成人霍奇金淋巴瘤

Hodgkin's lymphoma in adults

William Townsend, David Linch

柳叶刀中文版 2014 年 1 月刊

成人霍奇金淋巴瘤的治疗持续在发展。那些具有有利因素的疾病早期患者预后相当好；一系列降低治疗强度的措施，不仅维持良好的预后，而且降低了治疗的远期不良影响。晚期成人霍奇金淋巴瘤的预后也很好，但是疾病复发率比早期患者高， 并且最佳的一线治疗方案目前还未确定。研究者们正着手调查功能性影像在依据患者的治疗反应来调整治疗方案时所发挥的作用，以便对预测预后不佳的患者给予高强度的治疗。本文中， 作者严格评价了霍奇金淋巴瘤早期、晚期和复发阶段的治疗， 并重点关注治疗的远期效应。

引 言

大多数霍奇金淋巴瘤患者都可经一线治疗治愈。主要的挑战是在保持优越治疗效果的同时减少治疗带来毒副作用，以及改善有不利因素、难治性或复发的患者 的存活率。自先前发表相关专题研讨[1]以来，霍奇金淋巴瘤的治疗处置已取得了重要的进展。其中最值得注意的是，PET 的使用，对部分经过选择的患者降低 治疗强度，以及复发患者的管理。

流行病学

在英国和美国，霍奇金淋巴瘤的年发病率为 2.7～ 2.8 例/10 万，英国每年约有 1700 例新增的确诊病例[2–3]。该疾病更多见于男性，并且发病高峰在年轻成人和 60 岁以上的人群中[4–5]。过去 20 年中，其发病率基本保持不变[6–7]。霍奇金淋巴瘤被分为经典型和结节性淋巴细胞为主型两类[8]。经典型霍奇金淋巴瘤包括根据临床表现、累及部位、流行病学和与 EB 病毒的关系区分的 4 种亚型（表 1）；然而，在治疗方面，4 种亚型大致相似[8]。结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤有很独特的组织学 表现、免疫表型和临床病程。对霍奇金淋巴瘤的病理生理学认识正不断发展[9–11]。

诊断和分期

霍奇金淋巴瘤的典型表现是无痛性淋巴结肿大，以颈部和锁骨上淋巴结多见。超过 50%的患者有纵隔肿块，可能没有症状，或者仅表现为呼吸困难、咳嗽或 上腔静脉阻塞[12]。据报道 25%的患者有全身症状。发热、夜间盗汗和 6 个月体重减轻超过 10%被归为 B 症状，这些症状具有重要的预后意义。瘙痒、疲劳 和与酒精相关的疼痛等其他症状与预后没有重要相关，因此未被归入 B 症状。霍奇金淋巴瘤的诊断应通过组织学检查确认。对颈部、胸部、腹部和盆部的增强 CT 扫 描可用于疾病分期。18F-FDG PET 功能性影像技术被越来越多地应用于该疾病的准确分期、放疗界限的确定，还为后续的反应评估提供基线信息。

霍奇金淋巴瘤患者中有 5%～8%确定骨髓受累，但是在疾病早期骨髓受累率不到 1%，因此通常认为不值得采取骨髓活检[13–15]。在疾病的晚期，骨髓受 累的发现不会改变治疗，但会影响治疗结束时的再分期过程。18F-FDG PET 对局部的骨髓浸润敏感[16]，其广泛应用将会减少环钻骨髓活检的数量。霍奇金淋巴瘤的分期依据的是改良 Ann Arbor 系统（框表 1）， 分期有助于疾病预后的预测和治疗计划的安排。

预后和风险分层

处于疾病早期（I～IIA）的患者治疗前景非常好，在许多试验中总体存活率超过 90%。而对于晚期疾病，总体存活率在 75%～90%。在疾病的早期 和晚期，通常都会根

据危险因素进一步分层。一些研究小组根据有无危险因素，将早期疾病分为预后良好和预后不良（有时也称为中期）。对早期预后不良疾病的定 义存在差异（表 2），但是一贯采用的决定因素仍是肿块病变（bulk）和 B 症状的存在。在英国和美国，临床上不太使用疾病早期阶段的细分，而是将有 B 症状的患者归入疾病晚期。然而，证据显示，可在早期预后

表1　不同亚型霍奇金淋巴瘤与EB病毒的关系、流行病学和临床特点

	与EB病毒的关系	流行病学	临床特点
结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	无关	在所有霍奇金淋巴瘤中占5%；男性比女性常见	75%的患者为早期；有转变为高分级非霍奇金淋巴瘤的风险
经典型霍奇金淋巴瘤			
结节硬化型	中度相关；10%～40%的患者EB病毒阳性	欧洲和北美经典型霍奇金淋巴瘤中占70%	80%的患者有纵隔肿块；预后好于其他亚型
混合细胞型	强相关；75%的患者EB病毒阳性	经典型霍奇金淋巴瘤中占25%；在发展中国家和HIV感染者中常见	外周和腹部的淋巴结肿大常见；30%的患者有脾浸润
富淋巴细胞型	中度相关	经典型霍奇金淋巴瘤中占5%	外周淋巴结肿大常见；纵隔肿块少见
淋巴细胞消减型	强相关；75%的患者EB病毒阳性	最罕见的亚型，欧洲和北美病例<1%；在发展中国家和HIV感染者中常见	患者常表现为晚期疾病

良好患者中大幅减少治疗[17]，因此鉴别出这类患者十分必要。

国际预后评分（也称为 Hasenclever 评分）被用于疾病晚期的预后预测[18]。该评分分值根据 7 项临床和实验室因素计算得出（框表 2）；每个因素 的出现使得 5 年整体存活率平均下降 8%（表 3）。根据 18F-FDG PET 评估的反应结果进行风险分层，可能会补充或替代目前的分层方法。

PET 在霍奇金淋巴瘤中的应用

尽管 PET 的确切作用还不明确，但是 18F-FDG PET 可与 CT 联合，用于霍奇金淋巴瘤的分期、治疗结束时及中期评估和随访监测。在前瞻性研究中，与 CT 相比，诊断中使用 18F-FDG PET 将使 13%～24%的患者分期上调[19–21]。当患者的分期从疾病的早期转变为晚期（7%～15%的患者），有必要对治疗措施进行调整 [19–21]。然而，没有证据显示治疗措施的调整会影响长期存活，其部分是由于患者受益于成功的补救性治疗。用于分期的 18F-FDG PET 也提供了基线的扫描资料，可供之后的扫描对比[22]。治疗结束时 18F-FDG PET 可用于鉴别纤维化组织和残余的活跃病变组织。在前瞻性研究[23]中，对于晚期霍奇金淋巴瘤患者，治疗结束时 18F-FDG PET 阴性对疾病恶化或早期复发的阴性预测值为 96%（95%CI 91%～97%）。如此，有残余病变组织但 18F-FDG PET 结果为阴性的晚期患者，可能会错过放疗时机。18F-FDG PET 已被修订后的淋巴瘤治疗反应标准纳入，要求以阴性扫描结果界定患者的完全缓解期，并且只要残余组织在 18F-FDG PET 影像中不活跃，就是所谓的代谢完全缓解期[22]。尽管 18F-FDG PET 的阴性预测值很高，其阳性预测值却不大可靠，可能因为感染、炎症、摄取增多的棕色脂肪组织和治疗后的反应变化出现假阳性结果。最后，要确定是否复发，组织学证据优于仅依靠 18F-FDG PET[24]。

目前最引人关注的是，18F-FDG PET 用于开始化疗后的中期评估，评估目的是鉴别哪些患者被治愈，哪些患者需要升级治疗。经过两个化疗周期后用 18F-FDG PET 评估的反应，比基于临床和实验室结果的传统风险分层更有预后预测价值[25–27]。数据表明，第一个化疗周期后的中期评估结果甚至更有预测性 [28]。一些前瞻性临床试验正在对根据中期 18F-FDG PET 结果决定采取升级或降级治疗进行评估。除非最终结果出炉，否则不会根据中期评估结果来决策治疗。有研究在常规随访中评估了 18F-FDG PET 监测的效应，但是数据结果不支持这一监测方法[29]。

对于使用 18F-FDG PET 的可重复性和质量控制，以及最小摄取量的标准化解释，还有

一些尚未解决的问题。18F-FDG PET 的摄取通过标准摄取值或直观评估来量化。推荐将一种五分量表（Deauville 量表）用于临床试验，该量表中对比了病变的标准摄取值与纵隔或肝脏 的摄取值（框表 3）[30]。

早期疾病的治疗

1　早期预后良好疾病

综合治疗（放疗和化疗）已经取代单纯放疗成为局限性霍奇金淋巴瘤的标准治疗。通过化疗可以根除放疗区域外的隐匿性病变，从而大大降低疾病的复发率，同时还可减小放射野[31–34]。荟萃分析[35]证实综合治疗降低复发率，尽管还没有存活获益的报道；一项单独的回顾性研究[36]发现仅采取斗篷野放疗是死亡的一项独立危险因素。

框表1　Ann Arbor分期系统和Cotswold修订分期

分 期
Ⅰ期　一个淋巴结区域或淋巴样结构受累
Ⅱ期　膈同侧两个或更多的淋巴结区域受累
Ⅲ期　膈两侧的淋巴结区域均受累
　1 脾门、腹腔或肝门的淋巴结受累
　2 主动脉旁、盆腔或肠系膜的淋巴结受累
Ⅳ期　一个或多个相接或邻近的结外部位受累
修订特征
A 无症状
B 有发热、夜间盗汗、6个月内体重减轻＞10%
X 肿块病变（纵隔肿块超过胸部直径的1/3，或任何淋巴结肿块>10 cm）
E 病变累及一个以上的相接或邻近结外部位

早期预后良好疾病治疗的金标准是4个周期的 ABVD 化疗（多柔比星、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪），继之 36 Gy 的累及野放疗（IFRT）[37]，但是目前这种方法被视为过度治疗。欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）H9 试验[38]建议对化疗后达到完全缓 解或未确证的完全缓解的患者放疗应降至 20 Gy。德国霍奇金淋巴瘤研究组（GHSG）HD10 试验[17]中将早期预后良好患者随机分组，接受 2 个或 4 个周期 ABVD 化疗，联合其后的 20 Gy 或 30 Gy IFRT。5 年后随访，结果显示各研究组之间无治疗失败存活率和总体存活率无显著差异，接受 4 个周期 ABVD 化疗或 30 Gy 化疗，或者两者兼有的患者出现更多的毒性作用。因此，对于 GHSG 定义的早期预后良好疾病（即，病变部位小于 3，无肿块病变、结节外扩展或 ESR 增 快；表 2），2 个周期 ABVD 化疗联合 20 Gy IFRT 是标准治疗，

表2　不同研究组对早期霍奇金淋巴瘤的风险分层

	危险因素	分层
GHSG（德国）	≥3个淋巴结区域受累；纵隔肿块*；ESR≥50，如果有B症状†ESR≥30	预后良好=Ⅰ～Ⅱ期无危险因素；预后不良（中期）=Ⅰ～ⅡA期至少有1项危险因素，或者ⅡB期无纵隔肿块或结外病变
EORTC‡	年龄≥50；纵隔肿块；ESR≥50，如果有B症状ESR≥30；≥4个淋巴结区域	预后良好=Ⅰ～Ⅱ期膈上病变无不利因素；预后不良=Ⅰ～Ⅱ期膈上病变至少有1项危险因素
GELA（法国）	ESR的任何幅度增加；年龄≥45岁；结外病变；血红蛋白≤105 g/L；淋巴细胞计数≤0.6×10^9/L；男性	预后良好=Ⅰ～Ⅱ期无危险因素；预后不良=Ⅰ～Ⅱ期至少有1项危险因素
ECOG/NCI（美国）	肿块病变§；B症状	早期=无不利因素；晚期=至少有1项危险因素
NCRI（英国）	肿块病变§；B症状	早期=无不利因素；晚期=至少有1项危险因素

括号内标注了研究组的国家。GHSG=德国霍奇金淋巴瘤研究组。EORTC=欧洲癌症研究与治疗组织。GELA=成人淋巴瘤研究组。ECOG=美国东部肿瘤协作组。NCI=美国国家癌症研究所。NCRI=英国国家癌症研究所。*纵隔肿块病变定义为纵隔肿块大于胸廓最大直径的35%。†B症状为无法解释的发热、盗汗和明显体重减轻（6个月减轻＞10%）。‡EORTC早期预后良好试验不包括预后预期极佳的患者——处于ⅠA期，年龄＜40岁，或者女性患者无结节硬化组织学表现。§肿块病变包括纵隔肿块大于胸廓直径的35%，其他部位病变直径≥10 cm

框表2　晚期霍奇金淋巴瘤的国际预后指数（Hasenclever评分）[17]

- 年龄>45岁
- 男性
- 血清白蛋白浓度＜40 g/L
- 血红蛋白浓度＜105 g/L
- 处于疾病Ⅳ期
- 白细胞增多（白细胞≥15×10^9/L）
- 淋巴细胞减少（淋巴细胞＜0.6×10^9/L或在白细胞中比例＜8%）

其 5 年无事件存活率和总体存活率分别为 91%和 93%。

也有学者进行了关于能否不予放疗的试验[38–40]。一项 Cochrane 系统评价[41]报道了综合治疗与无进展存活（HR 0.41，95%CI 0.25～0.66）和总体存活率（HR 0.40，95%CI 0.27～0.59）的改善有关，尽管最近的一项采取过时的广泛放疗野的调查[42]提示，单用 ABVD 化疗的长期效果优于次全淋巴结照射（联合或不联合 ABVD 化疗）。对放疗

远期影响的担忧（特别是继发恶性肿瘤的风险增加），导致一些小组建议对谨慎选择的继发恶性肿瘤风险高的疾病早期患者仅给予化疗。这 些患者可能包括年龄<35 岁的女性和有乳腺癌家族史的女性，其放疗的范围将覆盖乳腺组织[43–44]。一些关于早期疾病的试验[45–46]正在 评估能否使用中期 18F-FDG PET 来确定不需要放疗的患者，其中部分试验有望在 2013 年报道。

目前在降低化疗周期的强度方面已有一些尝试。GHSG HD13 试验[47]对比了 4 种不同的 ABVD 化疗方案联合 30 Gy IFRT，以确定能否不用博来霉素和达卡巴嗪。不论停用达卡巴嗪还是同时停用达卡巴嗪和博来霉素的患者，复发率都比接受标准治疗者高，这些结果导致研究组 提早停止了这方面的研究。最终的分析将研究停用博来霉素的效果，这种药物易导致肺纤维化。

2　早期预后不良疾病

在欧洲大部分地区，综合治疗是早期预后不良疾病的标准治疗，尽管在英国，有 B 症状和肿块病变的患者多数接受晚期疾病的治疗方案。EORTC H8 试验[32]表明，对于早期预后不良疾病，IFRT 与扩大野放疗（EFRT）效果一致，且 4 个或 6 个周期的 MOPP–ABV（氮芥、长春新碱、丙卡巴 肼、泼尼松龙、多柔比星、博来霉素和长春碱）治疗结果无差异。GHSG HD8 试验[48]结果显示在 4 个周期的 COPP（环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松龙）与 ABVD 交替治疗后，IFRT（30 Gy 加肿块部位 10 Gy）和 EFRT（30 Gy 加肿块部位 10 Gy）之间复发率或存活率没有显著差异。但是，后者的急性毒副作用明显高于前者[48]。尽管这些治疗方案带来较高的完全缓解率，但是 15%～20%的复 发率还是促使研究者寻找更有效的初始化疗方案[49]。

EORTC H9 试验[50]中，早期预后不良疾病患者被随机分组，分别接受 4 个周期的 ABVD、6 个周期的 ABVD 或 4 个周期的基础 BEACOPP（博来霉素、依托 泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松龙），化疗之后每组再行 30 Gy IFRT。研究者发现 BEACOPP 治疗组的毒副作用比 ABVD 治疗组多，但治疗结果无差异。GHSG HD11 试验[49]将患者随机分组，予 4 个周期的 ABVD 或基础 BEACOPP，加上 20 Gy 或 30 Gy IFRT。结果显示 ABVD 化疗加 20 Gy 放疗的效果较差，但其他组的治疗结果相似。这表明基础 BEACOPP 化疗加 20 Gy 放疗与 ABVD 化疗加 30 Gy 放疗的治疗效果相当。但是 BEACOPP 治疗比 ABVD 治疗毒副作用大，因此大多数临床医生认为 4 个周期 ABVD 化疗加 30 Gy IFRT 仍是标准的做法。为了进一步研究增强化疗能否在这些治疗组中取得更好的治疗效果，GHSG HD14 试验[51]中，患者被随机分配接受 4 个周期 ABVD 或 2 个周期逐渐增量 BEACOPP 化疗，随后两组都接受 2 个周期 ABVD 和 30 Gy IFRT。与 6 个周期 ABVD 化疗组相比，逐渐增量 BEACOPP 加 2 个周期 ABVD 化疗组的无治疗失败存活有较小但显著的提高（94.8% vs 87.7%，P＜0.001）。但由于 3 级和 4 级的毒性作用也相应增加，此结果未引起临床治疗的改变。

晚期疾病的治疗

晚期疾病的标准治疗是联合化疗。ABVD 的效果优于以前的治疗方案如 MOPP（氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松龙），同 MOPP 与 ABVD、 MOPP-ABV 联合方案的交替治疗[52–53]，或者 ChlVPP（苯丁酸氮芥、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松龙）与 PABLOE（泼尼松龙、多柔比星、 博来霉素、长春新碱、依托泊苷）的交替治疗[54]效果相当。与 MOPP-ABV 治疗相比，采用 ABVD 化疗使肺部及血液毒副作用、继发性骨髓发育不良、 白血病和不孕不育的发生率降低，因而成为更具优势的治疗方法。ABVD 化疗遂成为了标准治疗方案，治疗后无进展存活率约 70%，总体存活率约 82%～90%[53–57]。为改善这一结果，研究者们已进行了大量尝试。Stanford V 方案——每周服用 7 种药物，服用 3 个月后行广泛放疗——最初被认为可行。然而，英国一项前瞻性试验[55]对比了 6～8 个周期的 ABVD 化疗与 Stanford V 方案，结果无差异。意大利一项试验[58]表明 Stanford V 方案不如 ABVD 化疗。

在 GHSG HD9 试验[59–60]中，患者被随机

安排接受 8 个周期的 COPP 与 ABVD 交替治疗、8 个周期基础 BEACOPP 或 8 个周期逐渐增量 BEACOPP，化疗后每组都进行病变始发区域和残余区域的 IFRT。逐渐增量 BEACOPP 组的 10 年无治疗失败存活率为 82%，总体存活率为 86%，明显优于基础 BEACOPP 组、COPP–ABVD 组（尽管 ABVD 或许会是比 ABVD 与 COPP 交替方案更好的标准参照）。与基础 BEACOPP 治疗和 COPP– ABVD 交替治疗相比，逐渐增量 BEACOPP 治疗导致血液毒副作用、感染、继发恶性肿瘤、不孕不育率增加[60–61]，但是 10 年总体存活率的提高却更显著（COPP–ABVD 组为 75%，基础 BEACOPP 组为 80%，逐渐增量 BEACOPP 组为 86%）。GHSG HD12 试验[62]评估了 BEACOPP 治疗的毒副作用能否降低。4 个周期的逐渐增量 BEACOPP 后，继之 4 个周期的基础 BEACOPP 治疗，初步结 果提示这一方案不会引起疗效的明显损失。同时，GHSG HD15 试验[63]报道，与 8 个周期的逐渐增量 BEACOPP 或 8 个周期 BEACOPP-14 相比，6 个周期的逐渐增量 BEACOPP 结合 PET 引导的 放疗效果更好，毒副作用和继发恶性肿瘤更少。

表3　5年无进展和总体存活率与国际预后指数的关联

	5年无进展存活率（*s*）	5年总体存活率（*s*）
0分	84%（4%）	89%（2%）
1分	77%（3%）	90%（2%）
2分	67%（2%）	81%（2%）
3分	60%（3%）	78%（3%）
4分	51%（4%）	61%（4%）
5分及以上	42%（5%）	56%（5%）

框表3　中期^{18}F-FDG PET评估的Deauville标准

1 无摄取
2 摄取≤纵隔摄取
3 摄取＞纵隔摄取但≤肝脏摄取*
4 任何组织的摄取量比肝脏摄取量中度增加
5 任何组织的摄取量比肝脏摄取量大幅增加，或者有任何新的病变部位

*3分可以在降低治疗的试验中判定为阳性，在加强治疗的试验中判定为阴性

一项意大利小型试验[56]的结果证实，逐渐增量 BEACOPP 比 ABVD 治疗的无事件存活率更高。然而，若患者对 BEACOPP 治疗无应答，采取补救治 疗效果较差，因此 7 年总存活获益没有明显差别（BEACOPP 组 89% vs ABVD 组 84%）。该试验的检验效能较低，而对 4 项逐渐增量 BEACOPP 试验（包括上述意大利试验）的 Cochrane 分析[64]表明，尽管逐渐增 量 BEACOPP 治疗后的无进展存活率明显提高（HR 0.53，95%CI 0.44～0.64），这种改善并没有转化为总体存活率的显著获益（HR 0.8，95%CI 0.59～1.09）。一些中心先前仅对国际预后评分高的患者采用逐渐增量 BEACOPP 治疗[65]，但是 GHSG HD9 试验的长期随访结果提示这一治疗方案对任何预后评分的患者有相似获益[60]。

在疾病晚期，放疗的作用尚不明确。以前所有化疗后的患者都接受初始病变部位的 IFRT，来自英国一项回顾性数据分析[66]发现，总体存活率和无进展存活 率都有改善。一项 EORTC 试验[67]中，经 MOPP-ABV 化疗后完全缓解的患者被随机分组接受 IFRT 或不接受放疗，两组之间无事件存活率和总体存 活率均无显著差异。同一项研究显示，化疗后部分缓解的患者会从巩固放疗获益；这促使研究者推荐仅对这类患者进行巩固 IFRT[68]。然而，GHSG HD15 试验发现，对那些 BEACOPP 化疗后还有残余病变但 PET 显示阴性的患者，可不予放疗[23]。因此，从巩固放疗获益的患者的比例可能更小。

一些随机试验已经确定，将大剂量治疗获得初次完全缓解与自体干细胞移植相结合的治疗方案，不能改善无进展存活和总体存活情况，甚至对于高风险的患者也是如此[69–71]。因此，此方法未被推荐应用。

根据反应调整的治疗

中期 18F-FDG PET 扫描在晚期疾病患者中具有高敏感性和特异性[72]，并且在疾病预后预测方面优于国际预后评分[25–27]。对于晚期疾病患者，可根据中期 18F-FDG PET 扫描结果调整治疗方案。Avigdor 等[65]予 45 例患者 2 个周期逐渐增量 BEACOPP 治疗后，进行了一次 PET 扫描。72%的患者扫描结果 为阴性，随后降级接受 4 个周期的 ABVD 化疗，其 4 年无进展存活率是 87%。GHSG HD18 试验[73]正在研究能否对中期

PET 扫描阴性的患者，将逐渐增量 BEACOPP 治疗从 8 个周期减少至 4 个周期。一种可选的策略是，以 ABVD 化疗开始，如果中期扫描结果为阳性，则升级为 BEACOPP 化疗[74–75]。英国国家癌症研究所（NCRI）RATHL（利用 FDG PET 影像调整晚期霍奇金淋巴瘤治疗）试验[76]，正对这一策略进行前瞻性探索。该试验还在 2 个周期 ABVD 化疗后 18F-FDG PET 扫描阴性的患者中，评估随机停用博来霉素治疗的效应。

复发或难治性疾病与补救性化疗

约 10%的早期患者和 20%～30%的晚期患者会对初始治疗产生抵抗或在治疗后复发。复发或难治性疾病的处理策略是采用补救性化疗，随后对应答患者 予高剂量化疗和自体干细胞移植[77–78]。疾病复发患者的治疗前景取决于复发的时间、复发的阶段和复发时的身体状况。难治性疾病患者（包括那些完成治 疗后 3 个月内复发者）比复发前处于缓解期的患者明显预后更差[79]。德国一些大型的回顾性研究表明，初发难治患者的 5 年总体存活率为 26% [80]，而化疗后 3～5 个月复发者的 5 年存活率为 46%，治疗后 1 年之后复发者为 71% [81]。

还没有试验直接比较补救性方案，或者调查最佳的治疗周期数。补救性化疗最好使用原治疗未使用的药物，应适当的无毒，且不会削弱干细胞治疗的效果[79]。常用的治疗方案有 ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷和顺铂）、DHAP（地塞米松、阿糖胞苷和顺铂）、IVE（异环磷酰胺、依托泊苷和表柔比星） 和 ICE（异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷），应答率在 60%～80% [79]。BEACOPP 也被成功应用于这种情况[82]。单用放疗对于某些迟发局限性复发的患者有作用，但是难以对此确定标准[83]。

对于一线补救性化疗无应答的患者，其中一些可以选择 mini-BEAM（卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑）等方案作为移植治疗的有效过渡。新药 brentuximab vedotin 在这种情况下可能有用。英国一项前瞻性试验[84]正在调查异体造血干细胞移植在初发难治性疾病患者中的作用。

干细胞移植

1 自体干细胞移植

随机试验[77–78]显示，补救性化疗后行自体干细胞移植比仅采取化疗表现出更好的无进展存活率。技术的改进包括使用外周血干细胞及生长因子，完善患者 的选择和支持治疗，这样可使与移植相关的死亡率降至 3%以下。自体干细胞移植前补救性化疗的应答情况（完全应答 vs 部分应答）很重要，完全缓解的患者的无进展存活率和总体存活率更高[85]。证据表明补救性化疗后 18F-FDG PET 扫描阴性结果预示自体干细胞移植后的结果[86]。采用自体干细胞移植治疗的复发患者的总体存活率高于 65%，而难治性患者的为 30%[87]。

与标准 BEAM（卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑）治疗加自体干细胞移植相比，连续使用高剂量治疗增加自体干细胞移植前预处理的强度没有明显益处， 而且会增加毒副作用[88]。同样，有研究评估了序贯自体干细胞移植的强化作用，其可以在有不良风险因素的患者中发挥作用，然而任何潜在的益处都要权衡同 时增加的毒副作用[89]。

2 异体干细胞移植

霍奇金淋巴瘤患者中移植物抗疾病效应的证据[90]，导致了在标准补救性治疗无应答的患者中使用低强度预处理异体移植的增多；专业中心如此操作的治疗相关 死亡率约为 20%[91–92]。以供体淋巴细胞输注来利用移植物抗疾病效应和治疗移植后复发，也已有报道[91]。一项在自体干细胞移植后复发患者中对 有无供体进行对比的分析显示，有供体组的无进展存活率（39.3% vs 14.2%）和总体存活率（66% vs 42%）明显高于无供体组（P＜0.001）[93]。异体干细胞移植还可能使某些未行自体干细胞移植的高风险患者获益，但是确切的适应证仍存在争议。

新 药

对于那些异体干细胞移植后复发或不适合异体移植的患者，应采取姑息治疗或试验性治疗。吉西他滨或长春碱单药治疗被用于这类情况；吉西他滨的整体应答 率是 39%，

其中位应答持续时间是 6 个月[94]。尽管霍奇金细胞和 Reed–Sternberg 细胞通常不是 CD20 阳性，但已有研究报道了单用利妥昔单抗或与其他化疗药物联用治疗复发患者的反应[95]。一项 GHSG 试验（ClinicalTrials.gov 注册编号为 NCT00515554）正在评估利妥昔单抗联合化疗作为一线治疗的情况。

在关于 brentuximab vedotin（一种抗 CD30 抗体与抗微管药物的结合物）的早期试验中，治疗复发或难治性患者已经取得相当高的应答率。一项 I 期临床试验显示，在大量预处理的患者（先前化疗方案中位数为 3）中总体应答率是 86%（完全缓解率 25%）[96]。一项多中心 II 期试验中，在先前化疗中位数为 4 的自体干细胞移植后复发患者中也获得了极佳的控制率。初步的研究结果（中位随访期较短）以摘要形式发表，显示总体治疗应答率为 75%，完全缓解率 34%[97–98]。因此这种药物在难治性患者或多次复发患者的疾病控制（作为移植过渡）方面显示了巨大的潜力，也可能在疾病的早期阶段发挥作用。

还有一些药物在针对复发性疾病的早期试验中显示了作用，包括免疫调节剂来那度胺[99]，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂依维莫司[100]，泛脱乙酰基酶抑制剂帕比司他[101]。硼替佐米（一种蛋白酶体抑制剂）单用效果差，可与其他药物联用发挥作用[102]。

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤在所有霍奇金淋巴瘤诊断中占 5%。其与经典型霍奇金淋巴瘤的不同在于，没有霍奇金细胞和 Reed– Sternberg 细胞，以及存在特有的淋巴细胞为主型细胞——这些细胞有时也被称为“爆米花细胞”[8]。淋巴细胞为主型细胞是克隆 B 细胞，这种细胞保留了 B 细胞表型和典型的 CD30 阴性[8]。此类患者大多是男性（70%），发病时的中位年龄在 30～40 岁。75%的患者可以在早期确诊[103]。结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤预后较好，但是晚期复发多见[104]。据报道，在诊断后的 4～8 年，有 8%～14%的患者转化成弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，且转化的风险随时间而增高[104–106]。

由于结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤病例很少，因此几乎没有相关的前瞻性研究数据，最佳治疗方法也不确定。考虑到这类患者长期存活和发病时较年轻的特点，应谨慎考虑治疗的远期效应。对于那些活检无残余病灶证据的患者，临床医生以前通常仅对患者进行观察，由于疾病的复发率高，不应采取这种策略[106–107]。早期疾病可单用放疗，10 年无进展存活率为 89%，总体存活率为 96%；2 期疾病的复发率高于 1 期，但是总体存活率没有差异[108]。IFRT 与 EFRT 的效果一样，且晚期并发症较少。对于晚期疾病，需要结合化疗，但目前没有证据支持某种特定的化疗方案。ABVD 方案经常使用，但是一些治疗小组推荐使用毒性作用较低的 CVP（环磷酰胺、长春新碱和泼尼松龙）方案[43]。在 II 期试验中，利妥昔单抗被作为单药方案用于一线治疗和复发病例，应答率高达 100%，但是复发较多[109–110]。整合利妥昔单抗的化疗方案也许是合理的，而且利妥昔单抗维持治疗也可能有益，尽管这种治疗策略还没有得到证实。

特殊情况

1　老年患者

由于共病的存在、治疗的毒副作用和治疗强度的降低，老年患者的存活率低于年轻患者。如果没有不可使用蒽环类药物的共病，对年龄小于 70 岁的患者推荐使用标准治疗方案。对于老年患者或有明显共病的患者，由于 ABVD 毒副作用太大，可选择使用 VEPEMB（长春碱、环磷酰胺、丙卡巴肼、泼尼松龙、依托泊苷、米托蒽醌和博来霉素）等方案[111–112]。毒性作用更低的新药在治疗老年霍奇金淋巴瘤中将会发挥作用。

2　孕　妇

据报道，霍奇金淋巴瘤是孕妇最常见的癌症之一[113]。为避免射线暴露，应使用超声或全身 MRI 检查进行分期[114]。由于有致畸作用，通常避免放疗。根据从小规模病例系列研究获得的数据，使用 ABVD 方案是安全的，特别是妊娠中晚期[115]。其他可选择的治疗方法包括观察，或者单用非类固醇

药物 或长春碱控制症状，直至分娩。然而，如此会导致复发或难治性疾病的潜在风险增加也应该考虑到。

3 HIV/AIDS

在高效抗反转录病毒疗法的时代，有与无HIV/AIDS 的霍奇金淋巴瘤患者的治疗和预后一致[116–117]。

治疗的远期效应和存活

治疗的远期效应是影响霍奇金淋巴瘤患者长期发病率、死亡率和生活质量的关键因素，因此需要对患者长期随访。治疗后第一个 10 年的最常见死因是疾病复 发，但是过了这一阶段，死因主要是治疗的远期效应[118]。继发恶性肿瘤可能是实质性器官（最常见的是肺、皮肤、乳房和胃肠道）或血液系统的肿瘤（白血 病、骨髓发育不良和继发性淋巴瘤）[119]。儿童期治疗后继发恶性肿瘤的风险很高[120–121]。大多数照射部位的癌症风险增高与放疗有关，而化疗 后继发恶性肿瘤局限于急性白血病、非霍奇金淋巴瘤和肺癌[122]。开始单用放疗的患者，由于治疗失败和暴露于随后的补救性治疗，其继发恶性肿瘤的风险最 高[123–124]。在成年期前因霍奇金淋巴瘤接受治疗的患者，发生恶性疾病的风险比一般人群高 18.5 倍，男性 30 年的累积风险为 18%，女性为 26%[121]。

女性患者最常见的继发恶性肿瘤是乳腺癌。治疗时年龄小于 20 岁，包含纵隔的 EFRT 是最重要的危险因素[124–125]。一项研究估计，接受 40 Gy 纵隔放疗、年龄小于 25 岁的患者中，乳腺癌的风险是 29%（95%CI 20.2%～40.1%）[126]。英国的指南推荐对接受膈上放疗的女性患者提供乳腺筛查，从治疗后 8 年或患者 25 岁（以晚到者为准）开始每年行乳腺 X 线或 MRI 检查[127]。美国的指南推荐，从治疗后 10 年或患者 40 岁（以先到者为准）开始每年筛查[43]。

化疗药物会导致继发恶性肿瘤的风险增高，特别是烷化剂；然而，与 ABVD 相关的风险增加可以忽略。尽管与其他化疗方案相比，BEACOPP 并未使继发恶性 肿瘤的总发病率增加，但在 GHSG HD9 试验中，还是报道了 BEACOPP 组骨髓发育不良和急性髓细胞白血病的发病率有小幅增长[60]。

据报道（从开始治疗后 1 年记录到 25 年后），霍奇金淋巴瘤治疗后心肌梗死、充血性心力衰竭、无症状冠状动脉疾病、瓣膜功能障碍和卒中发病率增加，而且心脏 性死亡风险在治疗后多年会持续存在[128]。此风险与膈上放疗、含蒽环类的化疗和长春花碱类的使用有关。传统的心血管病危险因素是累加的，对可控危险因 素的管理十分重要。

其他的治疗远期效应有生育力降低、内分泌功能紊乱、外周神经病变和放疗引起的局部反应。鉴于许多患者诊断为霍奇金淋巴瘤时还很年轻，生育力是一个重要的考 虑因素。与接受 ABVD 治疗的患者相比，接受 BEACOPP 的患者闭经率较高，而抗苗勒管激素浓度和出生率的恢复差。开始治疗时年龄大于 30 岁是生育力降 低的一个重要危险因素[129]。另一项研究中，接受逐渐增量 BEACOPP 治疗的女性患者中 50%不会恢复正常的月经，而 ABVD 治疗患者中这一比例不 足 5% [130]。在 BEACOPP 治疗中通过激素调控来保护女性生育力的努力没有成功[131]。如果在高剂量治疗前月经正常，则自体干细胞移植后通常是可能 怀孕的。男性患者接受 BEACOPP 治疗后无精子症的比例为 87%～93%，而 ABVD 治疗者中永久性无精子症少于 5% [61,132–133]。对于男性患者，可以在治疗之前精子储存；而对于女性患者，保留生育力的措施是费时的，由于可能延误治疗时间，常常不可取。

结 论

目前，大多数霍奇金淋巴瘤患者被治愈，而且发展趋势还可能带来更进一步的改进——随着淋巴瘤的根除和治疗远期效应的减少，整体存活率有所改善。由于霍奇金淋巴瘤治疗的现有成功，更进一步的发展需要大型长期随访试验的验证，国际间的合作将是必要的。

Acknowledgments

WT is a clinical lymphoma fellow at the Cancer Research UK and UCL Cancer Trials Centre and is funded by the Lymphoma Research Trust. DL is a National Institute for Health Research senior clinical fellow and receives funding from Cancer Research UK, the Lymphoma Research Trust, Leukaemia and Lymphoma Research, and the National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at University College London Hospitals.

Department of Haematology, University College London Medical School, Cancer Institute, London, UK (W Townsend MBChB, Prof D Linch F Med Sci)

Correspondence to: Prof David Linch, Department of Haematology, University College London Medical School, Cancer Institute, 72 Huntley Street, London WC1E 6BT, UK

参 考 文 献

[1] Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. Lancet, 2003, 361: 943–51.

[2] National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: Hodgkin lymphoma. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html (accessed Aug 31, 2011)

[3] Cancer Research UK. Cancer stats incidence 2008—UK. 2011 http://info.cancerresearchuk.org/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@sta/documents/generalcontent/cr_072111.pdf(accessed Aug 31, 2011)

[4] Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, et al. Incidence patterns and outcomes for hodgkin lymphoma patients in the United States. Adv Hematol, 2011, 2011: 725219

[5] Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. Semin Radiat Oncol, 2010, 20: 30–44

[6] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood, 2006, 107: 265–76

[7] Hjalgrim H, Askling J, Pukkala E, et al. Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries. Lancet, 2001, 358: 297–98

[8] Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. Hodgkin lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008

[9] Farrell K, Jarrett RF. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. Histopathology, 2011, 58: 15–25

[10] Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer, 2009, 9: 15–27

[11] Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. J Clin Oncol, 2011, 29: 1812–26

[12] Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, et al. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer, 1993, 71: 2062–71

[13] Howell SJ, Grey M, Chang J, et al. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre. Br J Haematol, 2002, 119: 408–11

[14] Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma, 2004, 5: 50–55

[15] Macintyre EA, Vaughan Hudson B, Linch DC, et al. The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. Eur J Haematol, 1987, 39: 66–70

[16] Khan A, Barrington S, Carr R. Is marrow biopsy staging for HL and DLBCL obsolete in the PET-CT era? Ann Oncol, 2011, 22 (suppl 4): 43

[17] Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2010, 363: 640–52

[18] 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: 1506–14

[19] Cerci JJ, Trindade E, Buccheri V, et al. Consistency of FDG-PET accuracy and cost-effectiveness in initial staging of patients with Hodgkin lymphoma across jurisdictions. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11: 314–20

[20] Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica, 2006, 91: 482–89

[21] Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, et al, and the Intergruppo Italiano Linfomi. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. Ann Hematol, 2007, 86: 897–903

[22] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al, and the International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 2007, 25: 579–86

[23] Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood, 2008, 112: 3989–94

[24] Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. Haematologica, 2007, 92: 771–77

[25] 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: 3746–52

[26] 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: 1337–43

[27] 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

[28] Hutchings M, Kostakoglu L, Zaucha J, et al. Early determination of treatment sensitivity in Hodgkin Lymphoma: FDG-PET/CT after one cycle of therapy has a higher negative predicitive value than after two cycles of chemotherapy. Ann Oncol, 2011, 22 (suppl 4): 163

[29] El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P, et al. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. Haematologica, 2012, 97: 931–36

[30] Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the first international workshop on interim-PET-scan in lymphoma. Leuk Lymphoma, 2009, 50: 1257–60

[31] 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: 3495–502

[32] Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al, and the EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med, 2007, 357: 1916–27

[33] Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al.

Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. J Clin Oncol, 2006, 24: 3128–35

[34] Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, et al. Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 2001, 19: 4238–44

[35] Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R, and the International Hodgkin's Disease Collaborative Group. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. J Clin Oncol, 1998, 16: 830–43

[36] Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A, et al, and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. Cancer, 2009, 115: 1680–91

[37] 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: 2835–41

[38] Eghbali H, Brice P, Creemers G-Y, et al. Comparison of three radiation dose levels after EBVP regimen in favorable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's lymphoma (HL): preliminary results of the EORTC-GELA H9-F trial. ASH Annual Meeting Abstracts, 2005, 106: 814

[39] Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al, and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, and the Eastern Cooperative Oncology Group. 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: 4634–42

[40] 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 non-bulky Hodgkin disease. Blood, 2004, 104: 3483–89

[41] Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 2: CD007110

[42] 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

[43] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin lymphoma version 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf(accessed Aug 31, 2011)

[44] North London Cancer Network. North London Cancer Network (NLCN) guidelines for the management of non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma in adults. http://www.nlcn.nhs.uk/LeukLymphGuidelines (accessed Aug 31, 2011)

[45] UK Clinical Research Nework Study Portfolio. RAPID Trial. http://public.ukcrn.org.uk/search/StudyDetail.aspx?StudyID=1299 (accessed Dec 5, 2011)

[46] Andre MP, Reman O, Federico M, et al. First report on the H10 EORTC/GELA/IIL

randomized intergroup trial on early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with supradiaphragmatic stage I/II Hodgkin's lymphoma, for the Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA), European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Blood, 2009, 114: 97

[47] Borchmann P, Diehl V, Goergen H, et al. Dacarbazine is an essential component of ABVD in the treatment of early favourable Hodgkin lymphoma: results of the second interim analysis of the GHSG HD13 trial. Haematologica, 2010, 95: 473

[48] Engert A, Schiller P, Josting A, et al, and the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. 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: 3601–08

[49] Eich HT, Diehl V, Görgen 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: 4199–206

[50] Thomas J, Ferme C, Noordijk E, et al. Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U Trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favourable or unfavourable ealry stage Hodgkin's Lymphoma. Haematologica, 2007, 92: 27

[51] 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: 907–13

[52] 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: 1478–84

[53] 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: 607–14

[54] Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, et al, and the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). 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: 9208–18

[55] 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: 5390–96

[56] Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al, and the Michelangelo Foundation, and the Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi, and the Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med, 2011, 365: 203–12

[57] Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al, and the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. 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: 805–11

[58] 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: 4227–33

[59] Tesch H, Diehl V, Lathan B, et al. Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: a study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Blood, 1998, 92: 4560–67

[60] 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: 4548–54

[61] 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

[62] 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: 4234–42

[63] 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. Lancet, 2012, 379: 1791–99

[64] Bauer K, Skoetz N, Monsef I, et al. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 8: CD007941

[65] 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: 126–32

[66] Johnson PW, 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, 28: 3352–59

[67] Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al, and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2003, 348: 2396–406

[68] Aleman BM, Raemaekers JM, Tomiŝiĉ R, et al, and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. 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

[69] Federico M, Bellei M, Brice P, et al, and the EBMT/GISL/ANZLG/SFGM/GELA Intergroup HD01 Trial. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. J Clin Oncol, 2003, 21: 2320–25

[70] 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: 146–48

[71] 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

[72] Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-18F-FDG 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: 1906–14

[73] ClinicalTrials.gov. HD18 for advanced stages in Hodgkin's lymphoma. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515554 (accessed Aug 31, 2011)

[74] Gallamini A, Patti C, Viviani S, et al, and the Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (GITIL). Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. Br J Haematol, 2011, 152: 551–60

[75] Gallamini A. Multicentre clinical study with early treatment intensifi- cation in high-risk hodgkin lymphoma patients with a positive FDG-PET scan after two ABVD courses—GITL HD0607 study. Ann Oncol, 2011, 22 (suppl 4): iv138–40

[76] UK Clinical Research Network Study Portfolio UCRNS. RATHL Trial. http://public.ukcrn.org.uk/search/StudyDetail.aspx?StudyID=4488 (accessed Dec 5, 2012)

[77] 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: 1051–54

[78] Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al, and the German Hodgkin's Lymphoma Study Group, and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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: 2065–71

[79] Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood, 2011, 117: 4208–17

[80] Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood, 2000, 96: 1280–86

[81] 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: 221–30

[82] Cavalieri E, Matturro A, Annechini G, et al. Efficacy of the BEACOPP regimen in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma, 2009, 50: 1803–08

[83] Josting A, Nogová 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: 1522–29

[84] UK Clinical Research Network Study Portfolio UCRNP. PAIReD (Pilot of Allogenic Immunotherapy in Refractory Disease): Phase II study of reduced intensity allogeneic transplantation for refractory Hodgkin lymphoma 2011. http://public.ukcrn.org.uk/search/StudyDetail.aspx?StudyID=6284 (accessed Aug 31, 2011)

[85] Viviani S, Di Nicola M, Bonfante V, et al. Long-term results of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow

or peripheral stem cell transplant as first salvage treatment for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a single institution experience. Leuk Lymphoma, 2010, 51: 1251–59

[86] 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: 890–97

[87] Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. Blood, 2005, 106: 1473–78

[88] Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2010, 28: 5074–80

[89] Morschhauser F, Brice P, Fermé C, et al, and the GELA/SFGM Study Group. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol, 2008, 26: 5980–87

[90] Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. Lancet, 2005, 365: 1934–41

[91] Peggs KS, Sureda A, Qian W, et al, and the UK and Spanish Collaborative Groups. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. Br J Haematol, 2007, 139: 70–80

[92] 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: 455–62

[93] Sarina B, Castagna L, Farina L, et al, and the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. Blood, 2010, 115: 3671–77

[94] Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol, 2000, 18: 2615–19

[95] Oki Y, Pro B, Fayad LE, et al. Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. Cancer, 2008, 112: 831–36

[96] Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med, 2010, 363: 1812–21

[97] Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood, 2010, 116: 283

[98] Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Durable complete remissions in a pivotal phase 2 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) in patients with relapsed or refractoy Hodgkin Lymphoma (HL). Ann Oncol, 2011, 22 (suppl 4): iv138–40

[99] Böll B, Borchmann P, Topp MS, et al. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. Br J Haematol, 2010, 148: 480–82

[100] Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et

al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. Am J Hematol, 2010, 85: 320–24

[101] Dickinson M, Ritchie D, DeAngelo DJ, et al. Preliminary evidence of disease response to the pan deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol, 2009, 147: 97–101

[102] Blum KA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Single agent bortezomib in the treatment of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: cancer and leukemia group B protocol 50206. Leuk Lymphoma, 2007, 48: 1313–19

[103] Hawkes EA, Wotherspoon A, Cunningham D. The unique entity of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: current approaches to diagnosis and management. Leuk Lymphoma, 2011, published online Sept 19. DOI:10.3109/10428194.2011.608455

[104] 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: 2061–68

[105] 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: 793–99

[106] Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. Cancer, 2010, 116: 631–39

[107] Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. Cancer, 2007, 110: 179–85

[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: 136–41

[109] 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: 109–11

[110] 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: 4363–65

[111] Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al, and the Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. Ann Oncol, 2004, 15: 123–28

[112] Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. Blood, 2012, 119: 6005–15

[113] Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Haematologica, 2007, 92: 1230–37

[114] Vermoolen MA, Kwee TC, Nievelstein RA. Whole-body MRI for staging Hodgkin lymphoma in a pregnant patient. Am J Hematol, 2010, 85: 443

[115] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol, 2004, 5: 283–91

[116] Tanaka PY, Pessoa VP Jr, Pracchia LF, et al. Hodgkin lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. Clin Lymphoma Myeloma, 2007, 7: 364–68

[117] Xicoy B, Ribera J-M, Miralles P, et al,

and the GESIDA Group, and the GELCAB Group. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodefi ciency virus-related Hodgkin's lymphoma. Haematologica, 2007, 92: 191–98

[118] Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. J Clin Oncol, 2002, 20: 2101–08

[119] Cote GM, Canellos GP. Can low-risk, early-stage patients with Hodgkin lymphoma be spared radiotherapy? Curr Hematol Malig Rep, 2011, 6: 180–86

[120] Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al, and the Late Effects Study Group. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Eff ects Study Group. J Clin Oncol, 2003, 21: 4386–94

[121] Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2007, 25: 1489–97

[122] 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: 4096–104

[123] Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, et al. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 4: CD003187

[124] 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: 1749–60

[125] Baxi SS, Matasar MJ. State-of-the-art issues in Hodgkin's lymphoma survivorship. Curr Oncol Rep, 2010, 12: 366–73

[126] Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 1428–37

[127] Howell SJ, Searle C, Goode V, et al. The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. Br J Cancer, 2009, 101: 582–88

[128] Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. J Natl Cancer Inst, 2007, 99: 206–14

[129] Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. Haematologica, 2011, 96: 1692–99

[130] Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al, and the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol, 2005, 23: 7555–64

[131] Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al, and the German Hodgkin Study Group. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. Ann Oncol, 2010, 21: 2052–60

[132] Viviani S, Santoro A, Ragni G, et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. Eur J Cancer Clin Oncol, 1985, 21: 601–05

[133] van der Kaaij MA, Heutte N, Le Stang N, et al, and the European Organisation for

Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group, and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.