



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN肿瘤学临床实践指南（NCCN指南®）

霍奇金淋巴瘤

2015年第2版

NCCN.org

继续

*Richard T. Hoppe, MD/Chair §
Stanford Cancer Institute

*Ranjana H. Advani, MD/Vice Chair †
Stanford Cancer Institute

Weiyun Z. Ai, MD † ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Richard F. Ambinder, MD, PhD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at John Hopkins

Patricia Aoun, MD, MPH ≠
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Celeste M. Bello, MD, MSPH †
Moffitt Cancer Center

Cecil M. Benitez, PhD ¥
Stanford Cancer Institute

Philip J. Bierman, MD † ‡ §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Kristie A. Blum, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center- James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Robert Chen, MD † §
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Bouthaina Dabaja, MD §
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Andres Forero, MD † ‡ †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Leo I. Gordon, MD †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Francisco J. Hernandez-Ilizaliturri, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Ephraim P. Hochberg, MD †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Jiayi Huang, MD §
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Patrick B. Johnston, MD, PhD † †
Mayo Clinic Cancer Center

Nadia Khan, MD †
Fox Chase Cancer Center

David G. Maloney, MD, PhD † †
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Peter M. Mauch, MD §
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

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

Joseph O. Moore, MD †
Duke Cancer Institute

David Morgan, MD † † §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Craig H. Moskowitz, MD † † †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Carolyn Mulroney, MD † † §
UC San Diego Moores Cancer Center

Matthew Poppe, MD §
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Rachel Rabinovitch, MD §
University of Colorado Cancer Center

Stuart Seropian, MD † †
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Christina Tsien, MD §
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Jane N. Winter, MD † †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Joachim Yahalom, MD §
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NCCN
Jennifer Burns
Hema Sundar, PhD

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

[NCCN霍奇金淋巴瘤专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

[诊断和检查 \(HODG-1\)](#)

[主要治疗](#)

- 经典霍奇金淋巴瘤:

- [CS IA-IIA预后良好 \(HODG-2\)](#)

- [CS I-II预后不良 \(巨块型病变±B症状\) \(HODG-4\)](#)

- [CS I-II预后不良 \(非巨块型病变\) \(HODG-8\)](#)

- [CS III-IV \(HODG-9\)](#)

- 结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤:

- [CS IA-IVB \(HODG-11\)](#)

[治疗结束后随访和迟发反应的监测 \(HODG-12\)](#)

[难治性经典霍奇金淋巴瘤 \(HODG-13\)](#)

[疑似复发的经典霍奇金淋巴瘤 \(HODG-14\)](#)

[难治性或疑似复发的结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 \(HODG-15\)](#)

[不良风险因素 \(局部和晚期病变\) \(HODG-A\)](#)

[全身治疗原则 \(HODG-B\)](#)

[放射治疗原则 \(HODG-C\)](#)

[PET 5分评分 \(Deauville标准\) \(HODG-D\)](#)

[复发或难治病变全身治疗原则 \(HODG-E\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

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。

NCCN对证据和共识的分类: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

见[NCCN证据和共识分类](#)。

本《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。保留所有权利。未经NCCN明文允许, 不得以任何形式复制本《NCCN指南》及其插图。©2015。

《NCCN霍奇金淋巴瘤指南》2015年第2版相比2015年第1版的更新内容包括：

HODG-3

- 脚注“r”新增以下内容：“CRu标准见：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。”

HODG-4

- 脚注“v”被修改为：“在该治疗所依据的GHSG试验中，同时伴有巨块性病变和B症状或结外病变的患者被排除在外，按照针对III-IV期病变的算法进行治疗（HODG-10）”。（在HODG-6也做同样改动）

MS-1

- 对讨论章节进行了更新，以反映算法方面的改变。

《NCCN霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版相比2014年第2版的更新内容包括：

总体改变

- 修订了脚注“h”：“对于I-II期：NCCN预后良好表示不存在所有预后不良风险因素。NCCN不良因素包括巨块型纵隔病变或者>10cm病变、B症状、ESR≥50以及>3处病变（见HODG-A）。”
- 修订了脚注“q”：“每3-6个月重复1次PET-CT检查，直至Deauville 1-2或没有疾病进展达12个月或以上。应记录完全缓解，包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。”
- 删除以下脚注：
 - ▶ “可能需要额外的医学处理。若临床状况允许即使活检阴性也可行额外治疗。”
 - ▶ “Deauville 3分者应进行短间隔随访，包括PET-CT检查，可能每3-6个月重复1次，直至稳定（最长1年）。”
- 对于所有Deauville 5分者：
 - ▶ 单独的Deauville 5a和5b方案用一个Deauville 5方案代替。
 - ▶ 患者活检阴性后现在进行到ISRT，然后“见随访短间隔随访观察（HODG-13）”。

HODG-1

- 在“基本项目”下，修订了第四条条目：“生化常规、乳酸脱氢酶（LDH）和肝功能检测（LFT）白蛋白、尿素氮、肌酐。”
- 在“某些情况下有助于诊断的检查”下：
 - ▶ 修订了第五条条目：“HIV和乙型肝炎检测（鼓励进行）。”
 - ▶ 新增以下条目：
 - ◇ “X光胸片（鼓励进行，尤其在有较大纵隔肿物时）”
 - ◇ “如存在血细胞减少和PET阴性，行充分骨髓活检”
 - ◇ “如果需要以阿霉素为基础的化疗，进行射血分数评估”
- 脚注：
 - ▶ 修订了脚注“a”：“避免单独进行细针穿刺活检（FNAB），仅在...诊断时考虑与免疫组化同时进行”
 - ▶ 修订了脚注“c”：“尽管诊断性CT常常包括颈部/胸部/腹部/盆腔，但是应至少包括PET-CT检查显示异常的部位。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。静脉注射造影剂增强的CT被视为诊断性CT。常规PET/CT中的PET部分往往没有静脉注射造影剂增强。”
 - ▶ 修订了脚注“d”：“如果可能，应让患者在平床上双臂上举完成PET/CT检查。如果PET阳性...”
 - ▶ 新增脚注“j”：“在大多数情况下，如果PET/CT显示骨髓摄取成均匀分布，则不需要骨髓活检，如果存在多灶性（三个或以上）骨骼PET/CT病变，可以认为骨髓受累。”

HODG-2

- 在联合治疗方案下，对ABVD方案进行了修订：“ABVD × 2-4周期ABVD × 4周期（1类推荐）或ABVD × 2周期（1类推荐）（对于预后非常好的患者[无巨块型的病变，无E病变，病变部位<3处，ESR <30或无B症状ESR <50]）。”
- 在联合治疗方案后，对再分期进行了修订：“化疗后采用PET-CT再分期结束后采用PET-CT再分期。”
- Deauville 4现在遵循与Deauville 1-3相同的路径。
- 对Deauville 5下方的定义进行了修订：“摄取显著增加>肝（原部位）和/或新部位。”
- 脚注：
 - ▶ 修订了脚注“m”：“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方案仅在患者严格符合GHSG标准（无巨块型病变、无结外（E）病变、<3处病变部位、ESR <30或无B症状ESR <50）时采用。”
 - ▶ 删除以下脚注：“如果采用ABVD，ISRT或活检前推荐给予ABVD × 4周期（总计）治疗。”

HODG-3

- 对此页进行了重大修订，将两条单独的主要治疗路径包括在内，其分别包含ABVD × 2周期和ABVD × 3周期（2B类推荐）。为脚注“r”和“s”新增以下对应参考文献：

转下页

《NCCN霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版相比2014年第2版的更新内容包括：

HODG-3 (续)

- ▶ Meyer R, Gospodarowicz M, Connors J, et al. ABVD Alone versus Radiation Based Therapy in Limited Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408.
- ▶ Radford J, 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 of ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial [abstract]. *Blood* 2012; 120:Abstract 547.

HODG-4

- 修订了页面标题：“经典霍奇金淋巴瘤，I-II期预后不良（巨块型纵隔病变或>10cm肿大淋巴结±B症状）。”
- 修订了第一列：“I-II期预后不良（巨块型纵隔病变或>10cm肿大淋巴结±B症状）。”
- 在主要治疗下，递增剂量BEACOPP中新增“（某些年龄<60岁患者）”。（HODG-6中进行同样修订）
- 在Deauville 4后：
 - ▶ 修订了治疗：“ABVD × 2周期（共6）+ISRT。”
 - ▶ “见HODG-5”被替换为“见随访（HODG-12）”。基于此修订，删除以下页面（原HODG-5）。
- 在Deauville 5后，活检阴性现在接在Deauville 4的治疗路径后。

HODG-5

- Deauville 4现在遵循与Deauville 1-3相同的路径。
- 在Deauville 1-4后：
 - ▶ 修订了ISRT推荐：“对初始>5cm病灶行ISRT治疗（30-36Gy，2-3周内开始最佳）。”
 - ▶ 删除了ISRT后的再分期。

HODG-6

- 将第一和第二列的方案合并：“递增剂量BEACOPP × 2周期 + ABVD × 2周期（在某些年龄<60岁的患者中）。”
- 新增以下内容：“化疗结束后采用PET-CT再分期”。
- 删除以下脚注：
 - ▶ “NCCN I-II期病变预后不良因素：巨块型纵隔病变或者>10cm病变、B症状、ESR>50、>3处病变（见预后不良因素HODG-A）。”
 - ▶ “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。”

HODG-7

- ABVD主要治疗方案从2周期改为4周期。
- 在再分期后，第一条路径现在是Deauville 1-3。
- 对Deauville 1-3的治疗方案进行了修订：“ABVD × 2-4周期（共4-6）→ ISRT或ISRT或ABVD × 4周期（共6）（假如为I-IIA期）。”
- 对Deauville 4方案进行了修订：“ABVD × 4-2周期（共6）”，然后再分期。Deauville 1-3为ISRT，Deauville 4-5为活检。
- 对于Deauville 5，活检阴性后：“ABVD × 4-2周期（共6）+ ISRT。”

HODG-8

- 递增剂量BEACOPP新增以下内容：“（在某些患者中，如果IPS≥4，年龄<60岁）。”（HODG-10中进行同样修订）
- 删除原来的Deauville 5b路径。
- 在Deauville 4-5后，对以下内容进行了修订：“ABVD × 4周期（共6）或考虑递增剂量BEACOPP × 4周期（见HODG-10）。”
- 在再分期后，对于Deauville 4-5新增以下方案：“考虑PET阳性部位（Deauville 4）行ISRT”或“活检”。

HODG-9

- Deauville 4现在遵循与Deauville 1-3相同的路径。
- 在Deauville 4-5后，对ISRT推荐进行了修订：“对初始>5cm的病灶、受累脾脏行ISRT（30-36 Gy，2-3周内开始最佳）。”（活检阴性后的Deauville 5进行同样修订）。
- ▶ 删除了ISRT之后的再分期。

HODG-10

- 修订了主要治疗：“递增剂量BEACOPP × 6-4-1周期。”
- ▶ 因此，在采用PET/CT再分期后删除了额外的递增剂量BEACOPP周期和随后的再分期。
- 新增脚注“y”：“在2周期递增剂量BEACOPP后可考虑采用PET/CT的中期再分期，中期PET/CT阴性的患者中存在降阶梯治疗（4周期ABVD）的可能性。（Avigdor A, 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.)”

[转下页](#)

《NCCN霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版相比2014年第2版的更新内容包括：

HODG-11

- 在CS IIIA、IVA后：
 - ▶ 删除以下内容：“或观察（2B类推荐）”。
 - ▶ 新增“利妥昔单抗”和脚注“dd”：“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。”
- “再分期”被替换为“重新评估”。
- Deauville方案被替换为“临床缓解”和“疾病稳定或进展。”
- 在临床缓解后新增以下内容：“若无症状则观察，或ISRT（如果以前未进行过放疗）。”
- 新增脚注“cc”：“对于CS IIIA、IVA期，在某些情况下观察可能是一种选择方案（2B类推荐）。”

HODG-12

- 新增第一条条目：“应记录完全缓解，包括治疗结束后3个月内PET转‘阴’。”
- 修改了第二条条目：“建议在患者治疗结束时向其提供治疗总结，包括放射治疗、危及器官和蒽环类药物累积给予剂量的详细情况。”
- 治疗结束后的随访最长达5年
 - ▶ 在实验室检查下，修订了第一条子条目：“CBC、血小板、ESR（若初始诊断时增高）、化学分析，每次门诊随访时进行 有临床指征时进行。”
 - ▶ 修订了第三条条目：“首两年内每6-12月进行一次胸部X光或CT检查，然后可选择行胸部X光检查可接受在首12个月期间进行一次CT检查，然后在有临床指征时进行。仅在之前最近一次PET为Deauville 4-5时进行PET/CT检查以确认完全缓解。”
 - ▶ 删除以下条目：“首两年内每6-12月进行一次腹部/盆腔CT检查。”
- “5年后监测迟发反应”改为“5年后随访和监测。”
- 在第一条条目下，修订了第二条子条目：“若患者在行脾脏放疗或此前行脾切除，则5-7年后重新接种肺炎球菌、脑膜炎球菌和H型流感疫苗。（根据目前的CDC建议）。”
- 在第二条条目下，修订了第一条子条目：“考虑在治疗结束后每隔10年行负荷试验或超声心动图，尤其对于曾行胸部心脏区照射患者。”
- 在第三条条目下，“每年检查一次血脂”改为“每两年检查一次血脂。”

HODG-12（续）

- 修订了第四条条目：“对于患肺癌风险增加的患者，考虑行胸部影像学检查 对于患肺癌风险增加或每年吸烟>30包的患者，考虑行低剂量胸部CT检查。”
- 第五条条目，新增最后一行：“考虑转诊到乳腺专科。”
- 新增最后一条条目：“如果高风险始于40岁，则年龄≥50岁的患者每10年进行一次结肠镜检查，这种做法与ACS指南一致。”
- 修订了脚注“hh”：“胸部影像学5年后低剂量胸部CT检查为选择性检查，如果病人的治疗为...”

HODG-13

- 第一列经过修订，指定为“活检证实的难治性病变。”
- 在二线化疗后，新增“采用PET/CT再分期”。
- 在标题下“附加治疗”下新增以下内容：“（难治/复发病变）。”
- 在附加治疗下
 - ▶ 对于Deauville 1-3，修订了第一个方案：“大剂量化疗联合自体干细胞解救（HDT/ASCR）± ISRT（1类推荐）。”
 - ▶ 对于Deauville 4：
 - ◇ 修订了第一个方案：“HDT/ASCR± ISRT。”
 - ◇ “补救性化疗”改为“附加全身治疗。”
 - ◇ 删除“Brentuximab vedotin”。（Deauville 5进行同样修订）
- 对于Deauville 1-4，在HDT/ASCR± ISRT后新增以下维持治疗：“Brentuximab vedotin × 1年，如果是原发难治性病变，或主要治疗后<12个月复发。”此外，新增两个脚注：
 - ▶ 对于先前接受过brentuximab治疗的患者来说，brentuximab维持治疗的价值尚不清楚。
 - ▶ Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2015 [in press].
- 新增脚注“pp”：“附加全身治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。（见HODG-E）。”（HODG-14中进行同样修订）

《NCCN霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版相比2014年第2版的更新内容包括：

HODG-14

- 在再次活检后，将“±骨髓活检”从再分期删除。
- 对于初始IA-IIA期，对二线治疗方案进行了修订：“二线 全身治疗 ±HDT/ASCR ASCT ± ISRT（首选）或对于严格选择的病例进行单纯放疗。”
- 在二线治疗后，现在全部进行到“采用PET/CT再分期”，再到“难治/复发病变附加治疗（见HODG-13）。”

HODG-15

- 对此页进行了重大修订。
- 将“难治性病变”和“疑似复发”的路径合并。
- 在NLPHL后，对有症状患者的方案的顺序进行重新调整：“利妥昔单抗±化疗 ±ISRT。”
- 修订了脚注“uu”：“患者复发时，因为存在发生转化的风险，应考虑再次活检，尤其是腹腔或脾脏病变。某些NLPHL患者呈...”

HODG-A

- 新增“淋巴结定义”和以下脚注：“请注意，EORTC将含腋窝的锁骨下/胸肌下区域包括在内，而GHSG将其加上颈部包括在内。EORTC和GHSG都将纵隔合并进来，都将肺门作为单独一个区域。”
- 基于新的表格，删除了以下脚注：
 - ▶ “GHSG关于淋巴结部位的定义同安阿伯系统不同的是，锁骨下区域包括同侧颈/锁骨区，双侧肺门区包括纵隔区，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。”

HODG-B (2 of 2)

- 更新了参考文献。

HODG-C

- 对此部分进行了重大修订和扩充。

HODG-D

- 更新了Deauville 5的定义：“摄取明显高于肝脏和/或新病灶。”
- 更新了参考文献：“经Springer科学与商业媒体公司许可：Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al.Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma:Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group.J Clin Oncol 2014;32(27):3048-3058.”

HODG-E (2 of 2)

- 修订了第一个副标题：“二线或后续治疗方案。”
- “三线治疗”被改为“附加治疗方案。”
- 依维莫司被移到“附加治疗方案（仅针对CHL）列表中。”

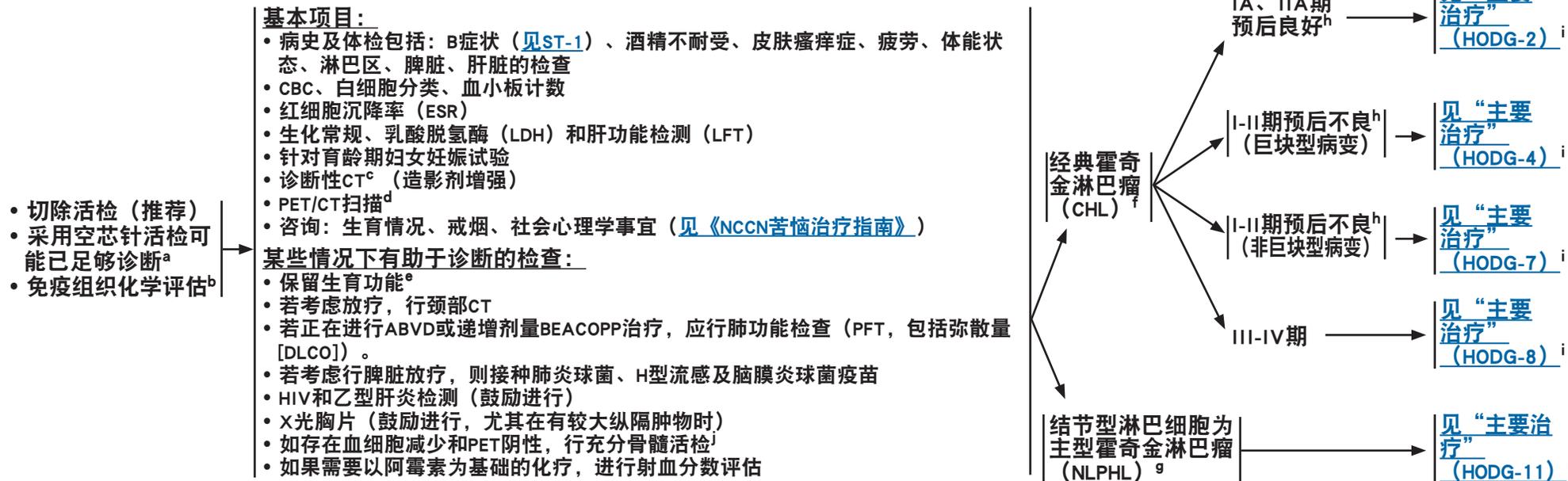
ST-1

- 新增脚注“1”：“欲了解有关霍奇金淋巴瘤分期的更多信息，请参考：Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al.Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma:The Lugano Classification.J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.”

诊断

检查

临床分期



^a避免单独进行细针穿刺活检 (FNAB), 仅在专业的血液病理科医生或细胞病理科医生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-。结节型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- (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al; WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008)。可能需要对更多的标记物进行检测, 对诊断不明的病例尤其是如此。见《NHL指南》。

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

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

^e保留生育功能治疗方案包括: 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 (CHL) 包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消退型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。

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

^h对于I-II期: NCCN预后良好表示不存在所有预后不良风险因素。NCCN预后不良因素包括巨块型纵隔病变或者>10cm病变、B症状、ESR ≥ 50以及>3处病变 (见HODG-A)。

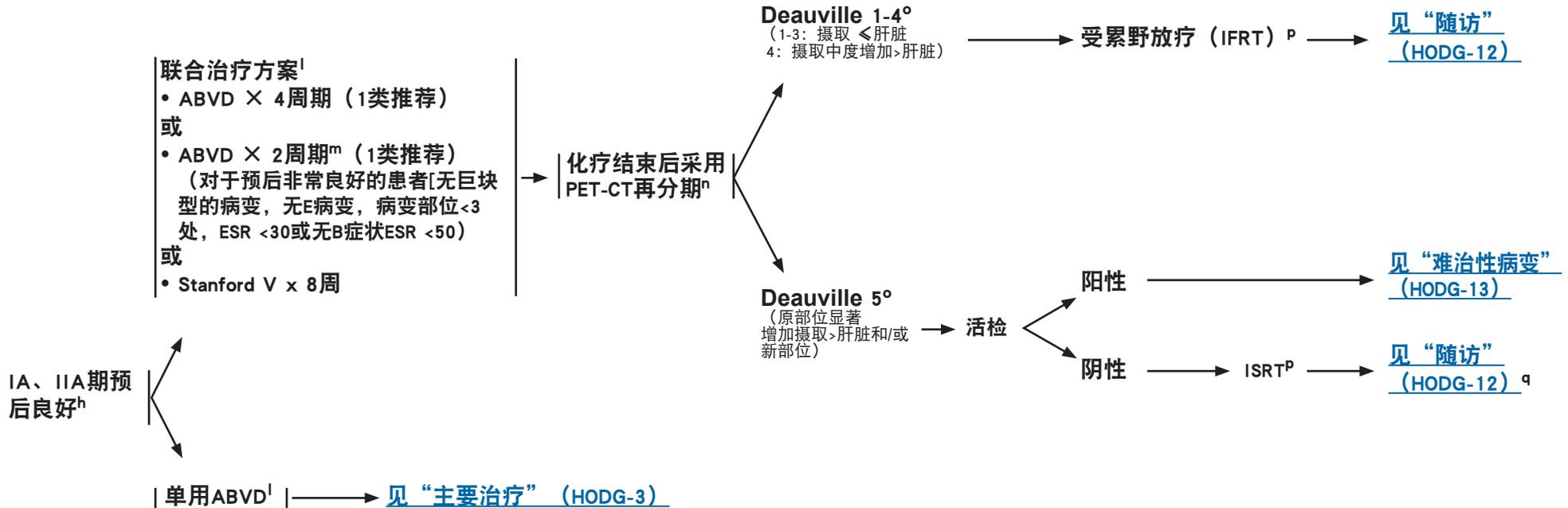
ⁱ青春期后霍奇金淋巴瘤的治疗推荐。

^j在大多数情况下, 如果PET/CT显示骨髓摄取的均匀分布, 则不需要骨髓活检, 如果存在多灶性 (三个或以上) 骨骼PET/CT病变, 可认为骨髓受累。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现：
经典霍奇金淋巴瘤^f
IA、IIA期预后良好
主要治疗^k



^f经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 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对于I-II期: NCCN预后良好表示不存在所有预后不良危险因素。NCCN预后不良因素包括巨块型纵隔病变或者>10cm病变、B症状、ESR ≥ 50以及>3处病变 (见HODG-A)。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则” (HODG-B)。

^m2周期ABVD方案仅在患者严格符合GHSG标准 (无巨块型病变、无结外 (E) 病变、<3处病变部位、ESR <30或无B症状ESR < 50) 时采用。

ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分 (Deauville标准)” (HODG-D)。

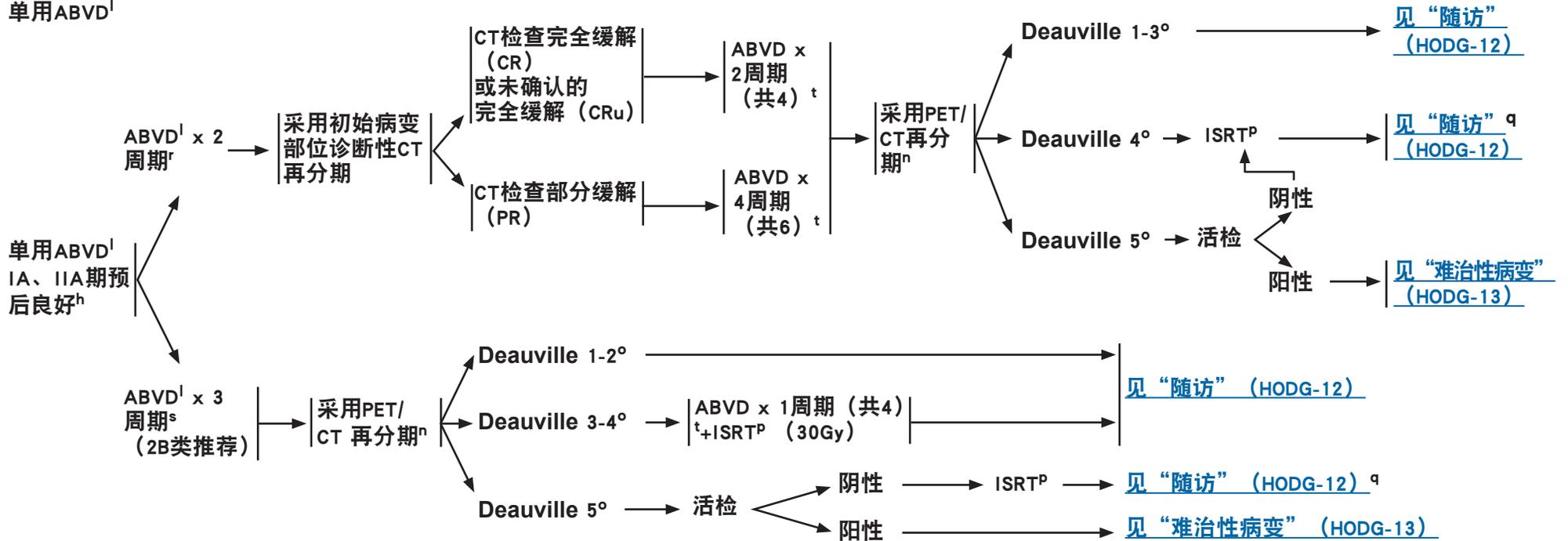
^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则” (HODG-C)。

^q应记录完全缓解, 包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

经典霍奇金淋巴瘤^f
IA、IIA期预后良好
(上接HODG-2)
主要治疗^k
单用ABVD^l



^fCHL包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消退型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。

^h对于I-II期: NCCN预后良好表示不存在所有预后不良风险因素。NCCN预后不良因素包括巨块型纵隔病变或者>10cm病变、B症状、ESR ≥ 50以及>3处病变 (见HODG-A)。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则”(HODG-B)。

ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分 (Deauville标准)” (HODG-D)。

^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则”(HODG-C)。

^q应记录完全缓解, 包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。

^rMeyer R, Gospodarowicz M, Connors J, et al. ABVD Alone versus Radiation Based Therapy in Limited Stage Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2012;366:399-408. CRu标准见: 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.

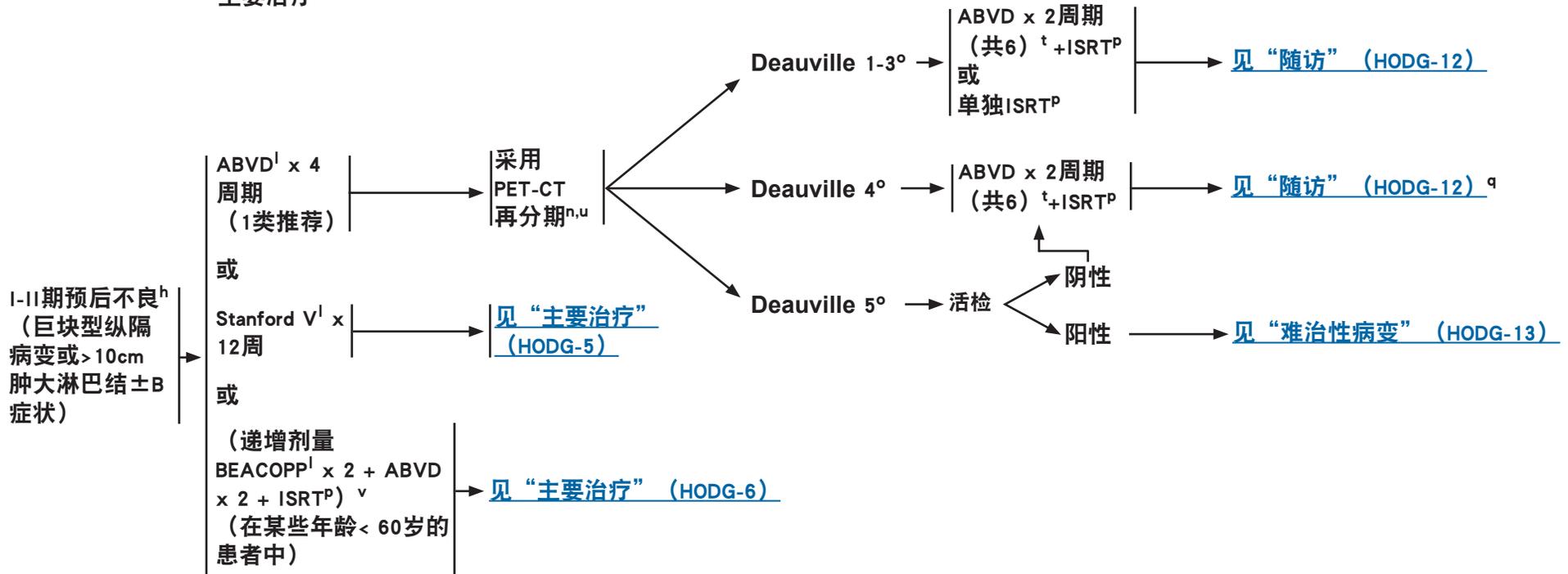
^sRadford J, et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a negative PET scan after 3 cycles of ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial [abstract]. Blood 2012; 120:Abstract 547.

^t4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认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现：
经典霍奇金淋巴瘤^f
I-II期预后不良^t（巨块型纵隔病变或>10 cm肿大淋巴结±B症状）
计划的综合治疗

主要治疗^k



^f经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 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对于I-II期：NCCN预后良好表示不存在所有预后不良风险因素。NCCN预后不良因素包括巨块型纵隔病变或者>10cm病变、B症状、ESR≥50以及>3处病变（见HODG-A）。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则”（HODG-B）。

ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分（Deauville标准）”（HODG-D）。

PISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则”（HODG-C）。

^q应记录完全缓解，包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。

^t4周期ABVD后考虑行PFT。

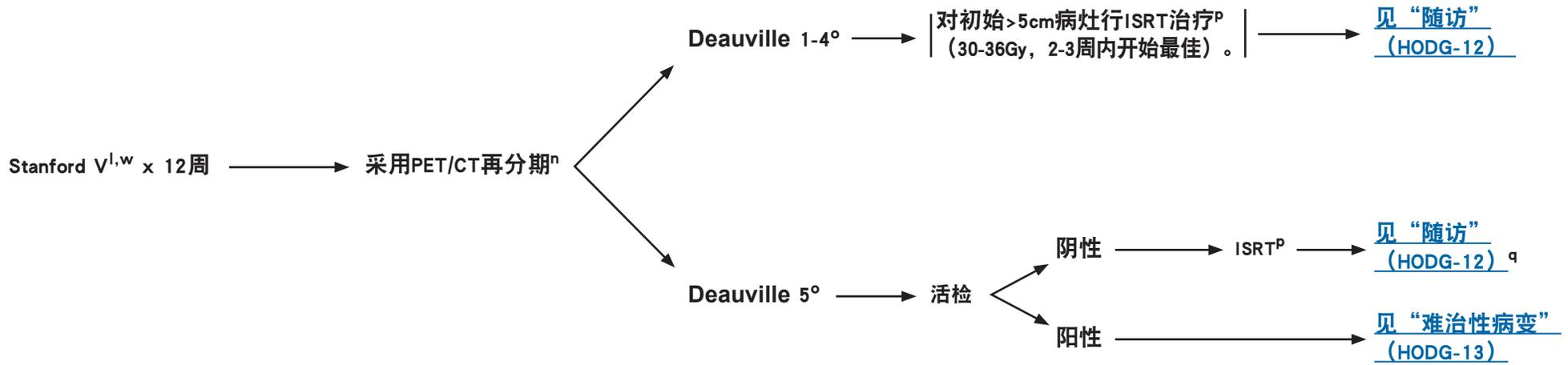
^u在很多临床情况下，中期PET检查的价值并不清楚。在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

^v在该治疗所依据的GHSG试验中，同时伴有巨块性病变和B症状或结外病变的患者被排除在外，按照针对III-IV期病变的算法进行治疗（HODG-10）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现：
经典霍奇金淋巴瘤^f
I-II期预后不良^h（巨块型或非巨块型）
主要治疗^k
（上接HODG-4）



^f经典霍奇金淋巴瘤（CHL）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对于I-II期：NCCN预后良好表示不存在所有预后不良风险因素。NCCN预后不良因素包括巨块型纵隔病变或者>10cm病变、B症状、ESR≥50以及>3处病变（见HODG-A）。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则”（HODG-B）。

ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分（Deauville标准）”（HODG-D）。

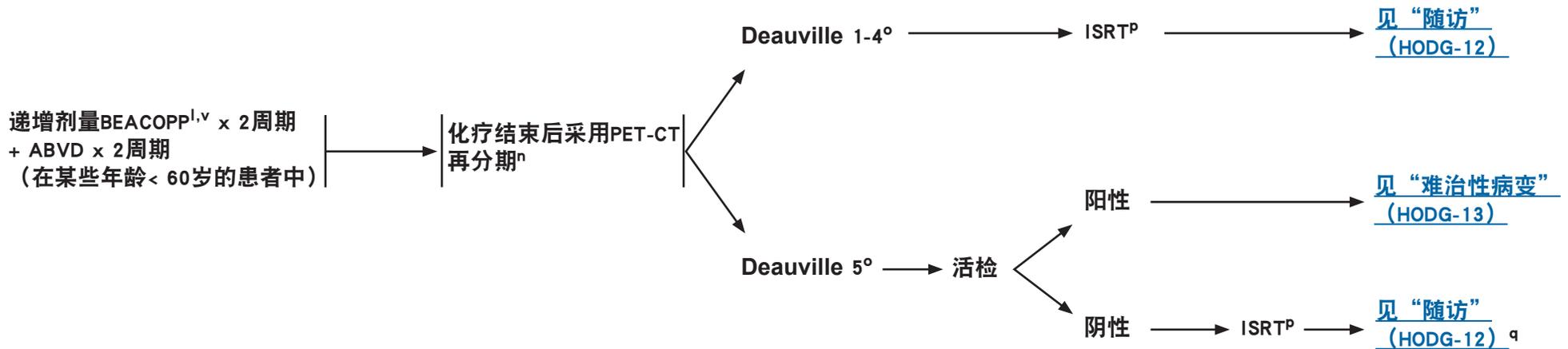
^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则”（HODG-C）。

^q应记录完全缓解，包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。

^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升高和/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认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现：
经典霍奇金淋巴瘤^f
I-II期预后不良^{h,v}（巨块型或非巨块型）
主要治疗^k
（上接HODG-4）



^f经典霍奇金淋巴瘤（CHL）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对于I-II期：NCCN预后良好表示不存在所有预后不良风险因素。NCCN预后不良因素包括巨块型纵隔病变或者>10cm病变、B症状、ESR≥50以及>3处病变（见HODG-A）。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则”（HODG-B）。

ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分（Deauville标准）”（HODG-D）。

^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则”（HODG-C）。

^q应记录完全缓解，包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。

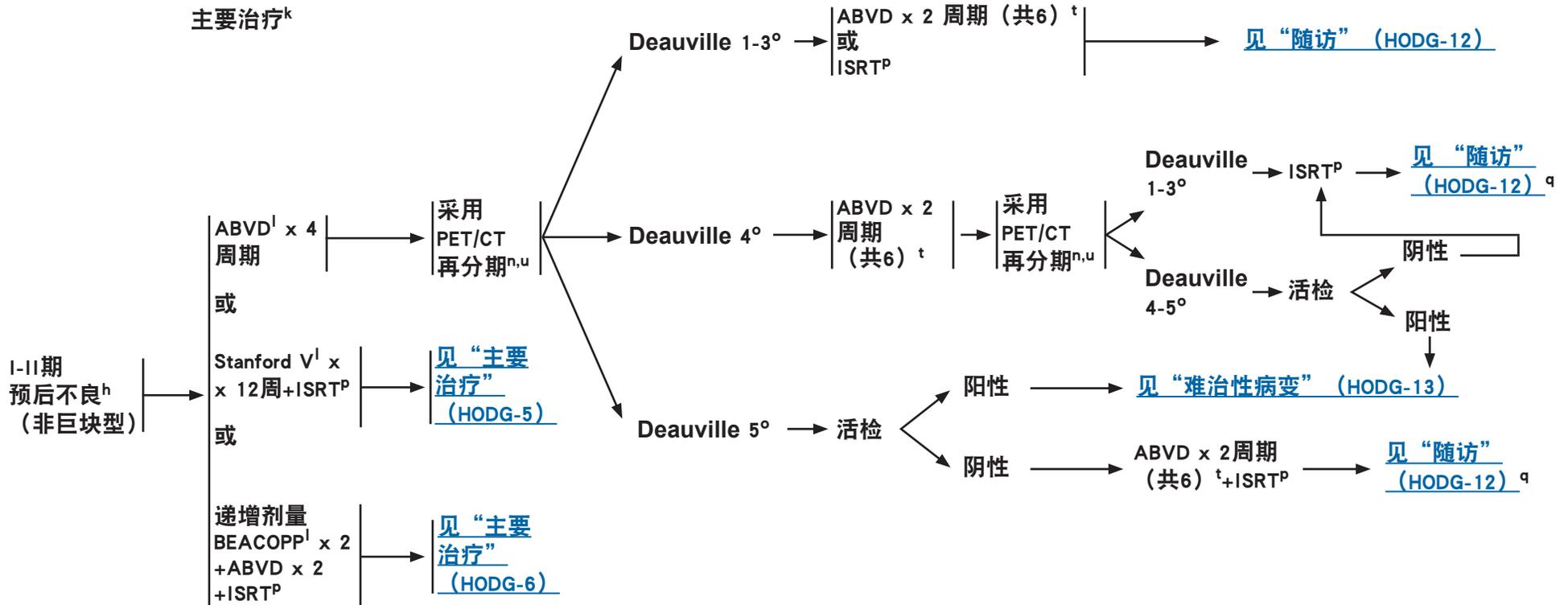
^v在该治疗所依据的GHSG试验中，同时伴有巨块性病变和B症状或结外病变的患者被排除在外，按照针对III-IV期病变的算法进行治疗（HODG-10）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现：
经典霍奇金淋巴瘤^f
I-II期预后不良^h（非巨块型）

主要治疗^k



^f经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 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对于 I-II 期：NCCN 预后良好表示不存在所有预后不良风险因素。NCCN 预后不良因素包括巨块型纵隔病变或者 >10cm 病变、B 症状、ESR ≥ 50 以及 >3 处病变 (见 HODG-A)。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则” (HODG-B)。

ⁿ推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。

^o见“PET 5 分评分 (Deauville 标准)” (HODG-D)。

^pISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。见“放射治疗原则” (HODG-C)。

^q应记录完全缓解，包括治疗结束后 3 个月内 PET 转“阴”。

^t4 周期 ABVD 后考虑行 PFT。

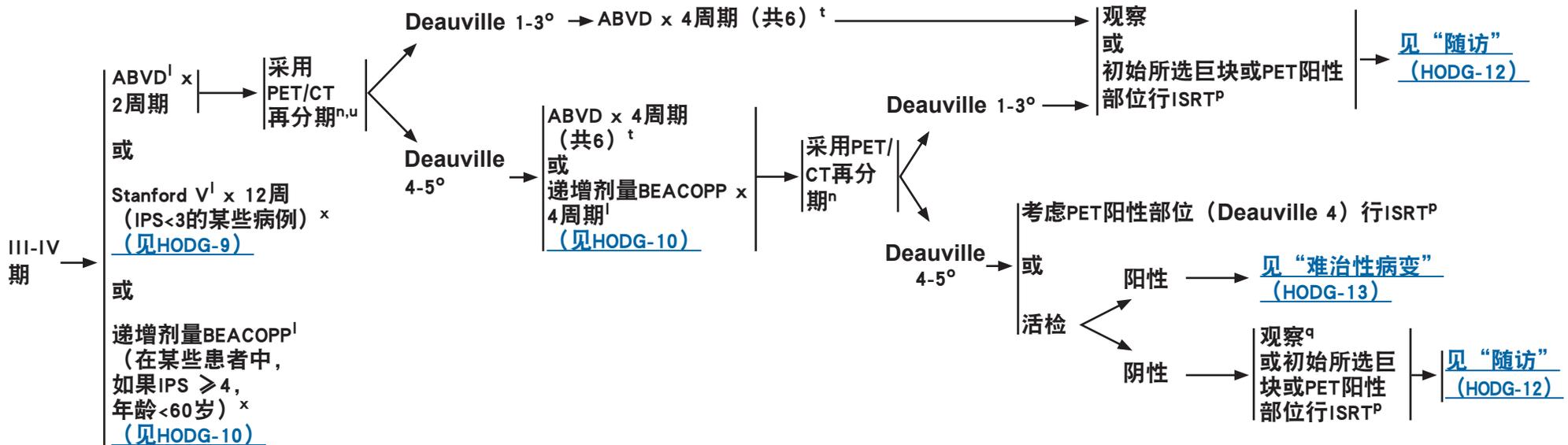
^u在很多临床情况下，中期 PET 检查的价值并不清楚。在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现：
经典霍奇金淋巴瘤^f
III-IV期

主要治疗^k



^f经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 包括结节硬化型 (NSHL)、混合细胞型 (MCHL)、淋巴细胞消退型 (LDHL) 和富含淋巴细胞型 (LRHL)。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则” (HODG-B)。

ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分 (Deauville标准)” (HODG-D)。

^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则” (HODG-C)。

^q应记录完全缓解, 包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。

^t4周期ABVD后考虑行PFT。

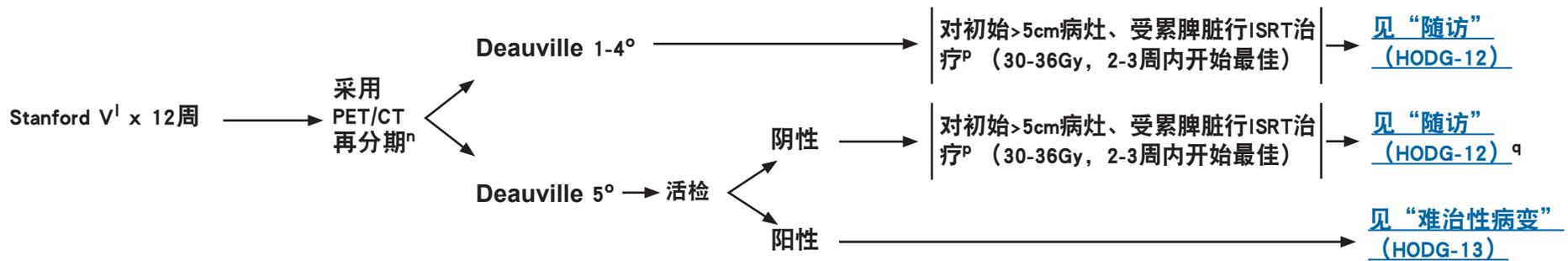
^u在很多临床情况下, 中期PET检查的价值并不清楚。在治疗决策时应考虑采取所有可使病情缓解的措施。

^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认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现:
经典霍奇金淋巴瘤^f
III-IV期
主要治疗^k
(上接HODG-8)



^f经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 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)。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则” (HODG-B)。

ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分 (Deauville标准)” (HODG-D)。

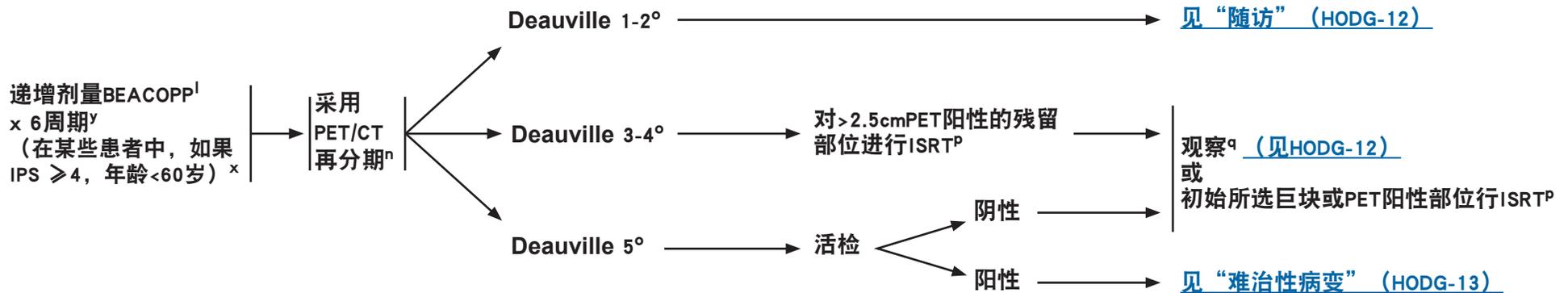
^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则” (HODG-C)。

^q应记录完全缓解，包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现:
经典霍奇金淋巴瘤^f
III-IV期
主要治疗^k
(上接HODG-8)



^f经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 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)。

^k老年患者和有伴随疾病的患者可能需要进行个体化治疗。

^l见“全身治疗原则” (HODG-B)。

ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分 (Deauville标准)” (HODG-D)。

^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则” (HODG-C)。

^q应记录完全缓解, 包括治疗结束后3个月内PET转“阴”。

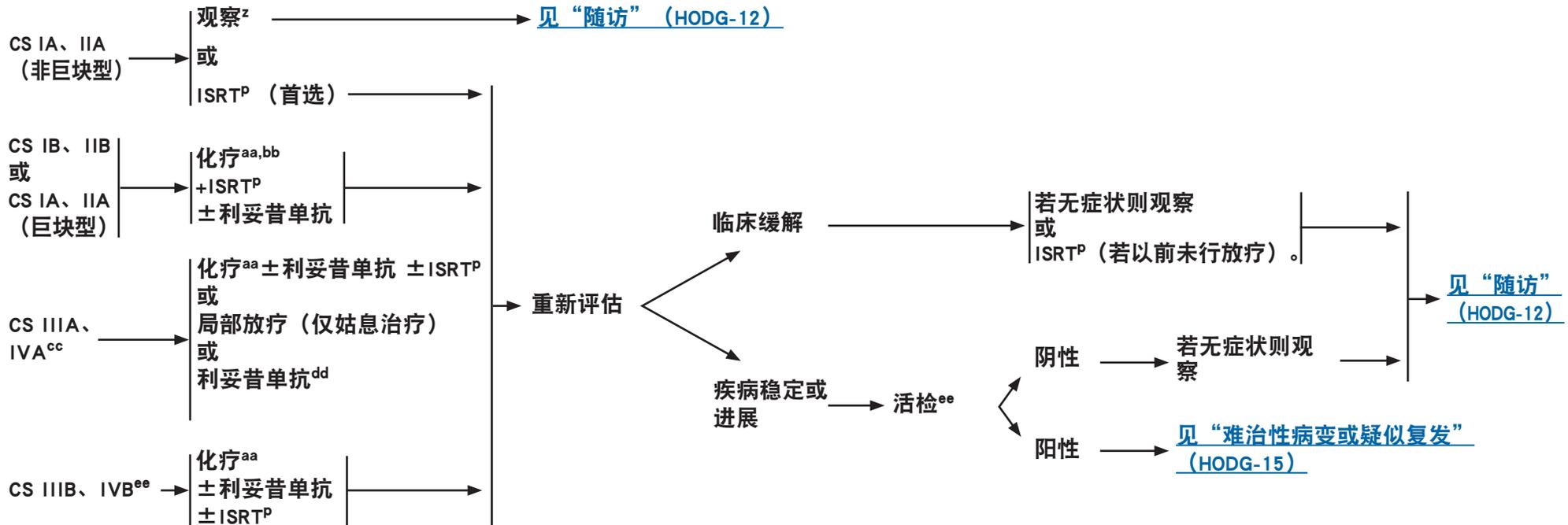
^x见“国际预后评分” (IPS) (HODG-A)。

^y在2周期递增剂量BEACOPP后可考虑采用PET/CT的中期再分期, 中期PET/CT阴性的患者中存在降阶梯治疗 (4周期ABVD) 的可能性。(Avigdor A, 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.)

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现：
结节型淋巴细胞为主型
霍奇金淋巴瘤⁹

主要治疗



⁹与经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 相比, 结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL) 有不同的自然病程和治疗效果 (尤其是I-II期)。因此, 为NLPHL单独制定了指南。
^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则” (HODG-C)。
^z对于已行孤立淋巴结完全切除的IA期患者, 可选择观察。

^{aa}见“全身治疗原则” (HODG-B 2/2)。
^{bb}通常给予简短疗程的化疗 (3-4个月) 加放疗。
^{cc}对于CS IIIA、IVA期, 在某些情况下观察可能是一种选择方案 (2B类推荐)。
^{dd}在一些单用利妥昔单抗治疗的患者中, 可考虑维持利妥昔单抗2年。
^{ee}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认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

治疗结束后随访和迟发反应的监测

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

治疗结束后的随访最长达5年

- 中期病史及体检：每3-6个月一次持续1-2年，然后每6-12月一次持续至第3年，之后每年随访一次。
 - ▶ 每年接种流感疫苗
- 实验室检查：
 - ▶ CBC、血小板、ESR（若初步诊断时增高）、化学分析（有临床指征时进行）
 - ▶ 若颈部接受放疗至少每年检查一次促甲状腺激素（TSH）
- 可接受在首12个月期间进行一次CT检查，然后在有临床指征时进行。仅在之前最近一次PET为Deauville 4-5时进行PET/CT检查以确认完全缓解。
- 咨询：生育、健康生活习惯、心理、心血管疾病、乳腺癌自检、皮肤癌风险及治疗终点等。
- 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CHL”（[HODG-14](#)）或
NLPHL（[HODG-15](#)）

5年后随访和监测^{ff,gg}

- 中期病史及体检：每年
 - ▶ 每年监测血压，积极治疗心血管危险因素
 - ▶ 若患者行脾脏放疗或此前行脾切除，则5-7年后重新接种肺炎球菌、脑膜炎球菌和H型流感疫苗。（根据目前的CDC建议）
 - ▶ 每年接种流感疫苗
- 心血管病症状可发生于年轻患者。
 - ▶ 应考虑在治疗结束后每隔10年行负荷试验或超声心动图，尤其对于曾行胸部心脏区照射患者。
 - ▶ 如接受颈部照射，考虑每隔10年行颈动脉超声。
- 实验室检查：
 - ▶ CBC、血小板、化学分析，每年一次
 - ▶ 若颈部接受放疗，至少每年检查一次促甲状腺激素（TSH）
 - ▶ 每两年检查一次血脂
- 对于患肺癌风险增加或每年吸烟>30包的患者，考虑行低剂量胸部CT检查。^{hh}
- 每年一次乳腺癌筛查：接受胸部或腋窝放射治疗的女性，应在治疗结束后8-10年内或40岁时（以较早者为准）进行。《NCCN霍奇金淋巴瘤指南》专家组建议在10岁至30岁间曾接受胸部放疗的女性，除胸部X光检查外，还要行额外的胸部MRI检查，这与美国癌症协会（ACS）指南建议相一致。考虑转诊到乳腺专科。
- 如果高风险始于40岁，则年龄≥50岁的患者每10年进行一次结肠镜检查，这种做法与ACS指南一致。
- 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。
- 治疗总结以及考虑转至PCP（医务人员）。
- 考虑转介生存门诊。

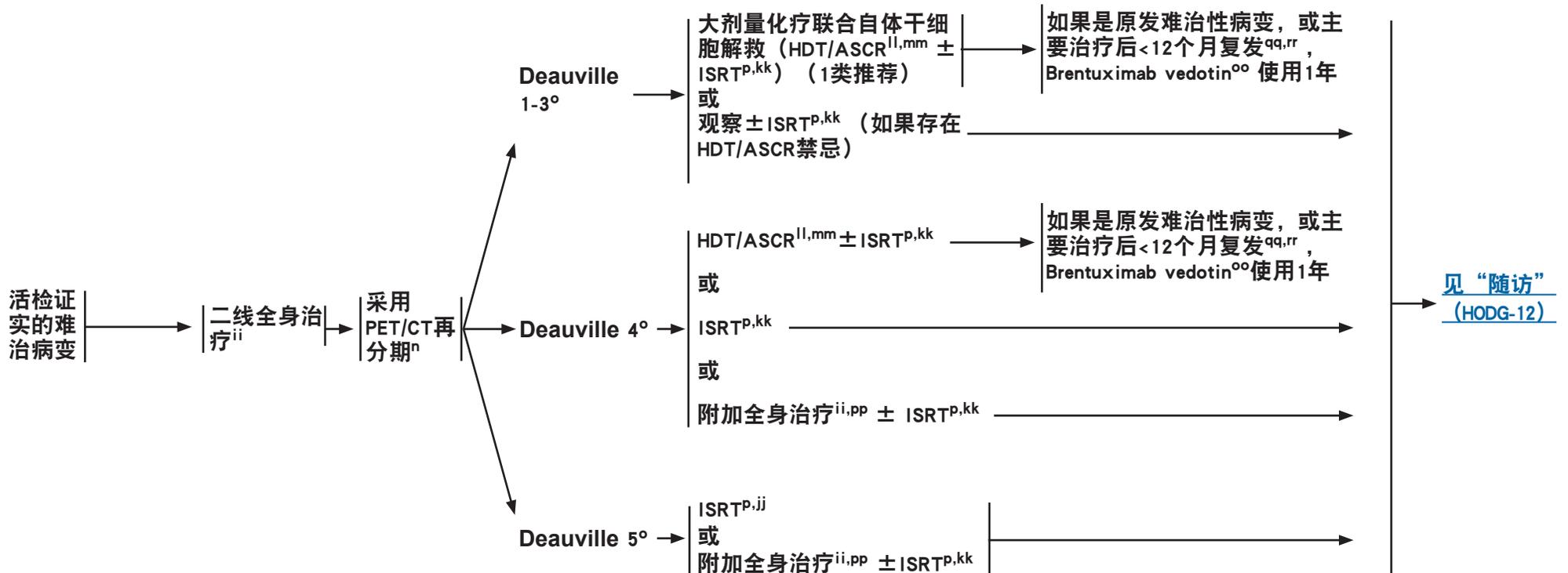
^{ff}Mauch P, Ng A, Aleman B, et al. Report from the Rockefeller Foundation-sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: July 9-16, 2003, Bellagio, Italy. Eur J Haematol 2005;75(s66).

^{gg}针对任何异常状况均应制定出合适的医疗方案。

^{hh}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年后低剂量胸部CT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认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

经典霍奇金淋巴瘤 二线治疗ⁱⁱ
难治性病变



ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

^o见“PET 5分评分 (Deauville标准)” (HODG-D)。

^pISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则” (HODG-C)。

ⁱⁱ见“复发或难治病变全身治疗原则” (HODG-E)。

^{jj}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。

^{kk}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。

^l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。

^{mm}对于某些患者，将自体移植列为3类推荐治疗方案。

^{oo}如果HDT/ASCR方案失败或先前至少采用过2种多药化疗方案失败，则brentuximab vedotin是一种治疗选择。

^{pp}附加全身治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。(见HODG-E)。

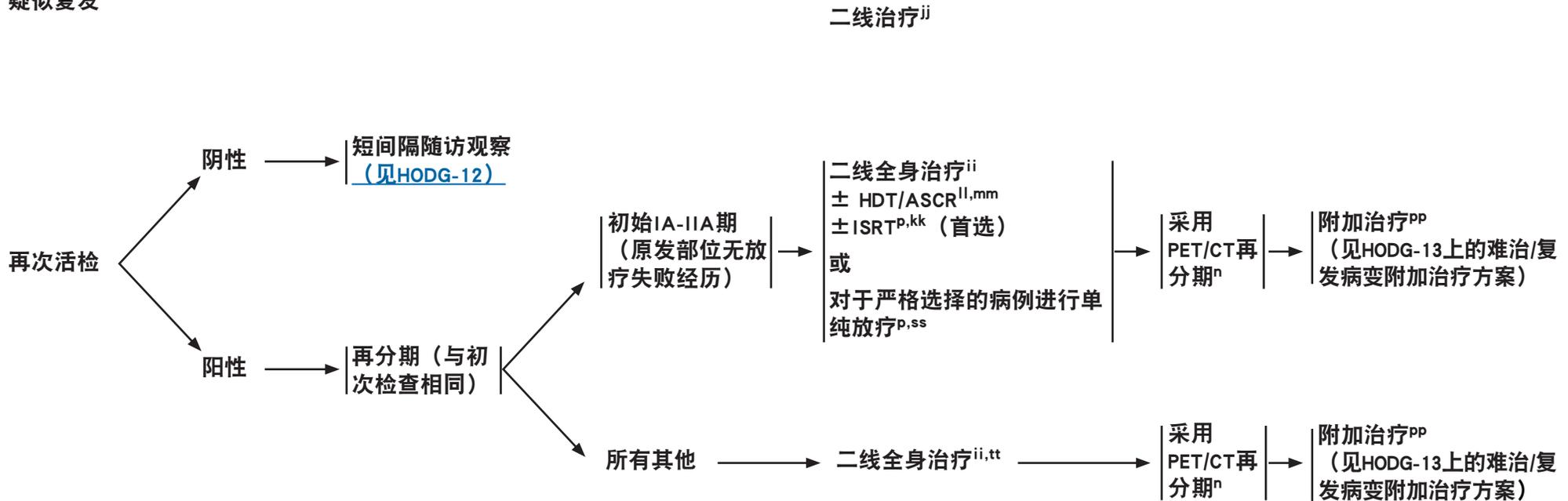
^{qq}对于先前接受过brentuximab vedotin治疗的患者来说，brentuximab维持治疗的价值尚不清楚。

^{rr}Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015 [in press].

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

经典霍奇金淋巴瘤
疑似复发



ⁿ推荐进行联合PET/CT检查或PET加诊断性CT检查。

PISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则” (HODG-C)。

ⁱⁱ见“复发或难治病变全身治疗原则” (HODG-E)。

^{jj}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。

^{kk}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。

^l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。

^{mm}对于某些患者，将异体移植列为3类推荐治疗方案。

^{pp}附加全身治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。(见HODG-E)。

^{ss}如果仅单独使用放疗作为二线治疗，适合采用常规受累野或扩大野治疗。

^{tt}适用于某些无病变间隔较长并具有其他良好预后特点的患者；化疗方案选择应予个体化处理。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤
难治或疑似复发

二线治疗^{jj}



PISRT的照射野通常小于IFRT的照射野。见“放射治疗原则”(HODG-C)。

^{dd}在一些单用利妥昔单抗治疗的患者中，可考虑维持利妥昔单抗2年。

ⁱⁱ见“复发或难治病变全身治疗原则”(HODG-E)。

^{jj}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。

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

I-II期霍奇金病预后不良风险因素举例

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

GHSB=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=纵膈肿块比, 即肿块最大宽度/胸腔内最大直径
MTR=纵膈胸廓比, 即纵膈肿块最大宽度/T5-6水平胸腔内最大直径

淋巴结区定义*

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

*请注意, EORTC将含腋窝的锁骨下/胸肌下区域包括在内, 而GHSB将其加上颈部包括在内。EORTC和GHSB都将纵膈合并进来, 都将肺门作为单独一个区域。

每项因素为国际预后评分 (IPS) 加1分
(晚期病变)†

- 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15000/mm³)
- 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/mm³)

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

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

全身治疗原则（1/2）

经典霍奇金淋巴瘤

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

方案和参考文献

ABVD（阿霉素、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪）±ISRT

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 R, Gospodarowicz M, Connors J, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408.

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.

Radford J, 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 of ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial [abstract]. *Blood* 2012; 120:Abstract 547.

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

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.

递增剂量BEACOPP（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）

Engert A, Haverkamp H, Cobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2012; 379(9828):1791-1799.

递增剂量BEACOPP继以ABVD加ISRT

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

* 环磷酰胺可能代替氮芥。

[见“NPLHL全身治疗原则”（HODG-B 2/2）](#)

[见“复发或难治病变全身治疗原则（HODG-E）](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

全身治疗原则 (2/2)

结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤**

• NCCN成员机构用于治疗NLPHL患者的最常用化疗方案如下所示。

方案和参考文献

ABVD (阿霉素、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪) ±利妥昔单抗

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

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

CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松) ±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

利妥昔单抗

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

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

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

Eichenauer DA, Fuchs M, 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.

**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认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

放射治疗原则（1/3）

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

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-IIIB期）：30Gy
 - ▶ 巨块型病变部位（所有分期）：30–36Gy
 - ▶ 化疗后PET扫描Deauville 3-4：30-45Gy
- 单纯放疗（不常用，除非用于NLPHL）：
 - ▶ 受累区：30-36Gy（NLPHL患者主要采用30Gy）
 - ▶ 非受累区：25-30Gy

[转下页](#)

[见“参考文献”（HODG-C 3/3）](#)

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

放射治疗原则 (2/3)

照射体积 - 受累野放疗 (ISRT)

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

见“参考文献” (HODG-C 3/3)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

放射治疗原则 (3/3)

参考文献

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

PET 5分评分 (DEAUVILLE标准)

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

经Springer科学与商业媒体公司许可：Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of Lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014;32(27):3048-3058.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或难治病变全身治疗原则（1/2）

- 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，复发时具有最低疾病负荷（非难治性）的患者在采用大剂量化疗前可能并不需要采用附加的干细胞解救治疗。然而，患者在疾病最小阶段接受移植治疗往往有更好的疗效。因此，在行大剂量化疗及干细胞解救前采用肿瘤细胞减灭术加化疗可能会获益。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、甲基苄胍、卡氮芥及马法兰可能会对干细胞采集的质量和数量产生不利影响。
- 复发或难治NLPHL的所有二线化疗方案中均应考虑使用利妥昔单抗。
- 如果HDT/ASCR方案失败或先前至少采用过2种多药化疗方案失败，则brentuximab vedotin是一种治疗选择。

见“方案和参考文献”（HODG-E 2/2）

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或难治病变全身治疗原则 (2/2)
方案和参考文献
(按英文字母顺序排列)

二线或后续*治疗方案:

Brentuximab vedotin ** (仅适用于CHL)

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.

C-MOPP (环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、强的松) (2B类推荐)

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, Urün Y, Oksüzöglü B, Budakoğlu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26(4):401-406.

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.

Fernández de Larrea C, Martínez C, et al. Salvage chemotherapy with alternating MINE-ESHAP regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma followed by autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2010;21(6):1211-1216.

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、脂质体多柔比星)

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, Urün Y, Oksüzöglü B, Budakoğlu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26(4):401-406.

IGEV (异环磷酰胺、吉西他滨、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、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.

Martín A, Fernández-Jiménez MC, Caballero MD, et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001;113(1):161-171.

MINE (依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠、米托蒽醌)

Rodríguez MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6(6):609-611.

附加治疗方案 * (仅适用于CHL) :

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.

依维莫司

Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*.2010;85(5):320-4.

来那度胺

Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118(19):5119-25.

*附加全身治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。

**如果HDT/ASCR方案失败或先前至少采用过2种多药化疗方案失败，则brentuximab vedotin是一种治疗选择。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

霍奇金淋巴瘤分期¹

表1

霍奇金病分期定义²

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_E)。

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_E)。

注：受累淋巴结区数目可通过下标来表示（例如II₃）。

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_E)，或伴脾脏受累 (III_S)，或两者均受累 (III_{E+S})。

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

A 未出现全身症状

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

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

¹欲了解有关霍奇金淋巴瘤分期的更多信息，请参考：Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

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

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

检查	MS-8
经典霍奇金淋巴瘤	MS-8
I-II 期良性病变	MS-8
I-II 期不良病变	MS-11
III-IV 期	MS-13
结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	MS-16
治疗结束后随访	MS-19
迟发性反应的监测	MS-19
继发性癌症	MS-19
心血管疾病	MS-20
甲状腺功能减退	MS-20
骨髓抑制	MS-20
肺毒性反应	MS-20
难治性或复发性疾病	MS-20
经典霍奇金淋巴瘤	MS-20
结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	MS-23
总结	MS-23
参考文献	MS-25

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。2015 年，美国预计有 9050 人诊断患上 HL，并将有 1150 人死于该病。¹WHO 分类将 HL 分为两种主要类型：经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）和结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（NLPHL）。²在西方国家，CHL 占 HL 总数 95%，NLPHL 占总数 5%。

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

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

本《NCCN 指南》所讨论的关于 CHL 和 NLPHL 的临床治疗仅关注从青春后期到 70 岁之间不伴严重并发疾病的患者。本指南并未重点讨论儿童或更年老（>70 岁）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。

文献检索标准和指南更新方法

在更新新版《NCCN 霍奇金淋巴瘤指南®》之前，对 Pubmed 数据库进行了电子搜索，以获取了 2013 年 8 月 23 日至 2014 年 8 月之间发表的霍奇金淋巴瘤领域的关键文献，搜索使用下面的术语：Hodgkin lymphoma, classical Hodgkin lymphoma, nodular lymphocyte predominant, early stage, advanced stage, imaging, PET, positron emission tomography, response assessment, Deauville, treatment, late effects, follow-up 和 surveillance。选择 PubMed 数据库，是因为它一直是最广泛使用的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。³

通过选择以英文发表的人体研究类似缩小检索结果。结果被限制为以下文章类型：II 期临床试验；III 期临床试验；IV 期临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统评价；验证研究。

PubMed 检索获得 70 条引文，对其潜在的相关性进行了检查。核心 PubMed 文献以及其他来源文献的数据在指南更新期间被专家组选作审阅且被视作与本指南相关并经过专家组讨论，这些文献的数据被纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，相关建议基于专家组对低水平证据和专家意见的评价。

《NCCN 指南》编写和更新的全部详情请参阅 NCCN [网页](#)。

分期与预后

HL 的分期基于安阿伯（Ann Arbor）分期系统。^{4,5}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。

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，>2-3 个淋巴结病变部位；B 症状；结外累及；或血沉率显著升高[ESR]≥50）；以及晚期病变（III-IV 期）。

纵隔巨块型病变为早期 HL 患者一项不良预后因素，最常使用纵隔肿块比（MMR）测量。**错误！超链接引用无效。**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 时被定为巨块型病变。肿块的另一定义为任何单个结节或结节肿物直径达 10cm 及以上。根据安阿伯分期系统的 Cotswolds 修改方案，巨块型病变定义为纵隔肿块超过前位胸片 T5-T6 间隙中胸腔内部横径三分之一。⁷

欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）、德国霍奇金淋巴瘤研究组（GHSG）和加拿大国家癌症研究所（NCIC）对不良预后组进行了临床试验，这些早期因素的确定主要基于它们的临床试验。^{8,9}NCCN 的 I-II 期不良因素包括纵隔巨块型病变（MMR 大于 0.33）或巨块型病变大于 10cm、B 症状、血沉高于 50、三处或更多病变淋巴结部位。

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。¹⁰

- 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>15000/mm³）
- 淋巴细胞减少（淋巴细胞计数占白血球计数少于 8%，和/或淋巴细胞计数<600/mm³）

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

缓解标准

CHL 患者的临床治疗包括以化疗或联合治疗作为初始治疗，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。

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

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（IHP）、流式细胞术及 PET 检查。^{12,13}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。¹²IHP 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。¹⁴

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 分量表（5-PS）来确定受累部位 FDG 摄取量（相对于纵隔和肝脏）。¹⁵⁻¹⁷ 在 5-PS（Deauville 标准）中，1-4 分指初始受累部位，5 分指初始受累部位和/或淋巴瘤相关的新病灶。^{15,16} PET 检查 Deauville 1-2 分被视为“阴性”，PET 检查 Deauville 3-5 分被视为“阳性”。¹⁸ 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（以纵隔血池摄取量作为参照）被包括在阳性范围内是合适的（PET 检查 Deauville 1-2 分被视为阴性，PET 检查 Deauville 3-5 分被视为阳性）。¹⁹5-PS（Deauville 标准）已在国际多中心临床试验中得到验证，以用于 HL 患者的 PET 引导的中期疗效评估及风险调适治疗。²⁰⁻²⁴

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。^{14,17} 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灵敏性和特异性。²⁵ 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。²⁶⁻²⁸ 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%。²⁸ 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%（ $P=0.022$ ）。²⁹ 该研究中，对 PET 阳性患者的 PET 阳性部位进行了放疗（RT）。

NCCN PET 专责小组和《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。³⁰ 建议行联合 PET 检查加诊断性 CT 检查进行初期分期，但如果诊断性 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。

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。在完成这些研究前，不推荐将 PET 检查用于常规监测，因为存在假阳性结果以及不必要诊断性干预和/或放射暴露的风险。³¹⁻³³

中期 PET 检查

PET 检查越来越多地被用于评估治疗期间的疗效。中期 PET 检查可能有助于筛选出可用单独化疗治疗的早期病变患者亚组。²¹ 《NCCN 指南》强调，中期 PET 检查在很多临床情况下的价值尚不明确，所有应对措施都应当在管理决策的背景下加以考虑。

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

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 检查对于早期患者的价值有限。

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。³⁴

另一项大多数患者伴 I-IIA 期病变（73 名中的 43 名）的研究中，化疗结束后 PET 阴性患者的精算 2 年无失败生存率（FFS）为 95%，PET 阳性患者组为 69%。²⁸ 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%（ $P=0.57$ ）。³⁵

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。³⁶⁻³⁸ 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。³⁶ 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%（ $P=0.0001$ ）。

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。^{28,34,35,39} 近期报告表明，化疗 2 或 3 周期后根据 5-PS（Deauville 标准）的中期 PET/CT 检查是伴早期病变患者的良好预后指标。³⁶⁻³⁸

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（5-PS）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。对于接受 Stanford V 方案患者，通常在化疗结束后（8 周）及开始受累野放疗（ISRT）前进行中期疗效评估。

I-II 期（不良病变）和 III-IV 期病变

化疗后较早的中期 PET 检查被证明是晚期病变患者（II 期病变伴不良危险因素[伴或不伴肿块型病变]或 III-IV 期病变）治疗结局的敏感预后的指标。^{40,41}

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。^{42,43} 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%）。⁴⁴

Cerci 等在最近一项 102 名伴 II-IV 期病变患者的前瞻性研究（35% 伴 IV 期病变；58% 伴巨块型病变；65.3% 伴 B 症状）中报告了相似结果。ABVD 两周期后 PET 阳性患者的 3 年无事件生存率（EFS）为 53%，PET 阴性患者为 90.5%（ $P < 0.001$ ）。⁴⁵

一项回顾性国际多中心研究证实，2 个周期 ABVD 后的中期疗效评估（基于 5-PS [Deauville 标准]）可以预测具有不利预后因素的 IIB-IVB 期（207 例）或 IIA 期（53 例）患者的 FFS 率。^{22,24} 中位后随访 37 个月后，整个研究人群的 3 年 PFS 率为 83%（PET 检查阴性[1-3 分]的患者为 95%，PET 检查阳性[4-5 分]的患者为 28%； $P < 0.0001$ ）。²⁴ 整个研究人

群 3 年 OS 率为 97% (PET 检查阴性的患者为 99%, PET 检查阳性的患者为 87%)。²⁴

一项回顾性分析中, 81 名 I/II 期 (非肿块型或纵隔肿块型病变) 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%。⁴⁶

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 期伴大型纵隔肿物或结外病变) 或晚期病变 (III 和 IV 期) 患者 PFS 率的强有力的预后指标。⁴⁷ 中位随访 55 个月, PET-4 阴性患者组 (n = 51) 和 PET-4 阳性患者组 (n = 18) 的 4 年 PFS 率分别为 96% 和 78% (P = 0.016)。当中期 PET-4 呈阴性时, 化疗结束后 3 个月时行 PET 检查的价值有限。

以色列研究组已在伴早期不良或晚期病变患者的小型队列研究中评估了中期 PET 检查对开展风险适应和/或反应适应治疗的功用。⁴⁸⁻⁵⁰ 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≥3 患者的情况。⁴⁹ 5 名患者初始采用 2 周期递增剂量 BEACOPP 后进行中期 PET 检查。中期 PET 检查阴性的患者继而接受 4 周期 ABVD, 而让中期 PET 检查阳性患者从试验中退出并考虑进行二线治疗继以大剂量化疗联合自体干细胞移植。对于完成 4 周期 ABVD 化疗的患者, 中位随访 48 个月, PFS 和 OS 率分别为 78% 和 95%。PET 阴性患者 (n=31) 和 PET 阳性患者 (n=13) 的 4 年 PFS 率分别为 87% 和 53% (P = 0.01)。该研究的长期随访也证实, 在两个周期递增剂量 BEACOPP 后达到 CR (由中期 PET 检查采用修订后的缓解标准确定) 的 IPS≥3 的晚期病变患者, 在 4 个周期的 ABVD 降阶梯治疗后其治疗结局较好。⁵¹ 提前中期 PET 检查后 CR 的患者 5 年 OS 率显著高于 PR 的患者 (98% 对 79%, P =

0.015)。以色列 H2 研究还表明, 降阶梯治疗在 2 周期递增剂量 BEACOPP 后 PET 检查阴性的晚期病变患者中是可行的。⁵²

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。^{48,50} 伴晚期病变 (I-II 期肿块型病变伴 B 症状及 III-IV 期病变) 且 IPS≥3 的患者接受 2 周期递增剂量 BEACOPP, IPS≤2 的患者接受 2 周期标准剂量 BEACOPP, 然后进行再分期。中期 PET 检查阳性患者额外接受 4 周期递增剂量 BEACOPP, 而中期 PET 检查阴性患者接受 4 周期标准剂量的 BEACOPP。中期 PET 检查阳性患者的 10 年 PFS 率为 83%, 中期 PET 检查阴性的患者为 93%。⁵⁰

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。⁴³ 最近一项前瞻性研究中, 两周期 ABVD 后的中期 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 < 0.001) 和伴 I-II 期病变患者的 3 年 EFS 率 (P = 0.002) 均存在显著性差异。⁴⁵

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 (5-PS) 对伴 I-II 期 (不良、肿块型、或非巨块型病变) 和 III-IV 期病变患者进行中期疗效评估。指南建议在 2-4 周期的 ABVD 后或递增剂量 4 周期的递增剂量 BEACOPP 后使用 PET 进行中期疗效评估。对于接受 Stanford V 方案患者, 通常在化疗结束后 (8 或 12 周) 及开始放疗前进行中期疗效评估。

放射治疗原则

放疗可采用光子、电子或质子进行，具体取决于临床状况。先进的放疗技术强调严格适形的剂量和正常组织旁的陡峭梯度，所以靶区确定和勾画以及治疗实施验证需要细致监测。通过造影剂增强 CT、MRI、PET、超声（US）和其他影像学方法的初步诊断性成像有利于靶区确定。单机构研究初步结果显示，通过先进放疗规划和设施技术，如 4D-CT 模拟、调强放疗（IMRT）、影像引导放疗呼吸门控或深呼吸屏气，可以实现重要危及器官（OAR，如肺、心、乳房、肾、脊髓、食道、颈动脉、骨髓、胃、肌肉、软组织和唾液腺）接受剂量的显著降低。^{53,54} 这些技术在特定情况下提供了显著和临床相关的优势，以保护 OAR，降低正常组织损伤和后期影响的风险，同时又不会影响局部肿瘤控制的首要目标。⁵⁵⁻⁶¹

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

ISRT 和受累淋巴结放疗作为受累野放疗（IFRT）的替代方法使用，旨在限制放疗野的大小，并进一步尽量减少邻近未受累器官的放射暴露以及放射暴露相关潜在长期毒性反应。⁶²⁻⁶⁴ ISRT 的目标为最初受累淋巴结和可能受累的结外扩展部位，其通常确定了比经典 IFRT 更小的照射野。⁶⁵

ISRT 的目标是治疗前评估（体检、CT 和 PET 影像）确定的最初受累淋巴结和节外部位。然而，其目的是在化疗后淋巴结肿大消退时使附近未受累器官（如肺、骨、肌肉或肾脏）免受辐射。制定 ISRT 治疗计划需要使用基于 CT 的模拟。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三维适形放疗或调强放疗（IMRT）技术，使临床治疗计划既考虑照射范围还要减少危及器官所

受剂量。化疗或手术前使用 PET-CT 确定的大体肿瘤体积（GTV）可为确定临床靶体积（CTV）提供基础。计划靶区体积（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。⁶⁶ 应单独确定每一病变部位的 PTV 边界。

在与其他治疗方式联合应用的背景下，专家组建议，对于巨块型病变患者（所有分期），联合 ABVD 时采用 30 到 36Gy 的剂量，联合 Stanford V 采用 36Gy 的剂量。^{67, 68} 在伴 I-II 期非巨块型病变的患者中，推荐的放疗剂量为 ABVD 后的 20-30Gy 以及 Stanford V 后的 30Gy。^{69, 68} 推荐的联合 BEACOPP 放疗剂量是 30 到 36Gy。对于单纯采用放疗治疗的患者（除 NLPHL 外不常见），推荐剂量是受累区域 30 到 36Gy，非受累区域 25 到 30Gy。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，应始终避开这些区域。

治疗指南

诊断

空芯针穿刺活检已能满足诊断需要，但专家组通常建议切除淋巴结后进行活检。尽管细针穿刺（FNA）活检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 活检阴性无法排除淋巴瘤诊断。⁷⁰⁻⁷² 应避免使用 FNA 活检技术，除非是专业的血液病理科医师或细胞病理科医师进行 HL 诊断性检查时才采用该技术。

推荐使用免疫组化（IHC）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。可检出 CD20 的患者少于 40%。建议 CHL 患者进行 CD3、CD15、CD20、CD30 和 CD45 的免疫染色检测。NLPHL 细胞 CD45 和 CD20 通常呈阳性，不表达 CD3 或 CD15，很少表达 CD30。此外，NLPHL 细胞也表达上皮膜抗原，而 CHL 细胞通常不表达该抗原。指

南建议对 NLPHL 患者行 CD3、CD15、CD20、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 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（全血细胞计数、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）；PET/CT 以及诊断性增强 CT。对于有较大纵隔肿物的患者，鼓励进行 X 光胸片。尽管诊断性 CT 检查常常包括颈部、胸腔、腹腔或盆腔，但是它应至少还包括 PET 检查确定为异常的其他受累区域。《NCCN 指南》推荐使用 PET 检查来确定病变程度。然而，应当指出的是，感染或炎症区 PET 可能表现为阳性，甚至无 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的患者中，建议再追加临床或病理评估。在正接受治疗前 PET/CT 分期的新诊断 HL 患者中，如果 PET 检查为阴性或显示骨髓摄取的均匀分布，则不需要常规骨髓活检。⁷³ 如果 PET 检查显示多灶性（三个或以上）骨骼病变或存在血细胞减少症，应进行适当的骨髓活检。

对于大多数基于阿霉素化疗患者，建议评估射血分数。有患艾滋病危险因素或伴不寻常疾病表现的患者应鼓励行 HIV 和乙肝检查。建议对基于博来霉素化疗的患者行肺功能检查，包括肺一氧化碳弥散量（DLCO）。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。⁷⁴ 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）。^{75,76} 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。⁷⁷

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（预后良好）
- I-II 期（不良巨块型病变）
- I-II 期（不良非巨块型病变）

I-II 期良性病变

几十年来单纯放疗是早期 HL 患者的一项标准治疗选择。⁷⁸ 然而，长期的大剂量大放射野放疗的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。⁷⁹ 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）已取代单纯放疗用于伴早期、良性病变患者的治疗。

ABVD 方案作为对 MOPP（氮芥、长春新碱、强的松和甲基苄肼）的替代治疗，其发生不育症和白细胞过多症几率较低。⁶⁷ Stanford V 方案是一种短期但剂量密集的方案，该方案的阿霉素和博来霉素累积剂量明显低于 ABVD、MOPP/ABVD 交替方案、BEACOPP 方案或其他混合方案，因此降低了与化疗相关的不育症、继发性肿瘤、心肺毒性反应等疾病的发病风险。^{80,81} 放疗为 Stanford V 方案的一个组成部分。⁸²

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。⁶⁷GHSg 的 HD10 试验研究在无危险因素 I-II 期病变患者中减少 ABVD 化疗周期数以及降低 IFRT 剂量。⁶⁹若患者存在 3 处及 3 处以上病灶、或任何 E 病变、纵隔淋巴结肿块型肿大、ESR>50、或伴 B 症状时 ESR>30, 则不能参与该试验。该试验中将 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, 或者 2 周期 ABVD 后继以 30Gy 或 20Gy 的 IFRT。⁶⁹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 (FFTF) (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。⁶⁹更重要的是四个治疗组的 OS, PFS 及 FFTF 之间也无显著性差异。HD10 研究结果确认, 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 和 Kaiser 医院进行的 G4 研究评估了非大块型 IA 或 IIA 期病变患者采用短期 Stanford V 化疗 (8 周或 2 周期) 继以 IFRT (30Gy) 的疗效。⁶⁸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 (38%) 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%, 伴不良非大块型病变患者的 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 单纯化疗方案也被研究用于治疗早期非大块型病变患者 (I-II 期或 IIIA 期)。⁸³⁻⁸⁶

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 期非大块型病变患者前瞻性随机接受 ABVD (6 周期) 继以 IFRT 或扩大野放疗 (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%, $P=0.61$), FFP (86%对 81%, $P=0.61$) 及 OS 率 (97%对 90%, $P=0.08$) 方面均无显著性差异。⁸⁴

在 NCIC 临床试验组 (HD.6) 实施的多中心研究中, 405 名 IA 或 IIA 期 HL 患者随机接受 ABVD (4-6 周期) 或次全淋巴结放疗加或不加 ABVD。⁸⁵放疗患者组中, 伴良性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%, $P=0.04$)。⁸⁶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%; $P=0.05$), 而两组间的 EFS 率并无显著性差异 (85%对 80%; $P=0.60$)。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。⁸⁶在伴不良危险因素患者中, 单纯 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%; $P=0.04$), 而在 FFP 方面单独 ABVD 组低于后者 (86%对 94%; $P=0.006$), 在 12 年无事件生存率方面两者无明显差别 (83%对 78%; $P=0.74$)。⁸⁶在随机分配到单独采用 ABVD 化疗的患者中, 2 周期 ABVD 化疗后取得 CR 或 CRu 患者组的 FFP 显著高于未取得 CR 患者组 (估算的 12 年 FFP 率分别为 94%和 81%, $P=0.02$)。然而, 该

研究已提前结束，这是由于 EORTCH8-F 研究的结果证实伴 I-II 期良性病变患者采用化疗加更有限的放疗（IFRT）有很好结局。⁸⁷

最近一项对 HD10 和 HD.6 试验中接受治疗患者的探索性子集分析结果表明，与单独采用 ABVD 相比，联合治疗在 2 个周期 ABVD 后未取得 CR 的 IA-IIA 期患者中提供更好的疾病控制。⁸⁸

I-II 期良性病变患者首选联合治疗（ABVD 或 Stanford V 加 IFRT）。单纯 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）或 2 到 4 周期 ABVD 后 PET 检查 Deauville 1 到 3 分的患者，以免发生长期放疗风险。

NCCN 建议

联合治疗（ABVD 加 ISRT [1 类推荐]⁶⁹ 或 Stanford V 化疗）⁶⁸ 或化疗（单纯 ABVD）^{21,85,86} 均可纳入伴 IA-IIA 期良性病变患者的治疗选择（部存在所有 NCCN 不良危险因素：巨块型纵隔或 >10cm 病变，B 症状，ESR ≥ 50 以及 >3 个淋巴结病变部位）。

联合治疗中，通常给予 4 周期的 ABVD 继以 30Gy 的 ISRT。根据 GHSG 标准属良性病变患者（ESR < 30 或 ESR < 50 且无 B 症状，无巨块型病变或结外病灶，并且淋巴结病变部位 < 3 个），采用 2 周期 ABVD 继以 20Gy 的 ISRT 可能已足够。⁶⁹ Stanford V 可给药 8 周并继以 30Gy 的 ISRT，其最好在化疗完成后 3 周内开始。⁶⁸ 建议在 4 周期的 ABVD 后（符合 GHSG 良性病变标准的患者为 2 周期后）或采用 Stanford V 化疗 8 周后使用 PET 进行中期再分期。建议在完成规定 ISRT 疗程后对 Deauville 1-4 分的患者进行观察。对所有在化疗完成后 Deauville 5 分的患者，建议进行活检。对于活检呈阴性的患者建议在观察后进行 ISRT，活检阳性的患者应按针对难治性病变所述方法进行治疗。

对于单纯化疗的患者，初始给予 2 到 3 周期的 ABVD 后进行中期再分期。INCIC 研究中（HD.6），单纯 ABVD 组患者在 2 周期化疗后通过 CT 进行再分期。^{85,86} FFP 率在接受 2 周期 ABVD 化疗后达到 CR 或 CRu（根据 CT 标准与未完全缓解者相比）的患者中较高，这些患者继续接受 2 周期单纯 ABVD 化疗（共 4 周期）；未达到 CR 或 CRu 的患者总共接受 6 周期 ABVD 治疗。与 NCIC 研究（HD.6）的结果一致，指南建议 2 周期 ABVD 后通过初始病变区域的 CT 检查进行再分期。建议 CT 检查为 CR 或 CRu 的患者进行附加两周期的 ABVD 化疗（共 4 周期），CT 检查为 PR 者进行附加 4 周期的 ABVD 化疗（共 6 周期）。对所有完成 4 或 6 周期 ABVD 化疗的患者建议使用 PET 进行再分期。建议对治疗结束 PET 中评分为 Deauville 1-3 分的患者进行观察。建议对治疗结束 PET 检查中评分为 Deauville 4 分的患者进行 ISRT。

两项来自欧洲的研究（UK RAPID 试验和 EORTC H10 试验）评估了中期 PET 检查对确定伴 I-II 期良性病变患者是否需行 IFRT 的价值。^{21,89} 然而，这些试验得出的结论却有些不同。EORTC H10 试验（n=1137；444 名患者伴 I-II 期良性病变；693 名伴 I-II 期不良病变）的中期分析显示，即使是在早期良性病变以及 2 周期 ABVD 后 PET 检查阴性的患者中，与单纯 ABVD 化疗相比，联合治疗方案（ABVD+受累淋巴结放疗）的早期进展也更少。⁸⁹ RAPID 试验表明，3 周期 ABVD 后 PET 检查阴性的 IA-IIA 期病变患者结局非常好。²¹ 在该研究中（n=602；426 名患者在 3 周期的 ABVD 后 PET 检查阴性），IA-IIA 期良性病变（无 B 症状或巨块型病变）并且 3 周期 ABVD 后中期 PET 检查 Deauville 评分为 1 到 2 分的患者被随机归入 IFRT（n=209）或观察（n=211）组。中位随访 45.7 个月，接受 IFRT 治疗者的估算 3 年 PFS 率为 93.8%，未接受进一步治疗者相比为 90.7%。对应的 3 年 OS 率分别为 97% 和 99.5%。RAPID 试验的结果仅以摘要形式发表，需要另外的随访数据来确定这种方法对长期生存率的影响。

目前，专家组已将 ABVD（3 周期）继以 PET 检查中期分期的选择包括在 2B 类推荐中。与 RAPID 试验的结果相一致，Deauville 评分为 1 或 2 分的患者不推荐进一步的治疗。²¹ 对于 Deauville 评分为 3 或 4 分的患者，推荐附加周期的 ABVD（共 4 周期）+ISRT。

对所有在 ABVD 治疗（3 或 6 周期）完成后 Deauville 评分为 5 分的患者，建议进行活检。对于活检呈阴性的患者建议进行 ISRT，活检阳性的患者应按针对难治性病变所述方法进行治疗。

I-II 期不良病变

GHSB 的 HD8 试验研究了接受联合治疗背景下伴早期不良病变及一种以上危险因素（大型纵隔肿物；结外病变；脾脏受累；ESR 升高伴或不伴 B 症状及两个以上淋巴结区受累）HL 患者采用 IFRT 对比扩大野放疗（EFRT）疗效的试验。⁹⁰ 该试验中 1204 名患者接受 4 周期化疗（COPP[环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼和强的松）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 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反应。10 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。⁹¹ IFRT 的急性毒性反应和继发性恶性肿瘤也较少。

GHSB 的 HD11 试验研究表明，4 周期 ABVD 继以 30Gy 的 IFRT 是早期不良病变患者的有效治疗选择。⁹² 该研究中，1395 名 I-II 期不良病变（IA、IB 或 IIA 期，并具有至少以下 1 项危险因素：大块型纵隔肿物；结外受累；ESR \geq 50 或 ESR \geq 30 伴 B 症状；或 3 个或更多淋巴结受累，以及无大块型纵隔肿物或结外受累）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

继以 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，两种方案之间无显著性差异（BEACOPP 的 5 年 FFTF 和 PFS 率分别为 87%和 88%，ABVD 相应比值为 85%和 87%）。BEACOPP 也比 ABVD 存在更多的治疗毒性。

由 Stanford 研究组实施的前瞻性研究的结果，证实了 Stanford V 方案继以初始肿块部位放疗对伴有局部广泛性病变或晚期病变患者的疗效。⁹³ 在该研究中，142 名伴有局部广泛性纵隔 I 或 II 期病变、或 III 或 IV 期病变的患者，在接受 Stanford V 化疗（12 周）后对其初始肿块部位（ \geq 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，ABVD 和 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）比 Stanford V 方案更能改善中期和晚期 HL 患者的缓解率、FFS 和 PFS。⁹⁴ 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）导致解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）以及对大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 方案指南进行放疗时，Stanford V 方案对局部广泛性病变和晚期 HL 病变表现出很好疗效，并呈低毒性⁹⁵⁻⁹⁷ 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 cm 或更大）和/或肉眼可见的脾脏病变区给予 36Gy 的 IFRT。⁹⁶ 患者的 5 年和 7 年 OS 率分

别为 90% 和 88%。Stanford V 方案失败后，采用大剂量治疗及自体干细胞解救 (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，在巨块型病变和晚期病变患者组有类似发现。⁹⁵ 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 ISRCTN64141244) 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 期伴巨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。⁹⁷ 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 期和巨块型纵隔病变) 及 III-IV 期病变患者采用 ABVD 或 Stanford V 方案在缓解率、FFS、OS 率及毒性方面均无显著性差异。⁹⁸ 该试验中，854 名患者随机接受 ABVD (n=428, 6-8 周期，仅伴纵隔巨块型病变患者加用 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%， $P=0.86$)、FFS 方面 (5 年时 ABVD 组 FFS 为 74%，Stanford V 为 71%； $P=0.32$) 均无显著性差异。两组的毒性反应相似。计划的亚组分析表明伴局部广泛性病变患者的结局显著优于伴 III-IV 期病变患者。⁹⁸ 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% ($P=0.001$)。5 年 OS 率分别为 94% 和 85% ($P<0.001$)。

GHSg 的 HD14 试验表明，对于伴早期不良病变患者 (IA、IB 或 IIA 期 HL 伴有至少一种以下危险因素：巨块型纵隔肿物；结外受累； $ESR\geq 50$ [不伴 B 症状]； $ESR\geq 30$ [伴 B 症状]；或 3 个或更多淋巴结受累) 和 IIB 期病变并伴后两项危险因素中任何一项的患者，BEACOPP 后加用 ABVD 和 IFRT 可显著改善肿瘤控制情况和 PFS 率。⁹⁹ 该试验中，1528 名患者随机接受 4 周期 ABVD (n=765) 或 2 周期递增剂量 BEACOPP 继以 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，5 年 FFTF 率为 94.8%，相比之下 ABVD 组为 87.7% ($P<0.001$)。5 年 PFS 率分别为 95.4% 和 89.1% ($P<0.001$)。两组间 5 年 OS 率并无显著性差异 (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%； $P<0.001$)。

这些结果表明 ABVD 加用 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 继以 ABVD 方案对某些患者可作为替代治疗。

NCCN 建议

I-II 期 (不良巨块型纵隔病变或肿大淋巴结 >10cm 伴或不伴 B 症状)

ABVD 继以 IFRT (1 类推荐)⁹² 或 Stanford V^{93,98}，或针对某些 60 岁以下患者的递增剂量 BEACOPP (2 周期) 继以 ABVD (2 周期) 和 ISRT⁹⁹ 被纳入伴 I-II 不良病变患者的治疗选择。

在评估递增剂量 BEACOPP 继以 ABVD 和 ISRT 的 HD14 试验中，排除了巨块型和存在 B 症状的患者。⁹⁹ 这些患者按照针对 III-IV 期病变所述方法进行治疗。

接受 4 个周期的 ABVD 初始用药后进行 PET 中期再分期。Deauville 评分为 1 到 3 分的患者单用 ISRT 治疗或联合附加 2 个周期的 ABVD (共 6 周期)，Deauville 评分为 4 分的患者使用附加 2 个周期的 ABVD (共 6 周

期)联合 ISRT。所有在 4 周期 ABVD 后 Deauville 评分为 4-5 分的患者建议行活检。如果活检阴性,患者应接受附加 2 个周期的 ABVD 化疗(共 6 个周期)联合 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行再分期。

伴 I-II 期巨块型纵隔病变或巨块病变>10cm 且伴有或不伴 B 症状的患者,采用 Stanford V 12 周(3 周期)继以 IFRT(30 到 36Gy)。^{93,98} 化疗完成后使用 PET 进行再分期。对 Deauville 评分为 1-4 分的所有患者,推荐对大于 5cm 的初始病变部位进行 ISRT。应在化疗结束后 2 到 3 周内开始 ISRT。对所有在化疗完成后 Deauville 评分为 5 分的患者,建议进行活检。如果活检为阴性,应给予 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行再分期。

接受递增剂量 BEACOPP(2 个周期)和 ABVD(2 个周期)的患者在化疗完成后进行再分期。对 Deauville 评分为 1-4 分者建议行 ISRT,对 Deauville 评分为 5 分的患者建议进行活检。如果活检为阴性,应给予 ISRT。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行再分期。

I-II 期(不良非巨块型病变)

接受 4 个周期的 ABVD 初始用药后进行 PET 中期再分期。对 Deauville 评分为 1 到 3 分的患者,建议行 ISRT 或附加 2 个周期的 ABVD(共 6 周期),对 Deauville 评分为 4 分的患者,建议单用附加 2 个周期的 ABVD(共 6 周期)治疗后进行再分期。对 Deauville 评分为 1 到 3 分或 Deauville 评分为 4 到 5 分并在 6 周期的 ABVD 完成后活检阴性者,建议行 ISRT。对初始用 4 个周期 ABVD 治疗后 Deauville 评分为 5 分的患者,建议进行活检。如果活检为阴性,建议附加 2 个周期的 ABVD(共 6 个周期)联合 ISRT。所有活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述的方法进行治疗。

存在 B 症状时, I-II 期不良非巨块型病变患者采用 Stanford V 12 周(3 个周期)继以 IFRT(30Gy)。⁹⁸ 患者在化疗完成时采用上述 I-II 期不良巨块型病变患者的相同方法进行 PET 再分期。具有其他不良因素(ESR 增高或 3 处以上病变)的患者接受 8 周 Stanford V 化疗加用 30Gy 的 IFRT,然后按针对 IA-IIA 良性病变所述的方法进行再分期。⁶⁸

接受 BEACOPP 继以 ABVD 联合治疗患者的再分期和附加治疗与上述针对伴 I-II 期(不良巨块型病变)患者的方法相似。

III-IV 期

尽管化疗方案总是应用于晚期病变患者,但联合治疗是某些治疗方案的治疗方法,尤其是对于巨块型病变患者,以及用于其他治疗方案中化疗缓解不佳者。^{29,93,98}

MOPP 是第一个成功治疗晚期 HL 患者的方案,治疗结束后随访 10 年以上的缓解率达 84%,无病生存率达 66%。¹⁰⁰ 然而,除了其他长期毒性外,MOPP 常伴有生育功能减退(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 HL(III-IV 期)患者,单用 ABVD 或与 MOPP 交替使用的疗效优于单用 MOPP。¹⁰¹ 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 例晚期 HL 患者的疗效。¹⁰² 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 方案常引起急性肺和血液毒性反应、骨髓增生异常综合征(MDS)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。其他多药联合方案比 ABVD 方案毒性更大，对老年患者疗效也更差一些。¹⁰³ 中位随访 83 个月的最新研究结果同早期结论相一致。¹⁰⁴

ABVD 一直都是 III-IV 期病变患者的标准化治疗方案。Stanford V 和 BEACOPP 是为改善晚期病变患者结局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 方案对伴晚期病变患者的疗效。^{93,95-97} 最近完成的 III 期组间临床试验 (E2496) 同样表明，III-IV 期患者采用 ABVD 或 Stanford V 方案 (根据 Stanford V 方案指南，有指征时进行放疗) 的 ORR、FFS、OS 率及毒性方面反应均无显著性差异。⁹⁸ 然而，在伴高危病变 (IPS≥3) 的患者中，采用 ABVD 方案的 5 年 FFS 率显著优于 Stanford V 方案 (67%对 57%， $P=0.02$)，但两者的 5 年 OS 率无显著差异 (84%对 77%， $P=0.15$)。

由 GHSG 实施的两项 III 期随机试验证实了 BEACOPP 在伴晚期病变患者中的疗效^{105,106} 在 HD9 试验中，1196 名伴 IIB 和 IIIA 期病变且存在危险因素或伴 IIIB 和 IV 期病变的患者随机接受 8 周期的 COPP-ABVD、或 8 周期标准剂量 BEACOPP 或 8 周期递增剂量 BEACOPP。¹⁰⁵ 各方案结束后对大于 5 cm 原病变部位进行放疗。各治疗组中大多数患者伴 III-IV 期病变。5 年时分析表明，递增剂量 BEACOPP 在肿瘤控制和 OS 率方面显著优于 COPP-ABVD，并且其早期进展率显著低于 COPP-ABVD 或标准剂量 BEACOPP。10 年分析确认，在 FFTF 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。递增剂量 BEACOPP 在 FFTF ($P<0.0001$) 和 OS 率 ($P=0.0053$) 方面显著优于标准剂量 BEACOPP。¹⁰⁶

HD12 试验 (n=1670) 对 8 周期的递增剂量 BEACOPP 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) 进行了比较，与 HD9 试验所报相同，最终结果同样证实了递增剂量 BEACOPP 的对伴危险因素晚期 HL 患者的疗效。¹⁰⁷ 在该研究中，8 周期递增剂量 BEACOPP 方案在 5 年中的 FFTF (分别为 86.4%和 84.8%) 和 PFS (分别为 87.5%和 85%) 优于 4 周期递增剂量 BEACOPP 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%)。¹⁰⁷

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 期伴较大纵隔肿物或 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。²⁹ 该试验中，2182 名患者被随机归入以下 3 个治疗组：8 周期递增剂量 BEACOPP (n=728)，6 周期递增剂量 BEACOPP (n=726)，或 8 周期时间强化标准剂量 BEACOPP (n=728)。仅对化疗后伴有 PET 阳性残留病灶 (2.5 cm 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 ($P=0.019$)。递增剂量 BEACOPP 常伴有更低的治疗相关死亡率 (TRM) (4.6%，8 周期递增剂量 BEACOPP 为 7.5%，8 周期时间强化标准剂量 BEACOPP 为 5.2%) 和更低的继发性癌症发生率 (2.4%，8 周期递增剂量 BEACOPP 为 4.7%，8 周期时间强化标准剂量 BEACOPP 为 3.1%)。这些结果证实了 6 个周期递增剂量 BEACOPP 继以 PET 引导的放疗适用于晚期病变患者治疗。

两项对比递增剂量 BEACOPP 与标准剂量 BEACOPP 或 ABVD 疗效的研究结果未能显示递增剂量 BEACOPP 在 OS 率方面的优势 (尽管其对伴晚期病变患者有更好的肿瘤控制效果)。¹⁰⁸⁻¹¹¹ 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。HD2000 试验的长期随访分析同样显示，

BEACOPP 在 10 年里的继发恶性肿瘤风险显著高于 ABVD (6.7 对 0.9; $P = 0.027$)。¹¹² 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 期病变且 IPS ≥ 3 的高危患者 (BEACOPP 组中的 274 名患者和 ABVD 组的 275 名患者) 的疗效。¹¹⁰ 初步结果表明 BEACOPP 方案在 OS 率 (4 年时分别为 86.7% 和 90.3%, $P=0.208$) 和 EFS 率 (4 年时分别为 63.7% 和 69.3%, $P=0.312$) 方面并无明显改善 (尽管 BEACOPP 的 PFS (83.4% 对 ABVD 的 72.8%; $P=0.005$) 显著优于 ABVD 方案)。BEACOPP 方案的提前停药也更为常见。中位随访时间为 3.8 年。¹¹⁰ 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、阿霉素和甲基苄胍) 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。¹¹³ 在一项评估晚期病变患者接受 MOPP-ABV 化疗后行巩固性放疗作用的随机试验中 (EORTC 20884 试验) 中, 739 名伴 III-IV 期病变初治患者接受了 6-8 周期的 MOPP-ABV。化疗后 CT 检查达到完全缓解患者随机行 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。¹¹⁴ 部分缓解组的 8 年 OS 率和 EFS 率分别为 76% 和 84%。完全缓解患者 (用或不用 IFRT) 的结局无显著差异, 表明巩固性 IFRT 对化疗后部分缓解的患者有益。

英国淋巴瘤组实施了一项对比 ABVD 同其他两项多药联合方案疗效的随机对照试验 (LY09 试验), 在这项试验中建议对化疗后不完全缓解患者或

存在巨块型病变患者行 IFRT 治疗。¹⁰⁴ 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 后有残留病变患者有益 (FFTF 分别为 90.4% 和 87%), 而在化疗后完全缓解的伴原发巨块型病变患者中没有看到这种效果。¹⁰⁷ 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 症状和巨块型病变以及晚期病变的患者。¹¹⁵ 然而, 这次研究中包括不同于西方研究中 HL 组织学亚型分布的患者, 大部分患者伴早期 HL 病变。值得注意的是, 这些研究均未将 PET 检查纳入缓解评估。

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 (2.5 cm 或以上) 的部分缓解患者。PET 阴性患者不接受附加放疗。²⁹ 6-8 周期 BEACOPP 后伴残余病变 (大于等于 2.5 cm) 的 739 名符合条件患者中, 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, 其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。²⁹ 但是, 使用巩固性放疗对于伴 PET 阳性病变的部分缓解患者有效, 因为该组的 4 年 PFS 为 86.2%。

最近两项欧洲临床试验评估了以 HDT/ASCR (大剂量治疗联合自体干细胞移植) 作为巩固性治疗对于初始化疗有效的晚期病变和非良性 HL 患者的作用。^{116,117} 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, 两项试验均未显示 HDT/ASCR 比常规化疗有任何优势。相反, 使用初始治疗所用的同种常规化疗药物进行附加疗程的治疗, 与 HDT/ASCR 相比结局相当的或更好。

NCCN 建议

ABVD、Stanford V (IPS<3 的某些患者)，或递增剂量 BEACOPP (60 岁以下 IPS≥4 的某些患者) 被纳入为伴 III-IV 期病变患者的主要治疗选择。^{29,96,98,102}

在接受 2 周期 ABVD 初始治疗后使用 PET 进行再分期。Deauville 评分为 1-3 分的患者接受附加 4 个周期的化疗 (共 6 个周期)。对所有 Deauville 评分为 4-5 分的患者，建议在附加 4 个周期的 ABVD 治疗 (共 6 个周期) 后行活检。几项正在进行的研究报告，递增剂量 BEACOPP 的早期强化在 2 个周期 ABVD 后中期 PET 检查阳性的患者 (根据 5-PS) 中伴有良好的结局，基于这些结果，指南建议考虑将递增剂量 BEACOPP (4 个周期) 作为 2 个周期 ABVD 后 Deauville 评分 4 分或 5 分患者的替代选择。^{23,118,119}

与 E2496 研究结果一致，观察或初期巨块型或某些 PET 阳性部位的 ISRT 被纳入为 6 周期 ABVD 后 PET Deauville 评分 1-3 分患者的选择。⁹⁸ 对接受 6 周期 ABVD 化疗后 Deauville 评分为 4-5 分的所有患者，建议行活检观察或纵隔 ISRT (如果纵隔巨块型病变为原发性病变) 被纳入为活检阴性患者的选择。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。Deauville 评分为 4 分的患者也可考虑 PET 阳性部位的 ISRT。

Stanford V 应给药 12 周 (3 个周期)，继以化疗后的再分期。对于 Deauville 评分为 1 到 4 分或 Deauville 评分为 5 分同时活检呈阴性的患者，建议对>5cm 的初始病变部位和累及的脾脏行 ISRT (30 - 36Gy，化疗完成后 2-3 周内)。^{96,97} 活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

递增剂量 BEACOPP 给药 6 个周期，然后使用 PET 进行再分期。Deauville 评分为 1 或 2 分的患者没有必要进行进一步的治疗。根据 HD 12 和 HD

15 试验最终结果，对于接受 6 周期 BEACOPP 后 Deauville 评分为 3-4 分的患者，建议对其大于 2.5cm 的残余 PET 阳性病灶进行 ISRT。^{29,107} 对所有接受 6 周期 BEACOPP 化疗后 Deauville 评分为 5 分的患者，建议进行活检。观察或对初始巨块型病变或 PET 阳性部位的 ISRT 被纳入为活检阴性患者的选择。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

在以色列研究组进行的研究中，ABVD 降阶梯治疗的可行性在 2 周期递增剂量 BEACOPP 后得到 CR 的晚期病变 (IPS ≥3) 患者中得到证明。⁴⁹ 中期 PET 呈阴性的患者可考虑 2 周期递增剂量 BEACOPP 后使用 PET 的中期再分期加可能的 4 周期降阶梯 ABVD 治疗。

结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

NLPHL 的特点为病程进展缓慢，偶有远期复发。同 CHL 相比，LPHL 有不同的自然病程和治疗效果¹²⁰ 大部分患者具有早期病变，极少数患者表现为 B 症状、纵隔或结外受累以及巨块型病变。¹²¹⁻¹²³ 在 GHSG 的一项 394 名 NLPHL 患者的回顾性分析中，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，NLPHL 的 FFTF (88% 对 82%) 和 OS 率 (96% 对 92%) 均优于 CHL。¹²² NLPHL 患者中，早期良性病变的 FFTF (93%) 要优于早期不良病变者 (87%) 和晚期病变者 (77%)。欧洲淋巴瘤专责小组也报告称早期病变有良好的 FFTF (I 期为 85%，II 期为 71%)，优于伴 III 期 (62%) 或 IV 期 (24%) 病变患者。¹²¹ 晚期病变、年龄 (≥45 岁)、低血红蛋白、存在 B 症状与不良 OS 率相关。^{122,123}

几项回顾性研究报告了接受单纯放疗¹²⁴⁻¹²⁸ 或联合化疗的 I-II 期患者具有良好的临床结局。^{123,129,130} 单纯放疗是 IA-IIA 期患者的一个有效治疗方案。^{124,126} Schlembach 及其同事的一项回顾性分析报告称，伴 IA 期病变的患者采用 IFRT 和单纯区域放疗后，有良好的 5 年无复发率 (RFS)；

95%) 和 OS 率 (100%)。¹²⁴ 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, NLPHL 患者很少需要纵隔区治疗。另一项来自澳大利亚放射治疗淋巴瘤组的回顾性研究报告了对 202 名单纯放疗 (包括斗篷和全淋巴结放疗 (TLI)) 的 I-II 期 NLPHL 患者进行的更长期随访。¹²⁶ 随访 15 年时, I 期病变患者的 FFP 率为 84%, II 期病变患者为 73%。

在评估单纯放疗或联合治疗的患者结局的研究中, GHSG HD7 试验中对 64 名 NLPHL 患者的亚组分析表明, 联合治疗组的 7 年 FFTF (96%) 有高于 EFRT 组 (83%, $P=0.07$) 的非显著趋势。¹³⁰ 然而, 其他回顾性研究显示单纯放疗和联合化疗患者之间没有差异。^{125,127,128} MD 安德森癌症中心的一项研究评估了 I-II 期 NLPHL 患者采用单纯放疗或化疗后接受放疗的 RFS、OS 和首次复发模式, 结果表明两治疗组在 9.3 年的 RFS 率 (分别为 77% 和 68%) 和 OS 率 (分别为 90% 和 100%) 相似, 且化疗并不能降低放疗野外部的复发率。¹²⁵ GHSG 回顾性对比了 EFRT、IFRT 和联合方案等 3 项治疗方案对 IA 期 NLPHL 患者的疗效。¹²⁷ EFRT、联合方案和 IFRT 的中位随访时间分别为 78 个月、40 个月和 17 个月。EFRT、联合方案和 IFRT 治疗后的完全缓解率分别为 98%、95% 和 100%, FFTF 无显著性差异, 表明 IFRT 与 EFRT 或联合方案有同等疗效。最近 Chen 与其同事报告了在其机构进行治疗的 113 名 NLPHL 患者的长期随访结果 (中位随访 136 个月)。¹²⁸ 93 名患者接受单纯放疗方案, 13 名接受放疗联合化疗方案, 7 名接受单纯化疗方案。I 期和 II 期患者的 10 年 PFS 率分别为 85% 和 61%; OS 率分别为 94% 和 97%。同单纯放疗方案相比, 放疗加额外化疗方案并不能改善 PFS 率或者 OS 率, 接受化疗的 7 名患者中有 6 名发生早期病变进展。

最近一份法国成人淋巴瘤研究组提供报告分析了 164 位 NLPHL 患者 (82% 的患者为 IA-IIA 期病变) 长期结局, 报告包括 58 名诊断和淋巴结活检后进行观察的患者。¹³¹ 该患者组与接受特定治疗患者组的 10 年 PFS 率相比分别为 41% 和 66%。然而, 两组的 10 年 OS 率没有差异 (分别为 91% 和 93%), 并且在采取观察等待处理的患者中, 50% 的患者在中位随访 3 年时为完全缓解。对于淋巴结切除术后完全缓解的早期 NLPHL 儿科患者, 观察等待也显示为一种合适的治疗方案。^{132,133}

晚期 NLPHL 患者比伴早期良性病变患者预后更差, 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 FFTF 分别为 94% 和 62%, IV 期病变患者的上述值分别为 41% 和 24%。¹²¹ 这些患者大部分 (80%-95%) 接受了化疗 (MOPP 或 ABVD 类似方案) 加或不加放疗。

由于缺乏对比不同化疗方案的随机试验, NLPHL 并无首选化疗方案 (尽管经常根据 CHL 患者的数据使用 ABVD 方案)。Savage 等报告称, IA、IB 或 IIA 期 NLPHL 患者采用 ABVD 化疗加 (n=89) 或不加 (n=11) 放疗方案的疗效, 优于同采用单纯放疗方案的历史性队列。¹³⁴ 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 NLPHL 患者单纯给予化疗), 采用 ABVD 或 EVA 方案 (依托泊苷、长春碱和阿霉素) 的 12 名患者失败率为 75%, 而采用含有烷化剂方案 (MOPP 或 MOPP/ABVD) 的 25 名患者失败率仅为 32%。¹³⁵ 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^{136,137} 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。¹³⁸

因为 NLPHL 细胞持续表达 CD20 抗原，已通过几项临床试验对利妥昔单抗（一种用于治疗新诊断和复发或难治性 NLPHL 患者的抗 CD20 抗体）的疗效进行了探索。¹³⁹⁻¹⁴³

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 NLPHL 患者接受 4 周、每周 375mg/m² 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，估算中位 FFP 为 10.2 个月。¹³⁹ 估算的 10.2 个月病变进展概率为 52%。利妥昔单抗的耐受性良好，很少不良反应。

在一项研究利妥昔单抗对新诊断 IA 期 NLPHL（n=28）患者疗效的 GHSG II 期试验中，ORR 为 100%（完全缓解率和部分缓解率分别为 86%和 14%）。中位随访 43 个月，OS 率为 100%，12、24 和 36 个月 PFS 率分别为 96%、85%和 81%。¹⁴¹ 然而复发率为 25%。一项 GHSG II 期试验评估了利妥昔单抗对复发或难治性 CD20 阳性 NLPHL（n=15）患者的疗效，其 ORR 为 94%（8 名患者达完全缓解，6 名患者达部分缓解）。中位随访 63 个月，中位至进展时间为 33 个月，但未能得到中位 OS 率。¹⁴⁰

同样对新诊断和复发或难治性 NLPHL 患者采用利妥昔单抗并使用该药维持治疗进行了评估。在一项由 Stanford 研究组实施的研究中，新诊断或经既往治疗的 NLPHL 患者（n=39）使用利妥昔单抗（每周 4 次，每次 375mg/m² 的利妥昔单抗剂量）或利妥昔单抗继以利妥昔单抗维持方案（每 6 月一次，为期 2 年）治疗。¹⁴³ 单用利妥昔单抗初始治疗后 ORR 率为 100%（CR 占 67%，PR 占 33%）。利妥昔单抗组中位随访 9.8 年，利妥昔单抗加维持利妥昔单抗组中位随访 5 年。利妥昔单抗组和利妥昔单抗加维持利妥昔单抗组估算的 5 年 PFS 率分别为 39.1%和 58.9%。对应的 5 年 OS 率分别为 95.7%和 85.7%。利妥昔单抗作为初始治疗还伴有存在转化为侵袭性弥漫大 B 细胞淋巴瘤证据的复发模式，主要发生于伴腹内病变的患者中。这加强了首发或复发时初始腹内病变部位活检的重要性。

与单用利妥昔单抗相比，利妥昔单抗维持治疗 2 年的中位 PFS 常呈非显著性增加（分别为 5.6 年和 3 年； $P=0.27$ ）

总体而言，以上数据表明单用利妥昔单抗或同时联用化疗对新诊断和复发的 NLPHL 患者是有效的。^{139,141,143}

NCCN 建议

现有回顾性研究证据支持 ISRT 单用作为早期病变患者的治疗方案。¹²⁴⁻¹²⁸

专家组建议将 ISRT（30 - 36Gy）作为所有 IA 或 IIA 非巨块型病变患者的首选治疗。经严格挑选的伴已完全切除孤立淋巴结的 IA 期病变患者可选择观察法。对于 IB 或 IIB 病变患者，以及极少数表现为 IA 或 IIA 巨块型病变患者，建议采用化疗+ISRT±利妥昔单抗的简短疗程。化疗±利妥昔单抗±IFRT 被推荐用于 III-IV 期病变患者。另外，伴 IIIA-IVA 期病变无症状患者可进行观察（2B 类推荐）或者行局部放疗以缓解病情，或使用利妥昔单抗治疗。某些使用利妥昔单抗维持治疗的患者可考虑 2 年的利妥昔单抗维持治疗。¹⁴³ 腹部受累常伴有发生转化至侵袭性 B 细胞淋巴瘤的风险。¹⁴³ 伴 III 期或 IV 期病变患者应考虑行持续或新发膈下病灶活检，以排除转化。

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

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

治疗结束后随访

指南所含建议主要基于 NCCN 成员机构的临床实践，并无高水平证据支持，因为 HL 患者治疗结束后的随访数据和监测其迟发性反应的数据很少。¹⁴⁴

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

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

对原受累部位重复进行影像学检查很重要，例如对胸、腹部的监测研究。¹⁴⁵ 在一项对比 300 名晚期病变患者随访中使用 PET/CT 联用超声成像（US）和胸片的随机试验中，两种程序的复发检测灵敏性类似。¹⁴⁶ 在特异性（分别为 96%对 86%； $P = 0.02$ ）和阳性预测值（分别为 91%对 73%； $P = 0.01$ ）上，联合 US 显著高于胸片。可接受在首 12 个月期间进行一次 CT 检查，然后在有临床指征时进行。但是，由于 PET 存在假阳性风险，不建议将其作为常规检测。³¹⁻³³

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发生率越高。同 10 多年前治疗方案相比，当前治疗方案发生这些风险可能更低。

继发性癌症

实体肿瘤为最常见的继发性癌症，通常在完成后 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方法比单纯放疗发生继发性癌症的风险要低。¹⁴⁷ 初始治疗采用联合治疗比采用单纯化疗风险略高。采用 IFRT 或 EFRT 发生继发性癌症的风险无明显差异，虽然 EFRT 患者发生乳腺癌的风险明显增高。单纯采用化疗后继发性肺癌、非霍奇金淋巴瘤（NHL）和白血病的发病风险显著增高，而联合治疗方法与这些疾病和其他几种癌症的发病风险增高相关。¹⁴⁸ 肺癌和乳腺癌是 HL 患者最常见的继发性癌症。

对肺癌风险高的患者（曾行胸部放疗、烷化剂化疗或有吸烟史），应考虑行低剂量胸部 CT 检查。¹⁴⁵ 对于非烷化剂化疗、未经放疗及无其他危险因素的患者，5 年后胸部 CT 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 光检查和磁共振成像（MRI）]。¹⁴⁵ 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乳房检查。一项前瞻性研究评估了乳房 MRI 与乳房 X 线摄片在接受胸部照射治疗的 HL 妇女中的灵敏性和特异性，在该研究中，将 MRI 和乳房 X 线摄片联用作为筛查方法的灵敏性高于单独的 MRI 或乳房 X 线摄片（MRI 和乳房 X 线摄片联用为 94%；MRI 和乳房 X 线摄片分别为 67%和 68%）。¹⁴⁹ 指南建议，曾接受胸部放疗的 10 岁至 30

岁女性在胸部 X 光检查外还要行额外的胸部 MRI 检查，该建议与美国癌症协会指南建议相一致。¹⁵⁰

心血管疾病

心血管疾病纵隔放疗和基于蒽环类的药物化疗是发生心脏疾病的最高危险因素，患者可能不表现症状。¹⁵¹⁻¹⁵³放疗引发的心脏毒性通常在治疗完成后 5-10 年以上表现出来。但是，心血管疾病症状可出现于任何年龄。近 15% 的患者中在治疗后头 5 年内被查出冠状动脉 CT 血管造影异常，治疗 10 年后其发病率显著增加。¹⁵⁴在一项多变量分析中，患者在接受治疗时的年龄、高胆固醇血症、高血压和冠状动脉起源的放疗剂量被确定为独立预后因素。

基于更高心脏疾病长期风险的相关资料，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。¹⁴⁵应考虑在治疗完成后以 10 年的间隔行基线负荷试验或超声心动图和颈动脉超声（对于曾行颈部放疗患者）。

甲状腺功能减退

曾接受颈部或上纵隔放疗的长期生存者中约 50% 报告有甲状腺功能异常，大部分为甲状腺功能减退。¹⁴⁴体检中应包括细致的甲状腺检查。患者应至少每年检查一次甲状腺功能以排除甲状腺功能减退，曾行颈部放疗的患者尤应如此。

骨髓抑制

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

肺毒性反应

博来霉素所致肺毒性反应（BPT）在采用含博来霉素化疗方案的 HL 患者中已得到充分证实。危险因素包括年龄大、博来霉素累计剂量、肺部放疗以及既往肺病病史。一些报告提出，使用生长因子会增加肺毒性反应的发生率。Martin 及其同事报告称 BPT 显著降低患者 5 年 OS 率，在 40 岁及以上的患者中尤其如此。¹⁵⁵他们还称化疗时使用生长因子会显著增加 BPT 的发生率（26% 对 9%）最近，两项独立研究证实了采用无任何生长因子支持的全剂量强度 ABVD 化疗的安全性。^{156,157}患者接受无生长因子 ABVD 方案与接受有预防性生长因子支持的 ABVD 方案相比，5 年 EFS 率（87.4% 对 80%）和 OS 率（94.1% 对 91.3%）相当。¹⁵⁷

白细胞减少不是降低剂量强度的危险因素。《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¹⁵⁸和 GHSG/欧洲血和骨髓移植研究组¹⁵⁹实施的 2 项随机 III 期临床试验中，对比了 HDT/ASCR 与传统化疗对复发性或难治性 HL 患者的疗效。两项研究均表明，同单纯采用传统化疗相比，采用 HDT/ASCR 治疗复发性或难治性 HL 患者的 EFS 和 PFS 以及 FFTF 方面显著提高（OS 率无差异）。HDT/ASCR 是主要治疗未曾治愈的 HL 患者最佳的治疗选择（尽管它并不能改善 OS 率）。

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

^{160,161}Moskowitz 等人报告称，对二线化疗敏感的患者 EFS、PFS 和 OS（60%、62% 和 66%）要显著优于对二线化疗不敏感者（19%、23% 和 17%）（ $P < 0.001$ ）。¹⁶⁰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% ($P < 0.0001$)，5 年 PFS 率分别为 69%、44% 和 14% ($P < 0.001$)。¹⁶¹

一些研究者已开发出预后模型以便预测采用 HDT/ASCR 治疗的复发性或难治性患者结局。Brice 及其同事使用治疗末至复发时间间隔（12 个月或更少）和复发时结外病变作为不良预后因素，对 280 名经 HDT/ASCR 治疗的患者进行了结局预测。¹⁶² 具有这些危险因素中 0、1 或 2 项的患者的 PFS 率分别为 93%、59% 和 43%。在一项前瞻性研究中，Moskowitz 及其同事将结外受累、完全缓解持续时间少于 1 年、原发难治性病变和 B 症状确定为 HDT/ASCR 后低生存率不良预后因素。¹⁶³ 无或伴 1 项因素的患者 5 年 EFS 率和 OS 率分别为 83% 和 90%，而伴所有因素患者的上述值降至 10% 和 25%。该预后模型已被用于风险等级调整的复发或难治性疾病强化治疗，以改善不良危险因素患者的 EFS 率。¹⁶⁴ 在一项对 422 名复发性病变患者的回顾性分析中，GHSJ 的 Josting 及其同事将至复发时间、复发时临床分期和复发时贫血确定为独立危险因素，基于以上因素制订出了一种预后评分，根据差别明显的无二次失败率和 OS 将患者分为 4 个亚组。¹⁶⁵ 最近 GEL/TAMO 组的研究者将诊断时巨块型病变、第一次完全缓解持续时间短（少于 1 年）、移植时检出病变及存在 1 处以上结外病变作为 OS 的不良因素。¹⁶⁶ 其他研究组将化疗前病变程度¹⁶⁷、诊断至移植时间短¹⁶⁸ 及移植时病变状况¹⁶⁹ 作为 OS 和 PFS 的重要预后因素。移植前功能性影像学状况也被确定为复发性/难治性 HL 患者的独立预后因素。¹⁷⁰⁻¹⁷³ 这些预后因素研究的主要用途是为了方便对比不同中心的研究结果，因为各中心的预备方案可能不同。

一些研究表明了接受 HDT/ASCR 前行肿瘤细胞灭活术和 2 线化疗的重要性。^{163,174-181} 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）¹⁸²、IGEV（异环磷酰胺、吉西

他滨和长春瑞滨¹⁸³ 以及 GCD（吉西他滨、卡铂和地塞米松）¹⁸⁴。然而，这些方案均未进行随机临床试验的研究。

苯达莫司汀、来那度胺和依维莫司也被证明在治疗复发性或难治性 HL 方面有作用。¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ 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（36 名入组患者中有 34 人）的 ORR 为 56%。¹⁸⁵ 治疗意向分析显示 ORR 为 53%（CR 占 33%，PR 占 19%）。中位缓解持续时间为 5 个月。来那度胺和依维莫司也显示在一小型队列复发性或难治性霍奇金淋巴瘤患者中具有单药疗效，分别得到 19% 和 47% 的 ORR。^{186,187}

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。¹⁸⁸ 在一项有 102 名应用 HDT/ASCR 后复发或难治性 HL 患者参加的枢纽性 II 期多中心临床试验中，中位随访中 1.5 年以上，brentuximab vedotin 在 75% 和 34% 的患者中实现客观疗效和完全缓解。所有患者的中位 PFS 和完全缓解患者的中位持续时间分别为 5.6 个月和 20.5 个月。¹⁸⁹ 根据这项研究的结果，FDA 批准 brentuximab vedotin 可用于治疗 HDT/ASCR 失败的 HL 患者或至少已行两种化疗方案且不适合接受 HDT/ASCR 的患者。3 年随访数据确认了对 brentuximab vedotin 有反应疾病的患者中的持久缓解。¹⁹⁰ 在中位随访 3 年后，估算的中位 OS 和 PFS 分别为 40.5 个月和 9.3 个月。在使用 brentuximab vedotin 实现了完全缓解的患者中，估算的 3 年 OS 和 PFS 率分别为 73% 和 58%。¹⁹⁰

brentuximab vedotin 在复发性或难治性 HL 患者中的疗效（HDT/ASCR 之前）在最近的一次前瞻性 II 期研究中（ $n = 36$ ）同样得到确认。¹⁹¹ 最佳 ORR 率为 69%（CR 占 33%）。原发难治性病变患者的 ORR 为 75%，复发病

变患者为 66%。在 30 名拟接受 HDT/ASCR 的可评估患者中，27 名患者（90%）成功前进到 HDT/ASCR。

GHSG 的 Josting 及其同事报告称，二线放疗对某些亚组的复发性或难治性病变患者可能有效。¹⁹²5 年 FFTF 和 OS 率分别为 28% 和 51%。病变进展或复发时有无 B 症状和病变分期被确定 OS 率的重要预后因素。

Moskowitz 及其同事已证实二线放疗联合化疗对复发性和难治性病变患者的有效性和可行性。¹⁶³ 中位随访 43 个月，ICE（异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷）和 IFRT 的缓解率为 88%，行 HDT/ASCR 治疗患者的 EFS 率为 68%。二线放疗对具有良好体能状况的伴局限期新近复发和无 B 症状患者可能有效。对于经单纯化疗后在初始受累部位复发的初始良性 I-II 期病变患者，这可能是一种非常有效的治疗。

NCCN 对难治性疾病的建议

建议进行个体化治疗，尚未有数据支持某种治疗结局明显优于其他治疗方式。

难治性病变在初始治疗前应通过活检进行组织学分型。尽管进一步行肿瘤细胞灭活和 HDT/ASCR（加 ISRT，若此前未给予）常为合适的治疗，临时的临床状况允许的情况下有时也可使用 ISRT 或全身治疗 ± ISRT。可在 HDT/ASCR 之前行传统剂量二线全身治疗。建议对先前未经照射的复发部位进行 ISRT。在未曾接受过放疗的患者中，TLI 可能是 HDT/ASCR 合适的补充治疗。¹⁹³

建议所有患者在二线全身治疗后使用 PET 进行疗效评估。Deauville 评分为 1-3 分的患者应给予 HDT/ASCR ± ISRT，如果存在 HDT/ASCR 禁忌则进行观察 ± ISRT。对于 Deauville 评分为 4 或 5 分的患者，建议给予附加二线治疗（ISRT 或二线化疗 ± ISRT）。或者，Deauville 评分为 4 分的患者可以进行 HDT/ASCR ± ISRT 治疗。在伴复发或难治性病变的患者

中，与耐药患者相比，HDT/ASCR 前的二线治疗完全缓解的患者在 HDT/ASCR 后结局更好。^{160,161}

依维莫司和 brentuximab vedotin 已被纳入为复发或难治性 CHL 患者的二线全身治疗选择。^{187,191} 苯达莫司汀和来那度胺被纳入为复发或难治性 CHL 患者的三线治疗选择。^{185,186}

AETHERA 试验中对 brentuximab vedotin 作为 HDT/ASCR 后的巩固治疗进行了评估。在该试验中，329 名进展危险高（前线治疗耐药、伴前线治疗后 12 个月内复发病变以及在经结外病变前线治疗 ≥ 12 个月后的复发病变）的患者（在 HDT/ASCR 后）被随机分入 brentuximab vedotin 组（n=165）或安慰剂组（n=164）。¹⁹⁴ 要求患者在 ASCT 前二线治疗达到 CR、PR 或疾病稳定。中期分析（中位随访 30 个月后）表明，HDT/ASCR 后使用 brentuximab vedotin 的早期巩固治疗与更高的 PFS 相关，所有危险组均表现出生存受益。brentuximab vedotin 组的中位 PFS 为 42.9 个月，安慰剂组为 24.1 个月。brentuximab vedotin 组和安慰剂组的估算 2 年 PFS 率分别为 65% 和 45%（ $P=0.0013$ ）。在该中期分析时，两组间的 OS 差异没有统计学显著性（HR 1.15； $P=0.6204$ ）Brentuximab vedotin 的耐受良好。外周感觉神经病（36%）、上呼吸道感染（25%）、中性粒细胞减少症（24%）和疲劳（21%）是最常见的不良事件。

基于该研究的结果，专家组已将 HDT/ASCR 后的 brentuximab vedotin 治疗（为期一年）纳入为伴原发难治性病变患者以及伴主要治疗后 12 个月内复发病变患者的维持治疗。但是，对于先前接受过 brentuximab vedotin 治疗的患者来说，这种方法的價值尚不清楚。

复发或难治性病变患者采用清髓性异基因造血干细胞移植（HSCT）治疗后复发率较低，但是治疗相关死亡率（TRM）大于 50%。降低强度的异基

因 HSCT 据报道可降低 TRM 发生率。^{195,196} 然而此方法尚待研究。专家组将 HSCT 纳入为针对难治性或复发性病变患者的 3 类推荐。

NCCN 对复发性疾病的建议

虽然二线全身性治疗不管初始缓解时间长短对所有复发患者都是合适的治疗¹⁹⁷，但某些研究也表明，复发时存在很小残留病变患者在行 HDT/ASCR 前可不接受二线化疗。¹⁹⁸ 在某些伴长无病变间隔和其他良性特点的患者中，二线治疗的选择应遵循个体化原则。

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

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

结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

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

NCCN 建议

已有报告称有 NLPHL 患者出现远期复发或转化成弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）。¹⁹⁹⁻²⁰¹ 在一项有 95 名被诊断为 NLPHL 的患者参加的研究中，

中位随访 6.5 年，13 名（14%）患者转化为侵袭性淋巴瘤，10 年和 20 年精算风险率分别为 7% 和 30%。²⁰¹

应考虑在开始治疗难治性病变或疑似病变复发前再次活检以排除转化为侵袭性淋巴瘤的可能。活检呈阴性的患者可接受观察。在经活检证实复发的 NLPHL 患者中，无症状患者应接受观察，而有症状患者应接受二线治疗（利妥昔单抗 ± 化疗或 ISRT），然后再次评估。临床缓解患者没有必要时进行进一步治疗。建议对疾病进展的患者进行活检。单用利妥昔单抗治疗的患者可考虑 2 年利妥昔单抗维持治疗。¹⁴³ 疾病转化为 DLBCL 的患者应按照《NCCN 非霍奇金淋巴瘤指南》中的讨论处理。

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 NLPHL。CHL 特点为炎性背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，而 NLPHL 特点为病变中存在淋巴细胞和组织细胞。

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

HDT/ASCR 为难治性或复发性病变患者的最佳治疗方案（尽管它并不能改善 OS 率）。HDT/ASCR 之前可先进行二线治疗（放疗或者二线全身治疗 ± 放疗）。HDT/ASCR 后进行 brentuximab vedotin 维持治疗（1 年）被纳入为原发难治性病变患者或伴主要治疗后 12 个月内复发病变患者的选择。

ISRT 是 IA 或 IIA 非巨块型 NPLHL 病变患者的首选治疗。经严格挑选的伴已完全切除孤立淋巴结的 IA 期病变患者可选择观察法。对于 IB 或 IIB 病变患者，以及极少数表现为 IA 或 IIA 巨块型病变患者，建议采用化疗+ISRT±利妥昔单抗的简短疗程。化疗±利妥昔单抗±IFRT 被推荐用于 III-IV 期病变患者。另外，某些 IIIA-IVA 期病变患者可进行观察或者行局部放疗或使用利妥昔单抗治疗。单用利妥昔单抗治疗的患者可考虑 2 年利妥昔单抗维持治疗。

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

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

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
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. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
4. 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>.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113753>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.

12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1876-1881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432519>.
17. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113771>.
18. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1824-1833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505930>.
19. Dann EJ. PET/CT adapted therapy in Hodgkin disease: current state of the art and future directions. *Curr Oncol Rep* 2012;14:403-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700011>.
20. 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>.
21. 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;120/2/1/547>.

22. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International Validation Study for Interim PET in ABVD-Treated, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Interpretation Criteria and Concordance Rate Among Reviewers. *J Nucl Med* 2013;54:683-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516309>.
23. Johnson P, Federico M, Fossa A, et al. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international response adapted therapy in advanced hodgkin lymphoma (RATHL) study [abstract]. *Hematological Oncology* 2013;31(Suppl 1):Abstract 126. Available at: http://www.haematologica.org/content/haematol/98/supplement_1/1.full.pdf.
24. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014;99:1107-1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658820>.
25. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104:1066-1074. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047335>.
26. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, et al. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12:29-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249046>.
27. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med* 2003;44:1225-1231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902411>.
28. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, et al. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol* 2009;20:1848-1853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19541793>.
29. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2012;379:1791-1799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480758>.
30. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5 Suppl 1:S1-S22; quiz S23-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.
31. 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>.

32. 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>.

33. El-Galaly TC, Mylam KJ, Bogsted M, et al. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2014;89:575-580. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493389>.

34. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:1160-1168. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939713>.

35. 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>.

36. 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>.

37. 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>.

38. Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165:112-116. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24386943>.

39. 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>.

40. 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>.

41. 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>.

42. 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>.

43. 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>.

44. 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>.

45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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>.

51. Kedmi M, Apel A, Davidson T, et al. High Risk Advanced Stage Hodgkin Lymphoma Is Well Controlled with 2 Cycles of Escalated Beacopp Followed By 4 Cycles of ABVD in Patients Who Rapidly Achieve Metabolic CR on Interim PET/CT Scan [abstract]. Blood 2014;124:Abstract 4442. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/124/21/4442>.

52. Dann EJ, Bairey O, Bar-Shalom R, et al. Tailored Therapy in Hodgkin Lymphoma, Based on Predefined Risk Factors and Early Interim PET/CT: Israeli H2 Study [abstract]. Blood 2014;124:Abstract 4409. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/4409>.

53. 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>.

54. 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>.

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

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

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

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

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

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

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

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

59. Charpentier A-M, Conrad T, Sykes J, et al. Active breathing control for patients receiving mediastinal radiation therapy for lymphoma:

Impact on normal tissue dose. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:174-180.

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

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

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

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

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

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

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

63. Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, et al. Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:199-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481723>.

64. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol*

Phys 2014;89:854-862. Available at:

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

65. 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>.

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

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

67. 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>.

68. 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>.

69. 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>.

70. 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>.
71. 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>.
72. 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>.
73. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4508-4514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150698>.
74. 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>.
75. 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>.
76. 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>.
77. 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>.
78. 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>.
79. 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>.
80. 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>.

81. 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>.

82. 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>.

83. 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>.

84. 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>.

85. 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>.

86. 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>.

87. 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>.

88. Hay AE, Klimm B, Chen BE, et al. An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2013;24:3065-3069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24121121>.

89. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, et al. Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography–Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol

2014;32:1188-1194. Available at:

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

90. 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>.

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

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

92. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-4206. Available at:

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

93. 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>.

94. 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>.

95. 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>.

96. 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>.

97. 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>.

98. 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>.

99. 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>.

100. 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>.

101. 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>.

102. 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>.

103. 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>.

104. 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>.

105. 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>.

106. 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>.

107. 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>.

108. 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>

109. 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>.

110. 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 2012 Intergroup randomized phase III clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30:Abstract 8002. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8002.

111. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles >=4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:1622-1628. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827123>.

112. Merli F, Luminari S, Mammi C, et al. Long-Term Follow-up Analysis of HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus Copp/EBV/CAD in Patients with Newly Diagnosed Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Study from the Fondazione Italiana Linfomi [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 499. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/124/21/499>.

113. 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>.

114. 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>.

115. 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>.

116. 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>.

117. 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>.

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

119. Press OW, LeBlanc M, Rimsza LM, et al. A phase II trial of response-adapted therapy of stages III–IV Hodgkin Lymphoma using early interim FDG-PET imaging: US INTERGROUP S0816. *Hematological Oncology* 2013;31(Suppl_1):Abstract 124. Available at: http://www.haematologica.org/content/haematol/98/supplement_1/1.full.pdf.

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

121. 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>.

122. 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>.

123. 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>.

124. 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>.

125. 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>.

126. 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>.

127. 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>.

128. 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>.

129. 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>.

130. 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>.

131. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer* 2010;116:631-639. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029973>.

132. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection--a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003;21:2948-2952. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885814>.

133. Mauz-Korholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;110:179-185. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17526010>.

134. 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>.

135. 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>.

136. 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>.

137. 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>.

138. 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>.

139. 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>.

140. 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>.

141. 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>.

142. Saini KS, Azim HA, Jr., Cocorocchio E, et al. Rituximab in Hodgkin lymphoma: is the target always a hit? *Cancer Treat Rev* 2011;37:385-390. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183282>.

143. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature Results of a Phase II Study of Rituximab Therapy for Nodular Lymphocyte–Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:912-918.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516013>.

144. 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>.

145. Ng A, Constone 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>.

146. Picardi M, Pugliese N, Cirillo M, et al. Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures. *Radiology* 2014;272:262-274. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708193>.

147. 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>.

148. 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>.

149. Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al. Prospective Study of the Efficacy of Breast Magnetic Resonance Imaging and Mammographic

Screening in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2282-2288. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610104>.

150. 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>.

151. 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>.

152. 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>.

153. 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>.

154. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk

factor analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:59-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613809>.

155. 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>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. 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>.

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. 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>.

163. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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>.

173. 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>.

174. 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>.

175. 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>.

176. 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>.

177. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemeister FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6:609-611. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8573542>.

178. 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>.

179. Martin A, Fernandez-Jimenez MC, Caballero MD, et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001;113:161-171. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328296>.

180. 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>.

181. Abali H, Urun Y, Oksuzoglu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26:401-406. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443961>.

182. 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>.

183. 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>.

184. 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>.

185. 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>.

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

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

188. 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>.

189. 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>.

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

191. Chen RW, Palmer J, Martin P, et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin As First Line Salvage Therapy in Relapsed/Refractory HL Prior to AHCT [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 501. Available at:
<http://www.bloodjournal.org/content/124/21/501>.

192. 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>.

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

lymphoma. Ann Oncol 2007;18:679-688. Available at:

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

194. Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, et al. The Aethera Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma [abstract]. Blood 2014;124:Abstract 673. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/124/21/673>.

195. 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>.

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

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

197. 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>.

198. 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>.

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

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

200. 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>.

201. 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>.