和 EORTC H10 试验)。

<sup>24,85,86</sup>EORTC H10 试验 (n = 1137; 444 名伴 I-II 期良性病变患者; 693 名伴 I-II 期不良病变患者) 的中期分析显示, 即使是在伴早期良性病变且 2 周期 ABVD 化疗后 PET 检查呈阴性的患者中, 与单纯 ABVD 化疗相比, 联合治疗方案 (ABVD + INRT) 的早期进展也更少。<sup>86</sup>

单纯 ABVD 化疗方案也被研究用于治疗伴早期非肿块型病变患者 (I-II 期)。RAPID 试验表明, 3 周期 ABVD 化疗后 PET 检查呈阴性的伴 IA-IIA 期病变患者, 无论是否进行 IFRT, 结局都非常好。<sup>24</sup> 在该研究中 (n = 602; 426 名患者在 3 周期 ABVD 化疗后 PET 检查呈阴性), 伴 IA-IIA 期良性病变 (无 B 症状或纵隔肿块型病变) 且 3 周期 ABVD 化疗后中期 PET 检查 Deauville 评分为 1 到 2 分的患者被随机归入 IFRT 组 (n = 209) 或观察组 (n = 211)。中位随访 60 个月后, 接受 IFRT 治疗者的估算 3 年 PFS 率为 94.6%, 未接受进一步治疗者为 90.8%。对应的 3 年 OS 率分别为 97.1% 和 99.0%,<sup>24</sup> 这表明虽然联合治疗方案颇有疗效, 但相对于单纯化疗方案不一定有优势。

伴 I-II 期良性病变患者首选联合治疗方案 (ABVD 或 Stanford V 加 IFRT)。<sup>87</sup> 为避免放疗的长期风险, 单纯 ABVD 化疗是一项合理的治疗选择, 尤其对于 2 周期后可获完全缓解的年轻患者 (由 CT 扫描证实) 或 2 到 4 周期 ABVD 后 PET 检查 Deauville 评分为 1 到 3 分的患者而言。

### NCCN 建议

联合治疗方案 (ABVD + ISRT [1 类推荐]<sup>70</sup> 或 Stanford V 化疗)<sup>69</sup> 或化疗方案 (单纯 ABVD 化疗)<sup>24</sup> 均可纳入伴 IA - IIA 期良性病变患者的治疗选择 (不存在所有 NCCN 不良危险因素: 肿块型纵隔或大于 10 cm 的病变、B 症状、ESR ≥ 50 以及 3 个以上淋巴结病变部位)。

对于根据 GHSG 标准属良性 IA - IIA 期病变 (无肿块型病变或结外病灶, 淋巴结病变部位少于 3 处, ESR < 50 且无 B 症状) 的患者, 建议采用 2

周期 ABVD 化疗继以使用 PET 进行中期再分期。对于 Deauville 评分为 1 到 4 分的患者，建议进行 ISRT (20 Gy) 既定疗程。<sup>70</sup> 对于所有在化疗完成后 Deauville 5 分的患者，建议进行活检。对于活检呈阴性的患者，建议在 ISRT 后继续观察，而活检呈阳性的患者应按针对难治性病变所述方法进行治疗。

对于伴非肿块型、IA - IIA 期良性病变的所有患者，还有三种治疗方案也同样适用。选项一适用于当可优先使用单纯化疗方案治疗患者时，该方案需要初始施以 3 周期 ABVD 化疗继以使用 PET 进行中期再分期。中期再分期后，若与 RAPID 试验的结果相一致，则 Deauville 评分为 1 或 2 分的患者建议无需进一步治疗。<sup>24</sup> 然而，这些患者可以选择接受附加周期的 ABVD 化疗（共 4 周期）。对于 Deauville 评分为 3 到 4 分的患者，建议进行附加周期的 ABVD 化疗（共 4 周期）加 ISRT (30 Gy)。对于 Deauville 评分为 5 分的患者，建议进行活检，活检呈阴性的患者应进行附加周期的 ABVD 化疗（共 4 周期）加 ISRT (30 Gy)。如果患者活检为阳性，则应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

如果可优先使用联合治疗方案治疗无肿块型病变和伴 IA - IIA 期良性病变的患者，则可对患者施以 2 周期 ABVD 化疗继以使用 PET 进行再分期。对于 Deauville 评分为 1 到 2 分的患者，建议进行附加周期的 ABVD 化疗（共 3 周期）加 ISRT (30 Gy)。对于 Deauville 评分为 3 到 4 分的患者，可以进行附加 2 周期的 ABVD（共 4 周期）加 ISRT (30 Gy) 或 2 周期递增剂量 BEACOPP 和 ISRT (30 Gy)。对于 Deauville 评分为 5 分的患者，需要进行活检，若活检呈阴性，则患者可按照针对 Deauville 评分为 3 到 4 分患者所述方法进行治疗。若活检呈阳性，则应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

对于非肿块型病变和伴 IA - IIA 期良性病变的患者，选项三是施以 8 周的 Stanford V 方案 8 周并继以 PET 中期再分期。对于 Deauville 评分为 1

到 4 分的患者，可进行 30 Gy 的 ISRT，最好在化疗完成后 3 周内开始。<sup>69</sup> 对于 Deauville 评分为 5 分的患者，需要进行活检，若活检呈阴性，则施以 30 Gy 的 ISRT。若活检呈阳性，则应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。当希望限制患者博来霉素暴露时，联合治疗方案加 Stanford V 可作为替代治疗选择。<sup>69</sup>

### I-II 期不良病变

GHSG 的 HD8 试验研究了接受联合治疗背景下伴早期不良病变及一种以上危险因素（大型纵隔肿物、结外病变、脾脏受累、ESR 升高伴或不伴 B 症状及两个以上淋巴结区受累）HL 患者采用 IFRT 对比扩大野放疗 (EFRT) 疗效的试验。<sup>85</sup> 当放疗野更大时，采用 FFTF 还是 OS 无显著差异。IFRT 的急性毒性反应和继发性恶性肿瘤也较少。既定的联合治疗方案加 IFRT 可作为这些患者的标准治疗方案。<sup>85,88</sup>

为研究在联合治疗方案中发挥最大功效所需的化疗周期数，EORTC-H9U 试验将 808 例伴 I - II 期不良病变患者随机分为 3 个治疗组，并对 6 周期的 ABVD、4 周期的 ABVD 及 4 周期的 BEACOPP 进行对比，继以在所有治疗组中进行 IFRT (30 Gy)。<sup>89</sup> 在 4 年的随访中，当 ABVD 周期数从 6 个减少到 4 个时，试验显示了相似的无事件生存率 (EFS) (94% 对 89%) 和 OS 率 (96% 对 95%)，但在 BEACOPP 组中观察到毒性增加。<sup>89</sup>

GHSG 的 HD11 试验研究表明，4 周期 ABVD 继以 30 Gy 的 IFRT 是早期不良病变患者的有效治疗选择。<sup>90</sup> 该研究中，1395 名伴 I-II 期不良病变 (IA、IB 或 IIA 期，并具有至少以下一项危险因素：肿块型纵隔肿物，结外受累，ESR  $\geq$  50 或 ESR  $\geq$  30 伴 B 症状，或 3 个或更多淋巴结受累，以及伴非肿块型纵隔肿物或结外受累的 IIB 期病变) 患者随机归入 ABVD 组 (4 周期化疗后继以 30 Gy 或 20 Gy 的 IFRT) 或标准剂量 BEACOPP 组 (4 周期化疗后继以 30 Gy 或 20 Gy 的 IFRT)。化疗后采

用 20 Gy 的 IFRT 时，BEACOPP 的疗效优于 ABVD（BEACOPP 的 5 年 FFTF 率和 PFS 率分别为 86.8% 和 87%，ABVD 相应比值为 81% 和 82%）。然而，化疗后采用 30 Gy 的 IFRT 时，两种方案之间无显著差异（BEACOPP 的 5 年 FFTF 率和 PFS 率分别为 87% 和 88%，ABVD 相应比值为 85% 和 87%）。BEACOPP 也比 ABVD 存在更多的治疗毒性。

EORTC H10 试验（n = 1137；444 名伴 I-II 期良性病变患者；693 名伴 I-II 期不良病变患者）旨在证明 2 周期化疗后较早的进行中期 PET 的预后意义。<sup>86</sup> 本研究中的 H10U 试验将患者随机分为 2 个治疗组。在标准组中，患者接受了 2 个周期的 ABVD 化疗，进行中期 PET，并施以了 2 个附加周期的 ABVD 加 INRT (30-36 Gy)。在实验组中，患者接受了 2 个周期的 ABVD 化疗，进行中期 PET 检查，若结果为 PET 阴性，则施以 4 个周期的 ABVD 化疗。若患者在初始 2 个周期的 ABVD 后结果为 PET 阳性，则施以强化化疗加 2 个周期递增剂量 BEACOPP 再加 INRT (30-36 Gy)。尽管中期分析表明单纯化疗是一种可行的治疗方案，但 PET 检查显示，与单纯使用 ABVD 化疗相比，联合治疗方案 (ABVD + INRT) 的早期进展更少。<sup>86</sup>

由 Stanford 研究组实施的前瞻性研究的结果，证实了 Stanford V 方案继以初始肿块部位放疗对伴有局部广泛性病变或晚期病变患者的疗效。<sup>91</sup> 在该研究中，142 名伴有局部广泛性纵隔 I 或 II 期病变、或 III 或 IV 期病变的患者，在接受 Stanford V 化疗（12 周）后对其初始肿块部位（≥5 cm）或肉眼可见的脾脏病变区进行放疗（36 Gy）。中位随访 5.4 年，5 年 FFP 和 OS 率分别为 89% 和 96%。无患者在治疗期间出现疾病进展，亦未发生治疗相关的死亡或继发性白血病。16 名复发患者中，在 5 年时无二次复发率为 69%。

一项来自意大利的随机研究报告称，采用 MOPPEBVCAD（氮芥、长春新碱、甲基苄肼、强的松、表阿霉素、博来霉素、长春碱、洛莫司汀、阿霉素和长春地辛）和 ABVD，比 Sanford V 方案更能改善中期和晚期 HL 患者的缓解率、FFS 和 PFS。<sup>92</sup> 然而，由于各组疗效评估的时间不同（Stanford V 为 8 和 12 周，ABVD 为 16 周，MOPPEBVCAD 为 24 周），导致判读这些研究结果比较困难。此外，Stanford V 组的放疗方案改动也很多，包括对放疗部位数目的限制（不超过 2 个）以及对肿块型病变的定义有所不同。

然而，其他研究者已确定，当根据 Stanford V 方案指南进行放疗时，Stanford V 方案对局部广泛性病变和晚期 HL 病变表现出很好疗效，并呈低毒性。<sup>93-95</sup> 在斯隆凯德琳癌症纪念研究中心 (MSKCC) 研究中，126 名伴局部广泛性病变或晚期病变的患者接受 12 周的 Stanford V 化疗方案后，在肿块部位（5 厘米或更大）和/或肉眼可见的脾脏病变区给予 36 Gy 的 IFRT。<sup>94</sup> 患者的 5 年和 7 年 OS 率分别为 90% 和 88%。Stanford V 方案失败的患者中，有 58% 通过采用高剂量治疗及自体干细胞移植 (HDT/ASCR)，得到成功的二线治疗。意大利另一研究组的 Aversa 及其同事，在肿块型病变和晚期病变患者组有类似发现。<sup>93</sup> 英国国立癌症研究所淋巴瘤组实施的一项随机临床试验（研究 ISRCTN 64141244）结果同样表明，在总缓解率 (ORR)、5 年 PFS 率和 OS 率方面，Stanford V 和 ABVD 对 I - IIA 期伴肿块型病变、其他不良特征或 IIB 期、III 期或 IV 期病变患者的疗效相当。两组中均对原肿块部位 (>5 cm) 和脾脏沉淀物部位进行放疗。<sup>95</sup> 中位随访 4.3 年，ABVD 组的 ORR、5 年 PFS 和 5 年 OS 率分别为 91%、76% 和 90%。Stanford V 组的相应值分别为 92%、74% 和 92%。

III 期组间临床试验 (E2496) 同样表明，对伴有局部广泛性病变 (I-IIA/B 期和肿块型纵膈病变) 及 III-IV 期病变患者采用 ABVD 或 Stanford V 方

案，在缓解率、FFS、OS 率及毒性方面均无显著差异。<sup>96,97</sup> 该试验中，854 名患者随机分为 ABVD 组（ $n = 428$ ，6-8 周期，仅对伴纵膈肿块型病变患者加用 36 Gy 放疗）或 Stanford V 组（ $n = 426$ ，12 周化疗后，对大于等于 5cm 的部位或肉眼可见脾脏病变区加用 36 Gy 放疗）。主要终点为 FFS，指从随机分组开始至发生进展、复发或死亡的时间（以先发生者为准）。中位随访 6.4 年，两组间在 ORR（ABVD 临床完全缓解率为 72.7%，Stanford V 为 68.7%）、OS 率（ABVD 和 Stanford V 5 年均均为 88%， $P = 0.86$ ）、FFS 率（5 年时 ABVD 组为 74%，Stanford V 为 71%； $P = 0.32$ ）均无显著差异。两组的毒性反应亦相似。既定亚组分析表明，伴局部广泛性病变患者的结局显著优于伴 III-IV 期病变患者。<sup>97</sup> 伴局部广泛性病变患者的 3 年和 5 年 FFS 率均为 82%。伴 III-IV 期病变患者相应的生存率分别为 71% 和 67%（ $P = 0.001$ ）。5 年 OS 率分别为 94% 和 85%（ $P < 0.001$ ）。对伴局部广泛性病变患者进行的既定亚组分析对比了 ABVD（ $n = 135$ ）和 Stanford V（ $n = 129$ ）两种化疗，结果表明两者的完全缓解率（ABVD 为 75%，Stanford V 为 81%； $P = 0.30$ ）和 ORR 率（ABVD 为 83%，Stanford V 为 88%； $P = 0.40$ ）无显著差异。<sup>96</sup>

GHSG 的 HD14 试验表明，对于伴早期不良病变患者（IA、IB 或 IIA 期 HL 伴有至少一种以下危险因素：肿块型纵膈肿物，结外受累， $ESR \geq 50$  [不伴 B 症状]， $ESR \geq 30$  [伴 B 症状]，或 3 个或更多淋巴结受累）和 IIB 期病变并伴后两项危险因素中任何一项的患者，BEACOPP 后加用 ABVD 和 IFRT 可显著改善肿瘤控制情况和 PFS 率。<sup>98</sup> 试验中，1528 名患者随机接受 4 周期 ABVD（ $n = 765$ ）或 2 周期递增剂量 BEACOPP 加 2 周期 ABVD（ $n = 763$ ）。两组在化疗后均给予 30 Gy 的 IFRT。中位随访 43 个月，联合治疗组 5 年 FFS 率为 94.8%，而 ABVD 组为 87.7%（ $P < 0.001$ ）。5 年 PFS 率分别为 95.4% 和 89.1%（ $P < 0.001$ ）。两组间 5 年 OS 率并无显著差异（分别为 97.2% 和 96.8%； $P = 0.731$ ）。

BEACOPP 继以 ABVD 组的疾病进展率和复发率同样较低（2.5% 对 8.4%； $P < 0.001$ ）。

晚期霍奇金淋巴瘤反应适应治疗 (RATHL) 试验也研究了中期 PET 检查的应用，用以指导晚期病变患者的治疗，其中包括 500 名 (41.6%) 伴各种危险因素（B 症状、肿块型病变或至少 3 个受累部位）的 II 期病变患者。<sup>20,99</sup> 在该项随机试验中，1119 名伴 II 到 IV 期病变患者接受了 2 个周期的 ABVD，并施以中期 PET 检查。Deauville 评分为 1 到 3 分的患者，按照 1:1 比率分组以继续进行 4 个周期的 ABVD 或 AVD。中位随访 41 个月，ABVD 和 AVD 组之间的 3 年 PFS 和 OS 率并无显著差异（分别为 85.7% 对 84.4% 和 97.2% 对 97.6%）。然而，检测出 PET 阴性结果后（如 Deauville 评分为 1 到 3 分），与持续进行 ABVD 相比，ABVD 方案中不使用博来霉素降低了肺毒性作用的发生率。<sup>99</sup>

这些结果表明 ABVD 加 30 Gy 的 IFRT 仍然是伴早期不良病变患者的标准治疗。Stanford V 方案（按规定联用放疗）或 BEACOPP 加 ABVD 方案对某些患者可作为替代治疗。

### NCCN 建议

#### I-II 期（不良非肿块型病变）

ABVD 继以 ISRT<sup>90</sup> 或 AVD<sup>99</sup>，ABVD 继以递增剂量 BEACOPP 或 ISRT<sup>96</sup>，Stanford V 加 ISRT，<sup>91,97</sup> 或递增剂量 BEACOPP（2 周期）继以 ABVD（2 周期），以及针对 60 岁以下<sup>98</sup> 特定患者采用 ISRT，均被纳入伴 I-II 不良非肿块型病变患者的治疗选择。

接受 2 个周期的 ABVD 初始用药后进行 PET 中期再分期。Deauville 评分为 1 到 2 分的患者可以进行附加 2 周期的 ABVD（共 4 周期）加 ISRT，或 4 周期 AVD（共 6 周期）加或不加 ISRT。Deauville 评分为 3 到 4 分的患者可以进行附加 2 周期的单纯 ABVD（共 4 周期）或 2 周期

的递增剂量 BEACOPP。此时患者可以考虑进行 PET 再分期，继以 ISRT。对于 2 个周期 ABVD 初始用药后 Deauville 评分为 5 分的患者，建议进行活检。若活检呈阴性，则患者应进行 4 周期的 AVD（共 6 周期）加 ISRT。所有活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述的方法进行治疗。

存在 B 症状时，I-II 期不良非肿块型病变患者应采用 Stanford V 12 周（3 个周期）继以 ISRT (30-36 Gy)。<sup>97</sup> 患者在化疗完成后使用 PET 进行再分期。对于 Deauville 评分为 1 到 4 分的所有患者，推荐对大于 5 cm 的初始病变部位进行 ISRT。ISRT 应在化疗结束后 2 到 3 周内开始。对于所有在化疗完成后 Deauville 评分为 5 分的患者，建议进行活检。若活检呈阴性，应施以 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。伴有其他不良因素（ESR 升高或 3 处以上病变）的患者应接受 8 周 Stanford V 化疗继以再分期，并按照针对 IA-IIA 良性病变所述的方法进行 ISRT (30 Gy)。<sup>69</sup>

接受递增剂量 BEACOPP（2 个周期）和 ABVD（2 个周期）的患者在化疗完成后进行再分期。对于 Deauville 评分为 1 到 4 分的患者，建议进行 ISRT，对于 Deauville 评分为 5 分的患者，建议进行活检。若活检呈阴性，应施以 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

*I-II 期（不良肿块型纵隔病变或肿大淋巴结大于 10 cm 伴或不伴 B 症状）* ABVD 继以 ISRT（1 类推荐）<sup>90</sup>，ABVD 继以递增剂量 BEACOPP 加 ISRT<sup>86</sup>，Stanford V 加 ISRT，<sup>91,97</sup> 或递增剂量 BEACOPP（2 周期）继以 ABVD（2 周期），以及针对 60 岁<sup>98</sup> 以下特定患者采用 ISRT，均被纳入伴 I-II 不良非肿块型病变患者的治疗选择。在评估递增剂量 BEACOPP 继以 ABVD 和 ISRT 的 HD14 试验中，排除了伴肿块型及 B

症状或结外病变的患者。<sup>98</sup> 这些患者按照针对 III-IV 期病变所述方法进行治疗。

接受 2 个周期的 ABVD 初始用药后进行 PET 中期再分期。Deauville 评分为 1 到 3 分的患者可联合采用 2 个附加周期的 ABVD（共 4 周期）加 ISRT，或采用 4 个周期的 AVD（共 6 周期）加或不加 ISRT。Deauville 评分为 4 分的患者可以采用 2 个附加周期的 ABVD（共 4 周期）加 ISRT，或 2 个周期递增剂量 BEACOPP 加 ISRT (30 Gy)。对于 2 个周期 ABVD 初始用药后 Deauville 评分为 5 分的所有患者，建议进行活检。若活检呈阴性，则患者应接受 2 个附加周期的 ABVD（共 4 周期）加 ISRT，或 2 个周期递增剂量 BEACOPP 加 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

对于伴 I-II 期肿块型纵隔病变或肿块型病变大于 10 cm 且/或伴 B 症状的患者，应施以 Stanford V 12 周（3 个周期）继以 ISRT (30-36 Gy)。<sup>91,97</sup> 患者在化疗完成后使用 PET 进行再分期。对于 Deauville 评分为 1 到 4 分的所有患者，推荐对大于 5 cm 的初始病变部位进行 ISRT。ISRT 应在化疗结束后 2 到 3 周内开始。对于所有在化疗完成后 Deauville 评分为 5 分的患者，建议进行活检。若活检呈阴性，应施以 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

接受递增剂量 BEACOPP（2 个周期）和 ABVD（2 个周期）的患者在化疗完成后进行再分期。对于 Deauville 评分为 1 到 4 分的患者，建议进行 ISRT，对于 Deauville 评分为 5 分的患者，建议进行活检。若活检呈阴性，应施以 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

### III-IV 期

尽管化疗方案始终为晚期病变患者所用，但联合治疗方案是某些治疗方案的治疗方法，尤其是对于伴肿块型病变患者而言，并且可用于其他治疗方案中化疗缓解不佳者。<sup>29,91,97</sup>

自 CALGB 发布一项具有里程碑意义的随机试验以来，ABVD 即是伴 III-IV 期病变患者的标准治疗方案，该实验表明对于新诊断的晚期 HL（III-IV 期）患者，单纯采用 ABVD 或交替采用 ABVD 与 MOPP 的疗效要优于单纯采用 MOPP。<sup>100</sup> 同 MOPP 方案或 ABVD 与 MOPP 交替方案相比，ABVD 方案引起的骨髓毒性也较低。Stanford V 和 BEACOPP 是为改善晚期病变患者结局研发出的另外两种治疗方案。

由 Stanford 研究组和其他研究人员实施的前瞻性研究的结果，证实了 Stanford V 和 IFRT 方案对晚期病变患者的疗效。<sup>91,93-95</sup> 最近完成的 III 期组间临床试验 (E2496) 同样表明，III-IV 期患者采用 ABVD 或 Stanford V 方案（根据 Stanford V 方案指南，有指征时进行放疗）的 ORR、FFS、OS 率及毒性方面均无显著差异。<sup>97</sup> 然而，对于伴高风险病变 (IPS ≥ 3) 的患者，采用 ABVD 方案的 5 年 FFS 率显著高于 Stanford V 方案（67% 对 57%， $P = 0.02$ ），但两者的 5 年 OS 率无显著差异（84% 对 77%， $P = 0.15$ ）。

由 GHSG 实施的两项 III 期随机试验证实了 BEACOPP 对伴晚期病变患者的疗效。<sup>101,102</sup> HD9 试验中，1196 名伴 IIB 和 IIIA 期病变且存在危险因素或伴 IIIB 和 IV 期病变的患者，随机接受 8 周期 COPP-ABVD，8 周期标准-剂量 BEACOPP，或 8 周期递增剂量 BEACOPP。<sup>101</sup> 各方案结束后对大于 5 cm 原病变部位进行放疗。各治疗组中大多数患者伴 III-IV 期病变。5 年时分析表明，递增剂量 BEACOPP 在肿瘤控制和 OS 率方面优于 COPP-ABVD，并且其早期进展率显著低于 COPP-ABVD 或标准剂量 BEACOPP。10 年分析确认，递增剂量 BEACOPP 在 FFTF（分别为

82%、70% 和 64%）和 OS 率（分别为 86%、80% 和 75%）方面，明显优于标准剂量 BEACOPP 或 COPP-ABVD。递增剂量 BEACOPP 在 FFTF ( $P < 0.0001$ ) 和 OS 率 ( $P = 0.0053$ ) 方面显著优于标准剂量 BEACOPP。<sup>102</sup>

HD12 研究 (n = 1670) 对 8 周期的递增剂量 BEACOPP 与 4 周期递增剂量继以 4 周期标准剂量 BEACOPP（加或不加放疗）进行了比较，与 HD9 试验所报相同，最终结果同样证实了递增剂量 BEACOPP 对伴危险因素晚期 HL 患者的疗效。<sup>103</sup> 在该研究中，8 周期递增剂量 BEACOPP 方案在 5 年中的 FFTF（分别为 86.4% 和 84.8%）和 PFS（分别为 87.5% 和 85%）优于 4 周期递增剂量 BEACOPP 继以 4 周期标准剂量 BEACOPP 方案（虽然差距不显著）。然而 5 年 OS 率之间无差异（分别为 92% 和 90.3%）。<sup>103</sup>

由 Engert 等报告的 HD15 试验最终分析表明，对于伴晚期病变患者（IIB 期伴大型纵隔肿块或 III-IV 期），采用 6 周期递增剂量 BEACOPP 继以 PET- 引导的放疗在 OS 率和肿瘤控制方面显著优于 8 周期递增剂量 BEACOPP。<sup>29</sup> 该试验中，2182 名患者被随机归入以下 3 个治疗组：8 周期递增剂量 BEACOPP (n = 728)，6 周期递增剂量 BEACOPP (n = 726)，或 8 周期时间强化标准剂量 BEACOPP (n = 728)。仅对化疗后伴有 PET 阳性残留病灶（2.5 cm 或更大）的患者进行放疗 (30 Gy)。三组的 5 年 FFTF 率分别为 84.4%、89.3% 和 85.4%。相应 OS 率分别为 91.9%、95.3% 和 94.5%，6 周期递增剂量 BEACOPP 后的 OS 率显著优于 8 周期递增剂量 BEACOPP ( $P = 0.019$ )。递增剂量 BEACOPP 常伴有更低的治疗相关死亡率 (TRM)（4.6%，8 周期递增剂量 BEACOPP 为 7.5%，8 周期时间强化标准剂量 BEACOPP 为 5.2%）和更低的继发性癌症发生率（2.4%，8 周期递增剂量 BEACOPP 为 4.7%，8 周期时间强

化标准剂量 BEACOPP 为 3.1%)。这些结果证实了 6 周期递增剂量 BEACOPP 继以 PET 引导的放疗可用于晚期病变患者治疗。

对比递增剂量 BEACOPP 与标准剂量 BEACOPP 或 ABVD 的研究结果未能显示递增剂量 BEACOPP 在 OS 率方面的优势（尽管其对伴晚期病变患者有更好的肿瘤控制效果）。<sup>104-107</sup> 然而，由于患者数目较少，一些研究还不足以证明在 OS 方面的差异。EORTC 20012 试验对伴 III-IV 期病变且 IPS  $\geq 3$ （在 BEACOPP 组中有 274 名患者，在 ABVD 组中有 275 名患者）的高危患者进行了 BEACOPP（4 周期递增剂量和 4 周期标准剂量）和 ABVD（8 周期）评估。<sup>104</sup> 结果表明，BEACOPP 在 OS 率（4 年时分别为 86.7% 和 90.3%， $P = 0.208$ ）或 EFS 率（4 年时分别为 63.7% 和 69.3%， $P = 0.312$ ）方面并无改善，尽管 BEACOPP 的 PFS 率（83.4% 对 ABVD 的 72.8%； $P = 0.005$ ）显著优于 ABVD 方案。采用 BEACOPP 时，早期停药现象也更为常见。中位随访时间为 3.6 年。<sup>104</sup> HD2000 试验的长期随访还表明，采用 BEACOPP 10 年时出现继发性恶性肿瘤的风险显著高于采用 ABVD（6.6 对 0.9； $P = 0.027$ ）。<sup>108</sup>

几项试验已明确在化疗结束时行巩固性放疗对 III - IV 期患者的作用。

西南肿瘤研究组的多中心研究表明，MOP-BAP（氮芥、长春新碱、甲基苄胍加博来霉素、阿霉素和强的松）后行低剂量 IFRT 患者的 OS 率并没有提高，但在几个亚组中，缓解持续时间得以延长，尤其是在伴肿块型结节硬化型 CHL 患者中。<sup>109</sup> 一项随机试验中（EORTC 20884 试验）评估了晚期病变患者接受 MOPP-ABV 化疗后行巩固性放疗的作用，739 名伴 III - IV 期病变初治患者接受 6 - 8 周 MOPP-ABV。化疗后在 CT 成像中达到完全缓解的患者随机选择不进行下一步治疗或进行 IFRT，化疗后达到部分缓解的患者行受累淋巴结区和结外受累区 IFRT。<sup>110</sup> 部分缓解组的 8 年 OS 率和 EFS 率分别为 76% 和 84%。与完全缓解（伴或不伴

IFRT）患者的结果相比，这些结果无显著差异，这表明巩固性 IFRT 对化疗后达到部分缓解的患者是有益的。

英国淋巴瘤组的一项随机对照试验（LY09 试验），对比了 ABVD 同其他两项多药联合方案的疗效差别后，建议对化疗后不完全缓解患者或存在肿块病变患者行 IFRT。<sup>111</sup> 同未接受放疗者相比，接受放疗者 PFS 率更高（未接受放疗和接受放疗的 5 年 PFS 分别为 71% 和 86%），在 OS 率方面也有类似优势。HD12 试验的最终结果还表明，对于接受递增剂量 BEACOPP（FFTF 分别为 90.4% 和 87%）后伴残余病变的患者来说，采用放疗巩固治疗是有益的，然而这种效果在化疗后处于完全缓解的初始肿块病变患者身上没有出现。<sup>103</sup> 与此相反，Laskar 及其同事报告了对初始化疗后处于完全缓解的患者进行巩固性放疗的生存优势，尤其是年龄小于 15 岁的患者和伴 B 症状及肿块型和晚期病变的患者。<sup>112</sup> 然而，此次研究中含有不同于西方研究中 HL 组织学亚型分布的患者，他们大部分伴早期 HL 病变。需要注意的是，这些研究在疗效评估时都没有联合 PET 检查。

HD15 试验中，BEACOPP 化疗后给予放疗（30 Gy）仅限用于伴有 PET 阳性残留病变（2.5 cm 或更大）的部分缓解患者。PET 阴性患者不接受附加放疗。<sup>29</sup> 739 名伴残余病变（2.5 cm 或更大）的合格患者在接受 6 - 8 周期 BEACOPP 后，有 548 名（74%）呈 PET 阴性；191 名（26%）呈 PET 阳性，并接受了巩固性放疗。最终分析显示，化疗后伴 PET 阴性持续性残留病变的部分缓解患者的预后与通过常规 CT 测量的完全缓解患者相似（4 年 PFS 为 92.1%），这表明伴 PET 阴性的部分缓解患者可不作巩固性放疗。<sup>29</sup> 然而，使用巩固性放疗对 PET 阳性部分缓解患者有效，因为该组 4 年 PFS 为 86.2%。在 HD15 试验的复发分析中，经过 BEACOPP 化疗和放疗后的 225 名 PET 阳性患者中，有 197 名（89%）患者在随访（中位 42 个月）期间无复发。<sup>113</sup>

最近两项欧洲试验评估了以 HDT/ASCR 作为巩固性治疗对于初始化疗有效的晚期病变和不良 HL 患者的作用。<sup>114,115</sup> 对经过以阿霉素为基础的初始化疗后达到完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) 的不良和晚期 HL 患者, 两项试验均未显示 HDT/ASCR 比常规化疗有任何优势。相反, 使用初始治疗所用的同种常规化疗药物进行额外数周期治疗, 比 HDT/ASCR 有同等的或更好的疗效。

### NCCN 建议

ABVD、Stanford V (IPS < 3 的特定患者) 或递增剂量 BEACOPP (IPS ≥ 4、年龄小于 60 岁的特定患者), 均被纳入伴 III-IV 期病变患者的主要治疗方案。<sup>29,94,97,99,116</sup> 在该情况中, 应首选 ABVD 方案。

在接受 2 周期 ABVD 初始治疗后使用 PET 进行再分期。Deauville 评分为 1 到 3 分的患者可根据 RATHL 试验结果施以 4 周期 AVD。<sup>99</sup> 与 E2496 研究结果一致, 对初始肿块部位或特定 PET 阳性部位进行观察或行 ISRT, 被纳入行 2 周期 ABVD 和 4 周期 AVD 后 Deauville 评分为 1 到 3 分患者的治疗方案。<sup>97</sup> 对于 PET 检查呈阳性的患者 (Deauville 评分为 4 到 5 分), 建议施以 2 周期的 ABVD (共 4 周期)。随后使用 PET 对患者进行再分期, 再行 2 个附加周期的 ABVD (共 6 周期) 伴或不伴 ISRT, 这是治疗中期 PET 检查呈阴性患者 (Deauville 评分为 1 到 3 分) 的一个选项。建议 Deauville 评分为 4 或 5 分的患者进行活检。若活检呈阴性, 治疗方案可选择 2 个附加周期的 ABVD (共 6 周期) 伴或不伴 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

一些研究报告显示, 对于行 2 个周期 ABVD 后中期 PET 检查 (基于 5-PS) 呈阳性的患者, 递增剂量 BEACOPP 早期强化治疗可带来较好的预后。<sup>99,117,118</sup> 基于这些结果, 对于行 2 个周期 ABVD 后 Deauville 评分为 4 或 5 分的患者, 本指南建议行剂量递增 BEACOPP (4 周期)。随后使用 PET 对患者进行再分期, 对初始肿块或特定 PET 阳性部位进行

观察或 ISRT, 已被纳入 Deauville 评分为 1 到 3 分患者的治疗方案。建议 Deauville 评分为 4 或 5 分的患者进行活检。若活检呈阴性, 治疗方案可选择直接对 PET 阳性部位行 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

Stanford V 应给药 12 周 (3 周期), 化疗后继以再分期。对于 Deauville 评分为 1 到 4 分的患者及 Deauville 评分为 5 分且活检呈阴性的患者, 建议对大于 5 cm 原病变部位、受累脾脏进行 ISRT (30-36 Gy; 在化疗完成后 2-3 周内)。<sup>94,95</sup> 活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

在接受 6 周期递增剂量 BEACOPP 后使用 PET 进行再分期。Deauville 评分为 1 或 2 分的患者无需行进一步治疗。根据 HD12 和 HD15 试验的最终结果, 对于 6 周期 BEACOPP 后 Deauville 评分为 3 或 4 分的患者, 建议对大于 2.5 cm 的残余 PET 阳性病灶进行 ISRT。<sup>29,103</sup> 对于所有完成 6 周期 BEACOPP 后 Deauville 评分为 5 分的患者, 建议进行活检。对初始肿块部位或特定 PET 阳性部位进行观察或 ISRT, 已被纳入活检阴性患者的治疗方案。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

在以色列研究组进行的研究中, ABVD 降阶梯治疗的可行性在 2 周期递增剂量 BEACOPP 后达到完全缓解的晚期病变 (IPS ≥ 3) 患者中得到证明。<sup>50</sup> 中期 PET 阴性的患者可考虑在 2 周期递增剂量 BEACOPP 加降阶梯治疗 (4 周期 ABVD) 后采用 PET 进行中期再分期。

### 老年人 (60 岁以上) 经典霍奇金淋巴瘤的处理

老年患者 (60 岁以上) 中的 CHL 伴有较差的疾病结局。<sup>119</sup> B 症状、体能状态差、混合细胞型、组织学亚型、EB 病毒 (EBV+) 阳性病变和医疗合并症在这个人群中更常见。<sup>120</sup> 标准化疗方案在老年患者中伴有剂量

减量、治疗药物毒性反应和治疗相关死亡率 (TRM)。<sup>121-124</sup> 然而，只有有限的前瞻性数据对老年患者标准治疗的替代方案进行过评估。在标准和替代一线治疗方案之间的选择应基于临床判断，以取得最高疗效的同时尽量降低毒性为目标。

由 GHSG 带头实施的 HD10 和 HD13 试验，评估了 ABVD 方案中博来霉素对 I-II 期良性 HL 老年患者（60 岁以上）的治疗效果。将 287 名患者随机分组后接受：2 周期的 ABVD 或 2 周期的 AVD 继以 20 或 30 Gy 的 IFRT（HD13 研究）和 2 周期的 ABVD 或 4 周期的 ABVD 继以 20 或 30 Gy 的 IFRT（HD10 研究）。<sup>125</sup> 接受 4 周期 ABVD 患者的总体 III-IV 级毒性和 III-IV 级白细胞减少及感染率均较高。研究结果表明，接受 2 周期以上博来霉素的老年患者的受益有限。<sup>125</sup>

由于肺毒性反应，博来霉素应谨慎使用，因为其在老年人中可能不耐受。在一项回顾性分析中，147 名年龄最小为 60 岁的 I-IV 期 HL 患者接受了 ABVD，并评估了毒性和存活率。<sup>126</sup> 所有患者至少接受了 1 次完整疗程的 ABVD，50 名患者接受了附加放疗 (30-40 Gy)。由于肺毒性反应，53 名患者停用或减少了博来霉素用量。观察发现 5 年 OS 率估计为 67% (95% CI, 58-74) 的患者中 117 名 (80%) 达到完全缓解。<sup>126</sup>

其他方案已用作患 HL 的老年患者的一线化疗选择，包括 CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松），<sup>127</sup>VEPEMB（长春花碱、环磷酰胺、泼尼松龙、丙卡巴肼、依托泊苷、米托蒽醌和博来霉素），<sup>128,129</sup>BACOPP（博来霉素、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼和强的松），<sup>124</sup> 以及 PVAG（强的松、长春花碱、多柔比星和吉西他滨）。<sup>130</sup>

### NCCN 建议

在老年患者中应考虑下列方案，以减少或最小化毒性反应。这些方案尚未证明能克服老年患者中观察到的不良疾病结局。可能时推荐参加临床试验。

#### I-II 期良性病变

ABVD、CHOP 和 VEPEMB 被纳入 I-II 期良性病变老年患者（60 岁以上）的主要治疗方案。<sup>70,125-127,129</sup> 在该情况中，ABVD 是首选治疗方案，施以 2 周期的 ABVD 伴或不伴 2 周期的 AVD 和 ISRT (20-30 Gy)。ABVD 治疗中可停用博来霉素。其他治疗方案包括 4 周期的 CHOP 加 ISRT 和 3 周期的 VEPEMB 伴或不伴 ISRT。

#### I-II 期不良病变或 III-IV 期病变

ABVD、CHOP、PVAG 和 VEPEMB 被纳入 I-II 期不良病变或 III-IV 期病变老年患者的主要治疗方案。<sup>127-131</sup> 对于所有期患者，2 周期的 ABVD 后继以 PET 检查。ABVD 治疗中可停用博来霉素。若 PET 检查呈阴性，可对患者施以 4 周期的 AVD（共 6 周期），尽管对 I-II 期不良病变患者也可考虑施以 2 周期的 AVD（共 4 周期）。若 2 周期的 ABVD 后 PET 检查呈阳性，则应制定个体化治疗计划。其他治疗方案包括 6 周期的 CHOP、PVAG 和 VEPEMB。CHOP 和 VEPEMB 可在伴或不伴 ISRT 的情况下进行。

#### 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

NLPHL 的特点为缓慢的病程进展和极少的远期复发。同 CHL 相比，NLPHL 有不同的自然病程和治疗效果。<sup>132</sup> 大多数患者伴有早期病变，很少出现 B 症状、纵隔或结外受累和肿块型病变。<sup>133-135</sup> 来自 GHSG 的一项回顾性分析研究了 394 名 NLPHL 患者，其中 63% 伴有早期良性病变，16% 伴有早期不良病变，21% 伴有晚期病变。中位随访 50 个月发现，

NLPHL 的 FFTF 率 (88% 对 82%) 和 OS 率 (96% 对 92%) 均优于 CHL。<sup>134</sup>NLPHL 患者中, 早期良性病变者的 FFTF (93%) 要优于早期不良病变者 (87%) 和晚期病变者 (77%)。欧洲淋巴瘤专责小组也报告称, 早期病变有良好的 FFTF (I 期为 85%, II 期为 71%), 优于伴 III 期 (62%) 或 IV 期 (24%) 病变患者。<sup>133</sup> 出现晚期病变、年龄 (≥45 岁)、低血红蛋白、存在 B 症状, 均会导致较差 OS 率。<sup>134,135</sup>

几项回顾性研究报告了接受单纯放疗<sup>136-140</sup>或联合化疗的 I - II 期患者具有良好的临床结局。<sup>135,141,142</sup> 单纯放疗是 IA-IIA 期病变患者的一个有效治疗方案。<sup>136,138,143</sup> Schlembach 及其同事的一项回顾性分析报告称, 伴 IA 期病变的患者采用 IFRT 和单纯局部放疗后, 有良好的 5 年无复发生率 (RFS; 95%) 和 OS 率 (100%)。<sup>136</sup> 长期随访后 (IFRT 组 11.6 年; 局部放疗组 5.5 年), 未证明发生继发性实体肿瘤。为确定心脏毒性风险需进行更长时间的随访; 然而, NLPHL 患者很少需要纵隔区治疗。另一项来自澳大拉西亚放射治疗淋巴瘤组的回顾性研究报告了对 202 名单纯放疗 (包括斗篷和全淋巴结放疗 (TLI)) 的 I - II 期 NLPHL 患者进行的更长期随访。<sup>138</sup> 随访 15 年时, I 期病变患者的 FFP 率为 84%, II 期病变患者为 73%。来自 GHSG 临床试验的附加回顾性分析报告, 伴 IA 期病变患者接受 IFRT 治疗后 8 年时 PFS 率和 OS 率 (分别为 91.9% 和 99.0%) 均得到改善。<sup>143</sup>

在评估行单纯放疗或联合治疗方案患者的治疗结果的研究中, GHSG HD7 试验对 64 名 NLPHL 患者的亚组分析显示, 与 EFRT 组相比 (83%;  $P = 0.07$ ), 联合治疗组 (96%) 的 7 年治疗无失败率 (FFTF) 并未呈现显著提高趋势。<sup>142</sup> 然而, 其他回顾性研究显示, 行单纯放疗的患者与行联合化疗的患者相比, 结果并无差异。<sup>137,139,140</sup> MD Anderson 癌症中心的一项研究评估了 I-II 期 NLPHL 患者采用单纯放疗或化疗后接受放疗的 RFS、OS 和首次复发模式, 结果表明两治疗组在 9.3 年的 RFS 率 (分

别为 77% 和 68%) 和 OS 率 (分别为 90% 和 100%) 相似, 且化疗并不能降低放疗野外部的复发率。<sup>137</sup> GHSG 回顾性对比了 EFRT、IFRT 和联合方案等 3 项治疗方案对 IA 期 NLPHL 患者的疗效。<sup>139</sup> EFRT、联合方案和 IFRT 的中位随访时间分别为 78 个月、40 个月和 17 个月。

EFRT、联合方案和 IFRT 治疗后的完全缓解率分别为 98%、95% 和 100%, FFTF 无显著差异, 这表明 IFRT 与 EFRT 和联合方案有同等疗效。Chen 与其同事报告了在其机构进行治疗的 113 名 NLPHL 患者的长期随访结果 (中位随访 136 个月)。<sup>140</sup> 93 名患者接受单纯放疗方案, 13 名接受放疗联合化疗方案, 7 名接受单纯化疗方案。I 期和 II 期患者的 10 年 PFS 率分别为 85% 和 61%; OS 率分别为 94% 和 97%。同单纯放疗方案相比, 放疗加额外化疗方案并不能改善 PFS 率或者 OS 率, 接受化疗的 7 名患者中有 6 名发生早期病变进展。

一份法国成人淋巴瘤研究组的报告分析了 164 位 NLPHL 患者 (82% 的患者伴有 IA-IIA 期病变) 长期结局, 报告包括 58 名诊断和淋巴结活检后进行观察的患者。<sup>144</sup> 该患者组与接受特定治疗患者组的 10 年 PFS 率相比分别为 41% 和 66%。然而, 两组的 10 年 OS 率没有差异 (分别为 91% 和 93%), 并且在采取观察等待处理的患者中, 50% 的患者在中位随访 3 年时达到完全缓解。对于淋巴结切除术后完全缓解的早期 NLPHL 儿科患者, 观察等待也显示为一种合适的治疗方案。<sup>145,146</sup>

伴晚期病变 NLPHL 患者比伴早期病变者预后更差, 可对其进行化疗。欧洲淋巴瘤专责小组的研究中, III 期病变患者的 8 年疾病特异性生存率和治疗无失败率分别为 94% 和 62%, IV 期病变患者的上述值分别为 41% 和 24%。<sup>133</sup> 这些患者大部分 (80%-95%) 接受了化疗 (MOPP 或 ABVD 类似方案), 加或不加放疗。

由于缺乏对比不同化疗方案的随机试验, NLPHL 并无首选化疗方案 (尽管经常根据 CHL 患者的数据使用 ABVD 方案)。Savage 等报告称, IA、

IB 或 IIA 期 NLPHL 患者采用 ABVD 化疗加 (n = 89) 或不加 (n = 11) 放疗方案的疗效, 优于同采用单纯放疗方案的历史性队列。<sup>147</sup> 中位随访 6.4 年, 采用 ABVD 类似化疗加或不加放疗的患者组比单纯放疗组有更高的 10 年 TTP (98% 对 76%)、PFS (91% 对 65%) 和 OS (93% 对 84%)。另一方面, 对 CALGB 试验和 Dana-Farber 癌症研究所试验联合资料的分析表明 (这些试验包括 III-IV 期 NLPHL 患者单纯给予化疗), 采用 ABVD 或 EVA 方案 (依托泊苷、长春碱和阿霉素) 的 12 名患者失败率为 75%, 而采用含有烷化剂方案 (MOPP 或 MOPP/ABVD) 的 25 名患者失败率仅为 32%。<sup>148</sup> 一些研究者已报告称 CHOP 加利妥昔单抗方案<sup>149,150</sup> 或 CVP 方案 (环磷酰胺、长春新碱和强的松) 对早期或晚期患者有良好疗效。<sup>151</sup>

因为 NLPHL 细胞持续表达 CD20 抗原, 已通过几项临床试验对利妥昔单抗 (一种用于治疗新诊断和复发或难治性 NLPHL 患者的抗 CD20 抗体) 的疗效进行了探索。<sup>152-156</sup>

由 Stanford 研究组实施的一项前瞻性 II 期试验中, 经治疗过 (n = 10) 和未治疗过 (n = 12) 的 I - IV 期 NLPHL 患者接受 4 周、每周 375 mg/m<sup>2</sup> 的利妥昔单抗。ORR 为 100% (41% CR、54% PR 以及 5% CRu)。中位随访 13 个月, 9 名患者复发, 预期中位 FFP 为 10.2 个月。<sup>152</sup> 在 10.2 个月发生病变进展的预期概率为 52%。利妥昔单抗的耐受性良好, 不良反应很少。

在一项研究利妥昔单抗对新诊断 IA 期 NLPHL (n = 28) 患者疗效的 GHSG II 期试验中, ORR 为 100% (完全缓解率和部分缓解率分别为 86% 和 14%)。中位随访 43 个月, OS 率为 100%, 12、24 和 36 个月 PFS 率分别为 96%、85% 和 81%。<sup>154</sup> 然而复发率为 25%。一项 GHSG II 期试验评估了利妥昔单抗对复发或难治性 CD20 阳性 NLPHL (n = 15) 患者的疗效, 其 ORR 为 94% (8 名患者达完全缓解, 6 名患者达部分缓

解)。中位随访 63 个月, 中位 TTP 为 33 个月, 但未能得到中位 OS 率。<sup>153</sup>

同样对新诊断和复发或难治性 NLPHL 患者采用利妥昔单抗并使用该药维持治疗进行了评估。在一项由 Stanford 研究组实施的研究中, 新诊断或经既往治疗的 NLPHL 患者 (n = 39) 使用利妥昔单抗 (4 次每周 375 mg/m<sup>2</sup> 的利妥昔单抗剂量) 或利妥昔单抗继以利妥昔单抗维持方案 (每 6 月一次, 为期 2 年) 治疗。<sup>156</sup> 单用利妥昔单抗初始治疗后 ORR 率为 100% (完全缓解占 67%, 部分缓解占 33%)。利妥昔单抗组中位随访 9.8 年, 利妥昔单抗加维持利妥昔单抗组中位随访 5 年。利妥昔单抗组和利妥昔单抗加维持利妥昔单抗组估算的 5 年 PFS 率分别为 39.1% 和 58.9%。相应的 5 年预期 OS 率分别为 95.7% 和 85.7%。利妥昔单抗作为初始治疗还伴有存在转化为侵袭性弥漫大 B 细胞淋巴瘤证据的复发模式, 主要发生于伴腹内病变的患者中。这加强了首发或复发时初始腹内病变部位活检的重要性。与单用利妥昔单抗相比, 利妥昔单抗维持治疗 2 年的中位 PFS 常呈非显著性增加 (分别为 5.6 年和 3 年; P = 0.26)。

总体而言, 以上数据表明单用利妥昔单抗或同时联用化疗对新诊断和复发的 NLPHL 患者是有效的。<sup>152,154,156</sup>

### NCCN 建议

现有回顾性研究证据支持 ISRT 单用作为早期病变患者的治疗方案。<sup>136-140</sup>

专家组建议将 ISRT (30-36 Gy) 作为所有 IA 期或 IIA 期持续性非肿块型病变患者的首选治疗。经严格挑选的伴已完全切除孤立淋巴结的 IA 期病变患者可选择观察法。对于 IB 或 IIB 病变患者, 以及极少数表现为 IA 或 IIA 肿块型病变患者, 建议采用化疗加 ISRT 加利妥昔单抗的简短疗程。化疗和利妥昔单抗加或不加 ISRT 被推荐用于所有伴 III-IV 期病变患者。

另外，伴 IIIA-IVA 期病变无症状患者可进行观察（2B 类推荐）或者进行局部放疗以缓解局部症状性疾病，或使用利妥昔单抗治疗。腹部受累常伴有发生转化至侵袭性 B 细胞淋巴瘤的风险。<sup>156</sup> 伴 III 期或 IV 期病变患者应考虑行持续或新发膈下病灶活检，以排除转化。

初始治疗结束后应使用 PET 进行再次评估。建议对所有存在临床缓解的无症状患者进行观察。若先前未接受过 ISRT，建议进行该治疗。建议对疾病稳定或进展的患者进行活检。对活检呈阴性的无症状患者可行观察，而活检阳性者应按针对难治性病变所述方法进行治疗。

利妥昔单抗可联用 NCCN 成员机构最常用的其他化疗方案（ABVD、CHOP 或 CVP）。正在进行的临床试验可确定观察法、利妥昔单抗或联用化疗等选择对 NLPHL 患者的作用。

### 治疗结束后随访

指南所含建议主要基于 NCCN 成员机构的临床实践，并无高水平证据支持，因为 HL 患者治疗结束后的随访数据和监测其迟发性反应的数据很少。<sup>157</sup>

专家组相当一致地认为，考虑到 HL 治疗的长期风险，应由熟知这些风险和并发症的肿瘤科医生对患者进行随访，第一个五年内尤应如此，以检查复发情况，然后每年一次以确定是否有迟发性并发症，包括继发性癌症和心血管疾病。应当根据年龄、病变分期和初始治疗方式等临床状况制定个体化随访计划。应鼓励患者就生存状况、长期治疗副反应（继发性癌症、心脏疾病和生育能力）、卫生习惯和社会心理问题等进行咨询。建议在治疗完成时向患者提供治疗总结，包括放射治疗、危及器官和葱环类药物累积给予剂量的详细情况。

最初 1 - 2 年内每 3 - 6 个月进行一次中期体检和血液检查（CBC、血小板，如果在初步诊断和生化分析时升高还要行 ESR），之后三年内每 6 - 12 个月进行一次，再往后每年一次。也可以监测“每年空腹血糖测量”水平。建议对所有患者每年注射一次流感疫苗。此外，行脾脏放疗的患者应在 5 - 7 年后（根据当前 CDC 建议）接受肺炎球菌疫苗、脑膜炎球菌、H 流感疫苗。

对原受累部位重复进行影像学检查很重要，例如对胸、腹部的监测研究。<sup>158</sup> 在一项对比 300 名晚期病变患者随访中使用 PET/CT 联用超声成像 (US) 和胸片的随机试验中，两种程序的复发检测灵敏度类似。<sup>159</sup> 在特异性（分别为 96% 对 86%； $P = 0.02$ ）和阳性预测值（分别为 91% 对 73%； $P = 0.01$ ）上，联合 US 显著高于胸片。在完成治疗后的 6 个月、12 个月和 24 个月，或在有临床指征时，可进行颈部/胸腔/腹腔/盆腔加强 CT 扫描。但是，由于 PET 存在假阳性风险，不建议将其作为常规检测。<sup>31,32,34</sup>

### 迟发反应的监测

继发性癌症、心血管疾病、甲状腺功能减退和生育功能障碍是 HL 长期生存者最严重的迟发性反应。随访时间越长，发生这些迟发性反应的几率越高。同 10 年前治疗方案相比，当前治疗方案发生这些风险的几率可能更低。

### 继发性癌症

实体肿瘤为最常见的继发性癌症，通常在完成治疗后 10 年以上发生。当放疗为一线治疗一部分时发生继发性癌症的风险最高。一项由 Franklin 及其同事报告的荟萃分析表明，初始治疗采用联合治疗比单纯放疗发生继发性癌症的风险要低。<sup>160</sup> 初始治疗采用联合治疗比采用单纯化疗风险略高。采用 IFRT 或 EFRT 发生继发性癌症的风险无明显差异，虽然 EFRT 患者发生乳腺癌的风险明显增高。单纯采用化疗后继发性肺癌、非

霍奇金淋巴瘤 (NHL) 和白血病的发病风险显著增高，而联合治疗方法与这些疾病和其他几种癌症的发病风险增高相关。<sup>161</sup> 肺癌和乳腺癌是 HL 患者最常见的继发性癌症。

接受胸部或腋窝放射治疗的女性，应在治疗结束后 8 - 10 年内或 40 岁时（以较早者为准）开始，每年进行一次乳腺癌筛查 [乳房 X 光检查和磁共振成像 (MRI)]。<sup>158</sup> 同样鼓励患者每月一次进行自我乳房检查，以及每年请医疗专业人士进行一次胸部检查。一项前瞻性研究评估了乳房 MRI 与乳房 X 线摄片在接受胸部照射治疗的 HL 妇女中的灵敏性和特异性，在该研究中，将 MRI 和乳房 X 线摄片联用作为筛查方法的灵敏性高于单独的 MRI 或乳房 X 线摄片（MRI 和乳房 X 线摄片联用为 94%；MRI 和乳房 X 线摄片分别为 67% 和 68%）。<sup>162</sup> 指南建议，曾接受胸部放疗的 10 岁至 30 岁女性在胸部 X 光检查外还要行额外的胸部 MRI 检查，该建议与美国癌症协会指南建议相一致。<sup>163</sup>

指南建议，按照美国癌症协会指南进行子宫颈癌、直肠癌、子宫内膜癌、肺癌和前列腺癌的常规监测。

### 心血管疾病

心血管疾病纵隔放疗和基于蒽环类的药物化疗是发生心脏疾病的最高危险因素，患者可能不表现症状。<sup>164-166</sup> 放疗引发的心脏毒性通常在治疗结束后 5 - 10 年以上表现出来。但是，心血管疾病症状可出现于任何年龄。近 15% 的患者中在治疗后头 5 年内被查出冠状动脉 CT 血管造影异常，治疗 10 年后其发病率显著增加。<sup>167</sup> 在一项多变量分析中，患者在接受治疗时的年龄、高胆固醇血症、高血压和冠状动脉起源的放疗剂量被确定为独立预后因素。

基于使心脏疾病长期风险增高的相关资料，建议每年进行血压监测（甚至无症状患者也应如此）并对心血管危险因素进行积极的医学治疗。<sup>158</sup>

应考虑在治疗完成后以 10 年的间隔行基线负荷试验或超声心动图和颈动脉超声（对于曾行颈部放疗患者）。

### 甲状腺功能减退

曾接受颈部或上纵隔放疗的长期生存者中约 50% 报告有甲状腺功能异常，大部分为甲状腺功能减退。<sup>157</sup> 体检中应包括细致的甲状腺检查。患者应至少每年检查一次甲状腺功能以排除甲状腺功能减退，曾行颈部放疗的患者尤应如此。

### 骨髓抑制

骨髓抑制是化疗最常见的副反应，并与更高的感染风险相关。主要治疗完成后骨髓抑制持续时间通常不会太长。然而，曾行 HDT/ASCR 或以异基因造血干细胞移植 (HSCT) 的患者可能会有发生感染的持续性风险。建议对曾行脾脏放疗或脾切除患者，每 5 年注射一次肺炎球菌疫苗、脑膜炎球菌疫苗及 H 流感疫苗。

### 不育症

某些联合化疗方案（如 BEACOPP）可能导致男性和女性即刻和终生不孕。<sup>168,169</sup> 其他联合化疗方案（如 ABVD）很少会导致不育症。<sup>78,170</sup> 由于接受烷化剂化疗并具有短期生育能力的女性可能会出现过早绝经，<sup>76</sup> 因此在涉及家庭生育计划时应予以考虑。

### 肺毒性反应

博来霉素所致肺毒性反应 (BPT) 在采用含博来霉素化疗方案的 HL 患者中已得到充分证实。危险因素包括年龄大、博来霉素累计剂量、肺部放疗以及既往肺病病史。一些报告提出，使用生长因子会增加肺毒性反应的发生率。Martin 及其同事报告称 BPT 显著降低患者 5 年 OS 率，尤其是 40 岁及以上的患者。<sup>171</sup> 他们还称化疗时使用生长因子会显著增加 BPT 的发生率（26% 对 9%）。最近，两项独立研究证实了采用无任何

生长因子支持的全剂量强度 ABVD 化疗的安全性。<sup>172,173</sup> 患者接受无生长因子 ABVD 方案与接受有预防性生长因子支持的 ABVD 方案相比, 5 年 EFS 率 (87.4% 对 80%) 和 OS 率 (94.1% 对 91.3%) 相当。<sup>173</sup>

白细胞减少不是降低剂量强度的危险因素。NCCN 指南不推荐在 ABVD 方案中常规使用生长因子。

### 难治性或复发性疾病

#### 经典霍奇金淋巴瘤

由英国国家淋巴瘤研究组<sup>174</sup>和 GHSG/欧洲血液和骨髓移植研究组<sup>175</sup>实施的 2 项随机 III 期临床试验中, 对比了 HDT/ASCR 与传统化疗对复发性或难治性 HL 患者的疗效。两项研究均表明, 同单纯采用传统化疗相比, 采用 HDT/ASCR 治疗复发性或难治性 HL 患者的 EFS 和 PFS 以及 FFTF 方面显著提高 (OS 率无差异)。HDT/ASCR 是主要治疗未曾治愈的 HL 患者最佳的治疗选择 (尽管它并不能改善 OS 率)。

一些研究表明, 在 HDT/ASCR 前行二线治疗达完全缓解患者或对二线化疗敏感患者, 同耐药患者相比, 在接受 HDT/ASCR 治疗后预后改善。

<sup>176,177</sup>Moskowitz 等人报告称, 对二线化疗敏感的患者 EFS、PFS 和 OS (60%、62% 和 66%) 要显著优于对二线化疗不敏感者 (19%、23% 和 17%) ( $P < 0.001$ )。<sup>176</sup>Sirohi 等也报告了类似结论, 接受 HDT/ASCR 时完全缓解、部分缓解或伴耐药性病变患者的 5 年 OS 率分别为 79%、59% 和 17% ( $P < 0.0001$ ), 5 年 PFS 率分别为 69%、44% 和 14% ( $P < 0.001$ )。<sup>177</sup>

一些研究者已开发出预后模型以便预测采用 HDT/ASCR 治疗的复发性或难治性患者结局。Brice 及其同事使用治疗末至复发时间间隔 (12 个月或更少) 和复发时结外病变作为不良预后因素, 对 280 名经 HDT/ASCR 治疗的患者进行了结局预测。<sup>178</sup> 具有这些危险因素中 0、1 或 2 项的患

者的 PFS 率分别为 93%、59% 和 43%。在一项前瞻性研究中, Moskowitz 及其同事将结外受累、完全缓解持续时间少于 1 年、原发难治性病变和 B 症状确定为 HDT/ASCR 后低生存率不良预后因素。<sup>179</sup> 无或伴 1 项因素的患者 5 年 EFS 率和 OS 率分别为 83% 和 90%, 而伴所有因素患者的上述值降至 10% 和 25%。该预后模型已被用于风险等级调整的复发或难治性疾病强化治疗, 以改善不良危险因素患者的 EFS 率。<sup>180</sup> 在一项对 422 名复发性病变患者的回顾性分析中, GHSG 的 Josting 及其同事将至复发时间、复发时临床分期和复发时贫血确定为独立危险因素, 基于以上因素制订出了一种预后评分, 根据差别明显的无二次失败率和 OS 将患者分为 4 个亚组。<sup>181</sup> GEL/TAMO 组的研究者将诊断时肿块型病变、第一次完全缓解持续时间短 (少于 1 年)、移植时检出病变及存在 1 处以上结外病变作为 OS 的不良因素。<sup>182</sup> 其他研究组将化疗前病变程度、<sup>183</sup> 诊断至移植时间短、<sup>184</sup> 及移植时病变状况<sup>185</sup> 作为 OS 和 PFS 的重要预后因素。移植前功能性影像学状况也被确定为复发性/难治性 HL 患者的独立预后因素。<sup>186-189</sup> 这些预后因素研究的主要用途是为了方便对比不同中心的研究结果, 因为各中心的预备方案可能不同。

一些研究表明了接受 HDT/ASCR 前行肿瘤细胞灭活术和二线化疗的重要性。<sup>179,190-198</sup> 较新的方案被证明对复发或难治性 HL 同样有效, 如 GVD (吉西他滨、长春瑞滨和脂质体阿霉素),<sup>199</sup> IGEV (异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨),<sup>200</sup> 以及 GCD (吉西他滨、卡铂和地塞米松)<sup>201,202</sup>。然而, 这些方案均未进行随机试验的研究。

苯达莫司汀、来那度胺和依维莫司也被证明在治疗复发性或难治性霍奇金淋巴瘤方面有作用。<sup>203-205</sup> 在一项 II 期试验中, 苯达莫司汀在已进行大剂量前期治疗的复发或难治性病变患者 (包括 HDT/ASCR 失败的 HL 患者) 的治疗中显示出良好耐受性和高效性, 可评估患者的 ORR 为 56% (36 名注册患者中有 34 人)。<sup>203</sup> 治疗意向分析显示 ORR 为 53% (完全缓

解 33%，部分缓解 19%）。中位缓解持续时间为 5 个月。来那度胺和依维莫司也显示在一小型队列复发性或难治性霍奇金淋巴瘤患者中具有单药疗效，分别得到 19% 和 47% 的 ORR。<sup>204,205</sup>

Brentuximab vedotin 是一种 CD30 靶向抗体药物偶联物，已被证明对 CD30 阳性的复发性或难治性淋巴瘤患者有效。<sup>206</sup> 在一项枢纽性 II 期多中心临床试验中 102 名应用 HDT/ASCR 后复发或难治性 HL 患者接受 brentuximab vedotin 治疗，中位随访超过 1.5 年，有明确疗效和完全缓解的患者比例分别为 75% 和 34%。所有患者的中位 PFS 和完全缓解患者的中位持续时间分别为 5.6 个月和 20.5 个月。<sup>207</sup> 根据这项研究的结果，FDA 批准 brentuximab vedotin 可用于治疗 HDT/ASCR 失败的 HL 患者或至少已行两种化疗方案且不适合接受 HDT/ASCR 的患者。3 年随访数据确认了对 brentuximab vedotin 有反应疾病的患者中的持久缓解。<sup>208</sup> 在中位随访 3 年后，估算的中位 OS 和 PFS 率分别为 40.5 个月和 9.3 个月。在使用 brentuximab vedotin 实现了完全缓解的患者中，估算的 3 年 OS 和 PFS 率分别为 73% 和 58%。<sup>208</sup>

brentuximab vedotin 在复发性或难治性 HL 患者中的疗效（HDT/ASCR 之前）在一次前瞻性 II 期研究中（n = 36）同样得到确认。<sup>209</sup> 最佳 ORR 率为 69%（CR 占 33%）。原发难治性病变患者的 ORR 为 75%，复发病变患者为 66%。在 30 名拟接受 HDT/ASCR 的可评估患者中，27 名患者（90%）成功进行到 HDT/ASCR。

程序性死亡 1 (PD-1) 的阻断型单克隆抗体已被证明对 PD-1-阳性的复发性或难治性淋巴瘤患者有效。<sup>210-212</sup> 在一项有 23 名复发或难治性 HL 患者参加的 I 期研究中，采用 HDT/ASCR 和 brentuximab vedotin 对患者进行预处理，采用 nivolumab（人源性 PD-1 单克隆靶向抗体）进行治疗，在 24 周时 ORR 率为 87%，PFS 率为 86%。<sup>210</sup> 在一项有 80 名复发或难治性 HL 患者参加的 II 期研究中，采用 HDT/ASCR 和

brentuximab vedotin 对患者进行预处理，采用 nivolumab 治疗后 80 名患者中有 53 名患者（66.3%；95% CI, 54.8-76.4）得出客观缓解率，这一结果在中位随访 8.9 个月后由一个独立的放射学审查委员会确定。

<sup>212</sup>Armand 及其同事报告称，pembrolizumab（另一人源性 PD-1 单克隆靶向抗体）也可用于治疗患有复发或难治性 HL 并采用 brentuximab vedotin 预处理的患者。<sup>211</sup> 在一项有 31 名复发或难治性 HL 患者参加的 I 期研究中，采用 brentuximab vedotin 对患者进行预处理，采用 pembrolizumab 治疗后患者的 CR 率为 16%（90% CI, 7%-31%），PR 率为 48%，从而可评估患者的 ORR 率为 65%（90% CI, 48%-79%）。<sup>211</sup>

GHSG 的 Josting 及其同事报告称，二线放疗对经选择亚组的复发性或难治性病变患者可能有效。<sup>213</sup> 5 年 FFTF 和 OS 率分别为 28% 和 51%。病变进展或复发时有无 B 症状和病变分期被确定 OS 率的重要预后因素。

Moskowitz 及其同事已证实二线放疗联合化疗对复发性或难治性病变患者的有效性和可行性。<sup>179</sup> 中位随访 43 个月，ICE（异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷）和 IFRT 的缓解率为 88%，行 HDT/ASCR 治疗患者的 EFS 率为 68%。二线放疗对具有良好体能状况的伴局限期新近复发和无 B 症状患者可能有效。对于经单纯化疗后在初始受累部位复发的初始良性 I-II 期病变患者，这可能是一种非常有效的治疗。

### NCCN 对难治性疾病的建议

建议进行个体化治疗，尚未有数据支持某种治疗结局明显优于其他治疗方式。

难治性病变在初始治疗前应通过活检进行组织学分型。尽管进一步行肿瘤细胞灭活和 HDT/ASCR（加放疗，若此前未给予）常为合适的治疗，临时的临床状况允许的情况下有时也可使用放疗或全身治疗加或不加放疗。可在 HDT/ASCR 之前行传统剂量二线全身治疗。建议对未曾放疗过

的复发部位进行放疗。未曾放疗患者，TLI 可能是 HDT/ASCR 合适的补充治疗。<sup>214</sup>

建议所有患者在二线全身治疗后使用 PET 进行疗效评估。Deauville 评分为 1 到 3 分的患者应给予 HDT/ASCR 加或不加放疗，如果存在 HDT/ASCR 禁忌则进行观察加或不加放疗。对于 Deauville 评分为 4 或 5 分的患者，建议给予附加二线治疗（放疗或二线化疗加或不加放疗）。或者，Deauville 评分为 4 分的患者可以进行 HDT/ASCR 加或不加放疗。在伴复发或难治性病变的患者中，与耐药患者相比，HDT/ASCR 前的二线治疗完全缓解的患者在 HDT/ASCR 后结局更好。<sup>176,177</sup>

依维莫司和 brentuximab vedotin 已被纳入为复发或难治性 CHL 患者的二线全身治疗选择。<sup>205,209</sup> 苯达莫司汀和来那度胺被纳入为复发或难治性 CHL 患者的附加治疗选择。<sup>203,204</sup> Nivolumab 和 pembrolizumab 被纳入针对 HDT/ASCR 和 brentuximab vedotin 移植后发生复发或进展的 CHL 患者的附加治疗方案。<sup>210-212</sup>

AETHERA 试验中对 brentuximab vedotin 作为 HDT/ASCR 后的巩固治疗进行了评估。<sup>215</sup> 在该试验中，329 名进展危险高（前线治疗耐药、伴前线治疗后 12 个月内复发病变以及在经结外病变前线治疗 12 个月及以后的复发病变）的患者（在 HDT/ASCR 后）被随机分入 brentuximab vedotin 组 (n = 165) 或安慰剂组 (n = 164)。<sup>215</sup> 要求患者在 ASCT 前二线治疗达到 CR、PR 或疾病稳定。中位随访 30 个月（范围是 0-50 个月）后，主要分析表明，HDT/ASCR 后使用 brentuximab vedotin 的早期巩固治疗可以提高 PFS，所有风险组均表现出生存获益。

brentuximab vedotin 组的中位 PFS 为 42.9 个月，安慰剂组为 24.1 个月。brentuximab vedotin 组和安慰剂组经独立评审的估算 2 年 PFS 率分别为 63% 和 51% ( $P = 0.0013$ )。两组间的 OS 差异并无统计学显著性 (HR 1.15;  $P = 0.6204$ )。Brentuximab vedotin 的耐受亦良好。外周

感觉神经病 (56%)、上呼吸道感染 (26%)、中性粒细胞减少症 (35%) 和疲劳 (24%) 是最常见的不良事件。

基于该研究的结果，专家组已将 HDT/ASCR 后的 brentuximab vedotin 治疗（为期一年）纳入为伴原发难治性病变患者的治疗。但是，对于先前接受过 brentuximab vedotin 治疗的患者来说，这种方法的价值尚不清楚，其并未提供生存获益。

复发或难治性病变患者采用清髓性异基因造血干细胞移植 (HSCT) 治疗后复发率较低，但是治疗相关死亡率 (TRM) 大于 50%。降低强度的异基因 HSCT 据报道可降低 TRM 发生率。<sup>216,217</sup> 然而此方法尚待研究。专家组将 HSCT 纳入为针对特定难治性或复发性病变患者的 3 类推荐。

#### NCCN 对复发性疾病的建议

虽然二线全身治疗不管初始缓解时间长短对所有复发患者都是合适的治疗，<sup>218</sup> 但某些研究也表明，复发时存在微小残留病变患者在行 HDT/ASCR 前可不接受二线化疗。<sup>219</sup> 在特定伴长无病变间隔和其他良性特点的患者中，二线治疗的选择应遵循个体化原则。

可疑的复发病变应行活检加以确定。若活检呈阴性，观察（使用 PET/CT 短间隔随访）是适当的方法。建议对活检阳性患者进行再分期。对于初始治疗采用单纯化疗并在初始部位治疗失败的 IA - IIA 期病变患者，二线全身治疗加或不加 ISRT 或 HDT/ASCR 是首选的治疗选择。单纯放疗（常规或扩大野治疗）可能适合于特定患者。使用化疗或联合治疗方案进行初始治疗后出现病变复发所有其他患者，应接受二线全身治疗。

建议所有患者在完成治疗后进行再分期。附加治疗选项（基于中期 PET 检查的评分）与难治性病变患者所述相同。

### NCCN 对老年人（60 岁以上）复发性或难治性疾病的处理建议

复发或难治性病变老年患者的结局普遍较差。<sup>220</sup> 没有统一的建议可以作出，但是可推荐临床试验或可能的单药治疗联合姑息性疗法。姑息性治疗选项包括苯达莫司汀、<sup>203</sup>brentuximab vedotin、<sup>203,209</sup> 依维莫司、<sup>205</sup> 来那度胺、<sup>204</sup>nivolumab<sup>210,212</sup> 和 pembrolizumab。<sup>211</sup>Nivolumab 和 pembrolizumab 应用于先前已采用 brentuximab vedotin 治疗的患者。考虑全身治疗不可行或不安全时，单纯 ISRT 是一个选择。

### 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

伴难治或复发性病变的 NLPHL 患者可按照下述二线治疗方法处理。然而，某些伴长期慢性病变的患者可能不需要强化治疗。建议进行个体化治疗，尚未有数据支持某种治疗结局明显优于其他治疗方式。复发或难治 NLPHL 的所有二线化疗方案中均应考虑使用利妥昔单抗。

### NCCN 建议

已有报告称有 NLPHL 患者出现远期复发或转化成弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)。<sup>221-223</sup> 在一项有 95 名确诊 NLPHL 患者参加的研究中，中位随访 6.5 年，13 名 (14%) 患者转化为侵袭性淋巴瘤，10 年和 20 年精算风险率分别为 7% 和 30%。<sup>223</sup>

应考虑在开始治疗难治性病变或疑似病变复发前再次活检，以排除转化为侵袭性淋巴瘤的可能。活检呈阴性的患者可接受观察。所有经活检证实为复发性 NLPHL 的患者，均应进行观察或进行二线治疗（利妥昔单抗或不加化疗或 ISRT），继以使用 PET 再次评估。临床缓解患者没有必要进行进一步治疗。建议对疾病进展的患者进行活检，以排除转移。在这个阶段，患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗，或采用二线治疗（利妥昔单抗或不加化疗或 ISRT），继以使用 PET 再次评估。单用利妥昔单抗治疗的患者可考虑 2 年利妥昔单抗维持治疗。<sup>156</sup> 伴病变转

化至 DLBCL 的患者，应按 NCCN 指南关于非霍奇金淋巴瘤所讨论的方法治疗。

### 总结

霍奇金淋巴瘤 (HL) 是累及淋巴结及淋巴系统的一种罕见的恶性肿瘤。WHO 分类将 HL 主要分为两种类型：CHL 和 NLPHL。CHL 特点为炎症背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，而 NLPHL 特点为存在淋巴细胞和组织细胞。

目前 CHL 治疗方案包括初始化疗或联合治疗，然后根据 Deauville 标准 (5-PS) 使用 PET/CT 再分期以评估其疗效。IA 或 IIA 期良性 CHL 患者治疗选择包括联合治疗 (ABVD、ABVD 继以递增剂量 BEACOPP 或 Stanford V 加 ISRT) 或单纯 ABVD。化疗 (ABVD 或 Stanford V 或 BEACOPP 加 ABVD) 后采用巩固性 ISRT 被推荐用于伴 I-II 期不良病变患者。ABVD 或 Stanford V 或递增剂量 BEACOPP 化疗被推荐用于伴 III-IV 期病变患者。

HDT/ASCR 为难治性或复发性病变患者的最佳治疗方案（尽管它并不能改善 OS 率）。HDT/ASCR 之前可先进行二线治疗（放疗或者二线全身治疗加或不加放疗）。HDT/ASCR 后进行 brentuximab vedotin 维持治疗（1 年）被纳入为原发难治性病变患者的选择。

ISRT 是 IA 或 IIA 非肿块型病变患者的首选治疗。经严格挑选的伴已完全切除孤立淋巴结的 IA 期病变患者可选择观察法。对于 IB 或 IIB 病变患者，以及极少数表现为 IA 或 IIA 肿块型病变患者，建议采用化疗加 ISRT 加利妥昔单抗的简短疗程。使用利妥昔单抗化疗加或不加 ISRT 被推荐用于 III-V 期病变患者。另外，某些 IIIA-IVA 期病变患者可进行观察或者行局部姑息性放疗或使用利妥昔单抗治疗。

已有报告称有 NLPHL 患者出现远期复发或转化成弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)。对于疑似复发的患者，应考虑再次活检以排除转化为 DLBCL 的可能。伴难治或复发性病变的 NLPHL 患者可采用二线治疗处理。然而，某些长期慢性病程患者可能不需要强化治疗，除非出现症状时。

随着更有效和更低毒性方案的问世，现在大部分 HL 患者可以治愈。然而生存者可能会发生迟发性治疗相关副反应。因此，治疗结束后由肿瘤科医生进行长期随访至关重要。咨询有关生存状况以及细致监测迟发性治疗相关副反应的问题，应当是随访中不可或缺的一部分。按照 NCCN 理念，总是鼓励参加临床试验。

讨论结果  
尚在更新

### 参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.
- WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds (ed 4). Lyon, France: IARC; 2008.
- U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators 可见于: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html).
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5121694>.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113753>.
- Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;42:1039-1045. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/698907>.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-1636. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2809679>.
- Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1991;114:361-365. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992877>.
- Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;54:885-894. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378359>.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-1514. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9819449>.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-1244. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242396>.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-578. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242397>.
- Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844-1854. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482982>.
- Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2171-2180. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077737>.

16. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1876-1881. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432519>.
17. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-3058. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113771>.
18. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1824-1833. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505930>.
19. Dann EJ. PET/CT adapted therapy in Hodgkin disease: current state of the art and future directions. *Curr Oncol Rep* 2012;14:403-410. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700011>.
20. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* 2016;127:1531-1538. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26747247>.
21. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013;54:683-690. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516309>.
22. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014;99:1107-1113. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658820>.
23. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood* 2012;120:4913-4920. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932799>.
24. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:1598-1607. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25901426>.
25. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104:1066-1074. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047335>.
26. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, et al. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12:29-37. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249046>.
27. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med* 2003;44:1225-1231. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902411>.
28. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, et al. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol* 2009;20:1848-1853. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19541793>.
29. 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. The Lancet 2012;379:1791-1799. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480758>.

30. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. J Natl Compr Canc Netw 2007;5 Suppl 1:S1-S22; quiz S23-22. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.

31. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. Haematologica 2012 97:931-936. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207683>.

32. El-Galaly TC, Mylam KJ, Bogsted M, et al. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. Am J Hematol 2014;89:575-580. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493389>.

33. Gandikota N, Hartridge-Lambert S, Migliacci JC, et al. Very low utility of surveillance imaging in early-stage classic Hodgkin lymphoma treated with a combination of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and radiation therapy. Cancer 2015;121:1985-1992. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739719>.

34. Mocikova H, Obtrlikova P, Vackova B, Trneny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. Ann Oncol 2010;21:1222-1227. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901011>.

35. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2005;16:1160-1168. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939713>.

36. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2011;22:910-915. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952598>.

37. Straus DJ, Johnson JL, LaCasce AS, et al. Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. Blood 2011;117:5314-5320. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355087>.

38. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:4-12. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894546>.

39. Kostakoglu L, Schoder H, Johnson JL, et al. Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? Leuk Lymphoma 2012;53:2143-2150. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421007>.

40. Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2014;165:112-116. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24386943>.

41. Gallamini A, Hutchings M, Avigdor A, Polliack A. Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand? Leuk Lymphoma 2008;49:659-662. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398732>.

42. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell

lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:1906-1914. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273713>.

43. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91:475-481. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585014>.

44. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:52-59. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150944>.

45. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-3752. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646666>.

46. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med* 2010;51:1337-1343. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720036>.

47. Advani R, Maeda L, Lavori P, et al. Impact of positive positron emission tomography on prediction of freedom from progression after Stanford V chemotherapy in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:3902-3907. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664458>.

48. Markova J, Kahraman D, Kobe C, et al. Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine,

procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2012;53:64-70. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740300>.

49. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood* 2007;109:905-909. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018856>.

50. Avigdor A, Bulvik S, Levi I, et al. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:126-132. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608615>.

51. Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, et al. A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved. *Am J Hematol* 2012;87:32-36. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956220>.

52. Kedmi M, Apel A, Davidson T, et al. High-risk, advanced-stage Hodgkin lymphoma: the impact of combined escalated BEACOPP and ABVD treatment in patients who rapidly achieve metabolic complete remission on interim FDG-PET/CT scan. *Acta Haematol* 2016;135:156-161. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588173>.

53. Dann EJ, Bairey O, Bar-Shalom R, et al. Tailored therapy in Hodgkin lymphoma, based on predefined risk factors and early interim PET/CT: Israeli H2 study [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 4409. 可见于: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/4409>.

54. Li J, Dabaja B, Reed V, et al. Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:167-174. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643518>.

55. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, et al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:449-455. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386373>.

56. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, et al. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:218-226. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169675>.

57. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol* 2007;2:20-20. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547777>.

58. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, et al. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1522-1527. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705151>.

59. Filippi AR, Ragona R, Fusella M, et al. Changes in breast cancer risk associated with different volumes, doses, and techniques in female Hodgkin lymphoma patients treated with supra-diaphragmatic radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:216-222. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674367>.

60. Charpentier A-M, Conrad T, Sykes J, et al. Active breathing control for patients receiving mediastinal radiation therapy for lymphoma: Impact on normal tissue dose. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:174-180. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766684>.

61. Filippi AR, Ciammella P, Piva C, et al. Involved-site image-guided intensity modulated versus 3D conformal radiation therapy in early stage supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:370-375. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613810>.

62. Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, et al. Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol* 2014;9:94-94. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24735767>.

63. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270-277. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797755>.

64. Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, et al. Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:199-205. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481723>.

65. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854-862. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790512>.

66. Hoskin PJ, Diez P, Williams M, et al. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:49-58. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889569>.

67. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.

68. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835-2841. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199092>.
69. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol* 2013;24:1044-1048. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136225>.
70. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818855>.
71. Caraway NP. Strategies to diagnose lymphoproliferative disorders by fine-needle aspiration by using ancillary studies. *Cancer* 2005;105:432-442. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16222688>.
72. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046-3052. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284254>.
73. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2000;113:688-699. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10800402>.
74. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4508-4514. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150698>.
75. Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, et al. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1095-1105. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204358>.
76. van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012;30:291-299. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184372>.
77. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111:71-76. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890456>.
78. van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Simons AH, Kluijn-Nelemans HC. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2010;28:168-179. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20232475>.
79. Terenziani M, Piva L, Meazza C, et al. Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril* 2009;91:935 e915-936. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951125>.
80. Duhmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol* 2001;19:2905-2914. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387364>.
81. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*

2003;42:589-604. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596517>.

82. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1995;13:1080-1088. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537796>.

83. Koontz MZ, Horning SJ, Balise R, et al. Risk of therapy-related secondary leukemia in Hodgkin lymphoma: the Stanford University experience over three generations of clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31:592-598. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295809>.

84. Abuzetun JY, Loberiza F, Vose J, et al. The Stanford V regimen is effective in patients with good risk Hodgkin lymphoma but radiotherapy is a necessary component. *Br J Haematol* 2009;144:531-537. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19055670>.

85. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-3608. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913100>.

86. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II 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 Clin Oncol* 2014;32:1188-1194. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637998>.

87. Olszewski AJ, Shrestha R, Castillo JJ. Treatment selection and outcomes in early-stage classical Hodgkin lymphoma: analysis of the

National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2015;33:625-633. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584010>.

88. Sasse S, Klimm B, Gorgen H, et al. Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2012;23:2953-2959. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767583>.

89. Noordijk EM, Thomas J, Ferme C, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *ASCO Meeting Abstracts* 2005;23:6505. 可见于:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/6505](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/6505).

90. Eich HT, Diehl V, Gorgen 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 Clin Oncol* 2010;28:4199-4206. 可见于:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713848>.

91. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:630-637. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821442>.

92. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2011;29:4227-4233. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990405>.

93. Aversa SM, Salvagno L, Soraru M, et al. Stanford V regimen plus consolidative radiotherapy is an effective therapeutic program for bulky

or advanced-stage Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2004;112:141-147. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15345896>.

94. Edwards-Bennett SM, Jacks LM, Moskowitz CH, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Oncol* 2010;21:574-581. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19759185>.

95. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009;27:5390-5396. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738111>.

96. Advani RH, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial comparing ABVD plus radiotherapy with the stanford V regimen in patients with stages I or II locally extensive, bulky mediastinal Hodgkin lymphoma: a subset analysis of the North American Intergroup E2496 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1936-1942. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897153>.

97. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an Intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013;31:684-691. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182987>.

98. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:907-913. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271480>.

99. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N*

*Engl J Med* 2016;374:2419-2429. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27332902>.

100. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-1484. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383821>.

101. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386-2395. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802024>.

102. 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 Clin Oncol* 2009;27:4548-4554. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704068>.

103. 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 Clin Oncol* 2011;29:4234-4242. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990399>.

104. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score  $\geq 3$ , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2028-2036. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114593>.

105. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo

Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol 2009;27:805-811. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124807>

106. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles  $\geq$ 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. Ann Oncol 2014;25:1622-1628. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827123>.

107. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med 2011;365:203-212. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21774708>.

108. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol 2016;34:1175-1181. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712220>.

109. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. Ann Intern Med 1994;120:903-912. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8172436>.

110. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:19-30. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097834>.

111. Johnson PWM, Sydes MR, Hancock BW, et al. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's Lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). J Clin Oncol 2010;33:352-3359. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498402>.

112. Laskar S, Gupta T, Vimal S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? J Clin Oncol 2004;22:62-68. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657226>.

113. Kriz J, Reinartz G, Dietlein M, et al. Relapse analysis of irradiated patients within the HD15 trial of the German Hodgkin Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:46-53. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863753>.

114. Carella AM, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. Haematologica 2009;94:146-148. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001284>.

115. Proctor SJ, Mackie M, Dawson A, et al. A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III). Eur J Cancer 2002;38:795-806. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937314>.

116. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol 2003;21:607-614. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586796>.

117. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Early treatment intensification in advanced-stage high-risk Hodgkin lymphoma (HL) patients, with a positive FDG-PET scan after two ABVD courses—second interim analysis of the GITIL/FIL HD0607 clinical trial [abstract]. Haematologica 2013;98 (Suppl 2):Abstract P006. 可见于: [http://www.haematologica.org/haematol/98/supplement\\_2/1.full.pdf](http://www.haematologica.org/haematol/98/supplement_2/1.full.pdf).

118. Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016;34:2020-2027. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069074>.

119. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens AM. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. *Hematol Oncol* 2013;31 Suppl 1:69-75. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775654>.

120. Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1369-1379. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086599>.

121. Ballova V, Ruffer JU, 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). *Ann Oncol* 2005;16:124-131. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598949>.

122. Boll B, Gorgen 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 Clin Oncol* 2013;31:1522-1529. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509310>.

123. Evens AM, Hong F, Gordon LI, 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. *Br J Haematol* 2013;161:76-86. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356491>.

124. Halbsguth TV, Nogova 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). *Blood* 2010;116:2026-2032. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551376>.

125. Boll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016;127:2189-2192. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834240>.

126. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol* 2015;170:179-184. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891777>.

127. Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:570-576. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454601>.

128. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann Oncol* 2004;15:123-128. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679131>.

129. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood* 2012;119:6005-6015. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577177>.

130. Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118:6292-6298. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917759>.

131. Johnson P, Federico M, Fossa A, et al. Response-adapted therapy based on interim FDG-PET scans in advanced Hodgkin lymphoma: first analysis of the safety of de-escalation and efficacy of escalation in the international RATHL study (CRUK/07/033) [abstract]. *Hematological Oncology* 2015;33 (Suppl S1):Abstract 008. 可见于:

132. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013;122:4182-4188. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215035>.

133. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999;17:776-783. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071266>.

134. Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:434-439. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086799>.

135. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Ann Oncol* 2010;21:2061-2068. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332141>.

136. Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D, et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J* 2002;8:377-383. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12416895>.

137. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer* 2002;94:1731-1738. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920535>.

138. Wirth A, Yuen K, Barton M, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer* 2005;104:1221-1229. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094666>.

139. Nogova L, Reineke T, Eich HT, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005;16:1683-1687. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093276>.

140. Chen RC, Chin MS, Ng AK, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol* 2010;28:136-141. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933914>.

141. Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M, et al. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *Blood* 2004;104:2675-2681. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231567>.

142. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3495-3502. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606976>.

143. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin*

Oncol 2015;33:2857-2862. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240235>.

144. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer* 2010;116:631-639. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029973>.

145. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection--a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003;21:2948-2952. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885814>.

146. Mauz-Korholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;110:179-185. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17526010>.

147. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, et al. Treating limited stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011;118:4585-4590. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873543>.

148. Canellos GP, Mauch P. What is the appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte-predominant Hodgkin's Lymphoma? . *J Clin Oncol* 2010;28:e8. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933898>.

149. Unal A, Sari I, Deniz K, et al. Familial nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: successful treatment with CHOP plus rituximab *Leuk Lymphoma* 2005;46:1613-1617. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236615>.

150. Fanale MA, Lai C-M, McLaughlin P, et al. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 2812. 可见于: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2812>.

151. Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012;48:1700-1706. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093944>.

152. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003;101:4285-4289. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586628>.

153. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111:109-111. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938252>.

154. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011;118:4363-4365. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828141>.

155. Saini KS, Azim HA, Jr., Cocorocchio E, et al. Rituximab in Hodgkin lymphoma: is the target always a hit? *Cancer Treat Rev* 2011;37:385-390. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183282>.

156. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature Results of a Phase II Study of Rituximab Therapy for Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:912-918. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516013>.

157. Mauch P, Ng A, Aleman B, et al. Report from the Rockefeller Foundation sponsored international workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Eur J Haematol Suppl* 2005;68-76. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007872>.

158. Ng A, Constone LS, Advani R, et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer* 2010;34:211-227. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541059>.

159. Picardi M, Pugliese N, Cirillo M, et al. Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures. *Radiology* 2014;272:262-274. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708193>.

160. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006;17:1749-1760. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984979>.

161. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29:4096-4104. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969511>.

162. Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2282-2288. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610104>.

163. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392385>.

164. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-749. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932613>.

165. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139-3148. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284266>.

166. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-1886. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119114>.

167. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:59-66. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613809>.

168. Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555-7564. 可见于:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234521>.

169. van der Kaaij MA, Heutte N, Le Stang N, et al. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007;25:2825-2832. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515571>.

170. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, et al. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD

chemotherapy. *Hematol Oncol* 2007;25:11-15. 可见于:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17036376>.

171. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7614-7620. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186594>.

172. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007;18:376-380. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071938>.

173. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007;137:545-552. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459049>.

174. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051-1054. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8096958>.

175. 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's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2065-2071. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086759>.

176. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;124:645-652. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14871252>.

177. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:1312-1319. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356139>.

178. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant* 1997;20:21-26. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9232251>.

179. 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. *Blood* 2001;97:616-623. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157476>.

180. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-dose chemoradiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol* 2010;148:890-897. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085577>.

181. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20:221-230. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773173>.

182. Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005;16:625-633. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737986>.

183. Stiff PJ, Unger JM, Forman SJ, et al. The value of augmented preparative regimens combined with an autologous bone marrow

transplant for the management of relapsed or refractory Hodgkin disease: a Southwest Oncology Group phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:529-539. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12931122>.

184. Wheeler C, Eickhoff C, Elias A, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous transplantation in Hodgkin's disease: a prognostic model for treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997;3:98-9106. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267670>.

185. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997;89:801-813. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028311>.

186. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, et al. Pretransplant positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;109:2481-2489. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17497648>.

187. Mocikova H, Pytlik R, Markova J, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1668-1674. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699377>.

188. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1646-1652. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601641>.

189. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with

Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119:1665-1670. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184409>.

190. ChIVPP therapy for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. The International ChIVPP Treatment Group. *Ann Oncol* 1995;6:167-172. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7786824>.

191. Abali H, Urun Y, Oksuzoglu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26:401-406. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443961>.

192. Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10:593-595. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10416011>.

193. Colwill R, Crump M, Couture F, et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:396-402. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7844600>.

194. 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's disease. *Ann Oncol* 2002;13:1628-1635. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377653>.

195. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez E, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:1745-1753. 可见于:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863692>.

196. Martin A, Fernandez-Jimenez MC, Caballero MD, et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for

relapsed or refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol 2001;113:161-171. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328296>.

197. Phillips JK, Spearing RL, Davies JM, et al. VIM-D salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Cancer Chemother Pharmacol 1990;27:161-163. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2249334>.

198. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. Ann Oncol 1995;6:609-611. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8573542>.

199. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol 2007;18:1071-1079. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426059>.

200. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007;92:35-41. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229633>.

201. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014;32:3490-3496. 可见于: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267740>.

202. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. Leuk Lymphoma 2010;51:1523-1529. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578815>.

203. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:456-460. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248254>.

204. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood 2011;118:5119-5125. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937701>.

205. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. Am J Hematol 2010;85:320-324. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229590>.

206. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. N Engl J Med 2010;363:1812-1821. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21047225>.

207. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:2183-2189. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454421>.

208. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2015;125:1236-1243. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25533035>.

209. Chen RW, Palmer J, Martin P, et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin as first line salvage therapy in relapsed/refractory HL prior to AHCT [abstract]. Blood 2014;124:Abstract 501. 可见于: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/501>.

210. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med

2015;372:311-319. 可见于:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482239>.

211. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016. 可见于:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354476>.

212. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1283-1294. 可见于:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451390>.

213. Josting A, Nogova 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 Clin Oncol* 2005;23:1522-1529. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632410>.

214. Evens AM, Altman JK, Mittal BB, et al. Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma.

*Ann Oncol* 2007;18:679-688. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307757>.

215. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2015;385:1853-1862. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25796459>.

216. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative

protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:172-183. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443515>.

217. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310-317. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993674>.

218. Sweetenham JW, Taghipour G, Milligan D, et al. High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:745-752. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9384476>.

219. Bierman PJ, Anderson JR, Freeman MB, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy. *Ann Oncol* 1996;7:151-156. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777171>.

220. Boll B, Goergen H, Arndt N, et al. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2013;31:4431-4437. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190119>.

221. Miettinen M, Franssila KO, Saxen E. Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983;51:2293-2300. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6850508>.

222. Huang JZ, Weisenburger DD, Vose JM, et al. Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin

lymphoma: a report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. Leuk Lymphoma 2004;45:1551-1557. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370206>.

223. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:793-799. 可见于：  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048177>.

讨论结果  
尚在更新