

NCCN肿瘤学临床实践指南（《NCCN指南®》）

# 霍奇金淋巴瘤

2013年第2版

NCCN.org

继 续

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

Ranjana Hira Advani医学博士†  
Stanford Cancer Institute

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

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

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

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

Cecil M. Benitez理学学士 ¥  
Stanford Cancer Center

Philip J. Bierman医学博士 † ‡ §  
UNMC Eppley Cancer Center at  
The Nebraska Medical Center

Kristie A. Blum医学博士 ‡  
The Ohio State University  
Comprehensive Cancer Center -  
James Cancer Hospital and  
Solove Research Institute

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

Bouthaina Dabaja医学博士§  
The University of Texas  
M. D. Anderson Cancer Center

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 Cancer Institute

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

David G. Maloney医学博士和理学博士 † ‡  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

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

Peter M. Mauch医学博士 §  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Monika Metzger医学博士 €  
St. Jude Children's Research Hospital/  
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

Matthew Poppe医学博士 §  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

Barbara Pro医学博士† ‡  
Fox Chase Cancer Center

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

Kristina Gregory注册护士、护理科学硕士和  
肿瘤学认证护士

Hema Sundar理学博士

§ 放射肿瘤科  
† 肿瘤内科  
‡ 血液科/血液肿瘤科  
§ 骨髓移植  
€ 儿科肿瘤学  
≠ 病理学  
‡ 内科  
¥ 患者权益代表

继 续

## [NCCN霍奇金淋巴瘤专家组成员](#)

### [诊断与治疗指南](#)

#### [更新摘要 \(HODG-1\)](#)

#### 主要治疗

- 经典霍奇金淋巴瘤:

- [CS IA-IIA良性\(HODG-2\)](#)

- [CS I-II不良\(巨块型病变\)\(HODG-4\)](#)

- [CS I-II不良\(非巨块型病变\)\(HODG-9\)](#)

- [CS III-IV \(HODG-11\)](#)

- 淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤:

- [CS I-IV \(HODG-14\)](#)

- [治疗结束后随访和迟发反应的监测\(HODG-15\)](#)

- [难治性经典霍奇金淋巴瘤\(HODG-16\)](#)

- [疑为复发的经典霍奇金淋巴瘤\(HODG-17\)](#)

- [难治性或复发性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤\(HODG-18\)](#)

- [不良因素\(局部和晚期病变\)\(HODG-A\)](#)

- [全身治疗原则\(HODG-B\)](#)

- [放射治疗原则\(HODG-C\)](#)

- [Deauville PET标准\(HODG-D\)](#)

- [二线化疗原则\(HODG-E\)](#)

- [分期\(ST-1\)](#)

**临床试验:** NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗。因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

若要在网上查找NCCN成员机构进行的临床试验, 请点击这里:

[nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)。

**NCCN对证据和共识的分类:** 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

请参见[NCCN证据和共识分类](#)

《NCCN指南®》是作者依据他们对当前认可的治疗方法的看法, 对证据和共识所作的陈述。欲参考或应用《NCCN指南》的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, 以决定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何陈述或保证, 对以任何形式使用或应用这些内容不负任何责任。《NCCN指南》的版权归美国国家综合癌症网络®所有。保留一切权利。未经NCCN明文允许, 不得以任何形式复制《NCCN指南》和其中的插图。©2013。

《NCCN霍奇金淋巴瘤治疗指南》2013年第2版相比2013年第1版的变化汇总包括：

**MS-1** 对讨论章节进行了更新，以反映算法方面的改变。

《NCCN霍奇金淋巴瘤治疗指南》2013年第1版相比2012年第2版的变化汇总包括：

### HODG-1

#### 诊断

- 强烈建议霍奇金淋巴瘤患者行免疫组化检查。
- 脚注“b”修改为：“经典霍奇金淋巴瘤典型的免疫表型：CD15+、CD30+、PAX-5+（弱）；CD3-、CD20-（大多数）、CD45-、CD79a-。淋巴细胞为主要霍奇金淋巴瘤典型免疫表型：CD20+、CD45+、CD79a+、BCL6+、PAX-5+；CD3-、CD15-、CD30-。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。[参见NHL指南。](#)”

#### 检查

- HIV检查由“基本项目”转移至“某些情况下有助于诊断的检查”，以及增加“鼓励”。
- 颈部CT：增加“若考虑行颈部放疗”。
- “保留生育功能”增加至“某些情况下有助于诊断的检查”，赋以脚注“e”：“保留生育功能治疗选择包括：若考虑行化疗或盆腔放疗，低温保存精液。IVF或低温保存卵巢组织或卵母细胞。绝经前妇女若考虑行盆腔放疗，应行卵巢固定术。”

### HODG-2

#### 主要治疗

- 联合治疗方案（ABVDx2-4周期+受累野放疗（ISRT）（1类推荐）或Stanford V方案x8周）→受累野放疗[IFRT]（1类推荐）
- 单独ABVD方案由2B类推荐改为2A类推荐。
- 再分期修改为：化疗后使用PET-CT再分期 使用CT对原发病变区。
- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- Deauville 1-3：ISRT后的建议改为“观察”。
- Deauville 4：增加“活检”选项。

### HODG-2

- 脚注“h”修改为：排除I-II期病变NCCN不良因素：巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变（见不良因素HODG-A）。
- 删除前脚注“m”：“患者伴ESR升高或>3处病变，可采用Stanford V方案（根据此算法）。”
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 脚注“r”修改为：进行活检以证实无组织学变化组织学。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。（也适用于HODG-3至HODG-13及HODG-16）
- 脚注“s”增加：“Deauville 3者应进行短间隔随访，包括PET-CT检查。”（也适用于HODG-3、HODG-10、HODG-13、HODG-16至HODG-18）

### HODG-3

- 再分期修改为：化疗后使用PET-CT再分期 使用CT对原发病变区。
- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 链接至稳定性病变的路径被删除。

### HODG-4

- 主要治疗：ABVD方案由4周期改为“2-4周期”，并被列为1类推荐。
- 主要治疗：增加BEACOPPx2+ABVDx2+RT治疗选项。
- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 再分期后Deauville 1-3：ABVD由2周期改为“2-4周期”以及删除IFRT治疗选项。
- 再分期后Deauville 4：ABVD由2周期改为“2-4周期”。
- Deauville 4：ABVD4-6周期后再分期，移至HODG-5页。

《NCCN霍奇金淋巴瘤治疗指南》2013年第1版相比2012年第2版的变化汇总包括：

#### HODG-5

- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- ISRT后再分期Deauville 4：删除“观察法”治疗选项。

#### HODG-6

- 脚注“v”修改为：“对于伴有巨块型纵膈病变或>10cm病变和/或B类症状的患者，以这种方式使用Stanford V方案。”伴有ESR升高、或>3处病变且无巨块型病变的患者，根据HODG-2中关于Stanford V的算法进行治疗。”
- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 再分期后Deauville 1-3：删除对PET阳性残留病变进行放疗。

#### HODG-7和HODG-8

- BEACOPP增加了治疗算法。

#### HODG-9

- ABVD由4周期改为“2-4周期”。
- 使用ABVD作为主要治疗，再分期后Deauville 1-2：删除IFRT治疗选择。
- 主要治疗：增加BEACOPP<sub>x2</sub>+ABVD<sub>x2</sub>+RT治疗选项。
- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 增加脚注“x”：“若选择观察法，推荐采用总共6周期ABVD。”

#### HODG-10

- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。

#### HODG-11

- 主要治疗：IPS≥4标准从递增BEACOPP中删除。
- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 删除前脚注“x”：“如果正在用于治疗复发性LPHL，考虑增加利妥昔单抗。”

#### HODG-11

- 删除前脚注“y”：“若接受2周期ABVD后呈稳定性病变，在进行活检前考虑接受总共4周期ABVD治疗。”

#### HODG-12

- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 再分期后Deauville 1-3：删除对PET阳性残留病变进行放疗。
- 删除前脚注“u”：“对于伴有巨块型纵膈病变>10cm和/或B类症状的患者，以这种方式使用Stanford V方案。”伴ESR升高或>3处病变的患者可根据HODG-2页关于Stanford V的用法进行治疗。

#### HODG-13

- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 再分期后Deauville 1-3：“基线剂量”BEACOPP 改为“递增剂量”BEACOPP。
- 放疗建议修改为，“对>5 2.5cmPET阳性的原发残留病变部位进行放疗”。
- 再分期后Deauville 4-5，活检阴性：4周期递增剂量BEACOPP改为2周期递增剂量BEACOPP。

#### HODG-14

- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 临床IA、IIA期：增加“观察法”治疗选项，赋以脚注“z”：“对于已行孤立淋巴结完全切除的IA期患者，可选择观察治疗。”
- IB、IIB、IIIB、IVB临床分期：将“利妥昔单抗单药”从治疗选择中移除。
- III、IV临床分期：“再分期”增加脚注“bb”：“考虑对持续性或新发膈下病灶进行活检以排除转移。”
- 删除前脚注“aa”：“对于单独采用利妥昔单抗治疗的某些患者，利妥昔单抗维持治疗可考虑持续2年。”

《NCCN霍奇金淋巴瘤治疗指南》2013年第1版相比2012年第2版的变化汇总包括：

#### [HODG-15](#)

- 治疗结束后随访阐明为“最多5年。”  
>胸部影像学检查建议修改为：在前2-35年内每6-12月进行一次胸部X片或CT检查，然后胸部X片归为可选项。
- 5年后开始监测迟发反应。  
>复种时间间隔修改为5-7年。  
>增加“考虑行颈动脉超声，尤其在接受颈部照射的情况下。”  
>胸部影像学检查建议修改为：“发生肺癌风险增加的患者，考虑行胸部影像学检查每年一次（胸部X线或胸部CT）。”  
>乳腺癌筛查建议修改为：“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，还要行胸部MRI检查，这与美国癌症协会指南建议相一致。”

#### [HODG-16](#)

- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 进展性疾病改为难治性疾病。
- “二线治疗”中删除“放疗”治疗选项。
- CR：将下面澄清增加至“观察”“若存在HDT/ASCR禁忌。”
- 进展性疾病治疗后达CR/PR：将下面澄清增加至“观察”，“若达到CR以及存在HDT/ASCR禁忌。”
- 删除前脚注“ee”，因为有新的一页说明复发/难治性LPHL的治疗：“LPHL患者可按照同一种算法进行治疗，但是某些LPHL患者具有长期缓慢病程，可能并不需要行强化性再次治疗。这些伴有症状的患者可选择观察治疗。患者复发时，因为存在发生转化的风险，应考虑再次活检。（也适用于HODG-17）”

#### [HODG-17](#)

- 增加使用Deauville标准以确定进一步治疗方案。
- 脚注“o”增加至Deauville PET标准的链接。
- 在再分期章节，骨髓活检修改后增加“±”。
- “考虑在移植前行骨髓细胞MDS标记物细胞遗传检测”，从建议中删除。
- 再活检阳性：在“考虑二线治疗”中，删除以前治疗相关说明。治疗决策基于病变的初始分期。
- 观察法澄清为“选定病例予以实施。”

#### [HODG-18](#)

- 新页面中介绍了复发或难治性LPHL的治疗选择。

#### [HODG-A](#)

- 增加脚注“\*\*”：“与安阿伯系统相比，EORTC系统对淋巴结部位的定义的不同之处在于，锁骨下区域与同侧腋下被囊括在一组，双侧肺门与纵膈被囊括在一组。”

#### [HODG-B第1/2页](#)

- 增加脚注“\*”：“环磷酰胺可作为氮芥的替代物使用。”
- 更新的参考文献。

#### [HODG-C](#)

- 对放射治疗原则进行了广泛的修订。

#### [HODG-D](#)

- 用Deauville PET标准（Barrington）替换修订版霍奇金淋巴瘤缓解标准（Cheson）。

#### [HODG-E第2/2页](#)

- 更新的参考文献。

## 诊断

## 检查

- 淋巴结切除活检（建议）
- 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

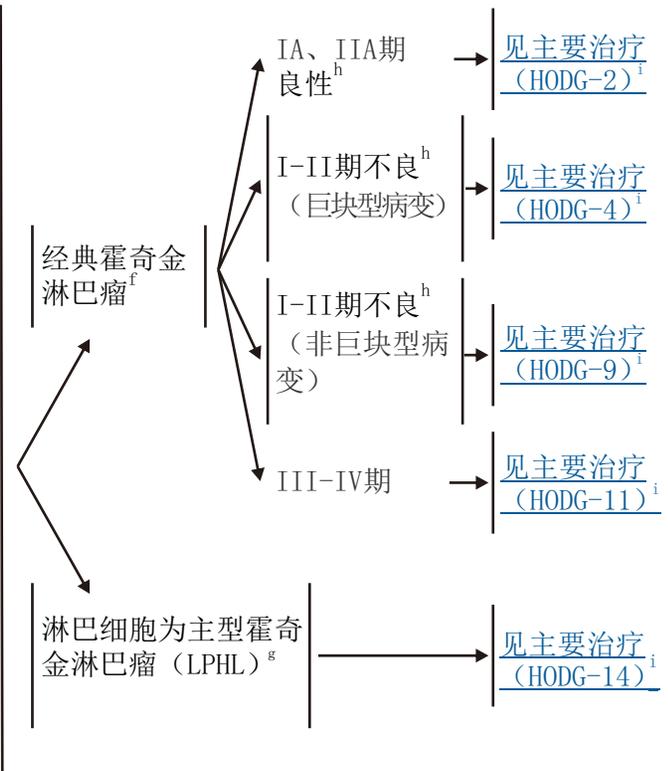
## 基本项目：

- H&P包括：B症状、酒精不耐受、皮肤瘙痒症、疲劳、体能状态、淋巴结、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）
- LDH、LFT、白蛋白
- BUN、肌酐
- 妊娠试验：育龄期妇女
- 胸部X片
- 诊断性胸部/腹部/盆腔CT<sup>c</sup>
- PET-CT扫描<sup>d</sup>
- IB、IIB和III-IV期行充分骨髓活检
- 评估采用含阿霉素方案患者的射血分数
- 咨询：生育情况、戒烟、社会心理学事宜（见NCCN指南缓压治疗）

## 某些情况下有助于诊断的检查：

- 保留生育功能<sup>e</sup>
- 若考虑放疗，行颈部CT
- 若正在进行ABVD或BEACOPP治疗，应行肺功能检查（PFT，包括DLCO）
- 若考虑行脾脏放疗，则注射肺炎球菌、H型流感及脑膜炎球菌疫苗
- HIV检测（鼓励）

## 临床分期



a 应避免使用细针穿刺活检技术，除非是专业的血液病理学家或细胞病理学家进行霍奇金淋巴瘤诊断性检查时才采用该技术。

b 经典霍奇金淋巴瘤典型免疫表型：CD15+、CD30+、PAX-5+（弱）；CD3-、CD20-（大多数）、CD45-、CD79a-。淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤典型免疫表型：CD20+、CD45+、CD79a+、BCL6+、PAX-5+；CD3-、CD15-、CD30-。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。参见NHL指南。

c 如果CT检查属于联合PET-CT检查的一部分，并不需要行单独的诊断性CT检查。

d 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。See (ST-1)。

e 保留生育功能治疗选择包括：若考虑行化疗或盆腔放疗，精液冷冻保存；IVF或低温保存卵巢组织或卵母细胞；绝经前妇女如考虑盆腔放疗，应行卵巢固定术。

f 经典霍奇金淋巴瘤（HL）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）。

g 与经典霍奇金淋巴瘤相比，淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（LPHL）有不同的自然病程和治疗效果（尤其I-II期）。因此，为LPHL单独制定了指南。

h 排除I-II期病变NCCN不良因素：巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变（见不良因素HODG-A）。

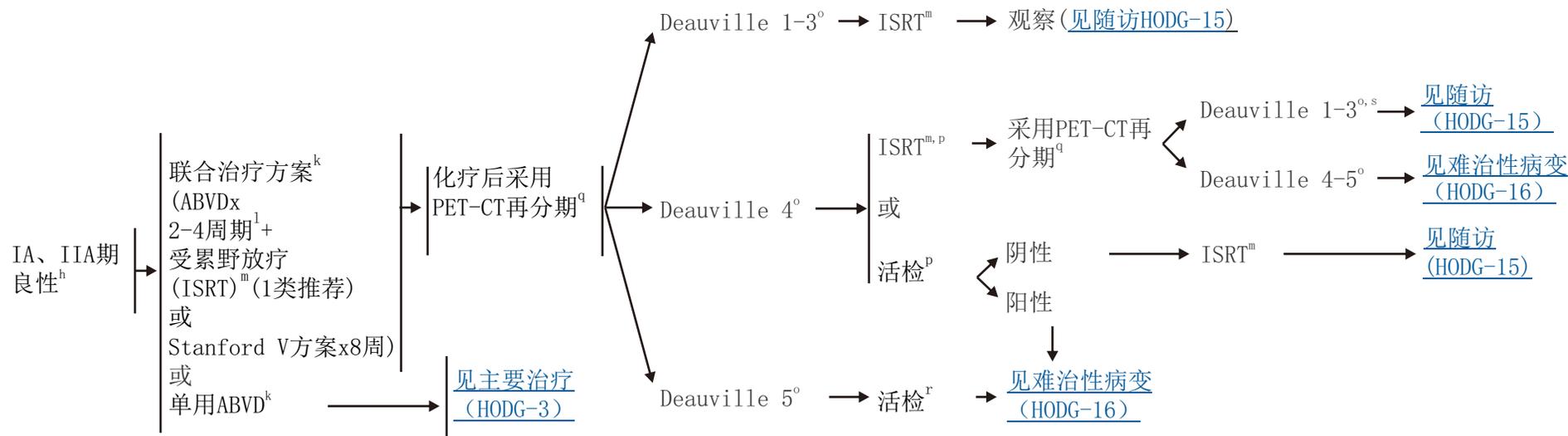
i 青春后期霍奇金淋巴瘤的治疗推荐。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
IA、IIA期良性

主要治疗<sup>j</sup>



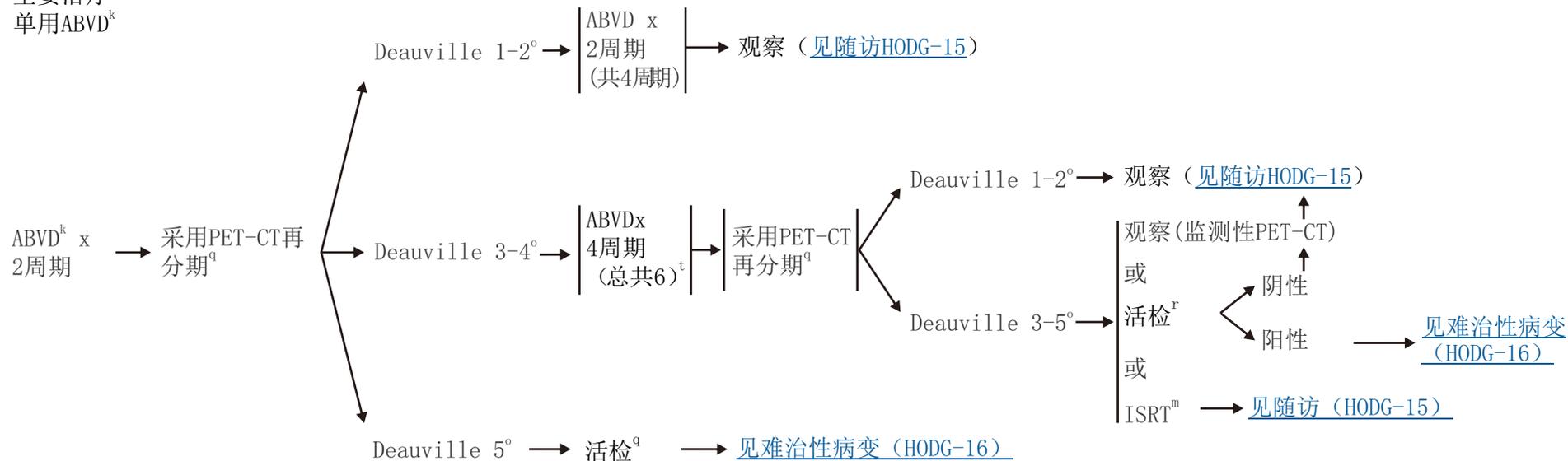
f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。  
h 排除I-II期病变NCCN不良因素：巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变。(见不良因素HODG-A)。  
j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。  
k 见全身治疗原则 (HODG-B)。

l 患者严格符合GHSG仅限于2处病变的标准并无淋巴结外受累时，采用2周期ABVD方案已足够，除此之外均应采用4周期ABVD方案。  
m 见放射治疗原则 (HODG-C)。  
n 见Deauville PET标准 (HODG-D)。  
p ISRT或活检前推荐给于ABVD x 4周期治疗 (总共)。  
q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。  
r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。  
s Deauville 3者应进行短期随访，包括PET-CT检查。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
IA、IIA期良性  
(续HODG-2)

主要治疗<sup>j</sup>  
单用ABVD<sup>k</sup>



f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

k [见全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

m [见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准 \(HODG-D\)](#)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

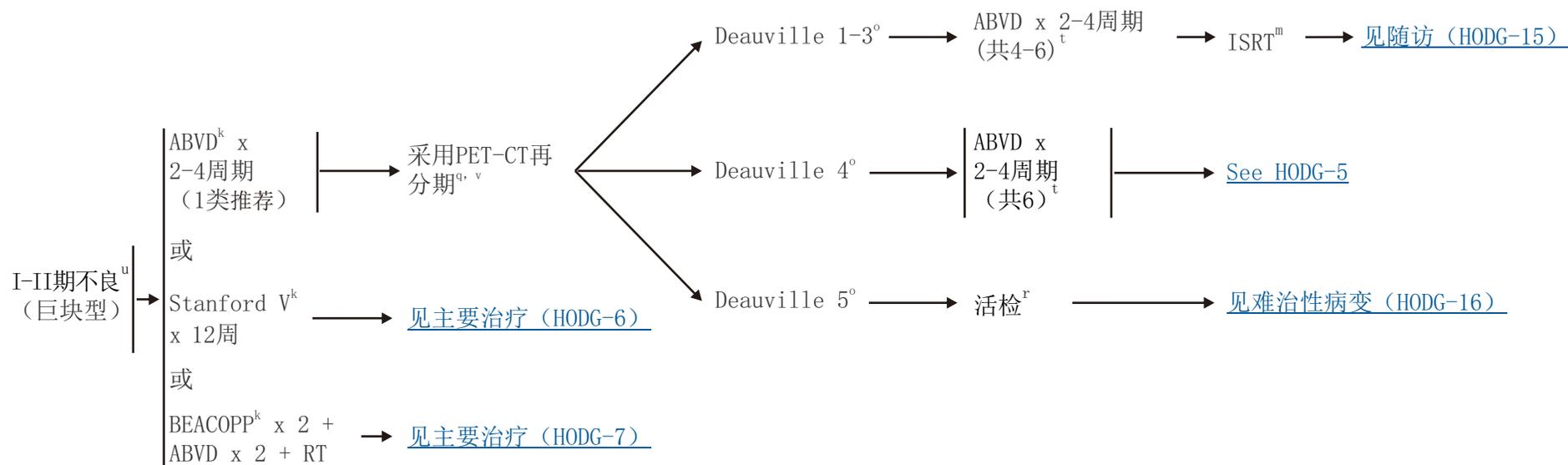
r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

t 4周期ABVD后考虑行PFT。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现:  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
I-II期不良<sup>u</sup>(巨块型)  
综合治疗计划  
主要治疗<sup>j</sup>



f 经典霍奇金淋巴瘤(HL)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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

k [见全身治疗原则\(HODG-B\)](#)。

m [见放射治疗原则\(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准\(HODG-D\)](#)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

t 4周期ABVD后考虑行PFT。

u NCCN I-II期病变不良因素: 巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变([见不良因素HODG-A](#))。

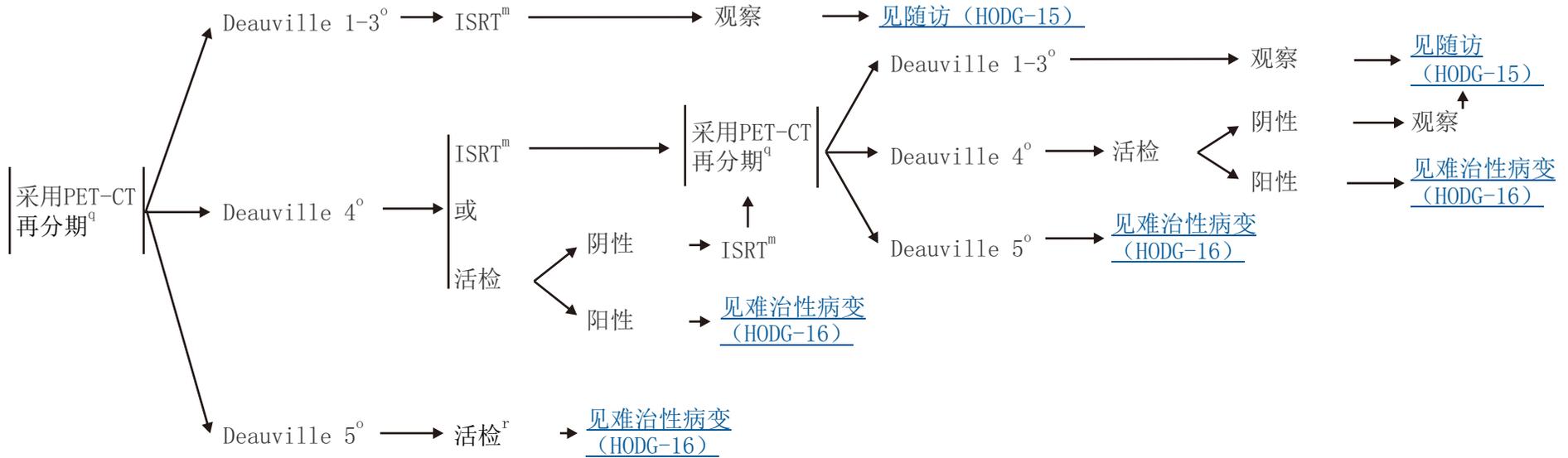
v 在很多临床情况下, 中期PET检查的价值并不清楚。在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现:  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
I-II期不良<sup>u</sup> (巨块型)  
综合治疗计划

主要治疗<sup>j</sup>  
(续HODG-4)



f 经典霍奇金淋巴瘤(HL)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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

m [见放射治疗原则\(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准\(HODG-D\)](#)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

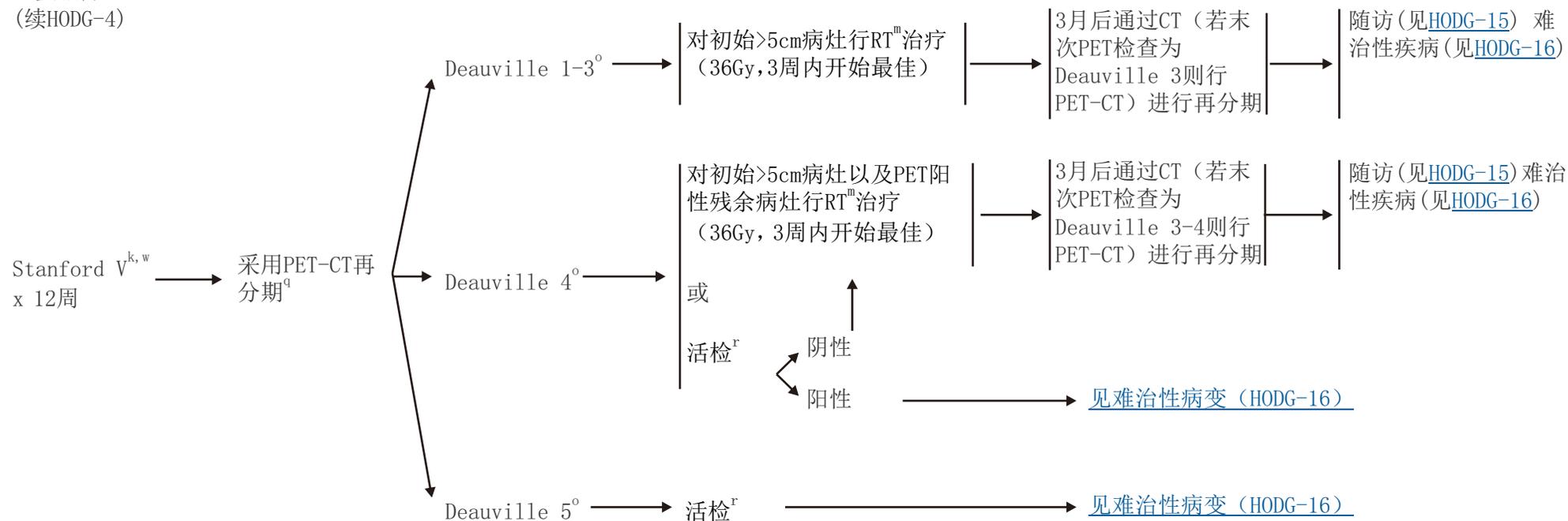
u NCCN I-II期病变不良因素: 巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变 ([见不良因素HODG-A](#))。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现：  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
I-II期不良<sup>u</sup>（巨块型或非巨块型）

主要治疗<sup>j</sup>  
(续HODG-4)



f 经典霍奇金淋巴瘤(HL)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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

k 见全身治疗原则 (HODG-B)。

m 见放射治疗原则 (HODG-C)。

o 见Deauville PET标准(HODG-D)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

u NCCN I-II期病变不良因素：巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变 (见不良因素HODG-A)。

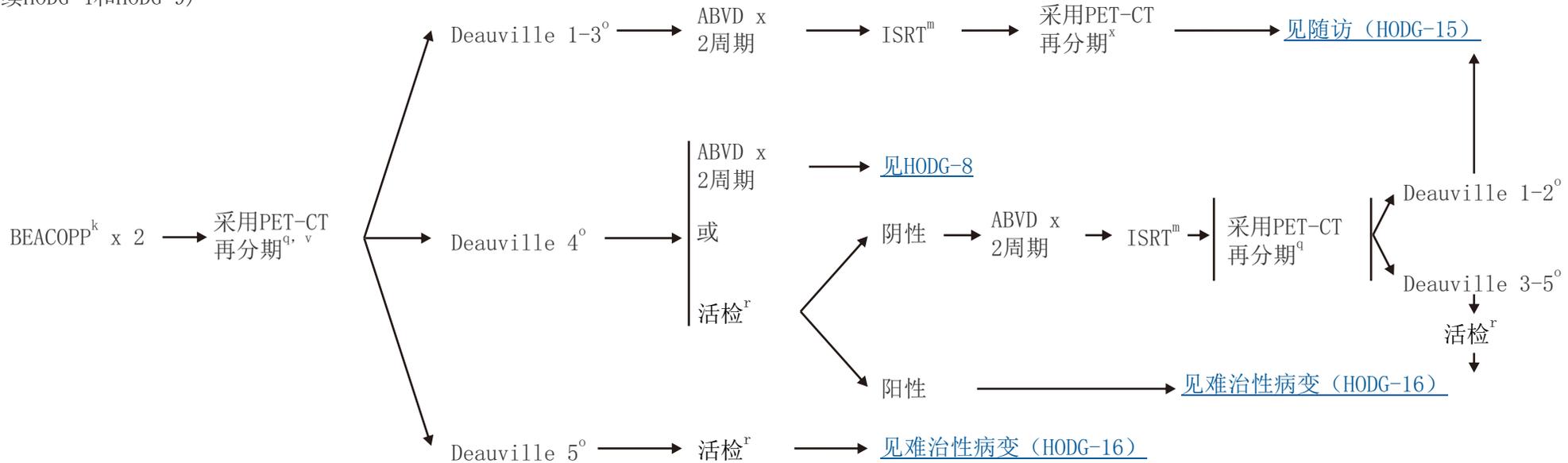
w 对于伴有纵膈巨块型病变或>10cm病变和/或B类症状的患者，以这种方式使用Stanford V方案。伴有ESR升高、或>3处病变且无巨块型病变的患者，根据HODG-2中关于Stanford V的算法进行治疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现:  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
I-II期不良<sup>u</sup>

主要治疗<sup>j</sup>  
(续HODG-4和HODG-9)



f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

k [见全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

m [见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准 \(HODG-D\)](#)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

u NCCN I-II期病变不良因素: 巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变 ([见不良因素HODG-A](#))。

v 在很多临床情况下, 中期PET检查的价值并不清楚。在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

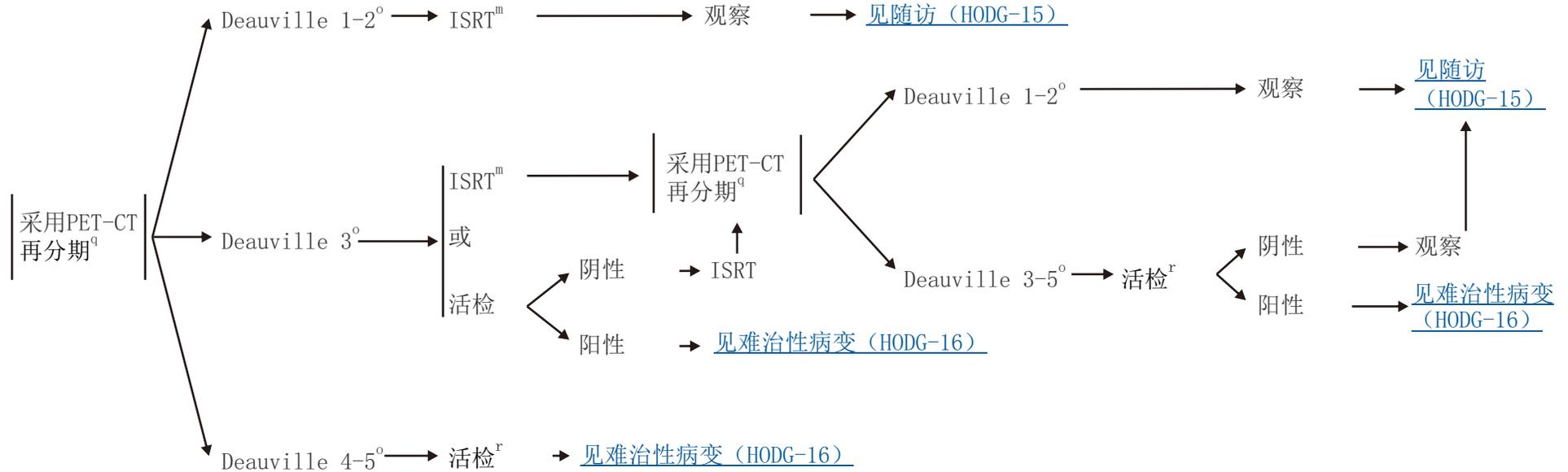
x 若前次PET检查为Deauville 3, 建议行PET-CT检查。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现:  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
I-II期不良<sup>u</sup>

主要治疗<sup>j</sup>  
(续HODG-7)



f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

m [见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准 \(HODG-D\)](#)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

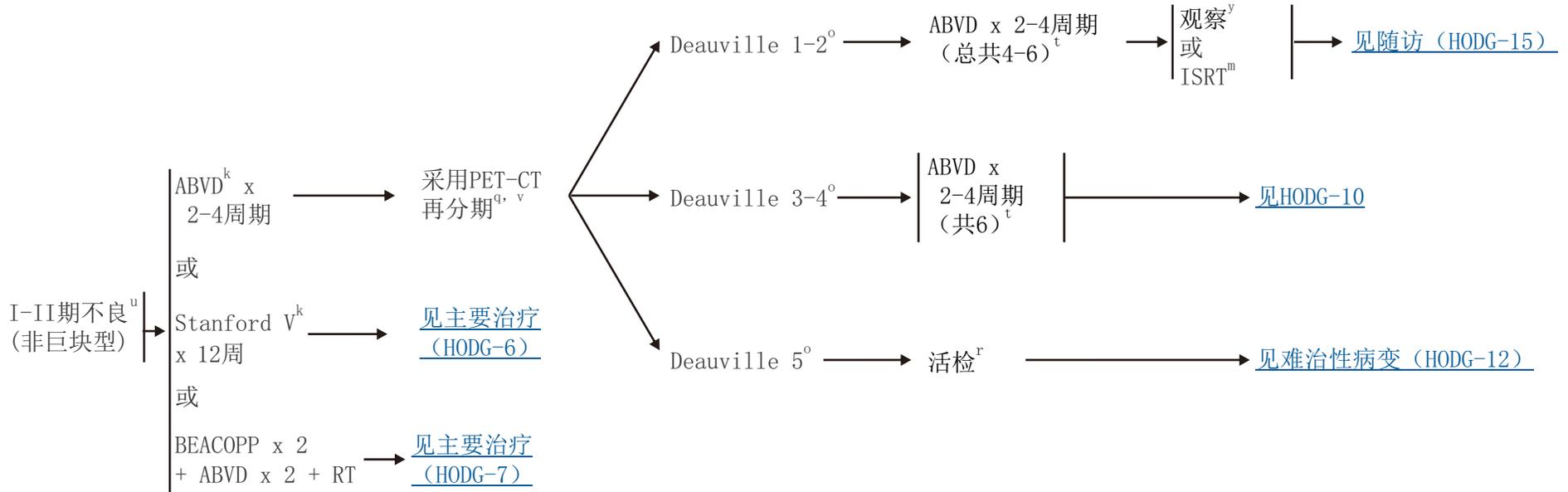
u NCCN I-II期病变不良因素: 巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变 ([见不良因素HODG-A](#))。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现:  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
I-II期不良<sup>u</sup> (非巨块型)

主要治疗<sup>j</sup>



f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

k 见全身治疗原则 (HODG-B)。

m 见放射治疗原则 (HODG-C)。

o 见Deauville PET标准 (HODG-D)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

t 4周期ABVD后考虑行PFT。

u NCCN I-II期病变不良因素: 巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变 (见不良因素HODG-A)。

v 在很多临床情况下, 中期PET检查的价值并不清楚。在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

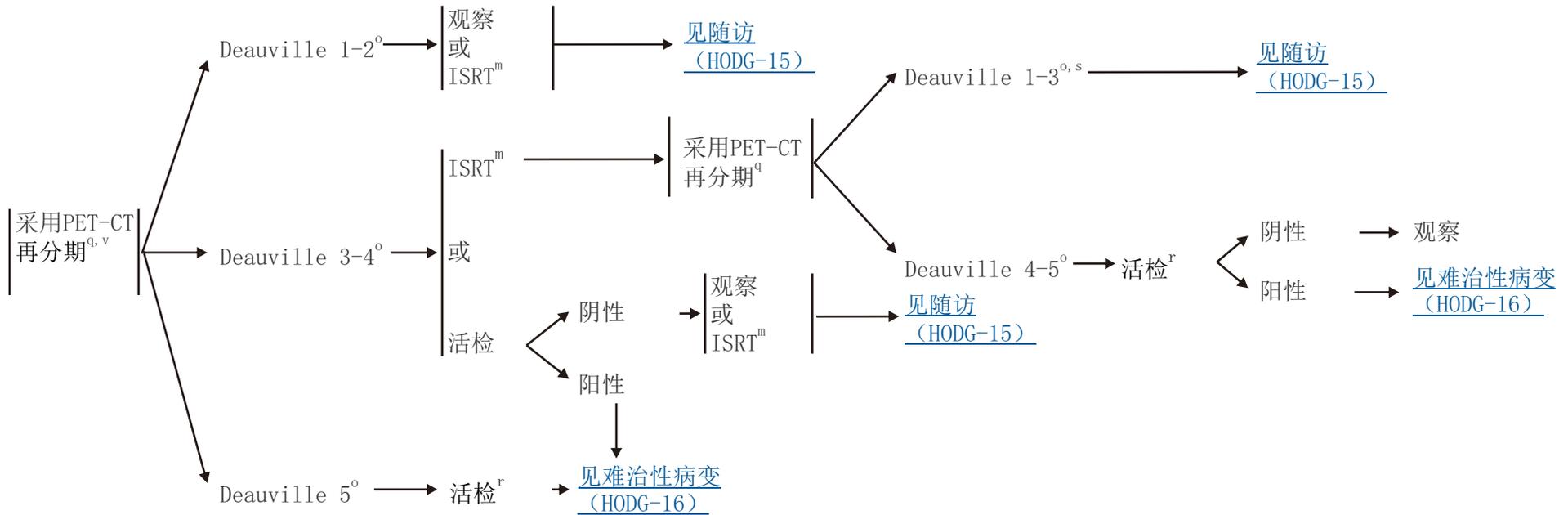
y 若选择观察法, 推荐采用总共6周期ABVD。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现:  
经典霍奇金淋巴瘤<sup>f</sup>  
I-II期不良<sup>u</sup> (非巨块型)

主要治疗<sup>j</sup>  
(续HODG-9)



f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

m [见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准 \(HODG-D\)](#)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

s Deauville 3者应进行短期随访，包括PET-CT检查。

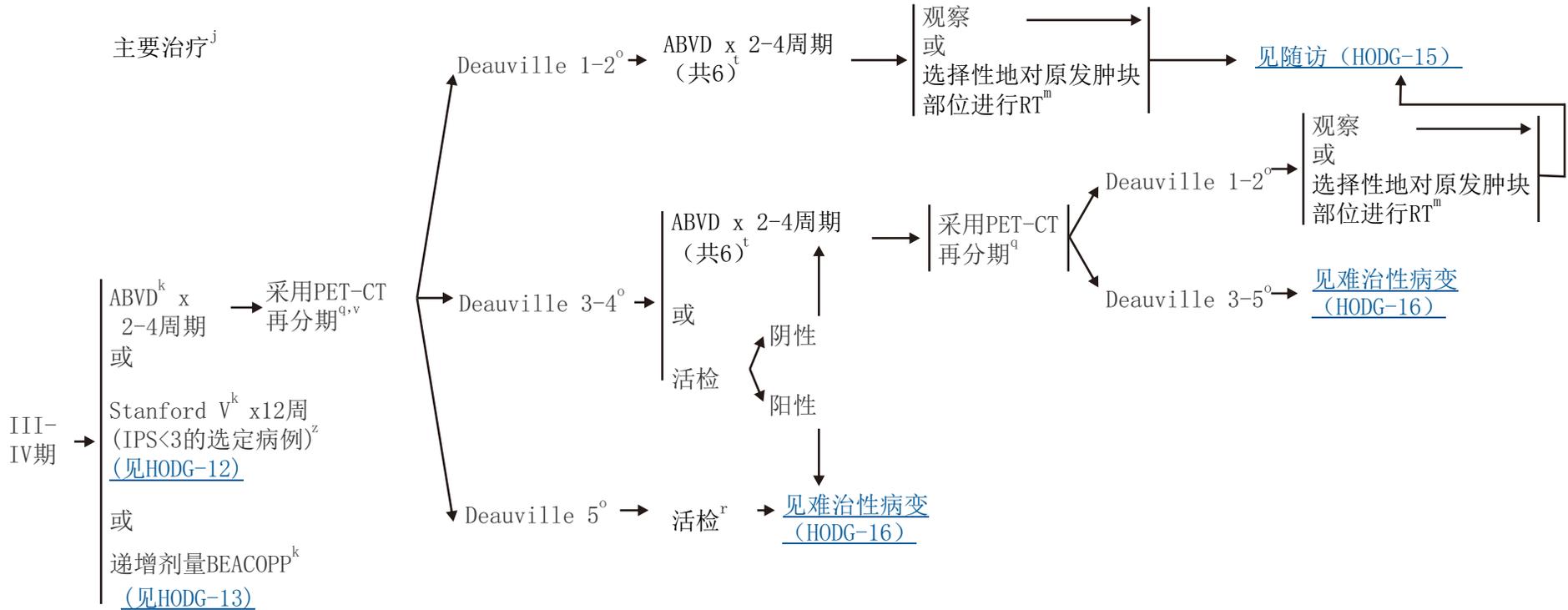
u NCCN I-II期病变不良因素：巨块型纵膈病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变 ([见不良因素HODG-A](#))。

v 在很多临床情况下，中期PET检查的价值并不清楚。在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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



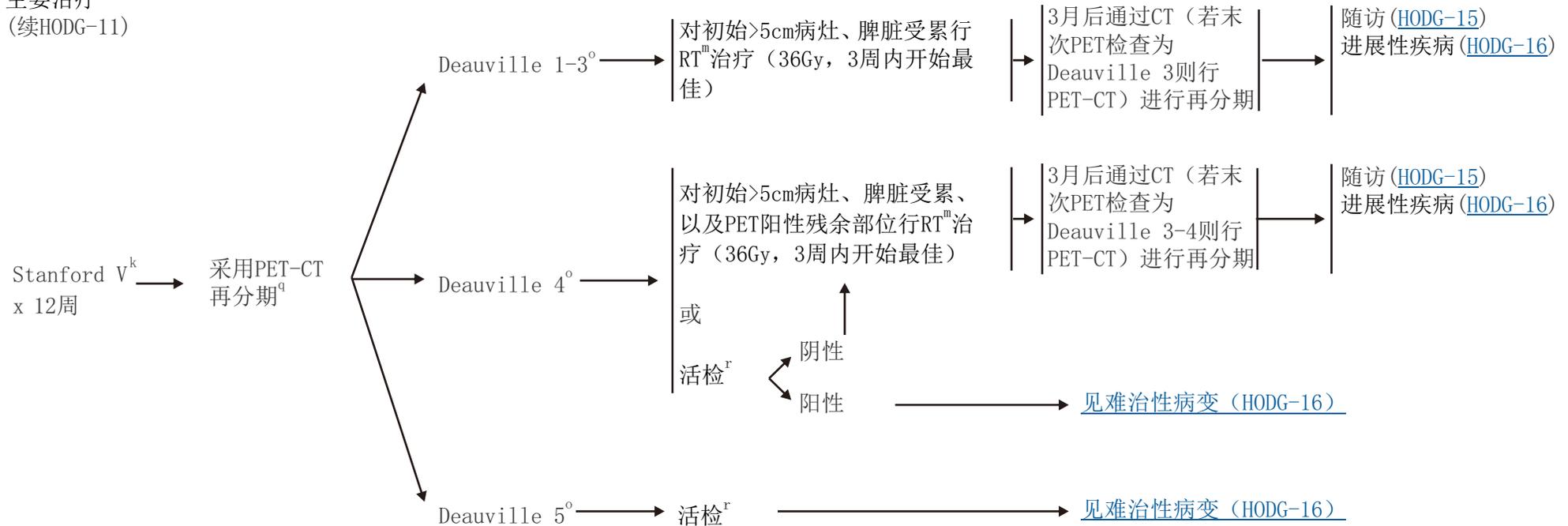
f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消减型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。  
j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。  
k 见全身治疗原则 (HODG-B)。  
m 见放射治疗原则 (HODG-C)。  
o 见Deauville PET标准(HODG-D)。  
q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。  
t 4周期ABVD后考虑行PFT。  
v 在很多临床情况下，中期PET检查的价值并不清楚。在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。  
z 见国际预后评分(IPS) (HODG-A)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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

主要治疗<sup>j</sup>  
(续HODG-11)



f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

k 见全身治疗原则 (HODG-B)。

m 见放射治疗原则 (HODG-C)。

o 见Deauville PET标准 (HODG-D)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

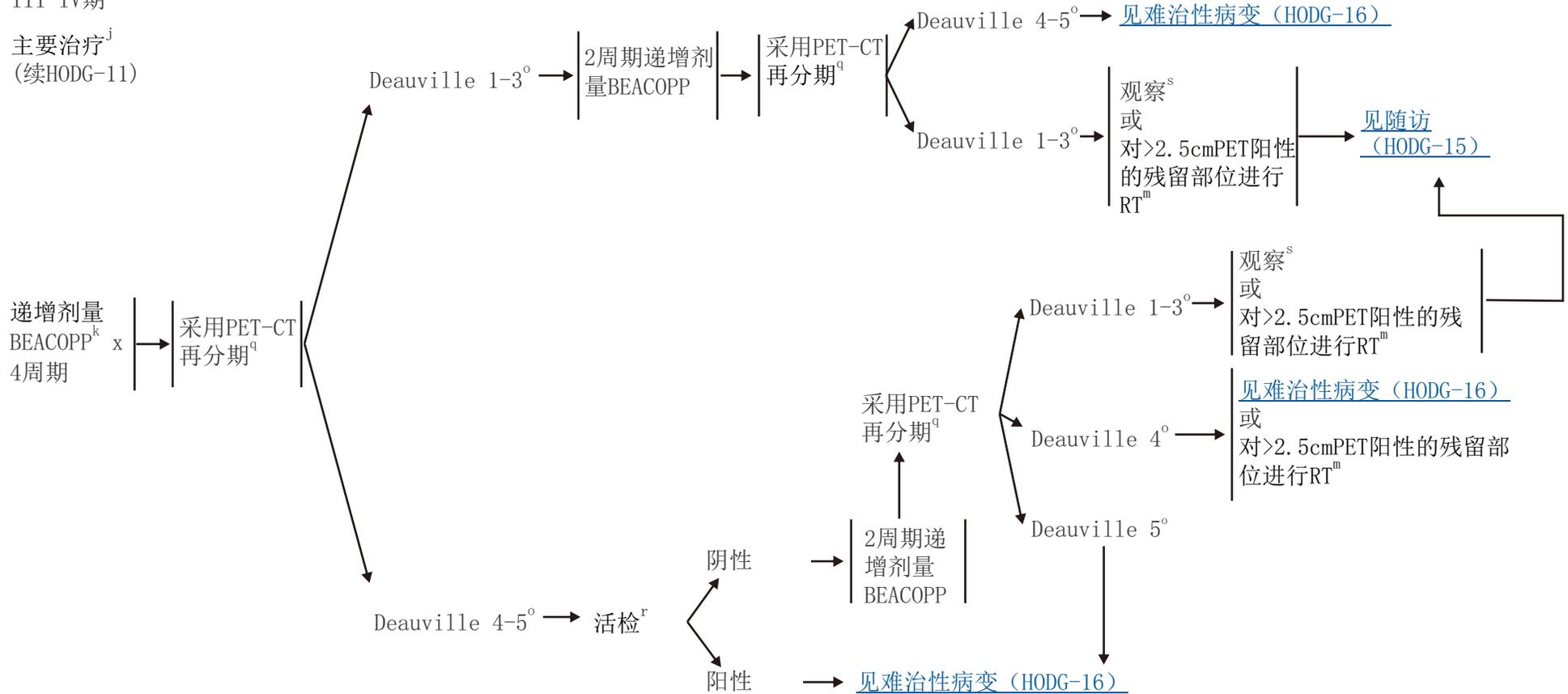
r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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

主要治疗<sup>j</sup>  
(续HODG-11)



f 经典霍奇金淋巴瘤 (HL) 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)。

j 老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

k [见全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)。

m [见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准 \(HODG-D\)](#)。

q 推荐进行联合PET-CT检查或PET加诊断性CT检查。

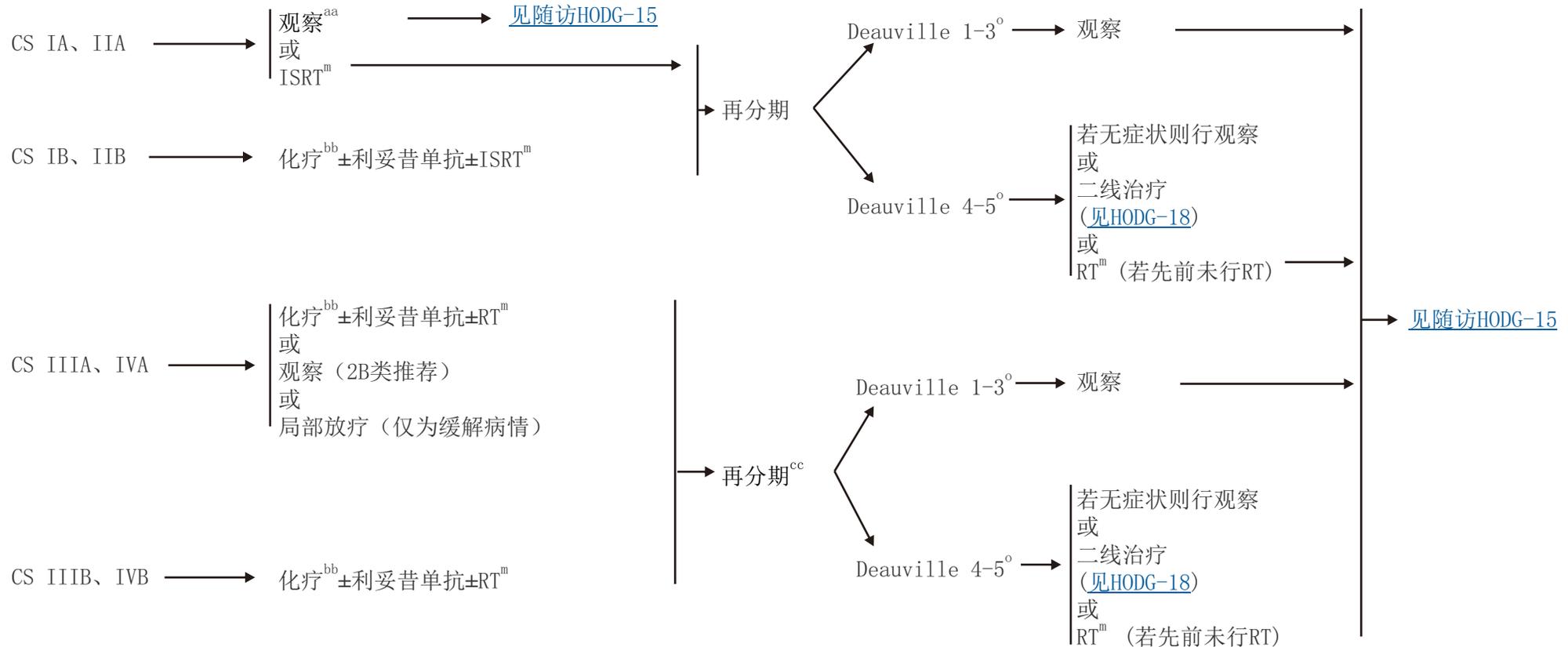
r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

s Deauville 3者应进行短期随访, 包括PET-CT检查。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现：  
淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤<sup>g</sup> 主要治疗



g 与经典霍奇金淋巴瘤相比，淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（LPHL）有不同的自然病程和治疗效果（尤其I-II期）。因此，为LPHL单独制定了指南。

m [见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准\(HODG-D\)](#)。

aa 对于已行孤立淋巴结完全切除的IA期患者，可选择观察治疗。

bb [见全身治疗原则 \(HODG-B第2/2页\)](#)。

cc 考虑对持续性或新发膈下病灶进行活检以排除转移。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

## 治疗结束后随访和迟发反应的监测

- 建议在患者治疗结束时为患者提供一份治疗总结。
  - 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，如继发性癌症和心血管疾病<sup>dd, ee</sup>。
- 远期复发或转化为大细胞淋巴瘤可发生于LPHL患者。
- 检查的频率和类型可根据临床症状、年龄、诊断分期、社会习惯以及治疗方式等因素确定。

## 治疗结束后随访最多5年

- 中期H&P:  
每2-4月一次持续1-2年，然后每3-6月一次再持续3-5年
    - ▶每年接种流感疫苗
  - 实验室检查:
    - ▶血常规、血小板、ESR（若初步诊断时增高）、化学分析，每2-4个月一次持续1-2年，然后每3-6个月一次再持续3-5年
    - ▶若颈部接受放疗至少每年检查一次促甲状腺激素（TSH）
  - 在前2-3年内每6-12月进行一次胸部X片或CT检查，然后胸部X片归为可选项
  - 前2-3年内每6-12月进行一次腹部/盆腔CT检查
  - 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等。
  - 监测性PET检查可增加假阳性风险，因此不应常规采用。不能只根据PET检查进行治疗决策，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LPHL ([HODG-18](#))

5年后开始监测迟发反应<sup>dd, ee</sup>

- 中期H&P: 每年
  - ▶每年监测血压，积极治疗心血管危险因素
  - ▶若患者曾接受脾脏放疗或已行脾脏切除，5-7年后接种H流感疫苗、肺炎球菌疫苗及脑膜炎球菌疫苗
  - ▶每年接种流感疫苗
- 应考虑在治疗结束10年时行基线负荷试验或超声心动图，尤其对于曾行胸部放疗患者
- 考虑行颈动脉超声，尤其在接受颈部照射的情况下
- 实验室检查:
  - ▶每年行CBC、血小板、生化检查
  - ▶若颈部接受放疗至少每年检查一次TSH
  - ▶每年测一次血脂
- 对于患肺癌风险增加的患者，考虑行胸部影像学检查<sup>ff</sup>
- 每年乳腺癌筛查:  
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。霍奇金淋巴瘤NCCN指南专家组建议在10岁至30年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，这与美国癌症协会指南建议相一致。
- 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。
- 心血管病症状可发生于年轻患者。
- 治疗总结以及考虑转至PCP(医务人员)。

dd 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 longterm survivors of Hodgkin's disease: July 9-16, 2003, Bellagio, Italy. Eur J Haematol 2005;75(s66).

ee 针对任何异常状况均应制定出合适的医疗方案。

ff 若患者采用非烷化剂治疗，未行胸部放疗及无其他危险因素存在，5年后胸部影像学检查为选择性检查。

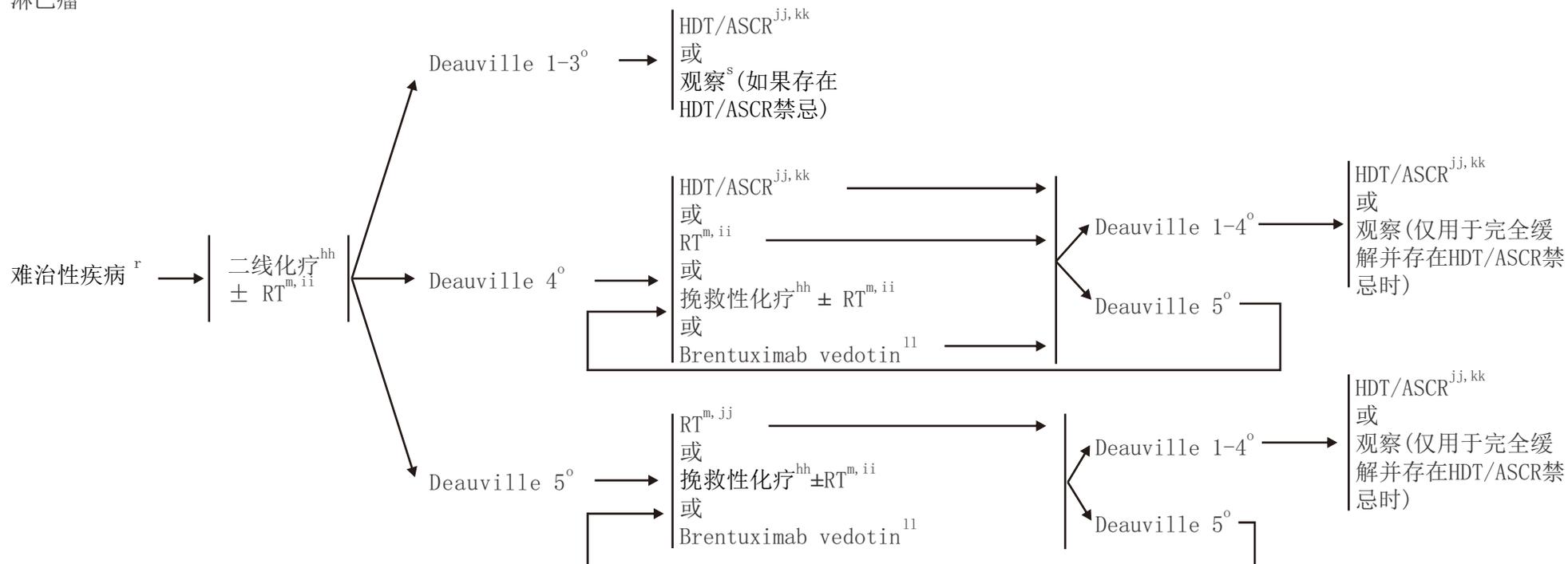
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

经典霍奇金  
淋巴瘤

二线治疗<sup>gg</sup>

附加治疗<sup>gg</sup>



m 见放射治疗原则 (HODG-C)。

r 活检以明确病理情况。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

o 见Deauville PET标准(HODG-D)。

s Deauville 3者应进行短期随访，包括PET-CT检查。

gg 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。

hh 见二线化疗原则(HODG-E)。

ii 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。

jj 建议对未曾接受过放疗的部位进行放疗。未曾接受放疗的患者，TLI可能是HDT合适的补充治疗。

kk 对于某些患者，将自体移植列为3类推荐治疗选择。

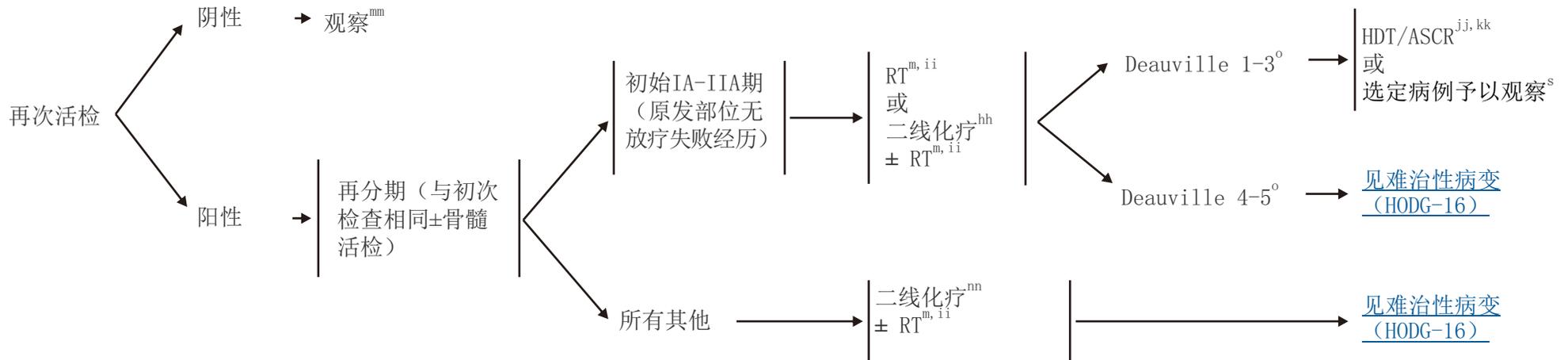
l1 采用HDT/ASCR方案失败或先前至少采用过2种多药化疗方案的患者可选择Brentuximab vedotin治疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

经典霍奇金淋巴瘤  
疑似复发

二线治疗<sup>gg</sup>



m [见放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

o [见Deauville PET标准 \(HODG-D\)](#)。

s Deauville 3者应进行短期随访，包括PET-CT检查。

gg 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。

hh [见二线化疗原则 \(HODG-E\)](#)。

ii 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。

jj 建议对未曾接受过放疗的部位进行放疗。未曾接受放疗的患者，TLI可能是HDT合适的补充治疗。

kk 某些患者可选择接受异体移植（3类推荐）。

mm 若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。

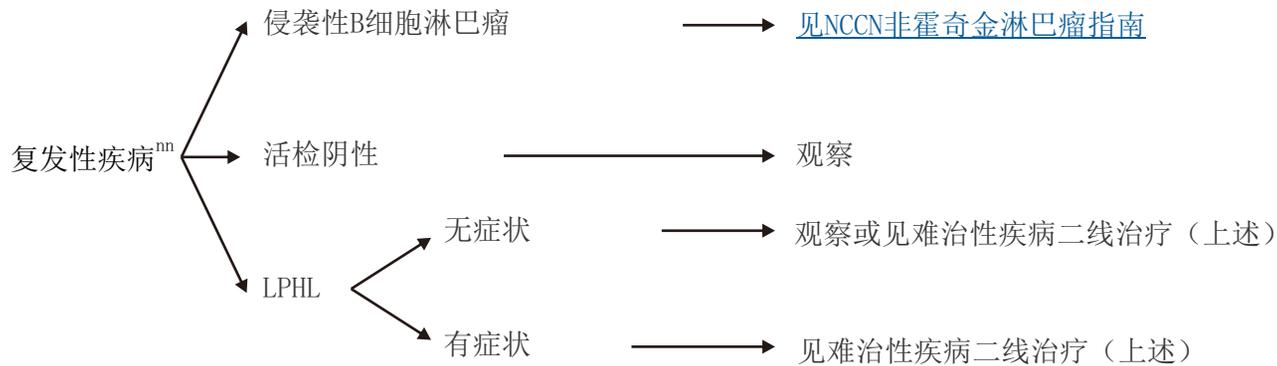
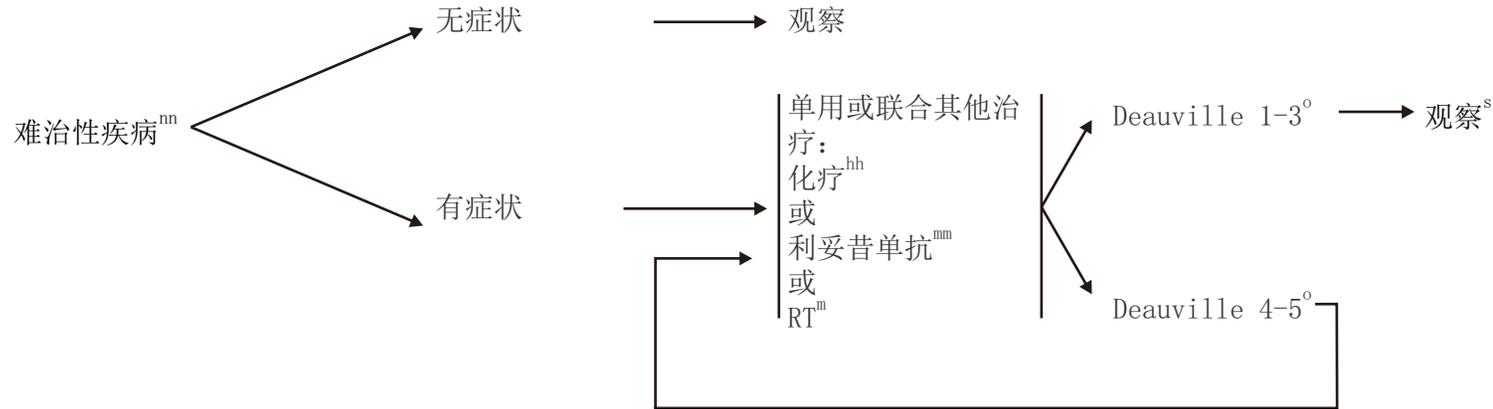
nn 经选择的伴长无病变间隔和其他良性特点的患者，可能适合进行个体化化疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤  
难治性或复发性

二线治疗<sup>gg</sup>



m 见放射治疗原则 (HODG-C)。

o 见Deauville PET标准 (HODG-D)。

s Deauville 3者应进行短期随访, 包括PET-CT检查。

gg 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。

hh 见二线化疗治疗原则 (HODG-E)。

nn 某些LPHL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治疗。患者复发时, 因为存在发生转化的风险, 应考虑再次活检。

mm 对于单独采用利妥昔单抗治疗的某些患者, 利妥昔单抗维持治疗可考虑持续2年。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

I-II期霍奇金病不良危险因素举例

危险因素	GHSg	EORTC	NCIC	NCCN
年龄		≥50岁	≥40岁	
组织学			MC或LD	
ESR和B类症状	如果A, >50; 如果B, >30	如果A, >50; 如果B, >30	>50或任何B sx	>50或任何B sx
纵隔肿块	MMR > .33	MTR > .35	MMR > .33 或 > 10 cm	MMR > .33
淋巴结病灶数量	>2*	>3**	>3	>3
E病变	任何			
巨块型				>10cm

GHSg =德国霍奇金淋巴瘤研究组  
EORTC =欧洲癌症研究与治疗组织  
NCIC =加拿大国家癌症研究所

MC =混合细胞型  
LD =淋巴细胞消减型  
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

\*GHSg关于淋巴结部位的定义同Ann Arbor系统不同的是, 锁骨下区域包括同侧颈/锁骨区, 双侧肺门区包括纵膈区, 腹部分为两区, 即上区(脾门部、腹腔、肝门部)和下区。

\*\*与安阿伯系统相比, EORTC系统对淋巴结部位的定义的不同之处在于, 锁骨下区域与同侧腋下被囊括在一组, 双侧肺门与纵膈被囊括在一组。

具有下列每项因素为国际预后评分(IPS)加1分  
(晚期病变)<sup>1</sup>

- 白蛋白<4g/dL
- 血红蛋白<10.5g/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8%, 和/或淋巴细胞计数少于600/mm<sup>3</sup>)

<sup>1</sup> Derived from Hasenclever D, Diehl V. Prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998;339:1506-1514

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

## 全身治疗原则(第1/2页)

## 经典霍奇金淋巴瘤

- NCCN成员机构最常使用的化疗变形方案包括ABVD方案和Stanford V方案。不推荐常规使用生长因子。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

ABVD（阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪）± RT

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.

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.

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005;23(21):4634-4642.

Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long-Term Results. J Clin Oncol 2004;22(14):2835-2841.

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(4):607-614.

Stanford V（阿霉素、长春碱、氮芥、依托泊苷、长春新碱、博莱霉素和强的松）\*

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, 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.

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.

Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol. 2002;20(3):630-637.

BEACOPP方案（博莱霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼和强的松）

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.

BEACOPP继以ABVD加RT

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.

\*环磷酰胺可作为氮芥的替代物使用。

[见LPHL化疗原则（HODG-B第2/2）](#)

[见二线化疗原则（HODG-E）](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

## 全身治疗原则(第2/2页)

淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤<sup>1</sup>

●NCCN成员机构用于治疗LPHL患者的最常用化疗方案如下所示:

方案和参考

ABVD (阿霉素、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪) ± 利妥昔单抗

ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) ± rituximab

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、阿霉素、长春新碱、强的松) ± 利妥昔单抗

Fanale MA, Lai C-M, McLaughlin P, et al. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP. ASH Annual Meeting Abstracts 2010;116:2812.

CVP (环磷酰胺、长春新碱、强的松) ± 利妥昔单抗

EPOCH (环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷、长春新碱、强的松) ± 利妥昔单抗

利妥昔单抗单药方案

Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood. 2003;101(11):4285-4289.

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.

Horning SJ, Bartlett NL, Breslin S, et al. Results of a Prospective Phase II Trial of Limited and Extended Rituximab Treatment in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease (NLPHD). ASH Annual Meeting Abstracts. 2007;110:644.

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.

1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(包括蒽环类药物如表阿霉素或阿霉素、博来霉素和以长春碱为基础的化疗或以抗体为基础治疗方法)对这些患者的作用。

注:除非另有说明,所有建议均为2A类。

临床试验:NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗,因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

## 放射治疗原则

根据临床症状，采用光子、电子或质子治疗都可能是合适的。

照射野：放射肿瘤医生已开始认同用“受累处”放疗（ISRT）替代“受累野”放疗（IFRT）的观念。

- 计划行ISRT时需要现代CT模拟和规划。加用其他附加的影像学检查，如PET和MRI，常有助于制定治疗计划。
- ISRT的目标为原发受累淋巴结和可能存在的结外病变部位。在化疗后淋巴结肿大消退时，照射野包含化疗前和/或手术体积，可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。呼吸运动可能引起的目标范围移动（由4D-CT或透视）（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（见ICRU定义）。
- 应对危及器官（OARs）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。

剂量：

联合治疗方案

非巨块型病变（I-II期）：20\*–30Gy（若采用ABVD方案）；30Gy（若采用Stanford V方案）

非巨块型病变（IB-IIB期）：30–36Gy

巨块型病变部位（所有分期）：30–36Gy

单用放疗（不常用，除非为LPHL）：

受累区：30–36Gy（LPHL患者主要采用30Gy）

非受累区：25–30Gy

\*对于伴ESR<50、无淋巴结外病变及仅有一或两个淋巴结区受累的非巨块型I-IIA期病变患者，接受ABVD化疗2周期后采用20 Gy放疗已足够。见HODG-A中GHSG对淋巴结部位的定义。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

## DEAUVILLE PET标准

评分	PET/CT检查结果
1	背景以上无摄取
2	摄取≤纵膈
3	摄取>纵膈但≤肝脏
4	任何病灶摄取程度较肝脏适度增加
5	任何病灶摄取程度较肝脏明显增加
X	新的摄取区域不太可能与淋巴瘤相关。

With kind permission from Springer Science + Business Media: 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.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

## 二线化疗原则(第1/2页)

- 根据复发的形式和先前采用的药物选择二线化疗方案。
- 一些研究表明复发时伴有最小疾病负担（非难治性）的患者在采用大剂量化疗和干细胞解救前可能不需行附加治疗<sup>1-3</sup>。然而，在伴有最小疾病负担状态下进行移植倾向于有良好的效果<sup>4</sup>。因此，在接受大剂量化疗及干细胞解救前采用肿瘤细胞减灭处理及化疗可能是有益的。此外，二线化疗方案可以用来检测药物的敏感性，并且促进干细胞移植发挥作用。氮芥、甲基苄肼、卡氮芥及马法兰可能会影响到干细胞采集的质量和数量。
- 复发性LPHL的所有方案中均应考虑使用利妥昔单抗。

[见方案和参考\(HODG-E第2/2页\)](#)

1Sweetenham 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. 1997;20(9):745-52.

2Bierman 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(2):151-6.

3Chopra R, McMillan AK, Linch DC, et al. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. Blood 1993;81:1137-45.

4Stewart DA, Guo D, Gluck S, et al. Double high-dose therapy for Hodgkin's disease with dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin (DICEP) prior to high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;26(4):383-8.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

二线化疗原则 (第2/2页)  
方案和参考  
(按英文字母顺序排列)

- Bendamustine (苯达莫司汀)  
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.
- Brentuximab  
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.
- 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.
- Ch1VPP (苯丁酸氮芥、长春碱、甲基苄肼、强的松)  
The International Ch1VPP Treatment Group. Ch1VPP therapy for Hodgkin's disease: Experience of 960 patients. *Ann Oncol* 1995;6(2):167-172.
- C-MOPP (环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、强的松)  
TTakenaka T, Mikuni C, Miura A, et al. Alternating Combination Chemotherapy C-MOPP (Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone) and ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) in Clinical Stage II-IV Hodgkin's Disease: a Multicenter Phase II Study (JCOG 8905). *Jpn J Clin Oncol* 2000;30(3):146-152.
- Montoto S, Camos M, Lopez-Guillermo A, et al. Hybrid chemotherapy consisting of cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, and vinblastine (C-MOPP/ABV) as first-line treatment Hodgkin disease. *Cancer* 2000;88(9):2142-2148.
- DHAP (地塞米松、顺铂、大剂量阿糖胞苷)  
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.
- Abali H, Urun Y, Oksuzo lu B, Budako lu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatinindexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26(4):401-406.
- ESHAP (依托泊苷、甲泼尼龙、大剂量阿糖胞苷、顺铂)  
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.
- Akhtar S, Abdelsalam M, El Weshi A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma in the kingdom of Saudi Arabia: King Faisal specialist hospital and research center experience. *Bone Marrow Transplant* 2008;42 Suppl 1:S37-S40.
- Fernandez de Larrea C, Martinez 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.
- GCD (吉西他滨、卡铂、地塞米松)  
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.
- GVD (吉西他滨、长春瑞滨、脂质体阿霉素)  
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.
- ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)  
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.
- Abali H, Urun Y, Oksuzo lu B, Budako lu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatinindexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26(4):401-406.
- IGEV (异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨)  
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.
- Mini-BEAM (卡氮芥、阿糖胞苷、依托泊苷及马法兰)  
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.
- 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(1):161-171.
- MINE (依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠、米托蒽醌、)  
Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemister FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6(6):609-611.
- VIM-D (依托泊苷、异环磷酰胺、米托蒽醌和地塞米松)  
Phillips JK, Spearing RL, Davies JM, et al. VIM-D salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;27(2):161-3.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

表1

霍奇金病分期定义<sup>1</sup>

I期 单个淋巴结区受累 (I) 或单个淋巴外器官或部位局部受累 (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或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 (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)

摘自 Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K等人。霍奇金病分期分类委员会的报告。Cancer Res 1971;31(11):1860-1。

1 PET检查对I-II期病变的分期比较有用。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。

## 讨论

### 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

分期与预后 .....	2
缓解标准 .....	3
PET 检查的作用 .....	3
中期 PET 检查 .....	4
IA-IIA 期 (良性病变) .....	4
I-II 期 (不良病变) 和 III-IV 期病变 .....	5
放射治疗原则 .....	6
治疗指南 .....	7
诊断 .....	7
检查 .....	7

经典霍奇金淋巴瘤 .....	7
I-II 期 (非良性病变) .....	7
I-II 期 (非良性病变) .....	9
III/IV 期 .....	12
淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 .....	15
治疗结束后随访 .....	17
迟发性反应的监测 .....	17
继发性癌症 .....	17
心血管疾病 .....	18
甲状腺功能减退 .....	18
骨髓抑制 .....	18
肺毒性反应 .....	18
难治性或复发性疾病 .....	18
经典霍奇金淋巴瘤 .....	18
淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 .....	20
总结 .....	21
参考文献 .....	22

## 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。2013 年，美国预计有 9290 人诊断患上 HL，并将有 1180 人死于该病<sup>1</sup>。

WHO 分类将 HL 分为两种主要类型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（LPHL）和经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）<sup>2</sup>。CHL 分为 4 种亚型：结节硬化型 CHL（NSCHL）；混合细胞型 CHL（MCCHL）；少淋巴细胞型 CHL（LDCHL）；富含淋巴细胞型 CHL（LRCHL）。在西方国家，CHL 占所有 HL 患者的 95%，LPHL 占 5%。

CHL 特点为炎性背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，相比之下 LPHL 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。LPHL 可呈结节性或弥漫性表现。结节型亚型表现为主要以 B 淋巴细胞为主的背景当中镶嵌有淋巴细胞为主型细胞，而弥漫型亚型的背景则以 T 淋巴细胞为主。

近几十年来，HL 患者的治疗已有明显进展，现在至少 80% 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 LPHL 的临床治疗仅关注从青春后期到 70 岁之间（且不伴严重并发症）患者。本指南并未重点讨论儿童

或更年老（>70y）HL 患者或特殊 HL 患者（如伴 HIV 或妊娠）的治疗。老年病人和具有伴发病者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。

## 分期与预后

HL 的分期基于安阿伯（Ann Arbor）分期系统。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，B 类症状；多处病变；或血沉显著升高 [ESR]）；以及晚期病变（III-IV 期）。每一分期进一步分为 A 和 B 类。“A”类指未出现全身症状，“B”类指患者不伴有不明原因的体重下降（超过 10%），不明原因发热或夜间盗汗<sup>3</sup>。

纵膈巨块型病变为早期 HL 患者一项不良预后因素。纵膈肿块胸片的测量最常使用纵膈肿块比（MMR）<sup>4</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 Cotsworld 修改方案，巨块型病变定义为在前后方向胸片 T5-T6 间隙中，纵膈肿块超过胸腔内部横径 1/3<sup>5</sup>。

I 期和 II 期病变患者的其他不良预后因素包括出现 B 类症状、2 到 3 个以上淋巴结部位存在病变、或 ESR 达 50 或以上。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，这些因素的确定主要基于它们的临床试验<sup>6,7</sup>。NCCN 的 I、II 期不良因素包括纵膈巨块型病变（MMR 大于 0.33）或巨块型病变大于 10cm、B 症状、血沉高于 50mm/h、三处部位或更多部位受累。

一项国际合作项目对超过 5000 名晚期 HL 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>8</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（白细胞计数超过 15000/mm<sup>3</sup>）
- 淋巴细胞减少（淋巴细胞计数占白细胞计数百分比低于 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>8</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。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

HL 患者的临床治疗包括以化疗或联合治疗作为初始治疗，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。

国际工作组（IWG）于 1999 年发表了缓解标准指南<sup>9</sup>。这些缓解标准根据 CT 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（进行疗效评估）。初始缓解标准包括 CRu（不确定的完全缓

解），指不能确定 CT 扫描测量的残余病灶是否为残留 HL 病灶，如瘢痕形成或其他一些良性病程。

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、流式细胞术及 PET 检查<sup>10,11</sup>。修改后的指南中去除了 CRu，这是因为在一定程度上 PET 扫描能进一步区分 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>10</sup>。HP 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>12</sup>。

在 2009 年出台了 Deauville 标准，根据对受累部位 FDG 摄取量的肉眼评估，用于解释治疗中期和治疗末 PET 检查结果。这些标准用 5 分的等级来确定受累部位 FDG 摄取量（相对于纵膈和肝脏）<sup>13,14</sup>。PET 检查 Deauville 1-2 分为阴性，PET 检查 Deauville 3-5 分为阳性<sup>15</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（即 PET 检查 Deauville 1-2 分为阴性，PET 检查 Deauville 3-5 分为阳性）<sup>16</sup>。Deauville 5 分评级标准正在国际多中心临床试验中进行验证，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>16,17</sup>。

## PET 检查的作用

PET 检查，以及最近的 PET 和 CT 联合检查（PET/CT，以下简称 PET），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>12</sup>。最近一项荟萃分析表明，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>18</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>19-21</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>21</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 月时无进展生存率（PFS）分别为 92.6% 和 82.6%（ $P = .022$ ）<sup>22</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/CT 专责小组和 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>23</sup>。建议行联合 PET 检查加诊断性 CT 检查，如果诊断性 CT 检查属于联合 PET 检查的一部分，并不需要单独的诊断性 CT 检查。

不推荐将 PET 检查用于常规监测，因为存在假阳性风险<sup>24-26</sup>。用 PET 做治疗后监测的作用仍备受争议，需行进一步研究以确定其价值。

### 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。化疗结束后中期 PET 检查对接受综合治疗的患者的放疗计划非常重要，该检查可能有助于筛选出一个适合行单独化疗的伴早期病变的患者亚组<sup>27,28</sup>。NCCN 指南强调，在很多临床情况下中期 PET 检查的价值尚不明确，治疗决策时应考虑所有的应对措施。

#### IA-IIA 期（良性病变）

主要源于回顾性研究的现有证据表明中期 PET 检查对于早期患者无显著预后价值。

Hutchings 等报告，中期 PET 扫描呈阳性的七名 I-II 期患者中有五名（71%）在 3 年中位随访时间内仍保持好转状态。然而 PET 扫描阳性的晚期患者（III-IV 期）均在 2 年内复发<sup>29</sup>。

另一项研究中大多数患者伴 I-IIA 期病变（73 名中的 43 名），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>21</sup>。然而，在 46 名在化疗 2 或 3 周期后进行中期 PET 检查的患者中，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 均呈阴性患者组为 96%。

Barnes 等同样表明中期 PET 并不能预测伴非肿块型 I-II 期病变患者的结局。中期 PET 呈阴性患者的 4 年 PFS 率为 91%，中期 PET 呈阳性患者为 87%（ $P = .57$ ）<sup>30</sup>。

在最近的一项前瞻性研究（CALGB 50203），Straus 等报告尽管治疗中和治疗末 PET 检查均可对接受 AVG（阿霉素，长春碱和吉西他滨）治疗的伴 I-II 期非肿块型病变患者进行预后，但在 AVG 化疗 6 周期后的 PET 阳性和 PET 阴性患者间的 2 年 PFS 率差别（分别为 27% 和 89%）比化疗 2 周期后的差别（分别为 50% 和 90%）大得多<sup>31</sup>。

最近有更多报告证实了化疗 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>32,33</sup>。

在一项含有 147 名伴早期病变患者的回顾性分析中，Zinzani 等最近报告称 ABVD 化疗 2 周期后行中期 PET 检查（PET-2）对伴早期良性病变患者具有最好的预后价值<sup>32</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，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。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%（ $P = .0001$ ）。

在最近更新的 CALGB50203 研究中，基于 IHP 和 Deauville 标准，AVG 化疗 2 周期后的中期 PET 检查（PET-2）可预测伴 I-II 期非肿块型病变患者的 PFS 率<sup>33</sup>。中位随访 3.3 年后，PET-2 阴性组和 PET-2 阳性组的 2 年

PFS 率之间具有显著差异。根据 IHP 标准，PET-2 阴性组和 PET-2 阳性组的 2 年 PFS 率分别为 88% 和 54% ( $P = .0009$ )。根据 Deauville 标准两组的相应 PFS 率分别为 85% 和 50%。该研究同样表明在化疗 2 周期后行联合 PET/CT 检查比单用其中任一检查有更好的 PFS 率预测价值。

### NCCN 建议

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>21,29-31</sup>。近期报告表明根据 Deauville 标准化疗 2 或 3 周期后中期 PET/CT 检查是伴早期病变患者的良好预后指标<sup>32,33</sup>。

基于这些最新结果，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 周期后行 PET 检查并根据 Deauville 标准进行中期疗效评估，而对于单独化疗的患者则在 ABVD 化疗 2 周期后行 PET 检查并根据 Deauville 标准进行中期疗效评估。

### 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指标<sup>34,35</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>36,37</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>38</sup>

最近一项含有 102 名 II-IV 期患者的前瞻性研究中（35% 伴 IV 期病变；58% 伴肿块型病变；65.3% 具有 B 类症状）Cerci 等报告了相似结果。

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% ( $P < .001$ )<sup>39</sup>。

一项关于 HL 的回顾性国际验证研究证实了 ABVD 两周期后的中期疗效评估（根据 Deauville 标准）可以预测 IIB-IVB 期患者的 FFS 率<sup>40</sup>。440 名入选患者中，对 260 名进行了具有诊断质量的中期 PET 检查，PET 阴性（Deauville 1-3）患者的 3 年 FFS 率为 95%，PET 阳性（Deauville 4-5）患者为 28%。

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>41</sup>。

Markova 及其同事证实 BEACOPP 化疗 4 周期后的中期 PET 检查结果（PET-4）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<sup>42</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% ( $P = .016$ )。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。

以色列研究组已在小型队列研究中（伴早期不良或晚期病变患者）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>43-45</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）用于伴晚期病变及 IPS $\geq 3$  患者的情况<sup>43</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 呈阴性的患者继而接受 4 周期 ABVD 化疗，而让中期 PET 阳性患者从试验中退出并考虑给予补救治疗。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%( $P = .01$ )。Dann 及其同事评估了，根据中期 PET 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>44,45</sup>。伴晚期病变 (I-II 期肿块型病变伴 B 类症状及 III-IV 期病变) 且  $IPS \geq 2$  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 呈阳性患者的 10 年 PFS 率为 83%，中期 PET 呈阴性患者为 93%<sup>45</sup>。

几项大型持续研究正在调查，根据中期 PET 检查结果进行风险-和/或反应适应治疗的效果<sup>16</sup>。

### NCCN 建议

尽管已确定中期 PET 对晚期病变患者具有预后价值，使用中期 PET 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 周期后行中期 PET 检查的预后价值并无显著的差异<sup>37</sup>。最近一项前瞻性研究中，ABVD 两周期后中期 PET 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 ( $P < .001$ ) 和伴 I-II 期病变患者的 3 年 EFS 率 ( $P = .002$ ) 均存在显著性差异<sup>39</sup>。

基于最新结果，专家组一致同意，采纳使用 PET 检查并根据 Deauville 标准对伴 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 ABVD 2-4 周期后或递增剂量 BEACOPP 2-4 周期后使用 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) 及开始放疗前进行中期疗效评估。专家组同样承认，基于中期 PET 结果指导下的治疗属科研性质，在临床试验环境之外并不推荐使用。

## 放射治疗原则

放疗可通过光子或质子进行。单机构研究初步结果显示光束放疗可显著降低易受损器官 (如肺、心、乳房) 所受放射线剂量，进一步降低发生迟发性反应的风险。对质子束放疗，其有效性需要进行长期随访<sup>46,47</sup>。需行长期随访以证实质子束放疗的有效性。

受累野放疗 (IFRT) 指仅 (放射) 治疗受累淋巴区<sup>48</sup>。受累处放疗 (ISRT) 和受累淋巴结放疗 (INRT) 正在替代 IFRT，以尽力缩减放疗野面积，从而进一步减少暴露于附近未受累器官的放射剂量及减少与大剂量放疗相关的潜在的长期毒性<sup>49</sup>。

ISRT 的目标为最初受累淋巴结和可能受累的结外扩展部位 (基于修改后受累野，该区域小于 IFRT 所使用受累野)<sup>50</sup>。制定 ISRT 治疗计划需要使用现代 CT 模拟。加用附加的成像技术如 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易受损器官所受剂量。化疗或手术前使用 PET-CT 确定的大体肿瘤体积 (GTV) 可为确定临床靶体积 (CTV) 提供基础。计划治疗体积 (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。应单独确定每一病变部位的 PTV 边界。

对肿块型病变患者 (所有期) 联合治疗方案中，专家组推荐的放射剂量为：联合 ABVD 化疗者 30-36Gy；Stanford V 化疗者 36Gy<sup>51,52</sup>。I-II 期非肿块型病变患者 ABVD 化疗后推荐放疗剂量为 20-30Gy，Stanford V 化疗后推荐剂量为 30Gy<sup>53,52</sup>。BEACOPP 推荐放疗剂量为 30-36Gy。

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，应避开这些区域。

## 治疗指南

### 诊断

空芯针穿刺活检已能满足诊断需要，但专家组通常建议切除淋巴结后进行活检。尽管细针穿刺（FNA）被广泛用于恶性肿瘤的诊断，其在淋巴瘤诊断中的作用尚有争议，FNA 阴性无法排除淋巴瘤诊断<sup>54-56</sup>。应避免使用细针穿刺活检技术，除非是专业的血液病理学家或细胞病理学家进行 HL 诊断性检查时才采用该技术。

推荐使用免疫组化检查。大多数 CHL 病例其 R-S 细胞表达 CD15 和 CD30，而 CD3 和 CD45 常为阴性。CD20 在大多数患者中呈阴性，可检出 CD20 的患者可能少于 40%。CHL 患者建议免疫染色检测 CD3、CD15、CD20、CD30 和 CD45。LPHL 细胞 CD45 和 CD20 通常呈阳性，不表达 CD3 或 CD15，很少表达 CD30。此外，LPHL 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 LPHL 患者行 CD3、CD15、CD20、CD21、CD30 和 CD57 免疫检测。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 类症状、酒精不耐受、瘙痒、疲劳、体力下降、以及对各淋巴区、脾脏、肝脏的检查）、标准实验室检查（CBC、白细胞分类、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）、胸片、以及胸腔、腹腔、盆腔的诊断性 CT 检查。NCCN 指南建议使用 PET 确定病变程度，尤其在 CT 诊断不明时。感染或炎症区 PET 常表现为阳性，无 HL 时亦可如此。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时，建议再追加临床或病理评估。

具有 B 类症状或 III-IV 期患者应行充分骨髓活检。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 检查。建议对基于博来霉素化疗的患者行肺功能检查（PFT），包括肺一氧化碳弥散量（DLCO）。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。也建议计划接受颈部放疗的患者行颈部 CT 检查。

育龄女性治疗前应行妊娠试验。烷化剂化疗方案比非烷化剂化疗方案发生患卵巢早衰风险更高<sup>57</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>58,59</sup>。绝经前妇女如考虑盆腔化疗，应行卵巢固定术以保护其卵巢功能<sup>60</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 期良性病变
- I-II 期（不良肿块型病变）
- I-II 期（不良肿块型病变）

#### I-II 期（非良性病变）

几十年来单独放疗是早期 HL 患者的一项标准治疗选择<sup>61</sup>。然而，长期的大剂量大范围放疗存在潜在毒性，使患心脏疾病、肺功能障碍及继发性

肿瘤的风险增加<sup>62</sup>。随着晚期病变常规使用的化疗方案(ABVD 和 Stanford V)已被纳入到早期病变患者治疗当中,联合治疗(化疗和放疗)已取代单独放疗用于伴早期、良性病变患者的治疗。

ABVD 方案作为对 MOPP(氮芥、长春新碱、强的松和甲基苄胍)的替代治疗,其发生不育症和白细胞过多症几率较低<sup>51</sup>。Stanford V 方案虽属短期强化治疗,但该方案阿霉素和博来霉素累计剂量明显低于 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、心肺毒性等疾病的发病风险<sup>63,64</sup>。放疗为 Stanford V 方案的一个组成部分<sup>65</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 36Gy 的 IFRT 作为标准治疗的安全性和有效性<sup>51</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>53</sup>。若患者存在 3 处及 3 处以上病灶、或任何 E 病变、纵膈淋巴结肿块型肿大、ESR>50、或伴 B 类症状时 ESR>30,则不能参与该试验。此试验中将 1370 名患者随机归入以下四个治疗组:4 周期 ABVD 后继以 30Gy 或 20Gy 的 IFRT;2 周期 ABVD 后继以 30Gy 或 20Gy 的 IFRT<sup>53</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 OS(97.1%对 96.6%)、治疗无失败率(93.0%对 91.1%)和 PFS(93.5%对 91.2%)并无显著差异。关于 IFRT 剂量,采用 30Gy 或 20Gy 的 IFRT 时两者 OS(97.7%对 97.5%)、治疗无失败率(93.4%对 92.9%)、PFS(93.7%对 93.2%)也无显著差异<sup>53</sup>。更重要的是四个治疗组的 OS, PFS 及治疗无失败率之间也无显著性差异。HD10 研究结果表明,对于不伴危险因素的早期良性病变患者,2 周期 ABVD 化疗加 20Gy 的 IFRT 方案是一项有效的主要治疗方法,并能最大限度的减少迟发性反应风险。

Stanford 研究组在 G4 研究中评估了非肿块型 IA 或 IIA 期病变患者采用短期 Stanford V 化疗(8 周或 2 周期)加 IFRT(30Gy)的疗效<sup>52</sup>。根据 GHSG 标准(2 处以上淋巴结受累、ESR≥50 或结外受累),87 名患者中有 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、及年龄达 50 岁及以上),有 33 名(33%)具有不良特点。在中位随访 10.6 年后,预期 10 年 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%。无患者发生继发性急性髓细胞白血病(AML)或骨髓增生异常综合征(MDS)。无患者发生迟发性心脏、肺脏毒性损害。

ABVD 单独化疗方案也被研究用于治疗早期非肿块型病变患者(I-II 期或 IIIA 期)<sup>27,28,66,67</sup>。

纪念斯隆-凯特琳癌症中心(MSKCC)的一项研究中,152 名伴 I、II 和 IIIA 期非肿块型病变患者前瞻性随机接受 ABVD(6 周期)加放疗(36Gy)或仅接受 ABVD 化疗(6 周期)。中位随访 60 个月,采用 ABVD 加放疗组或仅采用 ABVD 化疗组在完全缓解持续时间(91%对 87%, $P=.61$ ),FFP(86%对 81%; $P=.61$ ),及 OS 率(97%对 90%; $P=.08$ )方面均无显著性差异<sup>67</sup>。

在 NCIC 临床试验组实施的多中心研究中,IA 或 IIA 期 HL 患者随机接受 ABVD(4-6 周期)、或次全淋巴结放疗(STLI)加或不加 ABVD<sup>27</sup>。放疗患者组中,伴不良危险因素患者仅采用次全淋巴结放疗,伴任何不良预后因素(高 ESR、年龄大于 39 岁、混合细胞型或有淋巴细胞缺乏病史、或≥4 处淋巴结受累)的患者在次全淋巴结放疗前先行 2 周期 ABVD 放疗。中位随访 12 年,单独采用 ABVD 化疗患者组的 OS 率高于采用次全淋巴结放疗加或不加 ABVD 患者组(94%对 87%, $P=.04$ )<sup>28</sup>。然

而，单独采用 ABVD 化疗患者组的 FFP 低于次全淋巴结放疗加或不加 ABVD 患者组（87%对 92%； $P=.05$ ），而两组间的 EFS 率并无显著性差异（85%对 80%； $P=.60$ ）。对伴良性病变患者的亚组分析中，随机行单独次全淋巴结放疗组或单独 ABVD 化疗组的预后无显著性差异<sup>28</sup>。对于伴不良危险因素患者，单独应用 ABVD 患者组的预期 12 年 OS 率高于行次全淋巴结放疗联合 ABVD 患者组（分别为 92%对 81%； $p=.04$ ），而在无进展率方面单独 ABVD 组低于后者（86%对 94%； $p=.006$ ），在 12 年无事件生存率方面两者无明显差别（83%对 78%； $p=.74$ ）<sup>28</sup>。然而，该研究已过早关闭，这是由于 EORTC H8-F 研究的结果证实伴 I-II 期良性病变患者采用化疗加 IFRT 有很好效果<sup>68</sup>。

I-II 期良性病变患者首选联合治疗（ABVD 或 Stanford V 加 IFRT）。单独 ABVD 化疗是一项合理的治疗选择，尤其对于 2 周期 ABVD 后可获完全缓解的年轻患者（由 CT 检查证实），以免发生长期放疗风险。

#### NCCN 建议

联合治疗（ABVD 加 ISRT [1 类]<sup>53</sup>或 Stanford V 化疗）或化疗（单独 ABVD）<sup>27,28</sup>，均可作为伴 IA-IIA 期良性病变患者的治疗选择。

联合治疗中，通常给予 4 周期的 ABVD 及 30Gy 的 ISRT（仅限受累淋巴结区）<sup>51</sup>。根据 GHSG 标准属良性病变患者（ESR 小于 50，无淋巴结外病变，并且仅两个淋巴结区受累）采用 2 周期 ABVD 加 20Gy 的 ISRT 可能已足够<sup>53</sup>。Stanford V 可给药 8 周并加 30Gy 的 ISRT<sup>52</sup>。最好在化疗结束后 3 周内开始巩固性放疗。

指南建议在采用 ABVD 四周期后（符合 GHSG 标准良性病变的患者为 2 周期后）或采用 Stanford V 化疗 8 周后使用 PET 进行中期再分期。建议所有 Deauville 1-3 的患者在 ISRT 后观察治疗。如果中期 PET 评分为 Deauville 4，建议进行活检或 ISRT，之后再分期。如果最终 PET 评分为

Deauville 1-3，则不需进一步治疗。若患者最终 PET 结果中持续存在残留病变（Deauville 4-5），治疗同难治性病变。

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放疗的价值（UK RAPID 试验和 EORTC H10 试验）<sup>69,70</sup>。然而，这些试验得出的结论却有些不同，且两者都仅以摘要的形式发表。因此，专家组成员认为尚需更长期的随访资料，而且并不建议伴 IA-IIA 期病变（根据中期 PET 结果）患者在此时放弃放疗。

对于单独化疗患者，初始给予 ABVD 两周后进行中期 PET 再分期。NCIC 研究中，单独 ABVD 组患者在 2 周期化疗后通过 CT 再进行分期。FFP 率在以下患者中较高：接受 2 周期 ABVD 化疗后达到完全缓解（根据 CT 标准与未完全缓解者相比）并继续接受 2 周期（共 4 周期）ABVD 治疗（无放疗）的 I、II 期良性非肿块型病变患者；未达到完全缓解总共接受 6 周期 ABVD 治疗的患者<sup>27,28</sup>。指南建议中期 PET 评分为 Deauville 1-2 的患者接受 2 周期附加 ABVD 化疗（共 4 周期），之后进行严密观察。中期 PET 评分为 Deauville 3-4 的患者接受 4 周期附加 ABVD 化疗（共 6 周期），之后再分期。如果最终 PET 结果为 Deauville 1-2（6 周期 ABVD 后），则不需行进一步治疗。接受 6 周期 ABVD 后存在持续性残留病变（Deauville 3-5）的患者，建议行 ISRT 治疗或活检。<sup>27,28</sup>

初始治疗后 Deauville 5 的所有患者，均应按难治性性病变进行治疗。

#### I-II 期（非良性病变）

GHSG HD8 试验是最大的研究接受联合治疗的伴早期不良病变及一种以上危险因素（大型肿块肿瘤；结外病变；脾脏受累；ESR 升高伴或不伴 B 类症状，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>71</sup>。该试验中 1204 名患者接受 4 周期化疗（COPP[环磷酰胺、长春新碱、甲基苄胍和强的松]外加 ABVD）后随机

接受 EFRT 或 IFRT。化疗后开始对所有不伴进展性病变的患者放疗（两组均以 30Gy 照射并在肿块部位加 10Gy 照射）。随访 5 年，两组的治疗无失败率（FFTF：EFRT 为 85.8%，IFRT 为 84.2%）和 OS 率（90.8% 对 92.4%）相似。相反，EFRT 组发生急性副作用的频率要高得多，包括血小板减少症、白细胞减少症及胃肠道毒性。十年随访结果证实了 IFRT 在 FFTF（79.8% 对 79.7%）、PFS（79.8% 对 80.0%）和 OS（86.4% 对 87.3%）方面的非劣效性<sup>72</sup>。IFRT 的急性毒性和继发性恶性肿瘤也较少。

由 Stanford 研究组实施的前瞻性研究的结果，证实了 Stanford V 方案和 IFRT 对伴有局部广泛性病变或晚期病变患者的疗效<sup>73</sup>。在该研究中，142 名伴有局部广泛性纵膈 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（≥5cm）或肉眼可见的脾脏病变区进行放疗（36Gy）。中位随访 5.4 年后，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，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 Stanford V 方案更能改善中期和晚期 HL 患者的缓解率、FFS 和 PFS<sup>74</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 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>75-77</sup>。在 MSKCC 研究中，126 名局部广泛性病变或晚期病变患者接受 12

周 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 36Gy 的 IFRT<sup>76</sup>。患者的 5 年和 7 年 OS 率分别为 90% 和 88%。Stanford V 方案失败后，采用高剂量治疗及自体干细胞移植（HDT/ASCR），有 58% 患者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>75</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 和 OS 率方面 Stanford V 和 ABVD 对 I-IIA 期伴肿块型病变或其他不良特点、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（>5cm）和脾脏沉淀物部位进行放疗<sup>77</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、无失败生存率、OS 率及毒性方面均无显著性差异<sup>78</sup>。该试验中，854 名患者随机接受 ABVD（n=428，6-8 周期，伴纵膈肿块型病变患者加用 36Gy 放疗）或接受 Stanford V（n=426，12 周化疗后，病变部位大于 5cm 部位或肉眼可见脾脏病变区加用 36Gy 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 72.7%，Stanford V 为 68.7%）、OS 率（ABVD 和 Stanford V 5 年 OS 均为 88%，P=.86）、FFS 方面（5 年时 ABVD 组 FFS 为 74%，Stanford V 为 71%；P=.32）均无显著性差异。两组的治疗毒性相似。计划的亚组分析表明伴局部广泛性病变患者的疗效显著优于伴 III-IV 期病变患者<sup>78</sup>。伴局部广泛性病变患者的 3 年和 5 年 FFS 为 82%。伴 III-IV 期病变患者相应的生存率分别为 71% 和 67%（P=.001）。5 年 OS 率分别为 94% 和 85%（P<.001）。

为增进疗效，GHSG 通过剂量递增和时间强化开发出了 BEACOPP 方案<sup>79</sup>。然而，GHSG 的 HD11 多中心临床试验研究表明，同 ABVD 相比 BEACOPP 强化治疗并不能显著改善伴早期不良病变患者的预后<sup>80</sup>。研究中，1395 名患者随机归入 ABVD 组（4 周期化疗后 30Gy 或 20Gy 的 IFRT）或标准剂量 BEACOPP 组（4 周期化疗后 30Gy 或 20Gy 的 IFRT）。化疗后采用 20Gy 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 30Gy 的 IFRT 时，BEACOPP 和 ABVD 疗效之间无显著性差异（BEACOPP 的 5 年 FFTF 和 PFS 率分别为 87% 和 88%，ABVD 相应比值分别为 85% 和 87%）。BEACOPP 也比 ABVD 存在更多的治疗毒性。

HD14 试验表明对于伴早期不良病变患者（IA、IB 或 IIA 期伴有至少一种以下危险因素：肿块型纵膈肿物；结外受累；ESR 达 50 或以上不伴 B 类症状；ESR 达 30 或以上伴 B 类症状；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>81</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 30Gy 的 IFRT。中位随访 43 个月，联合治疗组 5 年 FFTF 率为 94.8%，而 ABVD 组为 87.7%（P<.001）。5 年 PFS 率分别为 95.4% 和 89.1%（P<.001）。两组间 5 年 OS 率并无显著性差异（分别为 97.2% 和 96.8%；P=.731）BEACOPP 加 ABVD 组的疾病进展率和复发率同样较低（2.5% 对 8.4%；P<.001）。

这些研究表明 ABVD 加 30Gy 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（不良肿块型病变）*

ABVD 加 IFRT（1 类）<sup>71</sup> 或 Stanford V<sup>73,78</sup>，或 BEACOPP（2 周期）加 ABVD（2 周期）及放疗<sup>81</sup>，可作为伴 I-II 不良病变患者的治疗选择。不建议单独采用化疗。

在接受 2-4 周期 ABVD 初始治疗后使用 PET 再进行分期<sup>71,78</sup>。评分为 Deauville 1-3 的患者采用附加周期 ABVD 化疗（共 4-6）加 ISRT，评分为 Deauville 4 的患者采用 4 周期附加 ABVD 化疗（共 6）后再进行分期。如果 PET 评分为 Deauville 1-3，建议在 ISRT 后进行观察治疗。对于评分为 Deauville 4 的患者，建议在活检或 ISRT 后再分期。如果最终 PET 评分为 Deauville 1-3，则不需进一步治疗。

ISRT 结束后评分为 Deauville 4（伴活检阳性）或初始治疗后评分为 Deauville 5 的所有患者，应按照难治性疾病进行治疗。

存在 B 类症状的 I-II 期不良非肿块型病变患者采用 Stanford V 12 周（3 周期）加 IFRT（36Gy）<sup>73,78</sup>。化疗结束后使用 PET 再进行分期。对评分为 Deauville 1-3 或 Deauville 4 的所有患者，推荐对大于 5cm 的原病变部位以及 PET 阳性的残留病变部位进行放疗（36Gy）。化疗结束后 3 周内应开始巩固性放疗。初始 IFRT 前评分为 Deauville 4 的患者可选择活检。对于中期 PET 评分为 Deauville 3 或 4 的患者，建议 3 月后使用 CT 或 PET/CT 再进行分期。化疗后评分为 Deauville 5 的所有患者，均应按难治性病变进行治疗。

接受 BEACOPP 和 ABVD 治疗的患者在 2 周期 BEACOPP 后使用 PET 再进行分期。对于评分为 Deauville 1-3 的患者，建议采用 ABVD（2 周期）继以 ISRT 治疗。对于评分为 Deauville 4 的患者，建议活检或采用 ABVD（2 周期）后再进行分期。如果 ABVD 化疗结束后复查 PET 评分为 1-2，建议行 ISRT 治疗。如果复查 PET 评分为 Deauville 3，建议活检

或 ISRT 后再进行分期。若患者在 ISRT 结束后 PET 评分 1-2 则不需进行进一步治疗。

化疗结束或 ISRT 结束后 PET 阳性的所有患者，应按难治性病变进行治疗。

#### NCCN 建议 I-II 期（不良肿块型病变）

接受 ABVD 患者的再分期和附加治疗同上述 I-II 期患者的处理（不良肿块型病变）<sup>71,78</sup>。由 NCIC 临床试验组实施的多中心研究中一些患者伴有 ESR 升高或大于 3 处病变部位<sup>27,28</sup>，指南将观察法列为一项治疗选择，用于 6 周期 ABVD 后 PET 评分为 Deauville 1-2、或 Deauville 3-4 且活检阴性的患者。

化疗后评分为 Deauville 5 的所有患者，均应按难治性性病变进行治疗。

存在 B 类症状的 I-II 期不良非肿块型病变患者采用 Stanford V 12 周（3 周期）加 IFRT（30Gy）<sup>78</sup>。同上述 IA-IIA 期良性病变处理方法，符合不良病变其他标准（ESR 增高或 3 处以上病灶）的患者行 8 周 Stanford V 化疗加 30Gy 的 IFRT 之后再行分期<sup>52</sup>。患者化疗结束时 PET 在分期同上述 I-II 期患者（不良肿块型病变）处理方法。

接受 BEACOPP 加 ABVD 联合治疗患者的再分期和附加治疗与上述伴 I-II 期（不良肿块型病变）患者处理方法相似。

#### III/IV 期

尽管化疗方案总是应用于晚期病变患者，联合治疗方案是治疗伴大型纵膈肿块病变患者的有效方案<sup>82,83</sup>。MOPP 为第一个成功治疗 HL 的方案，治疗结束后随访 10 年以上的缓解率达 84%，无病生存率（DFS）达 66%<sup>84</sup>。然而，除了其他长期毒性外，MOPP 常引起生育功能减退（大部分为男性）和骨髓增生异常。

由 CALGB 实施的一项具有里程碑意义的随机临床试验表明，对于新诊断的晚期霍奇金病（III-IV 期）患者，单用 ABVD 或与 MOPP 交替使用的疗效优于单用 MOPP<sup>85</sup>。同 MOPP 方案或 ABVD 和 MOPP 交替方案相比，ABVD 方案引起的骨髓毒性也较低。这些结论在大型组间研究中得到证实，该研究比较了 ABVD 与 MOPP/ABV 混合方案对 856 晚期 HL 患者的疗效<sup>86</sup>。ABVD 和 MOPP/ABV 组的完全缓解率（76%对 80%）、5 年 FFS（63%对 66%）和 OS 率（82%对 81%）相似。然而，MOPP/ABV 方案常引起急性肺毒性和血液毒性、骨髓增生异常综合征和白血病。

另一项由英国国家淋巴瘤组实施的随机对照试验（LY09 试验），同样证明了晚期 HL 患者采用 ABVD 方案与其他多药联合化疗方案的 EFS 和 OS 率之间无明显差别。多药联合方案比 ABVD 方案毒性更大，对老年患者疗效也更差一些<sup>87</sup>。中位随访 83 个月的最新研究结果同早期结论相一致<sup>88</sup>。

ABVD 一直都是 III-IV 期病变患者的标准化治疗方案。Stanford V 和 BEACOPP 是为改进晚期病变患者疗效开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>73,75-77</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 协议指南，有指征时进行放疗）的 ORR、FFS、OS 率及毒性方面均无显著性差异<sup>78</sup>。然而，对于伴高风险病变（IPS $\geq$ 3）患者，采用 ABVD 方案的 5 年 FFS 率显著优于 Stanford V 方案（67%对 57%，P=.02），但两者的 5 年 OS 率无显著差异（84%对 77%，P=.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>89,90</sup>。HD9 试验中 1196 名伴 IIB 和 IIIA 期病变且存在风险因素或

伴 IIIB 和 IV 期病变的患者，随机接受 8 周期 COPP-ABVD、或 8 周期标准剂量 BEACOPP、或 8 周期递增剂量 BEACOPP<sup>89</sup>。各方案结束后对大于 5cm 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 率方面显著优于 COPP-ABVD，且它的早期进展率显著低于 COPP-ABVD 或标准剂量 BEACOPP。10 年分析确认，在治疗无失败率（分别为 82%、70% 和 64%）和 OS 率（分别为 86%、80% 和 75%）方面，递增剂量 BEACOPP 明显优于标准剂量 BEACOPP 或 COPP-ABVD。在 FFTF（ $P < .0001$ ）和 OS 率（ $P = .0053$ ）方面递增剂量 BEACOPP 显著优于标准剂量 BEACOPP<sup>90</sup>。

HD12 试验（ $n = 1670$ ）最终结果对比研究了递增剂量 BEACOPP 方案（8 周期）与 4 周期递增剂量后给予 4 周期标准剂量 BEACOPP（伴或不伴放疗）的疗效，也证实了递增剂量 BEACOPP 对伴危险因素的晚期 HL 患者的疗效，如同 HD9 试验所报一样<sup>91</sup>。此项研究中，随访 5 年时，在治疗无失败率（分别为 86.4% 和 84.8%）和 PFS（分别为 87.5% 和 85%）方面，8 周期递增剂量 BEACOPP 方案优于 4 周期递增剂量 BEACOPP 加 4 周期标准剂量 BEACOPP 方案，虽然差距不显著。然而 5 年 OS 率之间无显著差异（分别为 92% 和 90.3%）<sup>91</sup>。

两项来自意大利的研究结果对比研究了递增剂量 BEACOPP 与标准剂量 BEACOPP 或 ABVD 的疗效，未能显示递增剂量 BEACOPP 在 OS 率方面的优势，尽管可证实递增剂量 BEACOPP 对伴晚期病变患者有更好的肿瘤控制效果<sup>92,93</sup>。然而，由于患者数目较少，这些研究不足以证明在 OS 方面的差异。

由 Engert 等最近报告的 HD15 试验最终分析表明，对于伴晚期病变患者（IIB 期伴大型纵膈肿物或 III-IV 期），采用 6 周期递增剂量 BEACOPP 后进行 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>22</sup>。此试验将 2182 名患者随机归入以下 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 及以上）的患者进行放疗（30Gy）。三组的 5 年 FFTF 率分别为 84.4%、89.3% 及 85.4%。相应 OS 率分别为 91.9%、95.3% 和 94.5%，6 周期递增剂量 BEACOPP 的 OS 率显著优于 8 周期递增剂量 BEACOPP（ $P = .019$ ）。6 周期递增剂量 BEACOPP 常伴有较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%）和较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 后进行 PET 引导的放疗，可用于治疗伴晚期病变患者。

正在进行的 EORTC20012 试验正在评估 BEACOPP（4 周期递增剂量和 4 周期标准剂量）和 ABVD（8 周期）对伴 III-IV 期病变高危患者的疗效。初步结果表明 BEACOPP 方案在 OS 率（4 年时分别为 86.7% 和 90.3%， $P = .208$ ）和 EFS 率（4 年时分别为 63.7% 和 69.3%， $P = .312$ ）方面并无明显改善，尽管 BEACOPP 的 PFS（83.4% 对 ABVD 的 72.8%； $P = .005$ ）显著优于 ABVD 方案。中位随访时间为 3.8 年<sup>94</sup>。需要长期随访资料以证实这些初步结果。

几项临床试验明确了化疗结束时行巩固性放疗对 III-IV 期患者的作用。

西南肿瘤组多中心研究表明 MOP-BAP（氮芥、长春新碱、强的松加博来霉素、阿霉素和甲基苄肼）后给予低剂量 IFRT 并不能改善患者的 OS 率，但在几个亚组中可延长缓解持续时间，尤其对于结节硬化性肿块病变患者<sup>95</sup>。一项随机试验中（EORTC20884 试验）中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。化疗后达到完全缓解患者随机地行 IFRT 或不进行下一步治疗，化疗后达到部分缓解患者行受累淋巴结区和

结外受累区 IFRT 治疗<sup>96</sup>。部分缓解组的 8 年 OS 率和 EFS 率分别为 76% 和 84%。完全缓解组用或不用 IFRT 的结果无显著差异，表明巩固性 IFRT 对化疗后部分缓解的患者有益。

英国淋巴瘤组实施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 治疗<sup>88</sup>。同未接受放疗者相比，接受放疗者 PFS 率更高（无放疗和有放疗的 5 年 PFS 分别为 71% 和 86%），在 OS 率方面也有类似优势。HD12 试验最终结果同样表明巩固性放疗对使用递增剂量 BEACOPP 后伴残留病变患者有效（FFTF 分别为 90.4% 和 87%），而对化疗后完全缓解的伴原发肿块型病变患者无效<sup>91</sup>。相反，Laskar 及其同事报告称巩固性放疗能改善初始化疗后完全缓解患者的生存率，尤其对小于 15 岁的患者和伴 B 类症状和肿块型病变以及晚期病变的患者<sup>97</sup>。然而，这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。

HD15 试验中，BEACOPP 化疗后给予放疗（30Gy）仅限用于伴有 PET 阳性残留病变（2.5cm 及以上）的部分缓解患者。PET 阴性患者不接受附加放疗<sup>22</sup>。739 名伴残余病变（大于等于 2.5cm）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。最终分析表明化疗后伴 PET 阴性持续残余病灶的部分缓解患者的预后与完全缓解患者（使用常规 CT 检测）（4 年 PFS 率为 92.1%）相似，表明伴 PET 阴性的部分缓解患者可省去巩固性放疗<sup>22</sup>。

最近两项欧洲临床试验，评估了以 HDT/ASCR(高剂量治疗联合自体干细胞移植)作为巩固性治疗对于那些初始化疗有效的晚期病变和非良性 HL 患者的作用<sup>98,99</sup>。对经过以阿霉素为基础的初始化疗后达到完全缓解或部分缓解的非良性和晚期 HL 患者，两项试验均未提示 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 有相当的或更好的疗效。

#### NCCN 建议

ABVD, Stanford V (IPS 小于 3 的选定患者)，或递增剂量 BEACOPP 可作为伴晚期病变患者的主要治疗选择<sup>22,76,78,86</sup>。

在接受 2-4 周期 ABVD 初始治疗后使用 PET 再进行分期。评分为 Deauville 1-2 的患者接受额外 2-4 周期化疗（共 6）。评分为 Deauville 3-4 的患者进行活检，或者完成 6 周期 ABVD 化疗后再进行分期。与 E2496 研究结果一致，6 周期 ABVD 后 PET 评分为 Deauville 1-2 的患者可选择观察法或纵膈放疗（如果纵膈肿块型病变为原发性病变）<sup>78</sup>。治疗结束再分期后评分为 Deauville 3-5 或初始治疗后评分为 Deauville 5 的所有患者，应按照难治性疾病进行治疗。

Stanford V 应给药 12 周（3 周期）。应在 3 周内开始巩固性放疗（IB-IIB 期原始部位行 30Gy；如果靶淋巴结为原发性病变应对大于等于 5cm 的原始肿块部位及脾脏行 36Gy）<sup>76,77</sup>。接受 Stanford V 方案患者的再分期和额外治疗与 I-II 期不良病变患者的处理相似。

在接受 4 周期递增剂量 BEACOPP 后使用 PET 再进行分期。评分为 Deauville 1-3 的患者，建议额外 2 周期递增剂量 BEACOPP，然后使用 PET 再进行分期。

建议评分为 Deauville 4-5 的患者进行活检。活检阴性的患者进行额外 2 周期递增剂量 BEACOPP，然后再进行分期，而活检阴性的患者应按照难治性疾病进行治疗。如果 6 周期 BEACOPP 后复查 PET 结果为 Deauville 1-3，则不需行进一步治疗。根据 HD12 和 HD15 试验最终结

果，对于接受 6 周期 BEACOPP 后评分为 Deauville 1-3 的患者，建议对其大于 2.5cm 的残余 PET 阳性病灶进行放疗（30-40Gy）<sup>91,22</sup>。

接受 6 周期 BEACOPP 后评分为 Deauville 4-5 的患者应按照难治性疾病进行治疗。

### 淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

LPHL 的特点为病程进展缓慢和极少的远期复发。同 CHL 相比，LPHL 有不同的自然病程和治疗效果<sup>100</sup>。GHSg 对 LPHL 的自然病程、临床表现及结局已有综合描述<sup>101</sup>。一项回顾性分析研究了 394 名 LPHL 患者，其中 63% 伴早期良性病变，16% 伴早期不良病变，21% 伴晚期病变。中位随访 50 个月发现，LPHL 的治疗无失败率 FTF(88%对 82%)和 OS 率(96%对 92%)均优于 CHL<sup>101</sup>。LPHL 患者中，早期良性病变的 FTF(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 FTF（I 期为 85%，II 期为 71%），优于 III 期（62%）或 IV 期（24%）病变组<sup>102</sup>。GHSg 研究中，不利于 FTF 的不良预后因素包括晚期病变、低血红蛋白和淋巴细胞减少；年龄（≥45 岁）、晚期疾病和低血红蛋白为 OS 率不良预后因素。

早期良性 LPHL 比 CHL 预后较好，两者治疗也不同。单独放疗或联合化疗一直是 I-II 期 LPHL 患者的有效治疗方案<sup>103-110</sup>。Schlembach 及其同事的一项回顾性分析报告称，IA 期 LPHL 患者采用 IFRT 和单独区域放疗后，有良好的 5 年无复发率(RFS:95%)和 OS 率(100%)<sup>104</sup>。长期随访后（IFRT 组 11.6 年；区域放疗组 5.5 年）无发生继发性实体肿瘤的证据。为确定心脏毒性风险需进行更长时间的随访；然而，LPHL 患者很少需要纵膈区治疗。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称，对单独采用放疗（包括斗篷和全淋巴结放疗(TLI)）的 I-II 期

LPHL 患者进行了更长期随访<sup>107</sup>。随访 15 年时发现，I 期病变患者的 FFP 率为 84%，II 期病变患者为 73%。最近 Chen 与其同事报告了在其机构进行治疗的 113 名 LPHL 患者的长期随访结果（中位随访 136 个月）<sup>108</sup>。93 名患者接受单独放疗方案，13 名接受放疗联合化疗方案，7 名接受单独化疗方案。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%。同单独放疗方案相比，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。

GHSg 回顾性对比了 EFRT、IFRT 和联合方案等 3 项治疗方案对 IA 期 LPHL 患者的疗效<sup>103</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%，治疗无失败率无显著性差异，表明 IFRT 与 EFRT 或联合方案有同等疗效。然而，GHSg HD7 试验中对 64 名 LPHL 患者的亚组分析表明，联合治疗组的 7 年治疗无失败率(96%)有高于 EFRT 组(83%)的趋势<sup>111</sup>。MD 安德森癌症中心的一项研究评估了 I-II 期 LPHL 患者采用单独放疗或化疗后接受放疗的 RFS、OS 和首次复发样式，结果表明两治疗组在 9.3 年的 RFS(分别为 77%和 68%)和 OS(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>106</sup>。为确定早期良性 LPHL 病变的最佳治疗方案，需要更多的数据和更长期随访。

伴晚期病变 LPHL 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>102</sup>。这些患者大部分（80%-95%）接受了化疗（MOPP 或 ABVD 类似方案），再加或不加放疗。

由于缺乏对照性不同化疗方案的随机试验，LPHL 并无首选化疗方案，不过经常根据 CHL 患者的数据使用 ABVD 方案。不列颠哥伦比亚癌症局的 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，优于同采用单独放疗方案的历史性队列<sup>112</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用放疗组有更高的 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 LPHL 患者单独给予化疗），12 名患者采用 ABVD 或 EVA 方案（依托泊苷、长春碱和阿霉素）的失败率为 75%，而 25 名患者采用含有烷化剂方案（MOPP 或 MOPP/ABVD）的失败率仅为 32%<sup>113</sup>。一些研究者已报告称 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松）加利妥昔单抗方案<sup>114,115</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>116</sup>。

因为 LPHL 细胞持续表达 CD20 抗原，已通过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 LPHL 患者的抗 CD20 抗体）的疗效进行了探索<sup>117-122</sup>。

由 Stanford 组实施的一项前瞻性 II 期临床试验中，经治疗过 (n=10) 和未治疗过 (n=12) 的 I-IV 期 LPHL 患者接受 4 周、每周 375mg/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>117</sup>。10.2 个月病变进展的预期概率为 52%。该方案后改为每 6 个月治疗一次（每周 375mg/m<sup>2</sup>，连续四周），共持续两年<sup>118</sup>。利妥昔单抗的耐受性良好，不良反应很少。中位随访 60 个月发现，延长使用利妥昔单抗在 CR 率和中位 FFP 方面常优于有限期使用该药。延长使用利妥昔单抗和有限期使用该药的 CR 和 CRu 分别为 88%和 56%(p=.08)。30 个月预期 FFP 率分别为 88%和 52%。

一项 GHSG II 期试验研究了利妥昔单抗对新诊断 IA 期 LPHL (n=28) 患者的疗效，其 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 个月的 PFS 率分别为 96%、85%和 81%<sup>119</sup>。然而复发率为 25%。

同样对新诊断和复发或难治性 LPHL 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（新诊断患者 (n=19)），Advani 等报告称单独采用利妥昔单抗治疗结束时的 ORR 为 100%（10 名患者达 CR/Cru，7 名患者达部分缓解）<sup>120</sup>。5 年和 10 年预期 PFS 分别为 51.7%和 35.4%。相应的预期 OS 率分别为 93.3%和 76%。利妥昔单抗作为初始治疗常发生转化为侵袭性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的晚期复发（中位随访 4.2 年）。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 67 个月和 50 个月；P=.7）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 LPHL (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，中位至进展时间为 33 个月，但未能得到中位 OS 率<sup>121</sup>。

总体而言，以上数据表明单独应用利妥昔单抗或同时联用化疗对新诊断和复发性 LPHL 患者是有效的。然而，使用利妥昔单抗单药作为新诊断患者的初始治疗时常伴有较高的复发率<sup>117,119,120</sup>。目前并不建议单药利妥昔单抗治疗或利妥昔单抗维持治疗作为新诊断患者的初始治疗。

### NCCN 建议

IFRT (30-36Gy) 推荐用于所有伴 IA 或 IIA 病变的患者。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。化疗加或不加利妥昔单抗或 IFRT，推荐用于伴 IB 或 IIB 或 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）或行局部放疗以缓解病情。

初始治疗结束后使用 PET 再进行分期。建议对所有评分为 Deauville 1-3 的患者进行观察治疗。尽管未达到 Deauville 1-3 的患者可能需要额外治疗，某些具有长期缓慢病程的患者可能并不需要强化重新治疗。这些无症状患者可进行观察或进行局部放疗（若先前未接受过该治疗）。

利妥昔单抗可联用 ABVD 或其他化疗方案（NCCN 成员机构最常用的方案，如 CHOP，CVP 或 EPOCH[依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和多柔比星]）。正在进行的临床试验可确定观察法、利妥昔单抗、或联用化疗方案对 LPHL 患者的作用。

### 治疗结束后随访

本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，因为缺乏对 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<sup>123</sup>。

应当根据临床状况如年龄、病变分期和初始治疗制定个体化随访计划。专家组一致认为考虑到 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，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。

两年内每 2-4 个月和之后三到五年内每 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的话做 ESR）。建议对所有患者每年注射一次流感疫苗。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>124</sup>。第一个 2-3 年内每隔 6-12 个月应做一次胸部检查（胸片或胸 CT）和腹部或盆腔 CT。不推荐将 PET 检查用于常规监测，因为存在假阳性风险<sup>24-26</sup>。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）、健康的生活习惯和社会心理问题等进行咨询。

### 迟发性反应的监测

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，通常在治疗结束后 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。最近一项由 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用放疗发生继发性癌症的风险要低<sup>125</sup>。初始治疗采用联合治疗比采用单独化疗风险稍高。采用 IFRT 或 EFRT 发生继发性癌症的风险无明显差异，虽然 EFRT 患者发生乳腺癌的几率明显增高。单独采用化疗后继发性肺癌、NHL 和白血病的发病风险显著增加，而联合治疗常使这些疾病和其他几种癌症的发病风险增高<sup>126</sup>。肺癌和乳腺癌是 HL 患者最常见的继发性癌症。

对伴有肺癌高发危险因素的患者(曾行胸部放疗、烷化剂治疗或有吸烟史)，应考虑行监测性胸部影像学检查<sup>124</sup>。对于非烷化剂治疗、未经放疗及无其他危险因素患者，5 年后胸部影像学检查为可选择性检查。

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）开始，每年进行一次乳腺癌筛查[乳房 X 光检查或磁共振成像（MRI）]<sup>124</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。本指南建议在 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，这与美国癌症协会指南建议相一致<sup>127</sup>。

### 心血管疾病

纵膈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，患者可无明显症状<sup>128-130</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。基于使心脏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>124</sup>。应考虑在治疗结束 10 年后行基线负荷试验（对于曾行胸部放疗患者）或超声心动图（对于曾行颈部放疗患者）。

### 甲状腺功能减退

长期生存者中约 50% 报道有甲状腺功能异常，大部分为甲状腺功能减退，尤其发生于曾接受颈部或上纵膈放疗的患者<sup>123</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，常增加感染的风险。主要治疗结束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)作为补救治疗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。

### 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、博来霉素累计用量、肺部放疗以及肺病病史。一些报告提出，使用生长因子会增加发生肺毒性的几率。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>131</sup>。他们还称化疗时使用生长因子会显著增加发生 BPT 的几率（26%对 9%）。最近两项独立研究证实了采用全剂量强度 ABVD 化

疗而不使用任何生长因子的安全性<sup>132,133</sup>。未使用生长因子 ABVD 方案与使用预防性生长因子 ABVD 方案的 5 年 EFS 率（87.4%对 80%）和 OS 率（94.1%对 91.3%）相当<sup>133</sup>。

白细胞减少不是降低剂量强度的风险因素。NCCN 指南不推荐常规使用生长因子。

### 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>134</sup>和 GHSG/欧洲骨髓移植研究组<sup>135</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，同单独采用传统化疗相比，采用 HDT/ASCR 治疗复发性或难治性 HL 患者的 EFS 和 PFS 以及治疗无失败率方面显著提高（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。

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%。降低强度的异基因造血干细胞移植可降低 TRM 发生率<sup>136,137</sup>。然而此方法尚待研究。专家组将异基因造血干细胞移植对难治性或复发性病变患者的治疗定为 3 类建议。

一些研究者已开发出预后模型以便对采用 HDT/ASCR 治疗的复发性或难治性患者进行预后。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>138</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%。Moskowitz 及其同事在一项前瞻性研究中将结外受累、完全缓解持续时间少于 1 年、原发难治性病变和 B 类症状，确定为 HDT/ASCR 后低生存率的不良预后因素<sup>139</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%。该预后模型已被用来进行风险等级调整，通过加强补救治疗来改善伴高风险因素复发或难治性病变患者的 EFS 率<sup>140</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，基于以上因素开发出预后评分系统，根据无二次失败率和 OS 的明显差别将患者分为 4 个亚组<sup>141</sup>。最近 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 的不良预后因素<sup>142</sup>。其他研究组将化疗前病变程度<sup>143</sup>、诊断至移植时间短<sup>144</sup>及移植时病变状况<sup>145</sup>作为 OS 和 PFS 的重要预后因子。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>146-149</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。

一些研究证明了接受 HDT/ASCR 前行肿瘤细胞灭活术和 2 线化疗的重要性<sup>139,150-156</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>157</sup>，IGEV（异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨）<sup>158</sup>、以及 GCD（吉西他滨、卡铂和地塞米松）<sup>159</sup>。然而，这些方案均未进行随机临床试验。

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>160,161</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%)( $P<.001$ )<sup>160</sup>。最近 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%( $P<.0001$ )，5 年 PFS 率分别为 69%、44%和 14%( $P<.001$ )<sup>161</sup>。

苯达莫司汀是一种烷化剂，被证明在治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤方面有重要作用，经 FDA 批准可用于治疗慢性淋巴细胞白血病和利妥昔单抗复发的慢性 NHL<sup>162</sup>。一项正在进行的 II 期试验中，苯达莫司汀在已行大剂量前期治疗（包括 HDT/ASCR 失败者）的复发或难治性病变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>163</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。

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>164</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 和完全缓解持续时间分别为 5.6 个月和 20.5 个月<sup>165</sup>。根据这项研究的结果，FDA 批准 brentuximab vedotin 可用于 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 的患者的治疗。

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>166</sup>。5 年治疗无失败率和 OS 率分别为 28%和 51%。病变进展或复发时有无 B 类症状和病变分期被认为是 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>139</sup>。中位随访 43 个月，ICE 和 IFRT 的有效率为 88%，行 HDT/ASCR 治疗患者的 EFS 率为 68%。二线放疗对具有良好身体状况的伴局限期病变的新近复发的和无 B 类症状的患者可能有效。对于经单独化疗后在初始受累部位复发的初始良性 I-II 期病变患者，它可能是一项非常有效的补救方案。

建议对进展性或复发性病变患者进行个体化治疗，因为现有资料并不支持任何一方案有较好的结果。

### NCCN 对难治性疾病的建议

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，若此前未行放疗）常为合适的治疗，临时的临床状况若允许也可使用放疗或化疗（加或不加放疗）。可在 HDT/ASCR 之前行传统剂量二线化疗。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。

二线化疗加或不加放疗，然后使用 PET 进行疗效评估，被推荐用于所有患者。评分为 Deauville 1-3 的患者应给予 HDT/ASCR 或进行观察（若存在 HDT/ASCR 禁忌）。对于评分为 Deauville 4 的患者，建议给予 HDT/ASCR 或附加二线治疗（放疗或二线化疗加或不加放疗）后使用 PET 再进行分期。若 PET 评分为 Deauville 1-4，建议给予 HDT/ASCR 或进行观察（仅在患者达完全缓解及存在 HDT/ASCR 禁忌时）。若患者 PET 评分仍为 Deauville 5，应再次给予放疗或二线化疗加或不加放疗。经二线化疗加或不加放疗后评分为 Deauville 4 或 5 的患者，可选择采用 Brentuximab vedotin 治疗。专家组的共识为，二线化疗无效的患者不应继续进行 HDT/ASCR，使用两种二线治疗方案后对化疗不敏感的伴难治性病变患者，应在 HDT/ASCR 之前尝试 brentuximab vedotin，即使这些患者可能适合接受移植治疗。因此，专家组认为 HDT/ASCR 治疗失败或至少已用 2 种化疗方案的患者（不管他们是否适合接受 HDT/ASCR）可选择 brentuximab vedotin 治疗。

### NCCN 对复发性疾病的建议

不管初始缓解时间长短，虽然二线化疗对所有复发患者是合适的治疗<sup>167</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>168</sup>。经选择的伴长无病变间隔和其他良性特点的患者，可能适合行个体化的二线化疗。

可疑的复发病变应行活检加以确定。若活检呈阴性可选择观察；然而，若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。建议对活检阳性者再分期，加或不加骨髓活检。初始治疗采用化疗或联合治疗后复发的所有患者，建议采用二线化疗加或不加放疗。经单独化疗后原发部位治疗失败的 IA-IIA 期病变患者应给予放疗或二线化疗（加或不加放疗），然后再进行分期。评分为 Deauville 1-3 的患者应给予 HDT/ASCR 或进行观察（某些合适患者）。评分为 Deauville 4-5 的患者，均应按上述难治性病变进行治疗。

### 淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

伴难治或复发性病变的 LPHL 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。

建议对进展性或复发性病变患者进行个体化治疗，因为现有资料并不支持任一方案有较好的结果。

### NCCN 对难治性疾病的建议

无症状患者应进行观察，有症状患者应给予二线治疗，然后 PET 再分期。如果 PET 评分为 Deauville 1-3，则不需进一步治疗。评分为 Deauville 5 的患者应给予二线治疗。化疗、利妥昔单抗、以及放疗可作为二线治疗选择（单用或联合应用）。单用利妥昔单抗的患者可选择利妥昔单抗维持治疗（2 年）<sup>118</sup>。

### NCCN 对复发性疾病的建议

已有报告称有 LPHL 患者出现远期复发或转化成弥漫性大 B 细胞淋巴瘤<sup>169-171</sup>。一项研究中 95 名患者被诊断为 LPHL，中位随访 6.5 年发现，13 名（14%）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>171</sup>。

复发时，应考虑再次活检以排除转化为侵袭性淋巴瘤的可能。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>120</sup>。伴 III 期或 IV 期病变患者应考虑行新发膈下病灶活检。活检呈阴性的患者可选择观察，而被证实出现复发的 LPHL 患者应按上述难治性病变进行治疗。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 主要分为两型：CHL 和 LPHL。CHL 特点为炎性背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，而 LPHL 特点为病变中存在淋巴细胞和组织细胞。

目前 HL 治疗方案包括初始化疗或联合治疗，然后根据 Deauville 缓解标准使用 PET/CT 再分期以评估其疗效。中期 PET 检查的价值尚不明确，专家组强调在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

IA 或 IIA 期良性 CHL 患者首选联合治疗（ABVD 或 Stanford V 加 IFRT）。可选择单独 ABVD 化疗方案，此为 2B 类建议。化疗（ABVD[1 类建议]或 Stanford V 或 BEACOPP 加 ABVD）后采用巩固性 IFRT，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（放疗或者常规剂量二线化疗加或不加放疗）。专家组认为，HDT/ASCR 后伴进展性病变患者或至少已用 2 种化疗方案的所有患者（不管他们是否适合接受 HDT/ASCR）可选择 brentuximab vedotin 治疗。

同 CHL 相比，LPHL 有不同的自然病程和治疗效果。单独 IFRT 或观察治疗，推荐用于伴 IA 或 IIA 病变的患者。化疗加或不加利妥昔单抗或 IFRT，推荐用于伴 IB 或 IIB 或有症状的 III-IV 期病变患者。观察法可作为某些伴 IA 期或 IIIA-IVA 期病变患者的治疗选择。伴难治或复发性病变的 LPHL 患者可采用二线治疗。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。利妥昔单抗维持治疗（2 年）可作为单用利妥昔单抗治疗的伴难治性病变患者的治疗选择。

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是至关重要的。鼓励患者咨询生存状况以及如何细致监测迟发性治疗相关副反应，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。

## 参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>.
2. 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.
3. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5121694>.
4. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;42:1039-1045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/698907>.
5. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2809679>.
6. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992877>.
7. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378359>.
8. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9819449>.
9. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>.
10. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242396>.
11. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242397>.
12. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844-1854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482982>.
13. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077737>.
14. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432519>.
15. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505930>.
16. Dann EJ. PET/CT adapted therapy in Hodgkin disease: current state of the art and future directions. *Curr Oncol Rep* 2012;14:403-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700011>.
17. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood* 2012;120:4913-4920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932799>.
18. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047335>.
19. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249046>.
20. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902411>.
21. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19541793>.
22. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480758>.
23. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.
24. Mocikova H, Obrtlíkova 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901011>.
25. Goldschmidt N, Or O, Klein M, et al. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2011;90:165-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20706721>.
26. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207683>.

27. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4634-4642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837968>.
28. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149921>.
29. Hutchings M, Mikhael 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939713>.
30. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952598>.
31. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355087>.
32. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894546>.
33. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421007>.
34. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398732>.
35. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273713>.
36. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585014>.
37. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150944>.
38. 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. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646666>.

39. 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. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720036>.

40. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516309>.

41. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664458>.

42. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740300>.

43. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608615>.

44. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018856>.

45. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956220>.

46. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643518>.

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

48. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:79-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12078908>.

49. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiotherapy for Hodgkin lymphoma – field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. In press. Available at:

50. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889569>.

51. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199092>.
52. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136225>.
53. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818855>.
54. Caraway NP. Strategies to diagnose lymphoproliferative disorders by fine-needle aspiration by using ancillary studies. *Cancer* 2005;105:432-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16222688>.
55. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046-3052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284254>.
56. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10800402>.
57. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184372>.
58. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890456>.
59. van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Simons AH, Kluin-Nelemans HC. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2010;28:168-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20232475>.
60. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951125>.
61. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387364>.
62. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:589-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596517>.
63. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537796>.

64. 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. Available

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

65. 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. Available

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

66. Rueda Dominguez A, Marquez A, Guma J, et al. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol* 2004;15:1798-1804. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550585>.

67. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004;104:3483-3489. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315964>.

68. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-1927. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989384>.

69. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 547. Available

at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/547>.

70. Andre MP, Reman O, Federico M, et al. Interim Analysis of the Randomized Eortc/Lysa/Fil Intergroup H10 Trial On Early PET-Scan Driven Treatment Adaptation in Stage I/II Hodgkin Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:549-. Available

at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/549>.

71. 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. Available

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

72. Sasse S, Klimm B, Gørgen 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. *Annals of Oncology* 2012;23:2953-2959. Available

at: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/11/2953.abstract>.

73. 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. Available

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

74. 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. Available

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

75. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15345896>.
76. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19759185>.
77. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738111>.
78. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182987>.
79. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1997;8:143-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093722>.
80. Eich HT, Diehl V, Gørgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-4206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713848>.
81. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271480>.
82. Behar RA, Horning SJ, Hoppe RT. Hodgkin's disease with bulky mediastinal involvement: effective management with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:771-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683016>.
83. Longo DL, Russo A, Duffey PL, et al. Treatment of advanced-stage massive mediastinal Hodgkin's disease: the case for combined modality treatment. *J Clin Oncol* 1991;9:227-235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988570>.
84. DeVita VT, Jr., Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980;92:587-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6892984>.
85. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383821>.
86. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586796>.
87. Johnson PWM, Radford JA, Cullen MH, et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09

Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005;23:9208-9218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314615>.

88. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498402>.

89. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802024>.

90. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704068>.

91. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990399>.

92. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124807>.

93. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21774708>.

94. Carde PP, Karrasch M, Fortpied C, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol Abstracts* 2012;30:Abstract 8002. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/8002](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8002).

95. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8172436>.

96. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097834>.

97. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657226>.

98. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001284>.

99. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937314>.
100. Lee AI, LaCasce AS. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Oncologist* 2009;14:739-751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605845>.
101. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086799>.
102. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071266>.
103. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093276>.
104. Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D, et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J* 2002;8:377-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12416895>.
105. Tsai HK, Mauch PM. Nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:184-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17591565>.
106. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920535>.
107. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094666>.
108. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933914>.
109. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231567>.

110. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332141>.

111. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606976>.

112. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873543>.

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

114. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236615>.

115. 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. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2812>.

116. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093944>.

117. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586628>.

118. Horning SJ, Bartlett NL, Breslin S, et al. Results of a prospective phase II Trial of limited and extended rituximab treatment in nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease (NLPHD) [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 644. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/644>.

119. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828141>.

120. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Frontline therapy of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with rituximab: the Stanford University experience [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2686. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;118/21/2686>.

121. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938252>.

122. Azim HA, Jr., Pruneri G, Cocorocchio E, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Oncology* 2009;76:26-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033694>.
123. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007872>.
124. Ng A, Constine LS, Advani R, et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer* 2010;34:211-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541059>.
125. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984979>.
126. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969511>.
127. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392385>.
128. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932613>.
129. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284266>.
130. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119114>.
131. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186594>.
132. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007;18:376-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071938>.
133. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459049>.
134. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8096958>.
135. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086759>.

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

137. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:455-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086796>.

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

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

140. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol*

2010;148:890-897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085577>.

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

142. Sureda A, Constans M, Iriando 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737986>.

143. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12931122>.

144. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267670>.

145. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028311>.

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

147. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699377>.

148. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601641>.

149. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184409>.

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

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

152. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7844600>.

153. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377653>.

154. Montoto S, Camos M, Lopez-Guillermo A, et al. Hybrid chemotherapy consisting of cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, and vinblastine (C-MOPP/ABV) as first-line treatment for patients with advanced Hodgkin disease. *Cancer* 2000;88:2142-2148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10813727>.

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

156. Ferme C, Bastion Y, Lepage E, et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995;6:543-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8573532>.

157. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426059>.

158. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229633>.

159. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578815>.

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

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

162. Rummel MJ, Gregory SA. Bendamustine's emerging role in the management of lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2011;48 Suppl 1:S24-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530769>.

163. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248254>.

164. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21047225>.

165. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454421>.

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

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

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

169. Miettinen M, Franssila KO, Saxon E. Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983;51:2293-2300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6850508>.

170. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370206>.

171. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048177>.

## 讨论

### 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

分期与预后 .....	2
缓解标准 .....	3
PET 检查的作用 .....	3
中期 PET 检查 .....	4
IA-IIA 期 (良性病变) .....	4
I-II 期 (不良病变) 和 III-IV 期病变 .....	5
放射治疗原则 .....	6
治疗指南 .....	7
诊断 .....	7
检查 .....	7

经典霍奇金淋巴瘤 .....	7
I-II 期 (非良性病变) .....	7
I-II 期 (非良性病变) .....	9
III/IV 期 .....	12
淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 .....	15
治疗结束后随访 .....	17
迟发性反应的监测 .....	17
继发性癌症 .....	17
心血管疾病 .....	18
甲状腺功能减退 .....	18
骨髓抑制 .....	18
肺毒性反应 .....	18
难治性或复发性疾病 .....	18
经典霍奇金淋巴瘤 .....	18
淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 .....	20
总结 .....	21
参考文献 .....	22

## 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。2013 年，美国预计有 9290 人诊断患上 HL，并将有 1180 人死于该病<sup>1</sup>。

WHO 分类将 HL 分为两种主要类型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（LPHL）和经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）<sup>2</sup>。CHL 分为 4 种亚型：结节硬化型 CHL（NSCHL）；混合细胞型 CHL（MCCHL）；少淋巴细胞型 CHL（LDCHL）；富含淋巴细胞型 CHL（LRCHL）。在西方国家，CHL 占所有 HL 患者的 95%，LPHL 占 5%。

CHL 特点为炎性背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，相比之下 LPHL 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。LPHL 可呈结节性或弥漫性表现。结节型亚型表现为主要以 B 淋巴细胞为主的背景当中镶嵌有淋巴细胞为主型细胞，而弥漫型亚型的背景则以 T 淋巴细胞为主。

近几十年来，HL 患者的治疗已有明显进展，现在至少 80% 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 LPHL 的临床治疗仅关注从青春后期到 70 岁之间（且不伴严重并发症）患者。本指南并未重点讨论儿童

或更年老（>70y）HL 患者或特殊 HL 患者（如伴 HIV 或妊娠）的治疗。老年病人和具有伴发病者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。

## 分期与预后

HL 的分期基于安阿伯（Ann Arbor）分期系统。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，B 类症状；多处病变；或血沉显著升高 [ESR]）；以及晚期病变（III-IV 期）。每一分期进一步分为 A 和 B 类。“A”类指未出现全身症状，“B”类指患者不伴有不明原因的体重下降（超过 10%），不明原因发热或夜间盗汗<sup>3</sup>。

纵膈巨块型病变为早期 HL 患者一项不良预后因素。纵膈肿块胸片的测量最常使用纵膈肿块比（MMR）<sup>4</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 Cotswold 修改方案，巨块型病变定义为在前后方向胸片 T5-T6 间隙中，纵膈肿块超过胸腔内部横径 1/3<sup>5</sup>。

I 期和 II 期病变患者的其他不良预后因素包括出现 B 类症状、2 到 3 个以上淋巴结部位存在病变、或 ESR 达 50 或以上。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，这些因素的确定主要基于它们的临床试验<sup>6,7</sup>。NCCN 的 I、II 期不良因素包括纵膈巨块型病变（MMR 大于 0.33）或巨块型病变大于 10cm、B 症状、血沉高于 50mm/h、三处部位或更多部位受累。

一项国际合作项目对超过 5000 名晚期 HL 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>8</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（白细胞计数超过 15000/mm<sup>3</sup>）
- 淋巴细胞减少（淋巴细胞计数占白细胞计数百分比低于 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>8</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。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

HL 患者的临床治疗包括以化疗或联合治疗作为初始治疗，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。

国际工作组（IWG）于 1999 年发表了缓解标准指南<sup>9</sup>。这些缓解标准根据 CT 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（进行疗效评估）。初始缓解标准包括 CRu（不确定的完全缓

解），指不能确定 CT 扫描测量的残余病灶是否为残留 HL 病灶，如瘢痕形成或其他一些良性病程。

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、流式细胞术及 PET 检查<sup>10,11</sup>。修改后的指南中去除了 CRu，这是因为在一定程度上 PET 扫描能进一步区分 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>10</sup>。HP 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>12</sup>。

在 2009 年出台了 Deauville 标准，根据对受累部位 FDG 摄取量的肉眼评估，用于解释治疗中期和治疗末 PET 检查结果。这些标准用 5 分的等级来确定受累部位 FDG 摄取量（相对于纵膈和肝脏）<sup>13,14</sup>。PET 检查 Deauville 1-2 分为阴性，PET 检查 Deauville 3-5 分为阳性<sup>15</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（即 PET 检查 Deauville 1-2 分为阴性，PET 检查 Deauville 3-5 分为阳性）<sup>16</sup>。Deauville 5 分评级标准正在国际多中心临床试验中进行验证，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>16,17</sup>。

## PET 检查的作用

PET 检查，以及最近的 PET 和 CT 联合检查（PET/CT，以下简称 PET），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>12</sup>。最近一项荟萃分析表明，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>18</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>19-21</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>21</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 月时无进展生存率（PFS）分别为 92.6% 和 82.6%（ $P = .022$ ）<sup>22</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/CT 专责小组和 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>23</sup>。建议行联合 PET 检查加诊断性 CT 检查，如果诊断性 CT 检查属于联合 PET 检查的一部分，并不需要单独的诊断性 CT 检查。

不推荐将 PET 检查用于常规监测，因为存在假阳性风险<sup>24-26</sup>。用 PET 做治疗后监测的作用仍备受争议，需行进一步研究以确定其价值。

### 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。化疗结束后中期 PET 检查对接受综合治疗的患者的放疗计划非常重要，该检查可能有助于筛选出一个适合行单独化疗的伴早期病变的患者亚组<sup>27,28</sup>。NCCN 指南强调，在很多临床情况下中期 PET 检查的价值尚不明确，治疗决策时应考虑所有的应对措施。

#### IA-IIA 期（良性病变）

主要源于回顾性研究的现有证据表明中期 PET 检查对于早期患者无显著预后价值。

Hutchings 等报告，中期 PET 扫描呈阳性的七名 I-II 期患者中有五名（71%）在 3 年中位随访时间内仍保持好转状态。然而 PET 扫描阳性的晚期患者（III-IV 期）均在 2 年内复发<sup>29</sup>。

另一项研究中大多数患者伴 I-IIA 期病变（73 名中的 43 名），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>21</sup>。然而，在 46 名在化疗 2 或 3 周期后进行中期 PET 检查的患者中，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 均呈阴性患者组为 96%。

Barnes 等同样表明中期 PET 并不能预测伴非肿块型 I-II 期病变患者的结局。中期 PET 呈阴性患者的 4 年 PFS 率为 91%，中期 PET 呈阳性患者为 87%（ $P = .57$ ）<sup>30</sup>。

在最近的一项前瞻性研究（CALGB 50203），Straus 等报告尽管治疗中和治疗末 PET 检查均可对接受 AVG（阿霉素，长春碱和吉西他滨）治疗的伴 I-II 期非肿块型病变患者进行预后，但在 AVG 化疗 6 周期后的 PET 阳性和 PET 阴性患者间的 2 年 PFS 率差别（分别为 27% 和 89%）比化疗 2 周期后的差别（分别为 50% 和 90%）大得多<sup>31</sup>。

最近有更多报告证实了化疗 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>32,33</sup>。

在一项含有 147 名伴早期病变患者的回顾性分析中，Zinzani 等最近报告称 ABVD 化疗 2 周期后行中期 PET 检查（PET-2）对伴早期良性病变患者具有最好的预后价值<sup>32</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，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。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%（ $P = .0001$ ）。

在最近更新的 CALGB50203 研究中，基于 IHP 和 Deauville 标准，AVG 化疗 2 周期后的中期 PET 检查（PET-2）可预测伴 I-II 期非肿块型病变患者的 PFS 率<sup>33</sup>。中位随访 3.3 年后，PET-2 阴性组和 PET-2 阳性组的 2 年

PFS 率之间具有显著差异。根据 IHP 标准，PET-2 阴性组和 PET-2 阳性组的 2 年 PFS 率分别为 88% 和 54% ( $P = .0009$ )。根据 Deauville 标准两组的相应 PFS 率分别为 85% 和 50%。该研究同样表明在化疗 2 周期后行联合 PET/CT 检查比单用其中任一检查有更好的 PFS 率预测价值。

### NCCN 建议

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>21,29-31</sup>。近期报告表明根据 Deauville 标准化疗 2 或 3 周期后中期 PET/CT 检查是伴早期病变患者的良好预后指标<sup>32,33</sup>。

基于这些最新结果，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 周期后行 PET 检查并根据 Deauville 标准进行中期疗效评估，而对于单独化疗的患者则在 ABVD 化疗 2 周期后行 PET 检查并根据 Deauville 标准进行中期疗效评估。

### 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指标<sup>34,35</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>36,37</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>38</sup>

最近一项含有 102 名 II-IV 期患者的前瞻性研究中（35% 伴 IV 期病变；58% 伴肿块型病变；65.3% 具有 B 类症状）Cerci 等报告了相似结果。

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% ( $P < .001$ )<sup>39</sup>。

一项关于 HL 的回顾性国际验证研究证实了 ABVD 两周期后的中期疗效评估（根据 Deauville 标准）可以预测 IIB-IVB 期患者的 FFS 率<sup>40</sup>。440 名入选患者中，对 260 名进行了具有诊断质量的中期 PET 检查，PET 阴性（Deauville 1-3）患者的 3 年 FFS 率为 95%，PET 阳性（Deauville 4-5）患者为 28%。

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>41</sup>。

Markova 及其同事证实 BEACOPP 化疗 4 周期后的中期 PET 检查结果（PET-4）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<sup>42</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% ( $P = .016$ )。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。

以色列研究组已在小型队列研究中（伴早期不良或晚期病变患者）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>43-45</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）用于伴晚期病变及 IPS $\geq 3$  患者的情况<sup>43</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 呈阴性的患者继而接受 4 周期 ABVD 化疗，而让中期 PET 阳性患者从试验中退出并考虑给予补救治疗。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%( $P = .01$ )。Dann 及其同事评估了，根据中期 PET 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>44,45</sup>。伴晚期病变 (I-II 期肿块型病变伴 B 类症状及 III-IV 期病变) 且  $IPS \geq 2$  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 呈阳性患者的 10 年 PFS 率为 83%，中期 PET 呈阴性患者为 93%<sup>45</sup>。

几项大型持续研究正在调查，根据中期 PET 检查结果进行风险-和/或反应适应治疗的效果<sup>16</sup>。

### NCCN 建议

尽管已确定中期 PET 对晚期病变患者具有预后价值，使用中期 PET 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 周期后行中期 PET 检查的预后价值并无显著的差异<sup>37</sup>。最近一项前瞻性研究中，ABVD 两周期后中期 PET 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 ( $P < .001$ ) 和伴 I-II 期病变患者的 3 年 EFS 率 ( $P = .002$ ) 均存在显著性差异<sup>39</sup>。

基于最新结果，专家组一致同意，采纳使用 PET 检查并根据 Deauville 标准对伴 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 ABVD 2-4 周期后或递增剂量 BEACOPP 2-4 周期后使用 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) 及开始放疗前进行中期疗效评估。专家组同样承认，基于中期 PET 结果指导下的治疗属科研性质，在临床试验环境之外并不推荐使用。

## 放射治疗原则

放疗可通过光子或质子进行。单机构研究初步结果显示光束放疗可显著降低易受损器官 (如肺、心、乳房) 所受放射线剂量，进一步降低发生迟发性反应的风险。对质子束放疗，其有效性需要进行长期随访<sup>46,47</sup>。需行长期随访以证实质子束放疗的有效性。

受累野放疗 (IFRT) 指仅 (放射) 治疗受累淋巴区<sup>48</sup>。受累处放疗 (ISRT) 和受累淋巴结放疗 (INRT) 正在替代 IFRT，以尽力缩减放疗野面积，从而进一步减少暴露于附近未受累器官的放射剂量及减少与大剂量放疗相关的潜在的长期毒性<sup>49</sup>。

ISRT 的目标为最初受累淋巴结和可能受累的结外扩展部位 (基于修改后受累野，该区域小于 IFRT 所使用受累野)<sup>50</sup>。制定 ISRT 治疗计划需要使用现代 CT 模拟。加用附加的成像技术如 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易受损器官所受剂量。化疗或手术前使用 PET-CT 确定的大体肿瘤体积 (GTV) 可为确定临床靶体积 (CTV) 提供基础。计划治疗体积 (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。应单独确定每一病变部位的 PTV 边界。

对肿块型病变患者 (所有期) 联合治疗方案中，专家组推荐的放射剂量为：联合 ABVD 化疗者 30-36Gy；Stanford V 化疗者 36Gy<sup>51,52</sup>。I-II 期非肿块型病变患者 ABVD 化疗后推荐放疗剂量为 20-30Gy，Stanford V 化疗后推荐剂量为 30Gy<sup>53,52</sup>。BEACOPP 推荐放疗剂量为 30-36Gy。

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，应避开这些区域。

## 治疗指南

### 诊断

空芯针穿刺活检已能满足诊断需要，但专家组通常建议切除淋巴结后进行活检。尽管细针穿刺（FNA）被广泛用于恶性肿瘤的诊断，其在淋巴瘤诊断中的作用尚有争议，FNA 阴性无法排除淋巴瘤诊断<sup>54-56</sup>。应避免使用细针穿刺活检技术，除非是专业的血液病理学家或细胞病理学家进行 HL 诊断性检查时才采用该技术。

推荐使用免疫组化检查。大多数 CHL 病例其 R-S 细胞表达 CD15 和 CD30，而 CD3 和 CD45 常为阴性。CD20 在大多数患者中呈阴性，可检出 CD20 的患者可能少于 40%。CHL 患者建议免疫染色检测 CD3、CD15、CD20、CD30 和 CD45。LPHL 细胞 CD45 和 CD20 通常呈阳性，不表达 CD3 或 CD15，很少表达 CD30。此外，LPHL 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 LPHL 患者行 CD3、CD15、CD20、CD21、CD30 和 CD57 免疫检测。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 类症状、酒精不耐受、瘙痒、疲劳、体力下降、以及对各淋巴区、脾脏、肝脏的检查）、标准实验室检查（CBC、白细胞分类、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）、胸片、以及胸腔、腹腔、盆腔的诊断性 CT 检查。NCCN 指南建议使用 PET 确定病变程度，尤其在 CT 诊断不明时。感染或炎症区 PET 常表现为阳性，无 HL 时亦可如此。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时，建议再追加临床或病理评估。

具有 B 类症状或 III-IV 期患者应行充分骨髓活检。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 检查。建议对基于博来霉素化疗的患者行肺功能检查（PFT），包括肺一氧化碳弥散量（DLCO）。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。也建议计划接受颈部放疗的患者行颈部 CT 检查。

育龄女性治疗前应行妊娠试验。烷化剂化疗方案比非烷化剂化疗方案发生患卵巢早衰风险更高<sup>57</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>58,59</sup>。绝经前妇女如考虑盆腔化疗，应行卵巢固定术以保护其卵巢功能<sup>60</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 期良性病变
- I-II 期（不良肿块型病变）
- I-II 期（不良肿块型病变）

#### I-II 期（非良性病变）

几十年来单独放疗是早期 HL 患者的一项标准治疗选择<sup>61</sup>。然而，长期的大剂量大范围放疗存在潜在毒性，使患心脏疾病、肺功能障碍及继发性

肿瘤的风险增加<sup>62</sup>。随着晚期病变常规使用的化疗方案(ABVD 和 Stanford V)已被纳入到早期病变患者治疗当中,联合治疗(化疗和放疗)已取代单独放疗用于伴早期、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,其发生不育症和白细胞过多症几率较低<sup>51</sup>。Stanford V 方案虽属短期强化治疗,但该方案阿霉素和博来霉素累计剂量明显低于 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、心肺毒性等疾病的发病风险<sup>63,64</sup>。放疗为 Stanford V 方案的一个组成部分<sup>65</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 36Gy 的 IFRT 作为标准治疗的安全性和有效性<sup>51</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>53</sup>。若患者存在 3 处及 3 处以上病灶、或任何 E 病变、纵膈淋巴结肿块型肿大、ESR>50、或伴 B 类症状时 ESR>30,则不能参与该试验。此试验中将 1370 名患者随机归入以下四个治疗组:4 周期 ABVD 后继以 30Gy 或 20Gy 的 IFRT;2 周期 ABVD 后继以 30Gy 或 20Gy 的 IFRT<sup>53</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 OS(97.1%对 96.6%)、治疗无失败率(93.0%对 91.1%)和 PFS(93.5%对 91.2%)并无显著差异。关于 IFRT 剂量,采用 30Gy 或 20Gy 的 IFRT 时两者 OS(97.7%对 97.5%)、治疗无失败率(93.4%对 92.9%)、PFS(93.7%对 93.2%)也无显著差异<sup>53</sup>。更重要的是四个治疗组的 OS, PFS 及治疗无失败率之间也无显著性差异。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 20Gy 的 IFRT 方案是一项有效的主要治疗方法,并能最大限度的减少迟发性反应风险。

Stanford 研究组在 G4 研究中评估了非肿块型 IA 或 IIA 期病变患者采用短期 Stanford V 化疗(8 周或 2 周期)加 IFRT(30Gy)的疗效<sup>52</sup>。根据 GHSG 标准(2 处以上淋巴结受累、ESR≥50 或结外受累),87 名患者中有 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、及年龄达 50 岁及以上),有 33 名(33%)具有不良特点。在中位随访 10.6 年后,预期 10 年 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%。无患者发生继发性急性髓细胞白血病(AML)或骨髓增生异常综合征(MDS)。无患者发生迟发性心脏、肺脏毒性损害。

ABVD 单独化疗方案也被研究用于治疗早期非肿块型病变患者(I-II 期或 IIIA 期)<sup>27,28,66,67</sup>。

纪念斯隆-凯特琳癌症中心(MSKCC)的一项研究中,152 名伴 I、II 和 IIIA 期非肿块型病变患者前瞻性随机接受 ABVD(6 周期)加放疗(36Gy)或仅接受 ABVD 化疗(6 周期)。中位随访 60 个月,采用 ABVD 加放疗组或仅采用 ABVD 化疗组在完全缓解持续时间(91%对 87%, $P=.61$ ),FFP(86%对 81%; $P=.61$ ),及 OS 率(97%对 90%; $P=.08$ )方面均无显著性差异<sup>67</sup>。

在 NCIC 临床试验组实施的多中心研究中,IA 或 IIA 期 HL 患者随机接受 ABVD(4-6 周期)、或次全淋巴结放疗(STLI)加或不加 ABVD<sup>27</sup>。放疗患者组中,伴不良危险因素患者仅采用次全淋巴结放疗,伴任何不良预后因素(高 ESR、年龄大于 39 岁、混合细胞型或有淋巴细胞缺乏病史、或≥4 处淋巴结受累)的患者在次全淋巴结放疗前先行 2 周期 ABVD 放疗。中位随访 12 年,单独采用 ABVD 化疗患者组的 OS 率高于采用次全淋巴结放疗加或不加 ABVD 患者组(94%对 87%, $P=.04$ )<sup>28</sup>。然

而，单独采用 ABVD 化疗患者组的 FFP 低于次全淋巴结放疗加或不加 ABVD 患者组（87%对 92%； $P=.05$ ），而两组间的 EFS 率并无显著性差异（85%对 80%； $P=.60$ ）。对伴良性病变患者的亚组分析中，随机行单独次全淋巴结放疗组或单独 ABVD 化疗组的预后无显著性差异<sup>28</sup>。对于伴不良危险因素患者，单独应用 ABVD 患者组的预期 12 年 OS 率高于行次全淋巴结放疗联合 ABVD 患者组（分别为 92%对 81%； $p=.04$ ），而在无进展率方面单独 ABVD 组低于后者（86%对 94%； $p=.006$ ），在 12 年无事件生存率方面两者无明显差别（83%对 78%； $p=.74$ ）<sup>28</sup>。然而，该研究已过早关闭，这是由于 EORTC H8-F 研究的结果证实伴 I-II 期良性病变患者采用化疗加 IFRT 有很好效果<sup>68</sup>。

I-II 期良性病变患者首选联合治疗（ABVD 或 Stanford V 加 IFRT）。单独 ABVD 化疗是一项合理的治疗选择，尤其对于 2 周期 ABVD 后可获完全缓解的年轻患者（由 CT 检查证实），以免发生长期放疗风险。

#### NCCN 建议

联合治疗（ABVD 加 ISRT [1 类]<sup>53</sup>或 Stanford V 化疗）或化疗（单独 ABVD）<sup>27,28</sup>，均可作为伴 IA-IIA 期良性病变患者的治疗选择。

联合治疗中，通常给予 4 周期的 ABVD 及 30Gy 的 ISRT（仅限受累淋巴结区）<sup>51</sup>。根据 GHSG 标准属良性病变患者（ESR 小于 50，无淋巴结外病变，并且仅两个淋巴结区受累）采用 2 周期 ABVD 加 20Gy 的 ISRT 可能已足够<sup>53</sup>。Stanford V 可给药 8 周并加 30Gy 的 ISRT<sup>52</sup>。最好在化疗结束后 3 周内开始巩固性放疗。

指南建议在采用 ABVD 四周期后（符合 GHSG 标准良性病变的患者为 2 周期后）或采用 Stanford V 化疗 8 周后使用 PET 进行中期再分期。建议所有 Deauville 1-3 的患者在 ISRT 后观察治疗。如果中期 PET 评分为 Deauville 4，建议进行活检或 ISRT，之后再分期。如果最终 PET 评分为

Deauville 1-3，则不需进一步治疗。若患者最终 PET 结果中持续存在残留病变（Deauville 4-5），治疗同难治性病变。

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放疗的价值（UK RAPID 试验和 EORTC H10 试验）<sup>69,70</sup>。然而，这些试验得出的结论却有些不同，且两者都仅以摘要的形式发表。因此，专家组成员认为尚需更长期的随访资料，而且并不建议伴 IA-IIA 期病变（根据中期 PET 结果）患者在此时放弃放疗。

对于单独化疗患者，初始给予 ABVD 两周后进行中期 PET 再分期。NCIC 研究中，单独 ABVD 组患者在 2 周期化疗后通过 CT 再进行分期。FFP 率在以下患者中较高：接受 2 周期 ABVD 化疗后达到完全缓解（根据 CT 标准与未完全缓解者相比）并继续接受 2 周期（共 4 周期）ABVD 治疗（无放疗）的 I、II 期良性非肿块型病变患者；未达到完全缓解总共接受 6 周期 ABVD 治疗的患者<sup>27,28</sup>。指南建议中期 PET 评分为 Deauville 1-2 的患者接受 2 周期附加 ABVD 化疗（共 4 周期），之后进行严密观察。中期 PET 评分为 Deauville 3-4 的患者接受 4 周期附加 ABVD 化疗（共 6 周期），之后再分期。如果最终 PET 结果为 Deauville 1-2（6 周期 ABVD 后），则不需行进一步治疗。接受 6 周期 ABVD 后存在持续性残留病变（Deauville 3-5）的患者，建议行 ISRT 治疗或活检。<sup>27,28</sup>

初始治疗后 Deauville 5 的所有患者，均应按难治性性病变进行治疗。

#### I-II 期（非良性病变）

GHSG HD8 试验是最大的研究接受联合治疗的伴早期不良病变及一种以上危险因素（大型肿块肿瘤；结外病变；脾脏受累；ESR 升高伴或不伴 B 类症状，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>71</sup>。该试验中 1204 名患者接受 4 周期化疗（COPP[环磷酰胺、长春新碱、甲基苄胍和强的松]外加 ABVD）后随机

接受 EFRT 或 IFRT。化疗后开始对所有不伴进展性病变的患者放疗（两组均以 30Gy 照射并在肿块部位加 10Gy 照射）。随访 5 年，两组的治疗无失败率（FFTF：EFRT 为 85.8%，IFRT 为 84.2%）和 OS 率（90.8% 对 92.4%）相似。相反，EFRT 组发生急性副作用的频率要高得多，包括血小板减少症、白细胞减少症及胃肠道毒性。十年随访结果证实了 IFRT 在 FFTF（79.8% 对 79.7%）、PFS（79.8% 对 80.0%）和 OS（86.4% 对 87.3%）方面的非劣效性<sup>72</sup>。IFRT 的急性毒性和继发性恶性肿瘤也较少。

由 Stanford 研究组实施的前瞻性研究的结果，证实了 Stanford V 方案和 IFRT 对伴有局部广泛性病变或晚期病变患者的疗效<sup>73</sup>。在该研究中，142 名伴有局部广泛性纵膈 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（≥5cm）或肉眼可见的脾脏病变区进行放疗（36Gy）。中位随访 5.4 年后，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，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 Stanford V 方案更能改善中期和晚期 HL 患者的缓解率、FFS 和 PFS<sup>74</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 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>75-77</sup>。在 MSKCC 研究中，126 名局部广泛性病变或晚期病变患者接受 12

周 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 36Gy 的 IFRT<sup>76</sup>。患者的 5 年和 7 年 OS 率分别为 90% 和 88%。Stanford V 方案失败后，采用高剂量治疗及自体干细胞移植（HDT/ASCR），有 58% 患者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>75</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 和 OS 率方面 Stanford V 和 ABVD 对 I-IIA 期伴肿块型病变或其他不良特点、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（>5cm）和脾脏沉淀物部位进行放疗<sup>77</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、无失败生存率、OS 率及毒性方面均无显著性差异<sup>78</sup>。该试验中，854 名患者随机接受 ABVD（n=428，6-8 周期，伴纵膈肿块型病变患者加用 36Gy 放疗）或接受 Stanford V（n=426，12 周化疗后，病变部位大于 5cm 部位或肉眼可见脾脏病变区加用 36Gy 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 72.7%，Stanford V 为 68.7%）、OS 率（ABVD 和 Stanford V 5 年 OS 均为 88%，P=.86）、FFS 方面（5 年时 ABVD 组 FFS 为 74%，Stanford V 为 71%；P=.32）均无显著性差异。两组的治疗毒性相似。计划的亚组分析表明伴局部广泛性病变患者的疗效显著优于伴 III-IV 期病变患者<sup>78</sup>。伴局部广泛性病变患者的 3 年和 5 年 FFS 为 82%。伴 III-IV 期病变患者相应的生存率分别为 71% 和 67%（P=.001）。5 年 OS 率分别为 94% 和 85%（P<.001）。

为增进疗效，GHSg 通过剂量递增和时间强化开发出了 BEACOPP 方案<sup>79</sup>。然而，GHSg 的 HD11 多中心临床试验研究表明，同 ABVD 相比 BEACOPP 强化治疗并不能显著改善伴早期不良病变患者的预后<sup>80</sup>。研究中，1395 名患者随机归入 ABVD 组（4 周期化疗后 30Gy 或 20Gy 的 IFRT）或标准剂量 BEACOPP 组（4 周期化疗后 30Gy 或 20Gy 的 IFRT）。化疗后采用 20Gy 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 30Gy 的 IFRT 时，BEACOPP 和 ABVD 疗效之间无显著性差异（BEACOPP 的 5 年 FFTF 和 PFS 率分别为 87% 和 88%，ABVD 相应比值分别为 85% 和 87%）。BEACOPP 也比 ABVD 存在更多的治疗毒性。

HD14 试验表明对于伴早期不良病变患者（IA、IB 或 IIA 期伴有至少一种以下危险因素：肿块型纵膈肿物；结外受累；ESR 达 50 或以上不伴 B 类症状；ESR 达 30 或以上伴 B 类症状；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>81</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 30Gy 的 IFRT。中位随访 43 个月，联合治疗组 5 年 FFTF 率为 94.8%，而 ABVD 组为 87.7%（P<.001）。5 年 PFS 率分别为 95.4% 和 89.1%（P<.001）。两组间 5 年 OS 率并无显著性差异（分别为 97.2% 和 96.8%；P=.731）BEACOPP 加 ABVD 组的疾病进展率和复发率同样较低（2.5% 对 8.4%；P<.001）。

这些研究表明 ABVD 加 30Gy 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（不良肿块型病变）*

ABVD 加 IFRT（1 类）<sup>71</sup> 或 Stanford V<sup>73,78</sup>，或 BEACOPP（2 周期）加 ABVD（2 周期）及放疗<sup>81</sup>，可作为伴 I-II 不良病变患者的治疗选择。不建议单独采用化疗。

在接受 2-4 周期 ABVD 初始治疗后使用 PET 再进行分期<sup>71,78</sup>。评分为 Deauville 1-3 的患者采用附加周期 ABVD 化疗（共 4-6）加 ISRT，评分为 Deauville 4 的患者采用 4 周期附加 ABVD 化疗（共 6）后再进行分期。如果 PET 评分为 Deauville 1-3，建议在 ISRT 后进行观察治疗。对于评分为 Deauville 4 的患者，建议在活检或 ISRT 后再分期。如果最终 PET 评分为 Deauville 1-3，则不需进一步治疗。

ISRT 结束后评分为 Deauville 4（伴活检阳性）或初始治疗后评分为 Deauville 5 的所有患者，应按照难治性疾病进行治疗。

存在 B 类症状的 I-II 期不良非肿块型病变患者采用 Stanford V 12 周（3 周期）加 IFRT（36Gy）<sup>73,78</sup>。化疗结束后使用 PET 再进行分期。对评分为 Deauville 1-3 或 Deauville 4 的所有患者，推荐对大于 5cm 的原病变部位以及 PET 阳性的残留病变部位进行放疗（36Gy）。化疗结束后 3 周内应开始巩固性放疗。初始 IFRT 前评分为 Deauville 4 的患者可选择活检。对于中期 PET 评分为 Deauville 3 或 4 的患者，建议 3 月后使用 CT 或 PET/CT 再进行分期。化疗后评分为 Deauville 5 的所有患者，均应按难治性病变进行治疗。

接受 BEACOPP 和 ABVD 治疗的患者在 2 周期 BEACOPP 后使用 PET 再进行分期。对于评分为 Deauville 1-3 的患者，建议采用 ABVD（2 周期）继以 ISRT 治疗。对于评分为 Deauville 4 的患者，建议活检或采用 ABVD（2 周期）后再进行分期。如果 ABVD 化疗结束后复查 PET 评分为 1-2，建议行 ISRT 治疗。如果复查 PET 评分为 Deauville 3，建议活检

或 ISRT 后再进行分期。若患者在 ISRT 结束后 PET 评分 1-2 则不需进行进一步治疗。

化疗结束或 ISRT 结束后 PET 阳性的所有患者，应按难治性病变进行治疗。

#### NCCN 建议 I-II 期（不良肿块型病变）

接受 ABVD 患者的再分期和附加治疗同上述 I-II 期患者的处理（不良肿块型病变）<sup>71,78</sup>。由 NCIC 临床试验组实施的多中心研究中一些患者伴有 ESR 升高或大于 3 处病变部位<sup>27,28</sup>，指南将观察法列为一项治疗选择，用于 6 周期 ABVD 后 PET 评分为 Deauville 1-2、或 Deauville 3-4 且活检阴性的患者。

化疗后评分为 Deauville 5 的所有患者，均应按难治性性病变进行治疗。

存在 B 类症状的 I-II 期不良非肿块型病变患者采用 Stanford V 12 周（3 周期）加 IFRT（30Gy）<sup>78</sup>。同上述 IA-IIA 期良性病变处理方法，符合不良病变其他标准（ESR 增高或 3 处以上病灶）的患者行 8 周 Stanford V 化疗加 30Gy 的 IFRT 之后再行分期<sup>52</sup>。患者化疗结束时 PET 在分期同上述 I-II 期患者（不良肿块型病变）处理方法。

接受 BEACOPP 加 ABVD 联合治疗患者的再分期和附加治疗与上述伴 I-II 期（不良肿块型病变）患者处理方法相似。

#### III/IV 期

尽管化疗方案总是应用于晚期病变患者，联合治疗方案是治疗伴大型纵膈肿块病变患者的有效方案<sup>82,83</sup>。MOPP 为第一个成功治疗 HL 的方案，治疗结束后随访 10 年以上的缓解率达 84%，无病生存率（DFS）达 66%<sup>84</sup>。然而，除了其他长期毒性外，MOPP 常引起生育功能减退（大部分为男性）和骨髓增生异常。

由 CALGB 实施的一项具有里程碑意义的随机临床试验表明，对于新诊断的晚期霍奇金病（III-IV 期）患者，单用 ABVD 或与 MOPP 交替使用的疗效优于单用 MOPP<sup>85</sup>。同 MOPP 方案或 ABVD 和 MOPP 交替方案相比，ABVD 方案引起的骨髓毒性也较低。这些结论在大型组间研究中得到证实，该研究比较了 ABVD 与 MOPP/ABV 混合方案对 856 晚期 HL 患者的疗效<sup>86</sup>。ABVD 和 MOPP/ABV 组的完全缓解率（76%对 80%）、5 年 FFS（63%对 66%）和 OS 率（82%对 81%）相似。然而，MOPP/ABV 方案常引起急性肺毒性和血液毒性、骨髓增生异常综合征和白血病。

另一项由英国国家淋巴瘤组实施的随机对照试验（LY09 试验），同样证明了晚期 HL 患者采用 ABVD 方案与其他多药联合化疗方案的 EFS 和 OS 率之间无明显差别。多药联合方案比 ABVD 方案毒性更大，对老年患者疗效也更差一些<sup>87</sup>。中位随访 83 个月的最新研究结果同早期结论相一致<sup>88</sup>。

ABVD 一直都是 III-IV 期病变患者的标准化治疗方案。Stanford V 和 BEACOPP 是为改进晚期病变患者疗效开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>73,75-77</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 协议指南，有指征时进行放疗）的 ORR、FFS、OS 率及毒性方面均无显著性差异<sup>78</sup>。然而，对于伴高风险病变（IPS≥3）患者，采用 ABVD 方案的 5 年 FFS 率显著优于 Stanford V 方案（67%对 57%，P=.02），但两者的 5 年 OS 率无显著差异（84%对 77%，P=.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>89,90</sup>。HD9 试验中 1196 名伴 IIB 和 IIIA 期病变且存在风险因素或

伴 IIIB 和 IV 期病变的患者，随机接受 8 周期 COPP-ABVD、或 8 周期标准剂量 BEACOPP、或 8 周期递增剂量 BEACOPP<sup>89</sup>。各方案结束后对大于 5cm 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 率方面显著优于 COPP-ABVD，且它的早期进展率显著低于 COPP-ABVD 或标准剂量 BEACOPP。10 年分析确认，在治疗无失败率（分别为 82%、70% 和 64%）和 OS 率（分别为 86%、80% 和 75%）方面，递增剂量 BEACOPP 明显优于标准剂量 BEACOPP 或 COPP-ABVD。在 FFTF（ $P<.0001$ ）和 OS 率（ $P=.0053$ ）方面递增剂量 BEACOPP 显著优于标准剂量 BEACOPP<sup>90</sup>。

HD12 试验（ $n=1670$ ）最终结果对比研究了递增剂量 BEACOPP 方案（8 周期）与 4 周期递增剂量后给予 4 周期标准剂量 BEACOPP（伴或不伴放疗）的疗效，也证实了递增剂量 BEACOPP 对伴危险因素的晚期 HL 患者的疗效，如同 HD9 试验所报一样<sup>91</sup>。此项研究中，随访 5 年时，在治疗无失败率（分别为 86.4% 和 84.8%）和 PFS（分别为 87.5% 和 85%）方面，8 周期递增剂量 BEACOPP 方案优于 4 周期递增剂量 BEACOPP 加 4 周期标准剂量 BEACOPP 方案，虽然差距不显著。然而 5 年 OS 率之间无显著差异（分别为 92% 和 90.3%）<sup>91</sup>。

两项来自意大利的研究结果对比研究了递增剂量 BEACOPP 与标准剂量 BEACOPP 或 ABVD 的疗效，未能显示递增剂量 BEACOPP 在 OS 率方面的优势，尽管可证实递增剂量 BEACOPP 对伴晚期病变患者有更好的肿瘤控制效果<sup>92,93</sup>。然而，由于患者数目较少，这些研究不足以证明在 OS 方面的差异。

由 Engert 等最近报告的 HD15 试验最终分析表明，对于伴晚期病变患者（IIB 期伴大型纵膈肿物或 III-IV 期），采用 6 周期递增剂量 BEACOPP 后进行 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>22</sup>。此试验将 2182 名患者随机归入以下 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 及以上）的患者进行放疗（30Gy）。三组的 5 年 FFTF 率分别为 84.4%、89.3% 及 85.4%。相应 OS 率分别为 91.9%、95.3% 和 94.5%，6 周期递增剂量 BEACOPP 的 OS 率显著优于 8 周期递增剂量 BEACOPP（ $P=.019$ ）。6 周期递增剂量 BEACOPP 常伴有较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%）和较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 后进行 PET 引导的放疗，可用于治疗伴晚期病变患者。

正在进行中的 EORTC20012 试验正在评估 BEACOPP（4 周期递增剂量和 4 周期标准剂量）和 ABVD（8 周期）对伴 III-IV 期病变高危患者的疗效。初步结果表明 BEACOPP 方案在 OS 率（4 年时分别为 86.7% 和 90.3%， $P=.208$ ）和 EFS 率（4 年时分别为 63.7% 和 69.3%， $P=.312$ ）方面并无明显改善，尽管 BEACOPP 的 PFS（83.4% 对 ABVD 的 72.8%； $P=.005$ ）显著优于 ABVD 方案。中位随访时间为 3.8 年<sup>94</sup>。需要长期随访资料以证实这些初步结果。

几项临床试验明确了化疗结束时行巩固性放疗对 III-IV 期患者的作用。

西南肿瘤组多中心研究表明 MOP-BAP（氮芥、长春新碱、强的松加博来霉素、阿霉素和甲基苄肼）后给予低剂量 IFRT 并不能改善患者的 OS 率，但在几个亚组中可延长缓解持续时间，尤其对于结节硬化性肿块病变患者<sup>95</sup>。一项随机试验中（EORTC20884 试验）中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。化疗后达到完全缓解患者随机地行 IFRT 或不进行下一步治疗，化疗后达到部分缓解患者行受累淋巴结区和

结外受累区 IFRT 治疗<sup>96</sup>。部分缓解组的 8 年 OS 率和 EFS 率分别为 76% 和 84%。完全缓解组用或不用 IFRT 的结果无显著差异，表明巩固性 IFRT 对化疗后部分缓解的患者有益。

英国淋巴瘤组实施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 治疗<sup>88</sup>。同未接受放疗者相比，接受放疗者 PFS 率更高（无放疗和有放疗的 5 年 PFS 分别为 71% 和 86%），在 OS 率方面也有类似优势。HD12 试验最终结果同样表明巩固性放疗对使用递增剂量 BEACOPP 后伴残留病变患者有效（FFTF 分别为 90.4% 和 87%），而对化疗后完全缓解的伴原发肿块型病变患者无效<sup>91</sup>。相反，Laskar 及其同事报告称巩固性放疗能改善初始化疗后完全缓解患者的生存率，尤其对小于 15 岁的患者和伴 B 类症状和肿块型病变以及晚期病变的患者<sup>97</sup>。然而，这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。

HD15 试验中，BEACOPP 化疗后给予放疗（30Gy）仅限用于伴有 PET 阳性残留病变（2.5cm 及以上）的部分缓解患者。PET 阴性患者不接受附加放疗<sup>22</sup>。739 名伴残余病变（大于等于 2.5cm）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。最终分析表明化疗后伴 PET 阴性持续残余病灶的部分缓解患者的预后与完全缓解患者（使用常规 CT 检测）（4 年 PFS 率为 92.1%）相似，表明伴 PET 阴性的部分缓解患者可省去巩固性放疗<sup>22</sup>。

最近两项欧洲临床试验，评估了以 HDT/ASCR(高剂量治疗联合自体干细胞移植)作为巩固性治疗对于那些初始化疗有效的晚期病变和非良性 HL 患者的作用<sup>98,99</sup>。对经过以阿霉素为基础的初始化疗后达到完全缓解或部分缓解的非良性和晚期 HL 患者，两项试验均未提示 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 有相当的或更好的疗效。

#### NCCN 建议

ABVD, Stanford V (IPS 小于 3 的选定患者)，或递增剂量 BEACOPP 可作为伴晚期病变患者的主要治疗选择<sup>22,76,78,86</sup>。

在接受 2-4 周期 ABVD 初始治疗后使用 PET 再进行分期。评分为 Deauville 1-2 的患者接受额外 2-4 周期化疗（共 6）。评分为 Deauville 3-4 的患者进行活检，或者完成 6 周期 ABVD 化疗后再进行分期。与 E2496 研究结果一致，6 周期 ABVD 后 PET 评分为 Deauville 1-2 的患者可选择观察法或纵膈放疗（如果纵膈肿块型病变为原发性病变）<sup>78</sup>。治疗结束再分期后评分为 Deauville 3-5 或初始治疗后评分为 Deauville 5 的所有患者，应按照难治性疾病进行治疗。

Stanford V 应给药 12 周（3 周期）。应在 3 周内开始巩固性放疗（IB-IIB 期原始部位行 30Gy；如果靶淋巴结为原发性病变应对大于等于 5cm 的原始肿块部位及脾脏行 36Gy）<sup>76,77</sup>。接受 Stanford V 方案患者的再分期和额外治疗与 I-II 期不良病变患者的处理相似。

在接受 4 周期递增剂量 BEACOPP 后使用 PET 再进行分期。评分为 Deauville 1-3 的患者，建议额外 2 周期递增剂量 BEACOPP，然后使用 PET 再进行分期。

建议评分为 Deauville 4-5 的患者进行活检。活检阴性的患者进行额外 2 周期递增剂量 BEACOPP，然后再进行分期，而活检阴性的患者应按照难治性疾病进行治疗。如果 6 周期 BEACOPP 后复查 PET 结果为 Deauville 1-3，则不需行进一步治疗。根据 HD12 和 HD15 试验最终结

果，对于接受 6 周期 BEACOPP 后评分为 Deauville 1-3 的患者，建议对其大于 2.5cm 的残余 PET 阳性病灶进行放疗（30-40Gy）<sup>91,22</sup>。

接受 6 周期 BEACOPP 后评分为 Deauville 4-5 的患者应按照难治性疾病进行治疗。

### 淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

LPHL 的特点为病程进展缓慢和极少的远期复发。同 CHL 相比，LPHL 有不同的自然病程和治疗效果<sup>100</sup>。GHSg 对 LPHL 的自然病程、临床表现及结局已有综合描述<sup>101</sup>。一项回顾性分析研究了 394 名 LPHL 患者，其中 63% 伴早期良性病变，16% 伴早期不良病变，21% 伴晚期病变。中位随访 50 个月发现，LPHL 的治疗无失败率 FTF(88%对 82%)和 OS 率(96%对 92%)均优于 CHL<sup>101</sup>。LPHL 患者中，早期良性病变的 FTF(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 FTF（I 期为 85%，II 期为 71%），优于 III 期（62%）或 IV 期（24%）病变组<sup>102</sup>。GHSg 研究中，不利于 FTF 的不良预后因素包括晚期病变、低血红蛋白和淋巴细胞减少；年龄（≥45 岁）、晚期疾病和低血红蛋白为 OS 率不良预后因素。

早期良性 LPHL 比 CHL 预后较好，两者治疗也不同。单独放疗或联合化疗一直是 I-II 期 LPHL 患者的有效治疗方案<sup>103-110</sup>。Schlembach 及其同事的一项回顾性分析报告称，IA 期 LPHL 患者采用 IFRT 和单独区域放疗后，有良好的 5 年无复发率(RFS:95%)和 OS 率(100%)<sup>104</sup>。长期随访后（IFRT 组 11.6 年；区域放疗组 5.5 年）无发生继发性实体肿瘤的证据。为确定心脏毒性风险需进行更长时间的随访；然而，LPHL 患者很少需要纵膈区治疗。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称，对单独采用放疗（包括斗篷和全淋巴结放疗(TLI)）的 I-II 期

LPHL 患者进行了更长期随访<sup>107</sup>。随访 15 年时发现，I 期病变患者的 FFP 率为 84%，II 期病变患者为 73%。最近 Chen 与其同事报告了在其机构进行治疗的 113 名 LPHL 患者的长期随访结果（中位随访 136 个月）<sup>108</sup>。93 名患者接受单独放疗方案，13 名接受放疗联合化疗方案，7 名接受单独化疗方案。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%。同单独放疗方案相比，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。

GHSg 回顾性对比了 EFRT、IFRT 和联合方案等 3 项治疗方案对 IA 期 LPHL 患者的疗效<sup>103</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%，治疗无失败率无显著性差异，表明 IFRT 与 EFRT 或联合方案有同等疗效。然而，GHSg HD7 试验中对 64 名 LPHL 患者的亚组分析表明，联合治疗组的 7 年治疗无失败率(96%)有高于 EFRT 组(83%)的趋势<sup>111</sup>。MD 安德森癌症中心的一项研究评估了 I-II 期 LPHL 患者采用单独放疗或化疗后接受放疗的 RFS、OS 和首次复发样式，结果表明两治疗组在 9.3 年的 RFS(分别为 77%和 68%)和 OS(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>106</sup>。为确定早期良性 LPHL 病变的最佳治疗方案，需要更多的数据和更长期随访。

伴晚期病变 LPHL 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>102</sup>。这些患者大部分（80%-95%）接受了化疗（MOPP 或 ABVD 类似方案），再加或不加放疗。

由于缺乏对照性不同化疗方案的随机试验，LPHL 并无首选化疗方案，不过经常根据 CHL 患者的数据使用 ABVD 方案。不列颠哥伦比亚癌症局的 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，优于同采用单独放疗方案的历史性队列<sup>112</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用放疗组有更高的 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 LPHL 患者单独给予化疗），12 名患者采用 ABVD 或 EVA 方案（依托泊苷、长春碱和阿霉素）的失败率为 75%，而 25 名患者采用含有烷化剂方案（MOPP 或 MOPP/ABVD）的失败率仅为 32%<sup>113</sup>。一些研究者已报告称 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松）加利妥昔单抗方案<sup>114,115</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>116</sup>。

因为 LPHL 细胞持续表达 CD20 抗原，已通过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 LPHL 患者的抗 CD20 抗体）的疗效进行了探索<sup>117-122</sup>。

由 Stanford 组实施的一项前瞻性 II 期临床试验中，经治疗过 (n=10) 和未治疗过 (n=12) 的 I-IV 期 LPHL 患者接受 4 周、每周 375mg/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>117</sup>。10.2 个月病变进展的预期概率为 52%。该方案后改为每 6 个月治疗一次（每周 375mg/m<sup>2</sup>，连续四周），共持续两年<sup>118</sup>。利妥昔单抗的耐受性良好，不良反应很少。中位随访 60 个月发现，延长使用利妥昔单抗在 CR 率和中位 FFP 方面常优于有限期使用该药。延长使用利妥昔单抗和有限期使用该药的 CR 和 CRu 分别为 88%和 56%(p=.08)。30 个月预期 FFP 率分别为 88%和 52%。

一项 GHSG II 期试验研究了利妥昔单抗对新诊断 IA 期 LPHL (n=28) 患者的疗效，其 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 个月的 PFS 率分别为 96%、85%和 81%<sup>119</sup>。然而复发率为 25%。

同样对新诊断和复发或难治性 LPHL 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（新诊断患者 (n=19)），Advani 等报告称单独采用利妥昔单抗治疗结束时的 ORR 为 100%（10 名患者达 CR/Cru，7 名患者达部分缓解）<sup>120</sup>。5 年和 10 年预期 PFS 分别为 51.7%和 35.4%。相应的预期 OS 率分别为 93.3%和 76%。利妥昔单抗作为初始治疗常发生转化为侵袭性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的晚期复发（中位随访 4.2 年）。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 67 个月和 50 个月；P=.7）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 LPHL (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，中位至进展时间为 33 个月，但未能得到中位 OS 率<sup>121</sup>。

总体而言，以上数据表明单独应用利妥昔单抗或同时联用化疗对新诊断和复发性 LPHL 患者是有效的。然而，使用利妥昔单抗单药作为新诊断患者的初始治疗时常伴有较高的复发率<sup>117,119,120</sup>。目前并不建议单药利妥昔单抗治疗或利妥昔单抗维持治疗作为新诊断患者的初始治疗。

#### NCCN 建议

IFRT (30-36Gy) 推荐用于所有伴 IA 或 IIA 病变的患者。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。化疗加或不加利妥昔单抗或 IFRT，推荐用于伴 IB 或 IIB 或 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）或行局部放疗以缓解病情。

初始治疗结束后使用 PET 再进行分期。建议对所有评分为 Deauville 1-3 的患者进行观察治疗。尽管未达到 Deauville 1-3 的患者可能需要额外治疗，某些具有长期缓慢病程的患者可能并不需要强化重新治疗。这些无症状患者可进行观察或进行局部放疗（若先前未接受过该治疗）。

利妥昔单抗可联用 ABVD 或其他化疗方案（NCCN 成员机构最常用的方案，如 CHOP，CVP 或 EPOCH[依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和多柔比星]）。正在进行的临床试验可确定观察法、利妥昔单抗、或联用化疗方案对 LPHL 患者的作用。

### 治疗结束后随访

本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，因为缺乏对 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<sup>123</sup>。

应当根据临床状况如年龄、病变分期和初始治疗制定个体化随访计划。专家组一致认为考虑到 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，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。

两年内每 2-4 个月和之后三到五年内每 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的话做 ESR）。建议对所有患者每年注射一次流感疫苗。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>124</sup>。第一个 2-3 年内每隔 6-12 个月应做一次胸部检查（胸片或胸 CT）和腹部或盆腔 CT。不推荐将 PET 检查用于常规监测，因为存在假阳性风险<sup>24-26</sup>。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）、健康的生活习惯和社会心理问题等进行咨询。

### 迟发性反应的监测

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，通常在治疗结束后 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。最近一项由 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用放疗发生继发性癌症的风险要低<sup>125</sup>。初始治疗采用联合治疗比采用单独化疗风险稍高。采用 IFRT 或 EFRT 发生继发性癌症的风险无明显差异，虽然 EFRT 患者发生乳腺癌的几率明显增高。单独采用化疗后继发性肺癌、NHL 和白血病的发病风险显著增加，而联合治疗常使这些疾病和其他几种癌症的发病风险增高<sup>126</sup>。肺癌和乳腺癌是 HL 患者最常见的继发性癌症。

对伴有肺癌高发危险因素的患者(曾行胸部放疗、烷化剂治疗或有吸烟史)，应考虑行监测性胸部影像学检查<sup>124</sup>。对于非烷化剂治疗、未经放疗及无其他危险因素患者，5 年后胸部影像学检查为可选择性检查。

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）开始，每年进行一次乳腺癌筛查[乳房 X 光检查或磁共振成像 (MRI)]<sup>124</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。本指南建议在 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，这与美国癌症协会指南建议相一致<sup>127</sup>。

### 心血管疾病

纵膈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，患者可无明显症状<sup>128-130</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。基于使心脏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>124</sup>。应考虑在治疗结束 10 年后行基线负荷试验（对于曾行胸部放疗患者）或超声心动图（对于曾行颈部放疗患者）。

### 甲状腺功能减退

长期生存者中约 50% 报道有甲状腺功能异常，大部分为甲状腺功能减退，尤其发生于曾接受颈部或上纵膈放疗的患者<sup>123</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，常增加感染的风险。主要治疗结束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)作为补救治疗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。

### 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、博来霉素累计用量、肺部放疗以及肺病病史。一些报告提出，使用生长因子会增加发生肺毒性的几率。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>131</sup>。他们还称化疗时使用生长因子会显著增加发生 BPT 的几率（26%对 9%）。最近两项独立研究证实了采用全剂量强度 ABVD 化

疗而不使用任何生长因子的安全性<sup>132,133</sup>。未使用生长因子 ABVD 方案与使用预防性生长因子 ABVD 方案的 5 年 EFS 率（87.4%对 80%）和 OS 率（94.1%对 91.3%）相当<sup>133</sup>。

白细胞减少不是降低剂量强度的风险因素。NCCN 指南不推荐常规使用生长因子。

### 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>134</sup>和 GHSG/欧洲骨髓移植研究组<sup>135</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，同单独采用传统化疗相比，采用 HDT/ASCR 治疗复发性或难治性 HL 患者的 EFS 和 PFS 以及治疗无失败率方面显著提高（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。

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%。降低强度的异基因造血干细胞移植可降低 TRM 发生率<sup>136,137</sup>。然而此方法尚待研究。专家组将异基因造血干细胞移植对难治性或复发性病变患者的治疗定为 3 类建议。

一些研究者已开发出预后模型以便对采用 HDT/ASCR 治疗的复发性或难治性患者进行预后。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>138</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%。Moskowitz 及其同事在一项前瞻性研究中将结外受累、完全缓解持续时间少于 1 年、原发难治性病变和 B 类症状，确定为 HDT/ASCR 后低生存率的不良预后因素<sup>139</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%。该预后模型已被用来进行风险等级调整，通过加强补救治疗来改善伴高风险因素复发或难治性病变患者的 EFS 率<sup>140</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，基于以上因素开发出预后评分系统，根据无二次失败率和 OS 的明显差别将患者分为 4 个亚组<sup>141</sup>。最近 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 的不良预后因素<sup>142</sup>。其他研究组将化疗前病变程度<sup>143</sup>、诊断至移植时间短<sup>144</sup>及移植时病变状况<sup>145</sup>作为 OS 和 PFS 的重要预后因子。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>146-149</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。

一些研究证明了接受 HDT/ASCR 前行肿瘤细胞灭活术和 2 线化疗的重要性<sup>139,150-156</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>157</sup>，IGEV（异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨）<sup>158</sup>、以及 GCD（吉西他滨、卡铂和地塞米松）<sup>159</sup>。然而，这些方案均未进行随机临床试验。

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>160,161</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%)( $P<.001$ )<sup>160</sup>。最近 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%( $P<.0001$ )，5 年 PFS 率分别为 69%、44%和 14%( $P<.001$ )<sup>161</sup>。

苯达莫司汀是一种烷化剂，被证明在治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤方面有重要作用，经 FDA 批准可用于治疗慢性淋巴细胞白血病和利妥昔单抗复发的慢性 NHL<sup>162</sup>。一项正在进行的 II 期试验中，苯达莫司汀在已行大剂量前期治疗（包括 HDT/ASCR 失败者）的复发或难治性病变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>163</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。

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>164</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 和完全缓解持续时间分别为 5.6 个月和 20.5 个月<sup>165</sup>。根据这项研究的结果，FDA 批准 brentuximab vedotin 可用于 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 的患者的治疗。

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>166</sup>。5 年治疗无失败率和 OS 率分别为 28%和 51%。病变进展或复发时有无 B 类症状和病变分期被认为是 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>139</sup>。中位随访 43 个月，ICE 和 IFRT 的有效率为 88%，行 HDT/ASCR 治疗患者的 EFS 率为 68%。二线放疗对具有良好身体状况的伴局限期病变的新近复发的和无 B 类症状的患者可能有效。对于经单独化疗后在初始受累部位复发的初始良性 I-II 期病变患者，它可能是一项非常有效的补救方案。

建议对进展性或复发性病变患者进行个体化治疗，因为现有资料并不支持任何一方案有较好的结果。

### NCCN 对难治性疾病的建议

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，若此前未行放疗）常为合适的治疗，临时的临床状况若允许也可使用放疗或化疗（加或不加放疗）。可在 HDT/ASCR 之前行传统剂量二线化疗。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。

二线化疗加或不加放疗，然后使用 PET 进行疗效评估，被推荐用于所有患者。评分为 Deauville 1-3 的患者应给予 HDT/ASCR 或进行观察（若存在 HDT/ASCR 禁忌）。对于评分为 Deauville 4 的患者，建议给予 HDT/ASCR 或附加二线治疗（放疗或二线化疗加或不加放疗）后使用 PET 再进行分期。若 PET 评分为 Deauville 1-4，建议给予 HDT/ASCR 或进行观察（仅在患者达完全缓解及存在 HDT/ASCR 禁忌时）。若患者 PET 评分仍为 Deauville 5，应再次给予放疗或二线化疗加或不加放疗。经二线化疗加或不加放疗后评分为 Deauville 4 或 5 的患者，可选择采用 Brentuximab vedotin 治疗。专家组的共识为，二线化疗无效的患者不应继续进行 HDT/ASCR，使用两种二线治疗方案后对化疗不敏感的伴难治性病变患者，应在 HDT/ASCR 之前尝试 brentuximab vedotin，即使这些患者可能适合接受移植治疗。因此，专家组认为 HDT/ASCR 治疗失败或至少已用 2 种化疗方案的患者（不管他们是否适合接受 HDT/ASCR）可选择 brentuximab vedotin 治疗。

### NCCN 对复发性疾病的建议

不管初始缓解时间长短，虽然二线化疗对所有复发患者是合适的治疗<sup>167</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>168</sup>。经选择的伴长无病变间隔和其他良性特点的患者，可能适合行个体化的二线化疗。

可疑的复发病变应行活检加以确定。若活检呈阴性可选择观察；然而，若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。建议对活检阳性者再分期，加或不加骨髓活检。初始治疗采用化疗或联合治疗后复发的所有患者，建议采用二线化疗加或不加放疗。经单独化疗后原发部位治疗失败的 IA-IIA 期病变患者应给予放疗或二线化疗（加或不加放疗），然后再进行分期。评分为 Deauville 1-3 的患者应给予 HDT/ASCR 或进行观察（某些合适患者）。评分为 Deauville 4-5 的患者，均应按上述难治性病变进行治疗。

### 淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

伴难治或复发性病变的 LPHL 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。

建议对进展性或复发性病变患者进行个体化治疗，因为现有资料并不支持任一方案有较好的结果。

### NCCN 对难治性疾病的建议

无症状患者应进行观察，有症状患者应给予二线治疗，然后 PET 再分期。如果 PET 评分为 Deauville 1-3，则不需进一步治疗。评分为 Deauville 5 的患者应给予二线治疗。化疗、利妥昔单抗、以及放疗可作为二线治疗选择（单用或联合应用）。单用利妥昔单抗的患者可选择利妥昔单抗维持治疗（2 年）<sup>118</sup>。

### NCCN 对复发性疾病的建议

已有报告称有 LPHL 患者出现远期复发或转化成弥漫性大 B 细胞淋巴瘤<sup>169-171</sup>。一项研究中 95 名患者被诊断为 LPHL，中位随访 6.5 年发现，13 名（14%）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>171</sup>。

复发时，应考虑再次活检以排除转化为侵袭性淋巴瘤的可能。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>120</sup>。伴 III 期或 IV 期病变患者应考虑行新发膈下病灶活检。活检呈阴性的患者可选择观察，而被证实出现复发的 LPHL 患者应按上述难治性病变进行治疗。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 主要分为两型：CHL 和 LPHL。CHL 特点为炎性背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，而 LPHL 特点为病变中存在淋巴细胞和组织细胞。

目前 HL 治疗方案包括初始化疗或联合治疗，然后根据 Deauville 缓解标准使用 PET/CT 再分期以评估其疗效。中期 PET 检查的价值尚不明确，专家组强调在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

IA 或 IIA 期良性 CHL 患者首选联合治疗（ABVD 或 Stanford V 加 IFRT）。可选择单独 ABVD 化疗方案，此为 2B 类建议。化疗（ABVD[1 类建议]或 Stanford V 或 BEACOPP 加 ABVD）后采用巩固性 IFRT，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（放疗或者常规剂量二线化疗加或不加放疗）。专家组认为，HDT/ASCR 后伴进展性病变患者或至少已用 2 种化疗方案的所有患者（不管他们是否适合接受 HDT/ASCR）可选择 brentuximab vedotin 治疗。

同 CHL 相比，LPHL 有不同的自然病程和治疗效果。单独 IFRT 或观察治疗，推荐用于伴 IA 或 IIA 病变的患者。化疗加或不加利妥昔单抗或 IFRT，推荐用于伴 IB 或 IIB 或有症状的 III-IV 期病变患者。观察法可作为某些伴 IA 期或 IIIA-IVA 期病变患者的治疗选择。伴难治或复发性病变的 LPHL 患者可采用二线治疗。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。利妥昔单抗维持治疗（2 年）可作为单用利妥昔单抗治疗的伴难治性病变患者的治疗选择。

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是至关重要的。鼓励患者咨询生存状况以及如何细致监测迟发性治疗相关副反应，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。

## 参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>.
2. 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.
3. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5121694>.
4. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;42:1039-1045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/698907>.
5. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2809679>.
6. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992877>.
7. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378359>.
8. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9819449>.
9. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>.
10. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242396>.
11. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242397>.
12. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844-1854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482982>.
13. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077737>.
14. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432519>.

15. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505930>.

16. Dann EJ. PET/CT adapted therapy in Hodgkin disease: current state of the art and future directions. *Curr Oncol Rep* 2012;14:403-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700011>.

17. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood* 2012;120:4913-4920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932799>.

18. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047335>.

19. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249046>.

20. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902411>.

21. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19541793>.

22. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480758>.

23. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.

24. Mocikova H, Obrtlíkova 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901011>.

25. Goldschmidt N, Or O, Klein M, et al. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2011;90:165-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20706721>.

26. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207683>.

27. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4634-4642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837968>.
28. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149921>.
29. Hutchings M, Mikhael 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939713>.
30. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952598>.
31. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355087>.
32. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894546>.
33. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421007>.
34. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398732>.
35. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273713>.
36. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585014>.
37. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150944>.
38. 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. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646666>.

39. 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. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720036>.

40. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516309>.

41. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664458>.

42. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740300>.

43. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608615>.

44. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018856>.

45. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956220>.

46. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643518>.

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

48. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:79-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12078908>.

49. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiotherapy for Hodgkin lymphoma – field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*:In press. Available at:

50. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889569>.

51. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199092>.
52. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136225>.
53. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818855>.
54. Caraway NP. Strategies to diagnose lymphoproliferative disorders by fine-needle aspiration by using ancillary studies. *Cancer* 2005;105:432-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16222688>.
55. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046-3052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284254>.
56. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10800402>.
57. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184372>.
58. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890456>.
59. van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Simons AH, Kluin-Nelemans HC. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2010;28:168-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20232475>.
60. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951125>.
61. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387364>.
62. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:589-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596517>.
63. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537796>.

64. 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. Available

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

65. 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. Available

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

66. Rueda Dominguez A, Marquez A, Guma J, et al. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol* 2004;15:1798-1804. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550585>.

67. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004;104:3483-3489. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315964>.

68. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-1927. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989384>.

69. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 547. Available

at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/547>.

70. Andre MP, Reman O, Federico M, et al. Interim Analysis of the Randomized Eortc/Lysa/Fil Intergroup H10 Trial On Early PET-Scan Driven Treatment Adaptation in Stage I/II Hodgkin Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:549-. Available

at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/549>.

71. 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. Available

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

72. Sasse S, Klimm B, Gørgen 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. *Annals of Oncology* 2012;23:2953-2959. Available

at: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/11/2953.abstract>.

73. 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. Available

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

74. 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. Available

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

75. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15345896>.
76. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19759185>.
77. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738111>.
78. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182987>.
79. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1997;8:143-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093722>.
80. Eich HT, Diehl V, Gørgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-4206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713848>.
81. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271480>.
82. Behar RA, Horning SJ, Hoppe RT. Hodgkin's disease with bulky mediastinal involvement: effective management with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:771-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683016>.
83. Longo DL, Russo A, Duffey PL, et al. Treatment of advanced-stage massive mediastinal Hodgkin's disease: the case for combined modality treatment. *J Clin Oncol* 1991;9:227-235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988570>.
84. DeVita VT, Jr., Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980;92:587-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6892984>.
85. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383821>.
86. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586796>.
87. Johnson PWM, Radford JA, Cullen MH, et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09

Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005;23:9208-9218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314615>.

88. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498402>.

89. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802024>.

90. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704068>.

91. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990399>.

92. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124807>.

93. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21774708>.

94. Carde PP, Karrasch M, Fortpied C, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol Abstracts* 2012;30:Abstract 8002. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/8002](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8002).

95. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8172436>.

96. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097834>.

97. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657226>.

98. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001284>.

99. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937314>.
100. Lee AI, LaCasce AS. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Oncologist* 2009;14:739-751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605845>.
101. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086799>.
102. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071266>.
103. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093276>.
104. Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D, et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J* 2002;8:377-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12416895>.
105. Tsai HK, Mauch PM. Nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:184-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17591565>.
106. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920535>.
107. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094666>.
108. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933914>.
109. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231567>.

110. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332141>.

111. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606976>.

112. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873543>.

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

114. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236615>.

115. 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. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2812>.

116. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093944>.

117. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586628>.

118. Horning SJ, Bartlett NL, Breslin S, et al. Results of a prospective phase II Trial of limited and extended rituximab treatment in nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease (NLPHD) [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 644. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/644>.

119. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828141>.

120. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Frontline therapy of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with rituximab: the Stanford University experience [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2686. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;118/21/2686>.

121. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938252>.

122. Azim HA, Jr., Pruneri G, Cocorocchio E, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Oncology* 2009;76:26-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033694>.
123. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007872>.
124. Ng A, Constine LS, Advani R, et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer* 2010;34:211-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541059>.
125. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984979>.
126. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969511>.
127. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392385>.
128. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932613>.
129. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284266>.
130. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119114>.
131. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186594>.
132. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007;18:376-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071938>.
133. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459049>.
134. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8096958>.
135. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086759>.

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

137. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:455-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086796>.

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

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

140. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol*

2010;148:890-897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085577>.

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

142. Sureda A, Constans M, Iriando 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737986>.

143. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12931122>.

144. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267670>.

145. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028311>.

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

147. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699377>.

148. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601641>.

149. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184409>.

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

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

152. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7844600>.

153. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377653>.

154. Montoto S, Camos M, Lopez-Guillermo A, et al. Hybrid chemotherapy consisting of cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, and vinblastine (C-MOPP/ABV) as first-line treatment for patients with advanced Hodgkin disease. *Cancer* 2000;88:2142-2148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10813727>.

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

156. Ferme C, Bastion Y, Lepage E, et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995;6:543-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8573532>.

157. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426059>.

158. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229633>.

159. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578815>.

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

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

162. Rummel MJ, Gregory SA. Bendamustine's emerging role in the management of lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2011;48 Suppl 1:S24-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530769>.

163. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248254>.

164. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21047225>.

165. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454421>.

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

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

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

169. Miettinen M, Franssila KO, Saxon E. Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983;51:2293-2300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6850508>.

170. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370206>.

171. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048177>.