



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

霍奇金淋巴瘤

版本 4.2021 — 2021 年 4 月 20 日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续



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

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

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

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

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

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

Cecil M. Benitez, 医学博士, 博士 ‡
Stanford Cancer Institute

Kirsten M. Boughan, 医学博士 † †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

Weina Chen, 医学博士, 博士 †
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

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

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

Neil Hansen, 医学博士 †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

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

Alex F. Herrera, 医学博士 † †
City of Hope
National Medical Center

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

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

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

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

Christopher R. Kelsey, 医学博士 §
Duke Cancer Institute

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

Nadia Khan, 医学博士 †
Fox Chase Cancer Center

Ryan C. Lynch, 医学博士 † †
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

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

Jonathan McConathy, 医学博士, 博士 †
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

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

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

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

Sheeja T. Pullarkat, 医学博士 †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

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

Karen C. Rosenspire, 医学博士, 博士 †
Abramson Cancer Center at the University of
Pennsylvania

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

Randa Tao, 医学博士 §
Huntsman Cancer Institute
(University of Utah)

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

Joachim Yahalom, 医学博士 §
Memorial Sloan Kettering 癌症中心

NCCN

Jennifer Burns
Mallory Campbell, 博士

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

续



[NCCN 霍奇金淋巴瘤专家组成员 指南更新概要](#)

[诊断和检查 \(HODG-1\)](#)

[经典霍奇金淋巴瘤临床分期 \(HODG-2\)](#)

[经典霍奇金淋巴瘤 \(CHL\) 主要治疗:](#)

- [CS I-II 期预后良好 \(I/IIA 期非巨块型\) \(HODG-3\)](#)
- [CS I-II 期预后不良 \(I/IIB 期巨块型纵隔病变或肿大淋巴结 > 10 cm\) \(HODG-4\)](#)
- [CS III-IV 期 \(HODG-5\)](#)

[结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 \(NLPHL\) 主要治疗:](#)

- [CS IA-IV 期 \(HODG-8\)](#)

[治疗结束后随访和迟发反应的监测 \(HODG-9\)](#)

[难治性 CHL \(HODG-11\)](#)

[CHL 的疑似复发 \(HODG-12\)](#)

[NLPHL 的难治性或疑似复发 \(HODG-13\)](#)

[FDG-PET/CT 原则 \(HODG-A\)](#)

[不良风险因素原则 I-II 期 CHL \(HODG-B\) 不良风险因素](#)

[全身治疗原则 \(HODG-C\)](#)

[放射治疗原则 \(HODG-D\)](#)

- [总则 \(HODG-D 1/11\)](#)
- [淋巴瘤放疗剂量限制 \(HODG-D. 3/11\)](#)

[老年 \(60 岁以上\) CHL 的处理 \(HODG-E\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN 对证据和共识的分类: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类 所有建议均视为合理。

参见 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2021。



霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 2021 年第 4 版相比 2021 年第 3 版的更新内容包括：

[HODG-8](#)

- 新增脚注：FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。（同样适用于 HODG-13 和 HODG-C）

[MS-1](#)

- 讨论部分已更新，以反映算法方面的改变。
-

霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 2021 年第 3 版相比 2021 年第 2 版的更新内容包括：

[HODG-D \(3/11\)](#)

- 添加了新章节：淋巴瘤放疗剂量限制

[HODG-D \(9/11\)](#)

- 参考文献已更新。



霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 2021 年第 2 版相比 2021 年第 1 版的更新内容包括：

HODG-5

- 新增脚注 o：Deauville 4 评分的异常程度是相当可变的，并可能影响进一步治疗。（例如，如果只是局部阳性，可能继续 2 个疗程的 ABVD，然后重复 PET 扫描。对于在整个初始疾病部位保持阳性的扫描，共识是加强治疗（考虑活检，特别是容易到达的部位）。

霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 2021 年第 1 版相比 2020 年第 2 版的更新内容包括：

总则

- 对早期经典 HL 算法进行了合并和大幅修改：
 - ▶ CS I-II 期预后良好 (I/IIA, 非巨块型)
 - ▶ CS I-II 期预后不良 (I/IIB 期或巨块型纵隔病变或肿大淋巴结 > 10 cm)
- 重要注意事项新增：
 - ▶ 治疗选择（联合治疗或单独化疗）应基于患者年龄、性别、癌症或心脏病家族史、合并症和受累部位（尤其是纵隔或腋窝）。
 - ▶ 一般而言，联合模式治疗可提供更好的 PFS/FFP，但总体生存率没有差异。
 - ▶ 多数患者在确定最终方案前，将从多学科意见汇编中获益。

HODG-1

- 诊断 CT（造影剂增强）从“必不可少”变为“对特定病例有用”
- 某些情况下有用
 - ▶ 第 7 条修改：如果存在除贫血以外无法解释的血细胞减少（例如血小板减少或中性粒细胞减少）、血细胞减少和 PET 阴性，则进行充分骨髓活检
 - ▶ 第 8 条修改：如果需要以阿霉素 蒽环霉素为基础的化疗，进行射血分数评估
 - ▶ 第 9 条修改：MRI 选择部位，除非有禁忌症，否则使用造影剂
- 修改脚注：
 - ▶ a：与空芯针活检不同，单纯细针穿刺 (FNA) 通常不足以诊断，除非在某些特殊情况下，血液病理科医生或细胞病理科医生判断其与免疫组织化学相结合
 - ▶ b：“...初步诊断时建议使用 EBER。可能需要对更多的标记物进行检测（例如 EBER-MUM-1、BOB-1、OCT-2）。[请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。](#)对于 NLPHL，免疫结构模式应指定为典型 vs 变异。
 - ▶ c：应根据美国放射学会 (ACR) 实践指南进行成像。如果 CT 经口腔和 / 或静脉造影增强，则认为具有诊断价值。
 - ▶ d：[请参见 FDG-PET/CT \(HODG-A\) 原则。](#)应根据美国放射学会 (ACR) 实践指南进行 PET/CT。应该做 PET/CT ...



霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 2021 年第 1 版相比 2020 年第 2 版的更新内容包括：

HODG-2

- 表大幅修改。
- 删除列：节点个数；红细胞沉积率 (ESR) (诊断时)
- 删除脚注：“HD10 研究将 E 病变定义为淋巴外组织 (因受累淋巴结持续生长或解剖关系密切) 局部受累，可通过照射进行治疗。(Engert A, et al. N Engl J Med 2010;363:640-652.)

HODG-3 和 HODG-4

- 在算法中添加了引用。参见 HODG-7A 以供参考。(也适用于 HODG-5/6/7)
- 新增脚注：Deauville 4 评分的异常程度是相当可变的，并可能影响进一步治疗。(例如，如果只是局部阳性，可能继续 2 个疗程的 ABVD，然后重复 PET 扫描。对于在整个初始疾病部位保持阳性的扫描，共识是加强治疗 (考虑活检，特别是容易到达的部位)。(同样适用于 HODG-4)
- 新增脚注：Deauville 5 分应提示再次活检，特别是在容易到达的部位，这将为后续治疗提供信息。如果不进行活检，则应递增剂量治疗。(也适用于 HODG-4/5/6/7)
- 删除脚注：
 - ▶ 推荐的其他主要治疗方案包括：Stanford V x 8 周 + 30 Gy ISRT (Advani RH, et al. Ann Oncol 2013;24:1044-1048.)
 - ▶ 推荐的其他主要治疗方案包括：Stanford V x 12 周 + 30 Gy ISRT (Gordon LI, et al. J Clin Oncol 2013;31:684-691.); 如果 GHSG HD14 预后不良 (见 HODG-B)：递增剂量 BEACOPP x 2 疗程继以 ABVD x 2 疗程 + 30 Gy ISRT (von Tresckow B, et al. J Clin Oncol 2012;30:907-913.)
 - ▶ 其他推荐方案：对于阿霉素和 / 或博来霉素累积剂量减少的特定患者，需要 Stanford V x 12 周 + ISRT。(Gordon LI, et al. J Clin Oncol 2013;31:684-691.); 或递增剂量 BEACOPP x 2 个疗程，然后是 ABVD x 2 个疗程 + 30 Gy ISRT (如果 GHSG HD14 预后不良，请参阅 HODG-B。根据 III-IV 期疾病 (HODG-9) 的算法，排除 B 症状合并巨块或结外病变的患者并进行治疗。(von Tresckow B, et al. J Clin Oncol 2012;30:907-913)

HODG-5

- Top 信号通路，遵循 AVD x 4 个疗程：删除了“观察或 ISRT 最初巨块型或选定 PET+ 部位”
- Deauville 4-5：信号通路组合并大幅修改。
- 新增脚注：初始巨块型或选定 PET+ 部位考虑 ISRT 请参见放射治疗原则 (HODG-D)。(也适用于 HODG-6/7)
- 删除脚注：ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-D)。

HODG-6

- Deauville 4-5：信号通路组合。

HODG-7

- 新增脚注：如果在完成 6 个疗程前进行中期 PET/CT，并且 PET 呈阳性 (Deauville 5)，则进行活检；如果活检阳性，改变治疗。

HODG-7A

- 新增了主要治疗参考页面。

HODG-8

- 新增脚注：请参见放射治疗原则 (HODG-D)。
- 修改脚注：考虑对持续性或新发膈下部位进行活检以排除转移。建议对进展性疾病的部位进行活检，特别是膈下部位，以排除病变。

HODG-9

- 治疗结束后的随访最长达 5 年
 - ▶ 第 4 条修改：获得可接受的在完成治疗后的前 2 年 (不超过每 6 个月一次)，在第 6、12 和 24 个月或根据临床指征，进行颈部 / 胸部 / 腹部 / 骨盆 CT 扫描，如果之前最近一次 PET 为 Deauville 4-5，则仅需进行 PET/CT 检查，以确认完全缓解。
 - ▶ 新增脚注：Lynch RC, Sundaram V, Desai M, et al. Utility of routine surveillance laboratory testing in detecting relapse in patients with classic Hodgkin lymphoma in first remission: Results from a large single-institution study. JCO Oncol Pract 2020;16:e902-e911.

续

更新



霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 2021 年第 1 版相比 2020 年第 2 版的更新内容包括：

HODG-10

- 删除条目：有临床指征时筛查继发性癌症（请参见 NCCN 幸存者指南）

HODG-11

- Deauville 5, 修改后的维持治疗：如果缓解，考虑移植（自体或异体）如果对二线治疗有反应，行自体或异基因干细胞移植
- 删除脚注：对于选择的患者，将异体移植列为 3 类推荐治疗方案。
- 新增脚注：在维持治疗前接受 brentuximab vedotin 的患者中，维持 brentuximab vedotin 的作用尚未明确。
- 删除脚注：Moskowitz GH, Nademanee A, Masszi T, et al. 1. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;385:1853-1862.

HODG-12

- 初始 IA-IIA 期（原发部位无 RT 失败经历）
 - ▶ 对接受短期化疗（3-4 疗程）而未接受放疗的患者修改的二线治疗：
 - ◊ 删除选项：对于严格选择的病例进行单纯放疗。
 - ◊ 修改了选择：二线全身治疗，随后 HDT/ASCR ± ISRT
 - ▶ 对接受全疗程化疗患者修改的二线治疗方案：二线全身治疗，+ RT 或 随后 HDT/ASCR ± ISRT
- 所有其他情况
 - ▶ 修改的二线治疗方案：二线全身治疗，随后 HDT/ASCR ± ISRT
- 修改脚注：强烈考虑对选定的未曾放疗过的部位进行放疗。未曾接受放疗的患者，TLI 可能是合适的 HDT 补充治疗。
- 删除脚注：对于考虑不适合进行更高强度治疗的患者，可单纯放疗作为二线治疗，且适合采用常规受累野或扩大野治疗。

HODG-A

- 解释
 - ▶ 第 4 条修改：任何确定疗效的 PET/CT 检查最终报告应包含 Deauville 5 分等级分，这是一种目测评分。
 - ▶ 第 5 条修改：当临床表现和放射学报告之间存在差异和 / 或没有提供适当的 Deauville 评分时，鼓励对未由合格人员最初解释的扫描进行第二意见 / 过度阅读。

HODG-A (2/2)

- 从以前的 HODG-E 移过来的表。
- 新增了用于定义阴性和阳性的列。
- 修改了第 4 条：摄取适度高于肝脏，目视高于邻近背景活动
- 新增脚注：根据临床情况，观察等待、活检或额外的影像学检查可能是适当的。获得第二意见 / 对成像的过度解读可能

HODG-B (2/2)

- 表格扩大到包括膈下淋巴结区域。

HODG-C (1/5)

- 修改条目：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。
- 删除了 Stanford V 的引用。
- 新增了剂量递增 BEACOPP 的引用：Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:202-215.

HODG-C (3/5)

- 新增了二线治疗方案 CHL：Pembrolizumab（对于不适合移植的患者）
- 新增了二线治疗方案 NLPHL：
 - ▶ R- 苯达莫司汀
 - ▶ R-CHOP（如果以前未使用过）
 - ▶ R-ABVD（如果以前未使用过）
 - ▶ R-CVP（如果以前未使用过）



霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 2021 年第 1 版相比 2020 年第 2 版的更新内容包括：

[HODG-C \(5/5\)](#)

- 新增参考文献。

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

- I-II 期预后良好病变
 - ▶ 删除选项：VEPEMB ± ISRT
- I-II 期不良病变或 III-IV 期病变
 - ▶ 删除选项：PVAG ± ISRT
 - ▶ 删除选项：VEPEMB ± ISRT
- 修改脚注：博来霉素应谨慎使用，因为老年人可能对其不耐受，它不应使用超过两个疗程。
- ISRT 剂量已删除，并以脚注取代：请参阅放射治疗原则 (HODG-E)。



诊断 / 检查

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

基本项目:

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

特定病例有助于诊断的检查:

- 保留生育功能^d
- 若正在进行 ABVD 或递增剂量 BEACOPP 治疗, 应行肺功能检查 (PFT, 包括弥散量 [DLCO])^e
- 若考虑行脾脏 RT, 则接种肺炎球菌、H 型流感及脑膜炎球菌疫苗
- HIV 和乙 / 丙型肝炎检测 (鼓励进行)
- 诊断性 CT^f (造影剂增强)
- X 线胸片 (鼓励进行, 尤其在有较大纵隔肿物时)
- 如果存在除贫血以外无法解释的血细胞减少 (例如血小板减少或中性粒细胞减少) 和 PET 阴性, 则进行充分骨髓活检^g
- 如果需要以蒽环霉素为基础的化疗, 进行射血分数评估
- MRI 选择部位, 除非有禁忌症, 否则使用造影剂
- PET/MRI (头骨底部至大腿中部) 不使用造影剂

临床表现

经典霍奇金淋巴瘤 (CHL)^h → [见 HODG-2](#)

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL) → [见 HODG-8](#)

^a 单独细针穿刺抽吸 (FNA), 区别于髓芯活检, 通常不足以进行诊断。

^b CHL 的典型免疫表型: CD15+、CD30+、PAX-5+ (弱); CD3-、CD20- (大多数)、CD45- 和 CD79a-。NLPHL 的典型免疫表型: CD20+、CD45+、CD79a+、BCL6+、PAX-5+、CD3-、CD15- 和 CD30- (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al; WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2017)。初步诊断时建议使用 EBER。可能需要对更多的标记物 (例如 MUM-1、BOB-1、OCT-2) 进行检测, 对诊断不明的病例尤其是如此。请参见 [NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。对于 NLPHL, 免疫结构模式应指定为典型 vs 变异。

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

^d 保留生育功能治疗方案包括: 低温保存精液、IVF 或低温保存卵巢组织或卵母细胞。

^e 通常情况下, DLCO 阈值 ≥ 60% 时可使用博来霉素。

^f 应根据美国放射学会 (ACR) 实践指南进行成像。如果 CT 经口腔和 / 或静脉造影增强, 则认为具有诊断价值。常规 PET/CT 中的 CT 部分往往没有静脉注射造影剂增强。尽管诊断性 CT 常常包括颈部 / 胸部 / 腹部 / 盆腔, 但是至少包括 PET/CT 检查显示异常的部位。

^g 在大多数情况下, 如果 PET/CT 显示骨髓摄取分布均匀, (认为是继发性细胞因子释放), 则不认为是骨髓受累。如果存在多灶性 (三个或更多) 骨骼 PET/CT 病灶, 可认为骨髓受累。通常情况下, 不再需要做骨髓活检。

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

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 的临床分期 / 危险度分类ⁱ

临床分期	肿块型纵隔病变 ⁱ 或 淋巴结肿大 >10 cm	指南页号
I/IIA 期	否	佩吉特氏病 (HODG-3)
	是	佩吉特氏病 (HODG-4)
IB/IIIB 期	是 / 否	佩吉特氏病 (HODG-4)
III-IV	是 / 否	HODG-5

- 治疗选择（联合治疗或单独化疗）应基于患者年龄、性别、癌症或心脏病家族史、合并症和受累部位（尤其是纵隔或腋窝）。
- 多数患者在确定最终方案前，将从多学科意见汇编中获益。

ⁱ 肿块型病变和淋巴结区的定义，[请参见 HODG-B](#)。

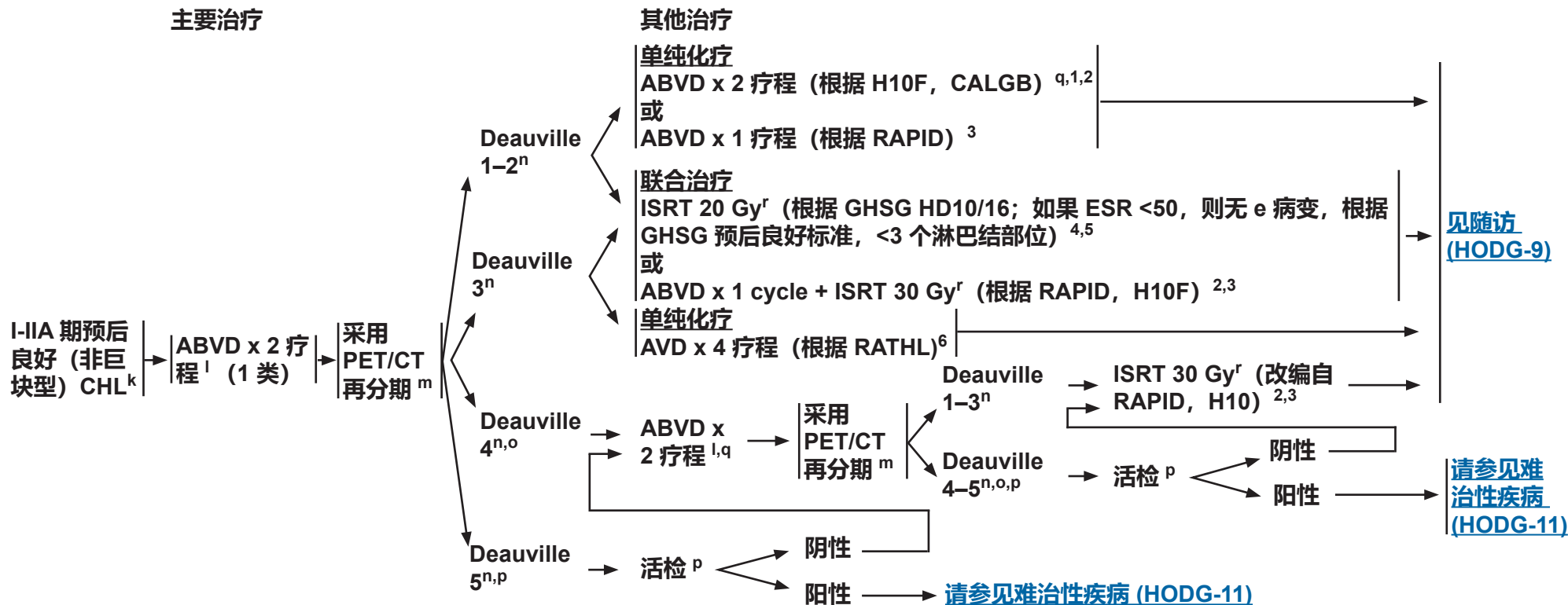
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

临床表现:
I/IIA 期预后良好 (非巨块型) CHL^{h,k}

重要注意事项:

- 治疗选择 (联合治疗或单独化疗) 应基于患者年龄、性别、癌症或心脏病家族史、合并症和受累部位 (尤其是纵隔或腋窝)。
- 一般而言, 联合模式治疗可提供更好的 PFS/FFP, 但总体生存率没有差异。
- 多数患者在确定最终方案前, 将从多学科意见汇编中获益。

主要治疗



^h CHL 包括 NSHL、MCHL、LDHL 和 LRHL 亚型。如果出现灰区, 请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。

^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。请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 (HODG-E)。

^l 请参见全身治疗原则 (HODG-C)。

^m 推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。请参见 FDG-PET/CT (HODG-A) 原则。

ⁿ 请参见 PET 5 分评分 (Deauville 标准) (HODG-A, 2/2)。

^o 出现疾病 Deauville 4 评分的异常程度是相当可变的, 并可能影响进一步治疗。(例如, 如果只是局部阳性, 可能继续 2 个疗程的 ABVD, 然后重复 PET 扫描。)对于在整个初始疾病部位保持阳性的扫描, 共识是加强治疗 (考虑活检, 特别是容易到达的部位)。

^p Deauville 5 分应提示再次活检, 特别是在容易到达的部位, 这将为后续治疗提供信息。如果不进行活检, 则应递增剂量治疗。

^q 4 个疗程 ABVD 之后考虑 PFT。

^r ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-D)。

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

参考文献

临床表现:

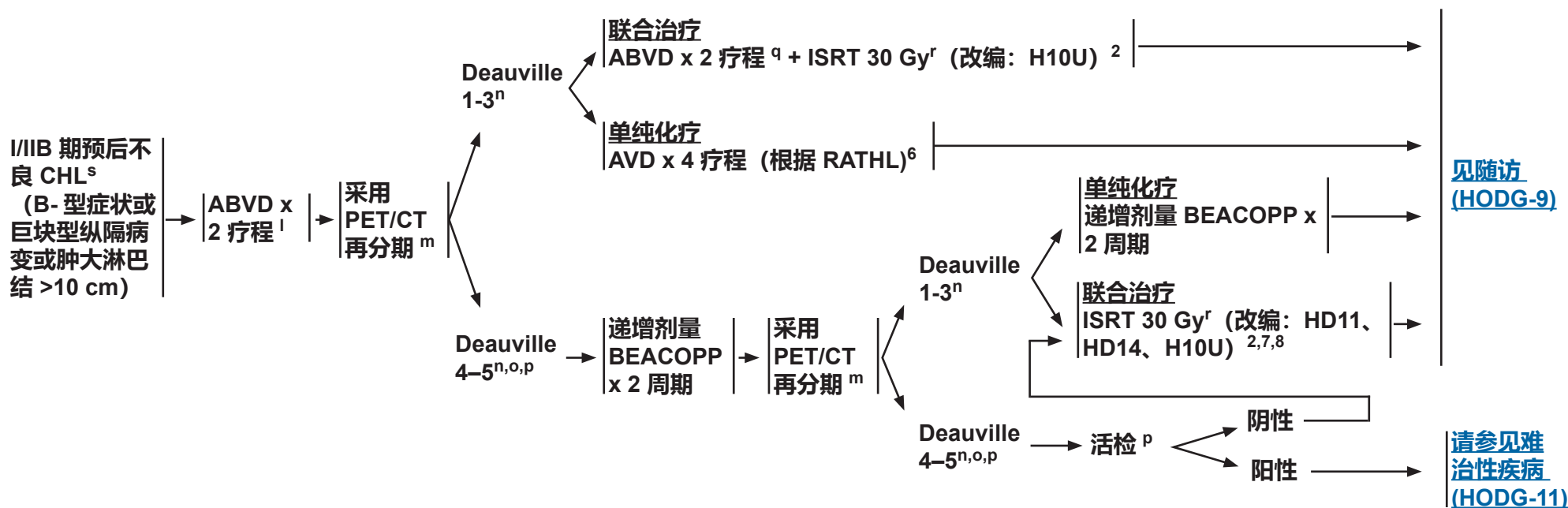
I/II B 期预后不良 CHL^{h,k} (B- 型症状或巨块型纵隔病变或肿大淋巴结 >10 cm)

重要注意事项:

- 治疗选择 (联合治疗或单独化疗) 应基于患者年龄、性别、癌症或心脏病家族史、合并症和受累部位 (尤其是纵隔或腋窝)。
- 一般而言, 联合模式治疗可提供更好的 PFS/FFP, 但总体生存率没有差异。
- 多数患者在确定最终方案前, 将从多学科意见汇编中获益。

主要治疗^k

其他治疗



^h CHL 包括 NSHL、MCHL、LDHL 和 LRHL 亚型。如果出现灰区, [请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。](#)

^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。 [请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-E\)。](#)

^l [请参见全身治疗原则 \(HODG-C\)。](#)

^m 推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。 [请参见 FDG-PET/CT \(HODG-A\) 原则。](#)

ⁿ [请参见 PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-A, 2/2\)。](#)

^o 出现疾病 Deauville 4 评分的异常程度是相当可变的, 并可能影响进一步治疗。(例如, 如果只是局部阳性, 可能继续 2 个疗程的 ABVD, 然后重复 PET 扫描。) 对于在整个初始疾病部位保持阳性的扫描, 共识是加强治疗 (考虑活检, 特别是容易到达的部位)。

^p Deauville 5 分应提示再次活检, 特别是在容易到达的部位, 这将为后续治疗提供信息。如果不进行活检, 则应递增剂量治疗。

^q 4 个疗程 ABVD 之后考虑 PFT。

^r ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。 [请参见放射治疗原则 \(HODG-D\)。](#)

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

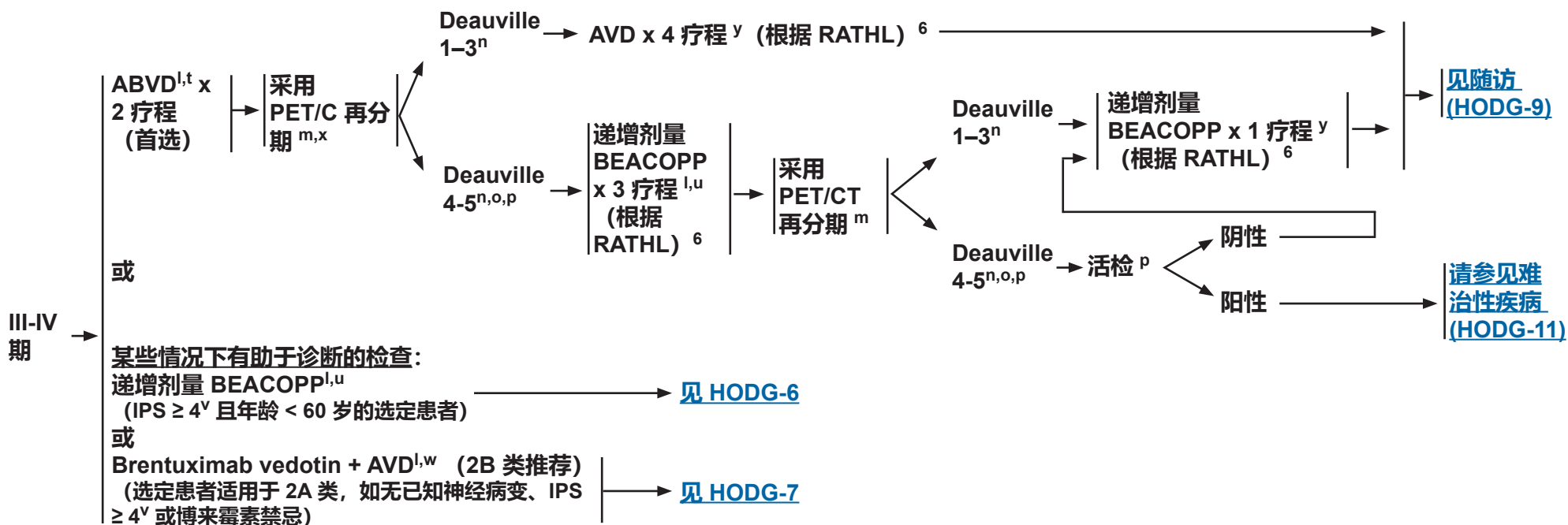
注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

临床表现:
III-IV 期 CHL^{h,k}

主要治疗^k



^h CHL 包括 NSHL、MCHL、LDHL 和 LRHL 亚型。如果出现灰区，请参见 [NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

^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。请参见 [老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-E\)](#)。

^l 请参见 [全身治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

^m 推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。请参见 [FDG-PET/CT \(HODG-A\) 原则](#)。

ⁿ 请参见 [PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-A, 2/2\)](#)。

^o 出现疾病 Deauville 4 评分的异常程度是相当可变的，并可能影响进一步治疗。（例如，如果只是局部阳性，可能继续 2 个疗程的 ABVD，然后重复 PET 扫描。）对于在整个初始疾病部位保持阳性的扫描，共识是加强治疗（考虑活检，特别是容易到达的部位）。

^p Deauville 5 分应提示再次活检，特别是在容易到达的部位，这将为后续治疗提供信息。如果不进行活检，则应递增剂量治疗。

^t 根据毒性特征和数据质量，ABVD 为首选。

^u 递增剂量 BEACOPP 仅适用于年龄 < 60 岁的患者。

^v 请参见 [国际预后评分 \(IPS\)\(HODG-B\)](#)。

^w 所有疗程包含生长因子支持。请参见 [造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。

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

^y 初始大块型或 PET- 阳性部位考虑 ISRT。请参见 [放射治疗原则 \(HODG-D\)](#)。

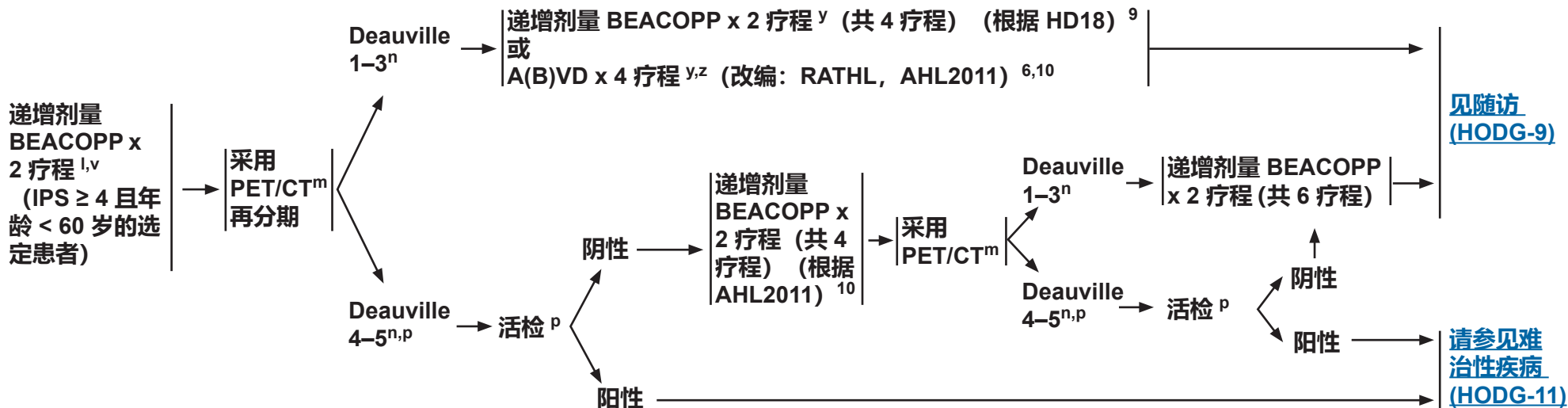
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献



临床表现:
III-IV 期 CHL^h

主要治疗^k
(上接 [HODG-5](#))



^h CHL 包括 NSHL、MCHL、LDHL 和 LRHL 亚型。如果出现灰区, [请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南。](#)

^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。 [请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-E\)。](#)

^l [请参见全身治疗原则 \(HODG-C\)。](#)

^m 推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。 [请参见 FDG-PET/CT \(HODG-A\) 原则。](#)

ⁿ [请参见 PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-A, 2/2\)。](#)

^p Deauville 5 分应提示再次活检, 特别是在容易到达的部位, 这将为后续治疗提供信息。如果不进行活检, 则应递增剂量治疗。

^v [请参见国际预后评分 \(IPS\)\(HODG-B\)。](#)

^y 初始巨块型或 PET- 阳性部位考虑 ISRT。 [请参见放射治疗原则 \(HODG-D\)。](#)

^z 博来霉素可选。

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

[参考文献](#)



临床表现:
III-IV 期 CHL^h

主要治疗^k
(上接 [HODG-5](#))

Brentuximab vedotin
+ AVD x 6 疗程^{l,w,aa}
(根据 ECHELON-1)¹¹
(2B 类)
(选定患者适用于 2A
类; 例如无已知神经病
变、IPS ≥ 4^v 或博来霉
素禁忌)

采用
PET/CT^m

Deauville 1-3^{n,y}

Deauville 4-5^{n,p,y} → 活检^p

阴性

阳性

[见随访 \(HODG-9\)](#)

[请参见难治性疾病
\(HODG-11\)](#)

^h CHL 包括 NSHL、MCHL、LDHL 和 LRHL 亚型。如果出现灰区, [请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)。

^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。 [请参见老年人经典霍奇金淋巴瘤的处理 \(HODG-E\)](#)。

^l [请参见全身治疗原则 \(HODG-C\)](#)。

^m 推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。 [请参见 FDG-PET/CT \(HODG-A\) 原则](#)。

^p Deauville 5 分应提示再次活检, 特别是在容易到达的部位, 这将为后续治疗提供信息。如果不进行活检, 则应递增剂量治疗。

ⁿ [请参见 PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-A, 2/2\)](#)。

^v [请参见国际预后评分 \(IPS\)\(HODG-B\)](#)。

^w 所有疗程包含生长因子支持。 [请参见造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。

^y 初始大块型或 PET- 阳性部位考虑 ISRT。 [请参见放射治疗原则 \(HODG-D\)](#)。

^{aa} 如果在完成 6 个疗程前进行中期 PET/CT, 并且 PET 呈阳性 (Deauville 5), 则进行活检; 如果活检阳性, 改变治疗。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

[参考文献](#)



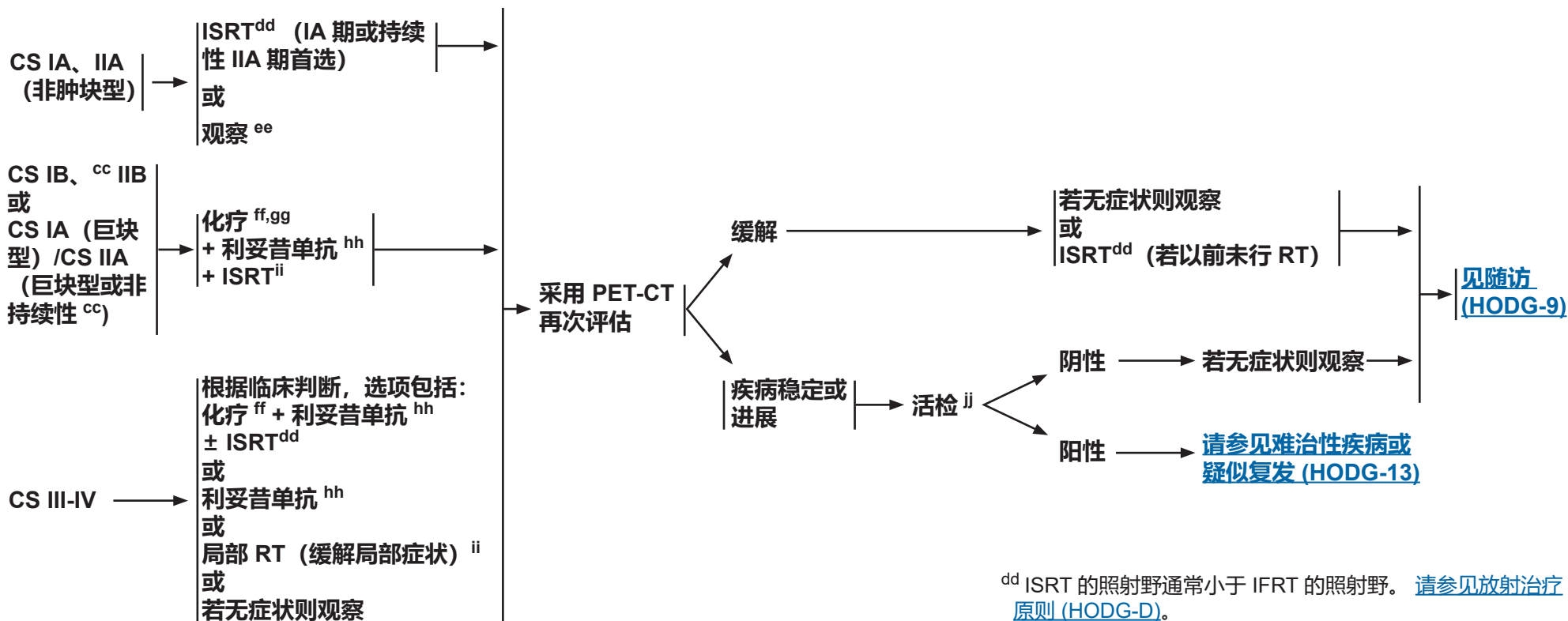
**经典霍奇金淋巴瘤
主要治疗参考文献**

- ¹ CALGB 50604: Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood* 2018;132(10):1013-1021.
- ² EORTC/LYSA/FIL H10: André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1786-1794.
- ³ RAPID study: Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(17):1598-1607.
- ⁴ GHSG HD10: Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640-652.
- ⁵ GHSG H16: Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2835-2845.
- ⁶ RATHL study: Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374(25):2419-2429.
- ⁷ HD11: Eich HT, Diehl V, Görgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4199-4206.
- ⁸ HD14: von Tresckow B, Plütschow 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(9):907-913.
- ⁹ GHSG HD18: Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018;390(10114):2790-2802.
- ¹⁰ AHL2011: Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:202-215.
- ¹¹ ECHELON-1: Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma [published correction appears in *N Engl J Med* 2018 Mar 1;378(9):878] *N Engl J Med* 2018;378(4):331-344.

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

临床表现：
结节性淋巴细胞为主型
霍奇金淋巴瘤^{bb}

主要治疗



^{bb} NLPHL 的自然病程和治疗效果与 CHL 不同, 尤其是 I-II 期。因此, 为 NLPHL 单独制定了指南。存在巨块型病变、膈下疾病或脾脏受累的患者, 初期或晚期转化为大细胞淋巴瘤的风险较高。数据表明, 典型免疫结构模式 (A/B) 与变异模式 (C/D/E/F) 的结果不同。(Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al; WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2017).

^{cc} 对于 CS IB 或 CS IIA 非连续性疾病的选定患者, 可选择仅进行 ISRT。

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

^{dd} ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。请参见放射治疗原则 (HODG-D)。

^{ee} 对于已行孤立淋巴结完全切除的 IA 期患者, 可选择观察。见随访 (HODG-9)。

^{ff} 请参见全身治疗原则 (HODG-C 2/5)。

^{gg} 通常给予短期化疗 (3-4 个月) 加放疗。

^{hh} FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。

ⁱⁱ 请参见放射治疗原则 (HODG-D)。

^{jj} 建议对进展性疾病的部位进行活检, 特别是膈下部位, 以排除病变。



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 (RT)、危及器官 (OAR) 和蒽环类药物累积剂量的详细信息。
- 建议由肿瘤科医生对患者进行随访，并与初级保健医师 (PCP) 协调，特别是在治疗后的前 5 年内，以便发现复发，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 ([请参见幸存者 NCCN Guidelines](#))。^{kk, ll} NLPHL 可能发生远期复发或转变为大细胞淋巴瘤。
- 检查的频率和类型可根据年龄、诊断分期、社会习惯、治疗方式等临床状况确定。支持具体建议的数据很少；这些代表了 NCCN 成员机构的实践范围。

治疗结束后的随访最长达 5 年

- 中期病史及体检：每 3-6 个月一次持续 1-2 年，然后每 6-12 月一次持续至第 3 年，之后每年随访一次。
- 每年接种流感疫苗，有临床指征时接种其他疫苗 ([请参见 NCCN 幸存者指南](#))
- 实验室研究：^{mm}
 - ▶ CBC、血小板、ESR (若初始诊断时升高)、生化分析 (有临床指征时进行)。
 - ▶ 若颈部接受 RT，至少每年检查一次促甲状腺激素 (TSH)。
- 获得可接受的在完成治疗后的前 2 年 (不超过每 6 个月一次) 或根据临床指征，进行颈部 / 胸部 / 腹部 / 骨盆 CT 扫描，如果之前最近一次 PET 为 Deauville 4-5，则仅需进行 PET/CT 检查，以确认完全缓解。
- 咨询：生育、健康生活习惯、心理、心血管疾病、乳腺癌自检、皮肤癌风险及治疗终点讨论。
- 监测性 PET 检查可增加假阳性风险，因此不应常规采用。治疗决策不应仅以 PET 检查为基础；需同时联系临床或病理情况进行决策。

^{kk} 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 Suppl 2005;(66):68-76.

^{ll} 针对任何异常状况均应制定适当的医疗方案。

^{mm} Lynch RC, Sundaram V, Desai M, et al. Utility of routine surveillance laboratory testing in detecting relapse in patients with classic Hodgkin lymphoma in first remission: Results from a large single-institution study. JCO Oncol Pract 2020;16:e902-e911.

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

疑似复发性 CHL ([HODG-12](#)) 或 NLPHL ([HODG-13](#))

[5 年后随访和监测 \(HODG-10\)](#)



治疗结束后随访和迟发反应的监测

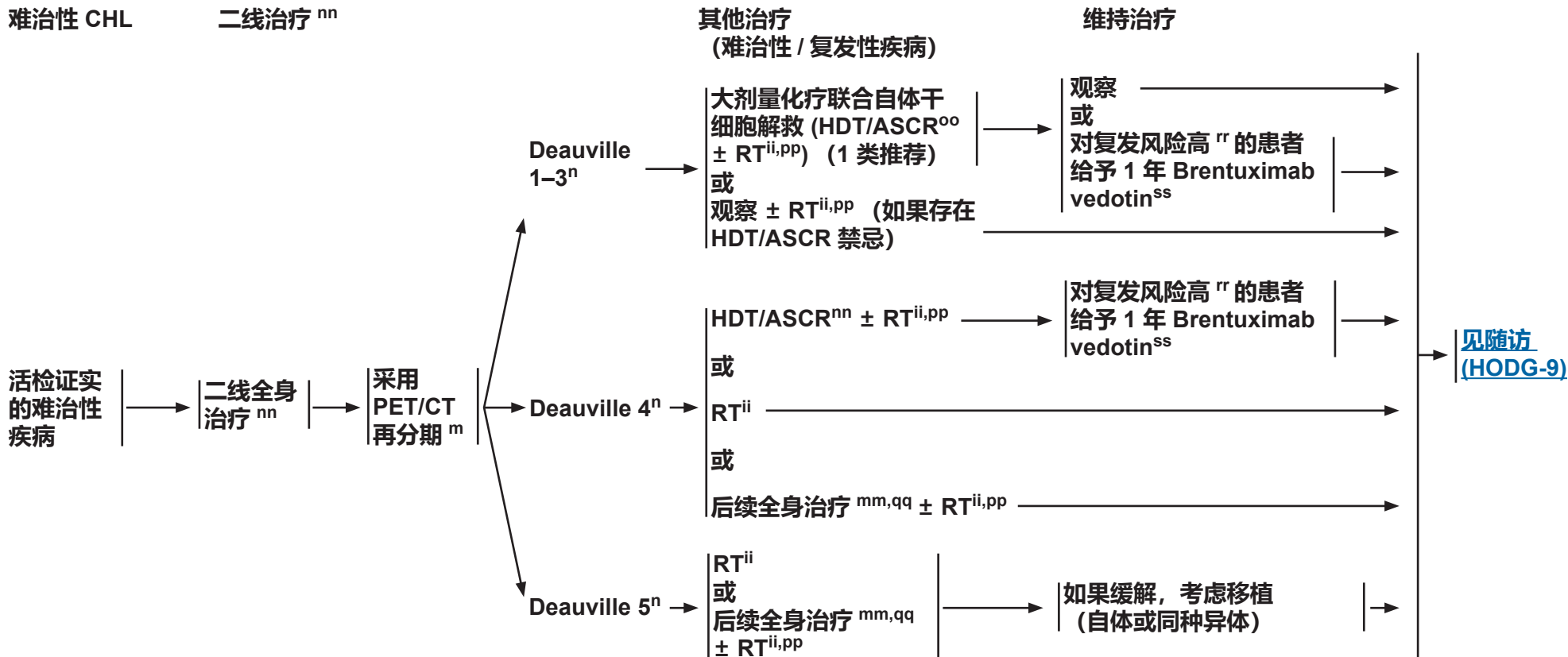
5 年后随访和监测^{kk,II}

- 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 RT 或此前行脾切除，则 5-7 年后重新接种肺炎球菌、脑膜炎双球菌和 b 型流感嗜血杆菌（根据 CDC 建议）。
 - ▶ 每年接种流感疫苗，有临床指征时接种其他疫苗（[请参见幸存者 NCCN Guidelines](#)）。
- 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 ECHO。
 - ▶ 如接受颈部照射，考虑每隔 10 年行颈动脉超声。
- 实验室检查：
 - ▶ CBC、血小板、生化分析，每年一次
 - ▶ 若颈部接受放疗，至少每年检查一次促甲状腺激素 (TSH)
 - ▶ 每年检测两次血脂
 - ▶ 每年检测空腹血糖
- 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 10-30 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。
- 根据[检测、预防和降低风险 NCCN Guidelines](#) 以及 [ACS 癌症筛查指南](#)，对[宫颈癌](#)、[结肠直肠癌](#)、[子宫内膜癌](#)、[肺癌](#)和[前列腺癌](#)进行其他常规监测。
- 咨询：生育、健康生活习惯、心理、心血管疾病、乳腺癌自检、皮肤癌风险。
- 治疗总结以及考虑转至 PCP 治疗。
- 考虑转介生存门诊。

^{kk} 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 Suppl 2005;(66):68-76.

^{II} 针对任何异常状况均应制定适当的医疗方案。

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



^m 推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。请参见 [FDG-PET/CT \(HODG-A\) 原则](#)。

ⁿ 请参见 [PET 5 分评分 \(Deauville 标准\) \(HODG-A, 2/2\)](#)。

ⁱⁱ 请参见 [放射治疗原则 \(HODG-D\)](#)。

ⁿⁿ 请参见 [复发或难治性疾病的全身治疗原则 \(HODG-C 3/4\)](#)。

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

^{pp} 常规剂量化疗可先于大剂量化疗。RT 时机可能会有所不同。

^{qq} 后续全身治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。(请参见 [HODG-C 3/5](#))。

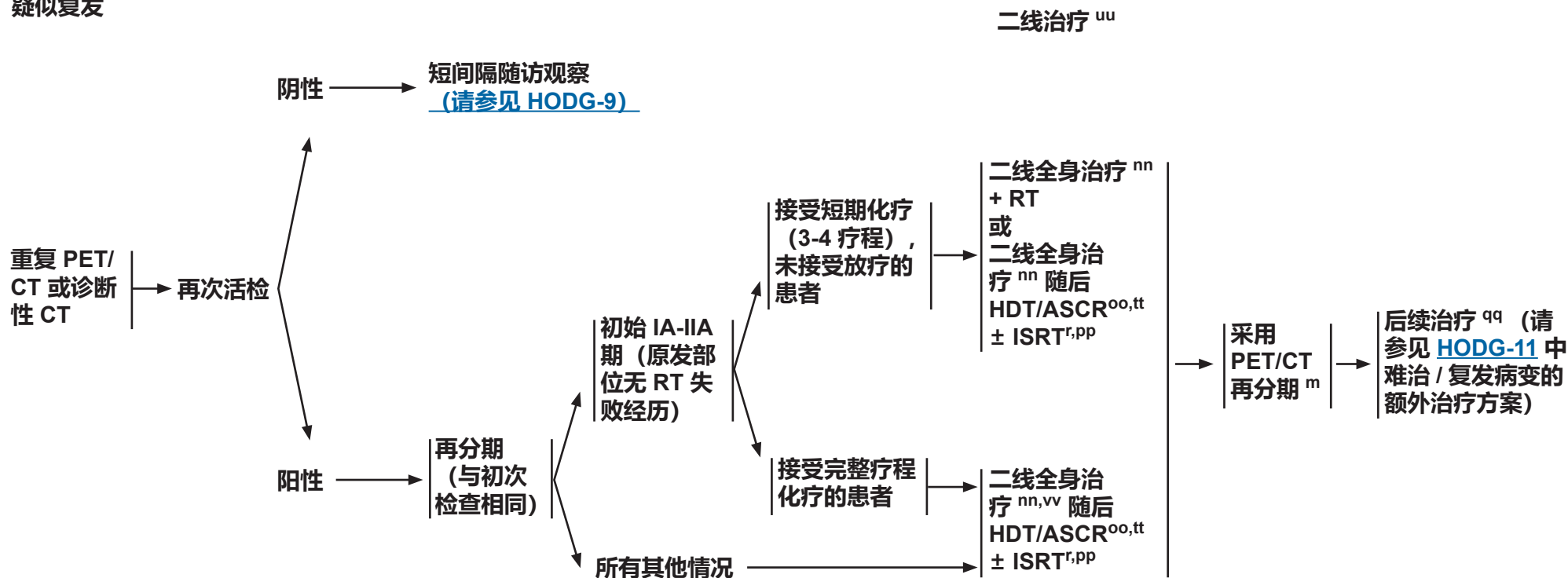
^{rr} 具有以下 2 种或更多风险因素的患者被视为高危患者：缓解持续时间短于 1 年、结外受累、移植时 PET+ 缓解、B 症状，和 / 或超过 1 次补救性 / 后续治疗方案。

^{ss} 在维持治疗前接受 brentuximab vedotin 的患者中，维持 brentuximab vedotin 的作用尚未明确。

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



CHL 疑似复发



^m 推荐进行联合 PET/CT 检查或 PET 加诊断性 CT 检查。请参见 [FDG-PET/CT \(HODG-A\) 原则](#)。
^r “ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。” 请参见 [放射治疗原则 \(HODG-D\)](#)。
ⁿⁿ 请参见 [复发或难治性疾病的全身治疗原则 \(HODG-C 3/4\)](#)。
^{oo} 强烈考虑对选定的未曾放疗过的部位进行放疗。
^{pp} 常规剂量化疗可先于大剂量化疗。RT 时机可能会有所不同。

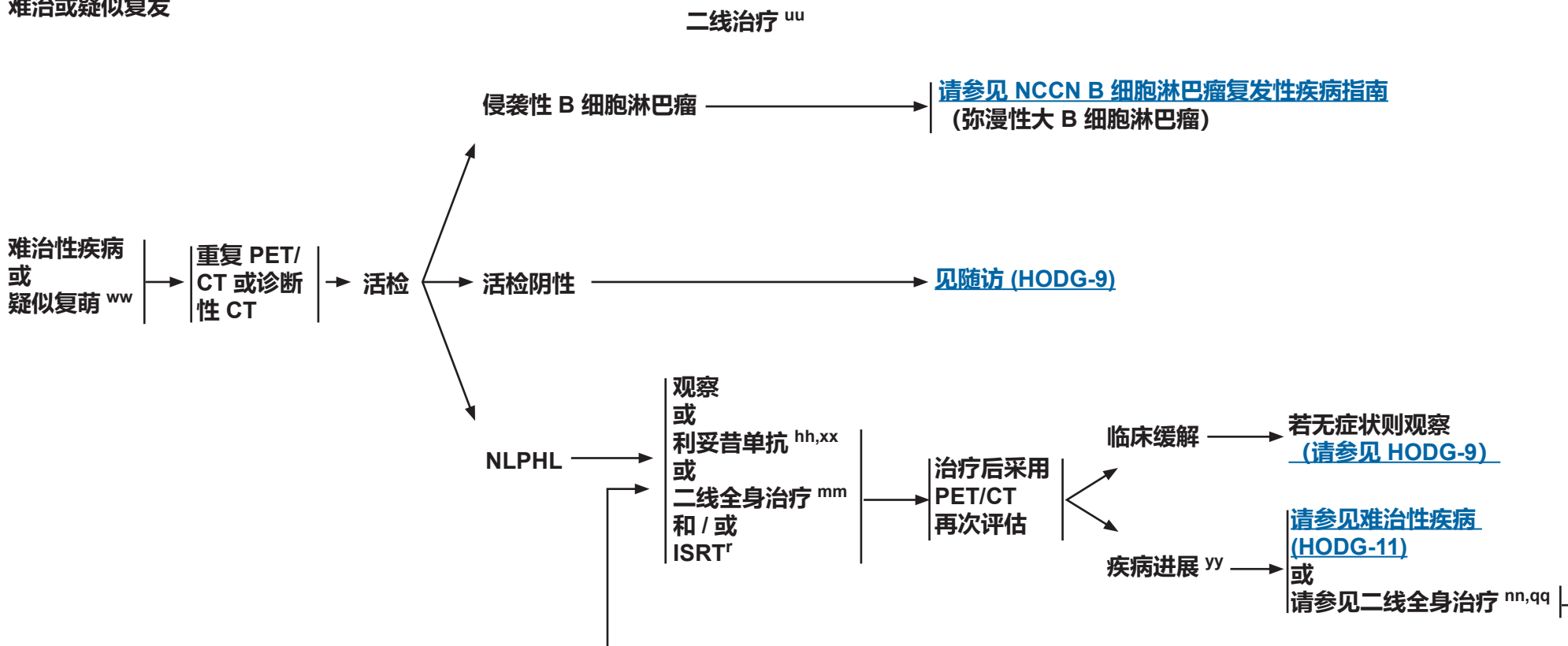
^{qq} 后续治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。 (请参见 [HODG-C 3/4](#)) 。

^{tt} 对于选择的患者，将异体移植列为 3 类推荐治疗方案。

^{uu} 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。

^{vv} 对于选定无病变间隔较长及其他预后良好特点的患者，化疗方案应个体化。

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

**NLPHL**
难治或疑似复发

^r “ISRT 的照射野通常小于 IFRT 的照射野。” [请参见放射治疗原则 \(HODG-D\)](#)。

^{hh} FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。

ⁿⁿ [请参见复发或难治性疾病的全身治疗原则 \(HODG-C 3/5\)](#)。

^{qq} 后续治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。 ([请参见 HODG-C 3/5](#))。

^{uu} 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。

^{ww} 患者复发时，因为存在发生转化的风险，尤其是腹腔或脾脏病变，应考虑再次活检。有些 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。

^{xx} 对于单独采用利妥昔单抗治疗的某些患者，可考虑利妥昔单抗维持治疗 2 年。

^{yy} 考虑进行活检以排除转移。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



FDG-PET/CT 原则

技术

- 对于在霍奇金淋巴瘤分期或疗效评估中执行的 FDG-PET/CT，应根据美国放射学会 (ACR) 实践参数指南¹ 或美国核医学与分子影像学会 (SNMMI) 进行图像采集，其针对肿瘤显像采用了欧洲核医学协会 (EANM) 程序指南：版本 2.0 (不同的是“最大标准摄取值”在美国用作定量测定)。²
- 在这些参数之外获得的 FDG-PET/CT 扫描 (例如过时移动断层 X 光摄影装置) 会造成测试结果呈假阴性和假阳性，从而导致患者接受不恰当的治疗。此时，应考虑在可接受的 PET/CT 断层 X 光摄影装置上重复进行研究。

时机

- 淋巴瘤患者最初分期 FDG-PET/CT 应在开始治疗前不超过一个月进行。
- 如果预期放射治疗是初始治疗的一部分，则初步研究应包含造影剂增强型诊断 CT。

解释

- 专家组支持采用推荐的 ACR¹ 和 SNMMI² 进行 PET/CT 解释，包括规定 PET/CT 检查应在具有下列资格的医师的监督 and 解释下执行：
 - ▶ 获得放射学或诊断放射学、核放射学或核医学认证
 - 或
 - ▶ 在过去三年内，完成研究生医学教育鉴定委员会官方批准的通用核医学计划，除此之外，还需完成 1,000 小时的通用核医学临床培训、20 小时的 PET 继续医学教育 (CME)，以及至少 150 次肿瘤学 PET/CT 检查解释和多次阅片。¹
- 持续的经验 / 教育应包含 3 年内至少 150 次 PET/CT 检查解释 (多次阅片也可接受)，并在之前的 3 年内，完成与医师执业模式相关 150 小时工作 (包括 75 小时的 1 类 CME)，包括 PET 图像采集。¹
- 解释放射学或核医学的医师应接受过充分的培训以及 CME，或拥有为淋巴瘤患者解释 PET/CT 经验，包括使用 Deauville 5 分评分系统。
- 任何确定疗效的 PET/CT 检查最终报告应包含 Deauville 5 分等级分，这是一种目测评分。
- 当临床表现和放射学报告之间存在差异和 / 或没有提供适当的 Deauville 评分时，鼓励对未由合格人员最初解释的扫描进行第二意见 / 过度阅读。

¹ American College of Radiology. ACR-SPR Practice Parameters for Performing FDG-PET/CT in Oncology. 2016. 可见于: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/FDG-PET-CT.pdf?la=en>. 2020 年 1 月 24 日访问。

² Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:328-354.

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

**PET 5 分评分 (DEAUVILLE 标准)**

评分		PET/CT 扫描结果
阴性	1	无摄取
	2	摄取 ≤ 纵隔
	3	摄取 > 纵隔但 ≤ 肝
阳性	4	摄取适度高于肝脏, 目视高于邻近背景活动
	5	摄取明显高于肝脏和 / 或新病灶
	X ^a	新的摄取区域不太可能与淋巴瘤相关

获得 Springer International Publishing 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.

^a 根据临床情况, 观察等待、活检或额外的影像学检查可能是适当的。获得第二意见 / 对成像的过度解读可能有益。

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

**不利风险因素原则****I-II 期经典霍奇金淋巴瘤预后不良风险因素**

风险因素	GHSG	EORTC	NCCN
年龄		≥ 50	
组织学			
ESR 和 B 症状	如果 A, 则 >50; 如果 B, 则 >30	如果 A, 则 >50; 如果 B, 则 >30	≥ 50 或任何 B 症状
纵膈肿块	MMR > 0.33	MTR > 0.35	MMR > 0.33
# 淋巴结位点数量	>2*	>3*	>3
E 病变	任何		
巨块型			>10cm

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

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

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 < 10.5 g/dL
- 男性
- 年龄 ≥ 45 岁
- IV 期疾病
- 白细胞增多 (白细胞计数至少 15,000/mm³)
- 淋巴细胞减少 (淋巴细胞计数少于白细胞总数的 8%, 和 / 或淋巴细胞计数少于 600/mm³)

† 来自: Hasenclever D, Diehl V. A 晚期霍奇金病的预后评分: 关于晚期霍奇金病的国际预后因素项目. 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**不利风险因素原则****淋巴结区定义***

		安阿伯	EORTC	GHSG
膈上 节点区域	右宫颈 /SCL			
	右 ICL/ 胸肌下			
	右腋窝			
	左宫颈 /SCL			
	左 ICL/ 胸肌下			
	左腋窝			
	纵隔			
	右肺门			
	左肺门			
膈下节点区域	腹腔 / 脾门			
	副主动脉			
	肠系膜			
	右髂骨			
	左髂骨			
	右腹股沟 / 股骨			
	左腹股沟 / 股骨			

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

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



全身治疗原则 主要全身治疗方案

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。
- 不推荐在 ABVD 方案中常规使用生长因子。
- 白细胞减少不是延迟化疗或减少化疗剂量的要素 (剂量递增的 BEACOPP 方案除外)。

方案和参考文献

ABVD (多柔比星、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪) ± ISRT

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

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

Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J Clin Oncol 2017;35:1786-1794.

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.

Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood 2018;132:1013-1021.

ABVD 继以递增剂量 BEACOPP (博莱霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄胍和强的松) ± ISRT

Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood 2018;132:1013-1021.

递增剂量 BEACOPP

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

Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:202-215.

递增剂量 BEACOPP 继以 ABVD 加 ISRT

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

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

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

[请参见 NLPHL 全身治疗原则 \(HODG-C 2/5\)](#)

[请参见复发或难治性疾病的全身治疗原则 \(HODG-C 3/5\)](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身治疗原则 主要全身治疗方案

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

• NCCN 成员机构治疗 NLPHL 患者的最常用化疗方案如下所示。^a

方案和参考文献

ABVD (多柔比星、博来霉素、长春药碱、达卡巴嗪) + 利妥昔单抗 + rituximab^b

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

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

CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松) + rituximab^b

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

CVP (环磷酰胺、长春花碱、泼尼松龙) + rituximab^b

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.

Rituximab^b

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

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

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

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

Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2857-2862.

^a Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG).

^b FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。

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

**全身治疗原则**
复发或难治性疾病**复发 / 难治性疾病**

	二线方案^c (按英文字母顺序排列)	后续方案^{c,d} (按英文字母顺序排列)
CHL	<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin¹ • Brentuximab vedotin + 达莫司汀² • Brentuximab vedotin + 纳武单抗³ • DHAP (地塞米松、顺铂、大剂量阿糖胞苷)^{4,5} • ESHAP (依托泊苷、甲基强的松龙、大剂量阿糖胞苷、顺铂)^{6,7,8} • 吉西他滨 / 苯达莫司汀 / 长春瑞滨⁹ • GVD (吉西他滨、长春瑞滨、多柔比星脂质体)¹⁰ • ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)^{5,11} • IGEV (异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨)¹² • Pembrolizumab^{25,26} (对于不适合移植的患者) 	<ul style="list-style-type: none"> • 苯达莫司汀¹³ • 苯达莫司汀 + 卡铂 + 依托泊苷¹⁴ • C-MOPP (环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、强的松) • 依维莫司¹⁵ • GCD (吉西他滨、卡铂、地塞米松)^{16,17} • GEMOX (吉西他滨、奥沙利铂)¹⁸ • 来那度胺¹⁹ • MINE (依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠、米托蒽醌)²⁰ • Mini-BEAM (卡氮芥、阿糖胞苷、依托泊苷及马法兰)^{21,22} • 纳武单抗^{23,24} (见以下适应症) • Pembrolizumab^{25,26} (见以下适应症)
NLPHL^d	<ul style="list-style-type: none"> • R (利妥昔单抗)^b + DHAP^{4,5} • R^b + ESHAP^{6,7,8} • R^b + ICE^{5,11} • R^b + IGEV¹² • R^b + 苯达莫司汀²⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • 如果以前没有使用过: <ul style="list-style-type: none"> ▶ R^b-CHOP²⁸ ▶ R^b-ABVD²⁹ ▶ R^b-CVP³⁰

复发 / 难治性 CHL 患者检查点抑制剂 (CPI) 的一般指南^{e,f}

- 对于自体 HSCT ± brentuximab vedotin 后复发或进展的 CHL 患者，建议使用 CPI。³¹
- 对于因合并症或二线化疗失败而不适合移植的复发 / 难治性 CHL 患者，CPI 也是一种选择。
- 异基因移植后，患者可以接受纳武单抗或 pembrolizumab。关于异基因移植后使用 CPI 的数据有限；由于 GVHD (移植物抗宿主病) 和其他免疫并发症的风险增加，异基因移植前应谨慎使用 CPI。

^b FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。

^c 根据前治疗和之前的毒性进行选择。没有首选的二线或随后治疗方案。

^d 后续全身治疗方案包括之前未用过的二线治疗方案。

^e 国家卫生研究院。纳武单抗包装说明书。可见于：<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394>。2017 年 12 月 20 日访问。

^f 国家卫生研究院。Pembrolizumab 包装说明书。可见于：<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9333c79b-d487-4538-a9f0-71b91a02b287>。2017 年 12 月 20 日访问。

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

参考文献

**复发或难治性疾病全身治疗原则**
参考文献

- 1 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.
- 2 O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:257-266.
- 3 Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:1183-1194.
- 4 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.
- 5 Abali H, Urün Y, Oksüzöğlü 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Labrador J, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez E, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:1745-1753.
- 9 Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34:3293-3299.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Budde LE, Wu D, Martin DB, et al. Bendamustine with rituximab, etoposide and carboplatin (T(R)EC) in relapsed or refractory aggressive lymphoma: a prospective multicentre phase 1/2 clinical trial. *Br J Haematol* 2018;183:601-607.
- 15 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):320-324.
- 16 Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.
- 17 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.
- 18 Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, et al. Gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. *Onco Targets Ther* 2014;7:2093-2100.
- 19 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.
- 20 Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6(6):609-611.

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



复发或难治性疾病全身治疗原则
参考文献

- 21 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.
- 22 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.
- 23 Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-319.
- 24 Timmerman J, Armand P, Lesokhin AM, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies and classical Hodgkin lymphoma: Updated results of a phase 1 study (CA 209-039) [abstract]. *Hematol Oncol* 2015;33:Abstract 010.
- 25 Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125-2132.
- 26 Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:8005-8005.
- 27 Prusila REI, Haapasaari KM, Marin K, et al. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol* 2018;57:1265-1267.
- 28 Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130:472-477.
- 29 Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013;122 (26):4182-4188.
- 30 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.
- 31 Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1853-1862.

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



放射治疗原则

一般原则

- 根据临床状况，采用光子、电子或质子治疗都可能是合适的。
- 强度调制放射治疗 (IMRT)/ 弧形强度调控放射治疗 (VMAT)、屏气或呼吸门控和 / 或影像引导 RT (IGRT)、或质子治疗等先进 RT 技术可在特定情况下提供显著并且临床相关的益处，使心脏（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，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。对于最佳纵膈治疗计划，器官 / 组织轮廓勾画应该包括肺部、心脏、冠状动脉和左心室。
- 这些 OAR 的显著剂量减少使正常组织损伤的晚期并发症风险降低，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，实现高度一致的剂量分布尤为重要。
- 对于纵膈霍奇金淋巴瘤，治疗过程中利用 4D-CT 进行模拟、采取应对策略处理呼吸运动，并尽量减少 OAR 剂量必不可少，尤其是深吸气屏气技术、呼吸门控和影像引导 RT。已证实在许多疾病表现中屏气技术使对心脏和肺的偶然剂量减少。
- 尽管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，在选择最终的放射治疗技术时，必须考虑对乳房等正常结构的“小剂量辐照”。无论如何，靶区确定和勾画及治疗实施验证需要仔细监测，以避免错过肿瘤区域以及因此所造成肿瘤控制不足的风险。通过增强 CT、MRI、PET、超声和其他影像学方法的初步诊断性成像有利于靶区确定。可能需要采用影像引导来为日常放疗的准确完成提供保证。
- 检验这些概念的随机研究不大可能完成，因为这些技术的设计初衷是降低迟发反应，这需要 10 年以上才能看出来。有鉴于此，所以应考虑现有以临床可行的方式降低危及器官 (OAR) 的剂量、同时又不损失靶区覆盖的最佳方式和技术。

受累野放疗 (ISRT) 剂量

- 联合治疗
 - ▶ 非肿块型病变 (I-II 期)：20^a–30 Gy (若采用 ABVD 方案)；每次 1.5–2.0 Gy
 - ▶ 非肿块型病变 (IB-IIIB 期)：30 Gy；每次 1.5–2.0 Gy
 - ▶ 肿块型病变部位 (所有分期)：30–36 Gy；每次 1.5–2.0 Gy
 - ▶ 对化疗部分缓解的部位：36–45 Gy
- 单纯 ISRT (不常用，除非用于 NLPHL)
 - ▶ 受累区：30–36 Gy (NLPHL 患者主要采用 30Gy)；每次 1.5–2.0
 - ▶ 非受累区：25–30 Gy；每次 1.5–2.0 Gy。ISRT 用于 NLPHL 包括扩展至临床相关性初始未受累淋巴结。
- 姑息 RT：4–30 Gy

^a 对于非巨块型 I-IIA 期病变伴 ESR < 50、无结外病灶及仅有一或两个淋巴结区受累的患者，ABVD 化疗 2 疗程后接受 20 Gy 剂量已足够。关于 GHSG 对淋巴结部位的定义，请参见 [HODG-B](#)。

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

参考文献

HODG-D
1/11



放射治疗原则

照射体积

- 建议对霍奇金淋巴瘤合适部位采取 ISRT。
 - ▶ 计划行 ISRT 时需要现代 CT 模拟和治疗规划能力。
 - ▶ 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或疑似体积。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（如肺、骨、肌肉或肾脏）免受辐射。
- 化疗前或活检前大体肿瘤体积 (GTV) 为确定临床靶体积 (CTV) 提供了基础。
 - ▶ 对可疑亚临床病变和在原始成像精度或局部定位方面的不确定性的担心，可造成 CTV 范围扩大，应根据临床状况个体化确定。
- 对于通常采取单纯放疗治疗的 NLPHL，治疗应扩展至 PET 阳性或 CT 肿大淋巴结。
 - ▶ 单纯放疗治疗 NLPHL 所确定的 CTV，将比综合治疗治疗类似病变分布的 CHL 要大。
- 呼吸运动可能引起的目标范围移动（由 4D-CT 或透视确定）（内靶体积 ITV）也可影响最终 CTV。
- 计划治疗体积 (PTV) 是对 CTV 的额外扩展，仅用于设置变动时，可能因部位和固定技术而不同。
 - ▶ 请参见 ICRU 定义：Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). Cancer Radiother 2011;15:555-559.
- 应对危及器官 (OAR) 进行勾画，以优化治疗计划决策。
- 治疗计划可设计使用传统 3-D 适形、质子治疗或 IMRT 技术，使临床治疗计划既考虑照射范围还要避免正常组织。
- 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。

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

参考文献

**放射治疗原则****淋巴瘤放疗剂量限制指南^b**

危及器官	推荐剂量 (1.5-2 Gy/次)	毒性	
头部和颈部	腮腺	同侧: 平均 <11 Gy (推荐); <24 Gy (可接受) 对侧: ALARA ^c	口干症 ^{18,19}
	颌下腺	同侧: 平均 <11 Gy (推荐); <24 Gy (可接受) 对侧: ALARA ^c	口干症 ²⁰
	口腔 (小唾液腺的替代品)	平均 <11 Gy	口干症、味觉障碍、口腔粘膜炎 ²⁰
	甲状腺	V25 Gy <63.5% 最小 V30 Gy	甲状腺功能减退 ²¹
	泪腺	V20 Gy <80%	干眼症 ²²
	喉 / 咽缩肌	平均 <25 Gy	喉头水肿、吞咽困难 ²³
	颈动脉	同侧: 避开热点 对侧: ALARA ^c	颈动脉粥样硬化
胸部	心脏	平均 <8 Gy (推荐) 平均 <15 Gy (可接受)	主要心脏不良事件 ^{d,24-27}
	主动脉瓣和二尖瓣	Dmax <25 Gy	心脏瓣膜病 ^{25,28,29}
	三尖瓣和肺动脉瓣	Dmax <30 Gy	
	左心室	平均 <8 Gy (推荐) 平均 <15 Gy (可接受)	心力衰竭 ^{25,30}
	心包	D100 (心脏) <5 Gy	心包炎 ³¹
	冠状血管	避开热点	
	肺	平均剂量 <13.5 Gy V20 <30% V5 <55%	肺炎 ³²

^b 放疗剂量限制的一般原则, 见 [HODG-D \(5/11\)](#)。^c ALARA- 尽可能低。^d 由于心脏毒性可能与特定亚结构的剂量有关, 因此建议绘制轮廓线、应用限制和记录剂量。现有轮廓图集。^{33,34}

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

[参考文献](#)**HODG-D**
3/11

**放射治疗原则****淋巴瘤放疗剂量限制指南^b**

危及器官		推荐剂量 (1.5-2 Gy/ 次)	毒性
腹部	肝脏	平均 <15 Gy V20 <30% V30 <20%	肝脏毒性 ^{35,36}
	胃	Dmax <45 Gy	溃疡 ³⁷
	脾脏	平均 <10 Gy; V5 ≤ 30% V15 ≤ 20%	后期感染 ³⁸ 淋巴球减少症 ³⁹
	胰腺	最小剂量 >36 Gy (尤其是胰尾)	糖尿病 ⁴⁰
	小肠	V15 <120 cc Dmax <45 Gy	腹泻 ³⁷ 梗阻、溃疡、瘘 ³⁷
	肾脏	平均 <8 Gy V10 <30% V20: <15% (推荐) ; <25% (可接受)	肾功能不 ^{41,42}
其他	骨髓 ^e	V5: ALARA ^c V10 < 50% V25 < 25%	急性血球减少 ^{43,44} 慢性血球减少 ⁴⁵
	长骨	V40 < 64%	骨折 ⁴⁶

继发性恶性肿瘤^f

危及器官	推荐剂量 (1.8-2 Gy/ 次)	继发性恶性肿瘤
胸部	最小剂量 >4 Gy	乳腺癌 (腺癌) ⁵⁰
食道	最小剂量 >30 Gy	食道癌 ⁵¹
胃	最小剂量 >25 Gy	胃癌 ⁵²
胰腺	最小剂量 >5-10 Gy	胰腺癌 ⁵³

^b 放疗剂量限制的一般原则, [见 HODG-D \(5/11\)](#)。^c ALARA- 尽可能低。^e 活跃的骨髓可以采用各种成像方式来描绘, 在骨盆骨、胸腰椎和骶骨中最为丰富。⁴⁷⁻⁴⁹^f 线性无阈值模型支持将敏感器官的辐射剂量限制在合理可达到的低水平。以下基于已发表数据的剂量指南可能会进一步指导治疗决策。

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

参考文献**HODG-D**
4/11



放射治疗原则

淋巴瘤放疗剂量限制指南

放疗剂量限制的一般原则

- 与上皮性或间质性恶性肿瘤患者相比，血液系统恶性肿瘤患者通常接受的剂量要低得多，并且通常具有预后更良好的长期结局。因此，推荐采用更严格的剂量限制，通常从其他恶性肿瘤的可接受阈值按比例降低。有风险器官的剂量应遵循 ALARA 的原则（尽可能低）。在某些情况下，如果危及器官在计划目标体积内，则目标覆盖范围可能要求超出剂量限制。
- 放射治疗的一种相对罕见但严重的并发症是诱发继发性恶性肿瘤。大多数研究表明，在没有安全阈值剂量（线性无阈值模型）的情况下，增加剂量与风险增加相关。⁵⁴ 因此，尽可能限制易感器官的辐射剂量至关重要。与疾病和患者相关因素也是促成因素（例如，年龄、烟草暴露等）。
- 除了继发性恶性肿瘤，放射治疗后的心脏和肺部并发症也是最受关注的问题，将在以下章节中进行进一步讨论。

心脏

- 纵隔放疗可导致多种心脏并发症，包括心包炎、心律失常、冠状动脉疾病 (CAD)、瓣膜疾病和心肌病 / 充血性心力衰竭。^{27,55} 除放疗因素外，心脏事件的风险还受化疗（例如阿霉素）、既往心血管疾病、年龄和其他心脏风险因素（例如糖尿病、高血压、高脂血症）的影响。^{27,56-58} 虽然全球心脏指标（例如平均心脏剂量）最常用于评估风险，但人们越来越认识到必须考虑心脏亚结构的辐射剂量分割。可供放射肿瘤学家辅助勾画心脏亚结构的图集已上市。⁵⁹⁻⁶¹
- 由于数以千计的乳腺癌和霍奇金淋巴瘤 (HL) 患者的长期生存，许多大型队列研究已经能够探讨心脏放疗剂量与心脏毒性和死亡的关系。相对于乳腺癌和其他胸部恶性肿瘤，淋巴瘤的纵隔放疗的特点是辐射暴露于更大体积的心脏和亚结构，但剂量较低 (20-40 Gy)。乳腺放疗和淋巴瘤放疗都很常见，继发性心脏病的潜伏期通常超过 20 年。^{27,62-64}
- 如前所述，大多数研究都将心脏事件与处方纵隔辐射剂量或平均心脏剂量相关联。在乳腺癌和淋巴瘤放疗文献中，平均心脏剂量与心脏事件的风险相关，尽管在这两种疾病中暴露的整个心脏体积各不相同。风险似乎是线性的，没有明确的安全阈值剂量，每给予 1 Gy 心脏辐射剂量，心脏病风险增加 4.1-7.4%。^{27,62-64} 将辐射剂量与成年患者心脏病风险相关的最佳数据集之一是来自荷兰的 HL 病例对照研究。²⁷ 在 1996 年以前，患者主要使用 AP/PA 野进行治疗。Van Nimwegen 等人使用平均心脏剂量作为心脏毒性风险的衡量标准，证明了出每 Gy 平均心脏剂量的额外相对风险为 7.4%。与平均心脏剂量为 0 Gy 相比，平均心脏剂量低至 5-14 Gy (RR 2.31) 的患者患冠心病的风险在统计学上显著增加。平均心脏剂量为 15 Gy 或更高时，这种风险甚至更高 (15-19 Gy 的 RR 为 2.83, 20-24 Gy 为 2.9, 25-34 Gy 为 3.35)。这项研究还探讨了不同的诊断年龄队列，总体上显示出相同的辐射剂量 - 反应关系。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

HODG-D
5/11

放射治疗原则

淋巴瘤放疗剂量限制指南

心脏 (续)

- 评估心脏亚结构特定剂量限制的研究数量相当有限。荷兰研究人员证明了心力衰竭与左心室平均剂量之间的关系。²⁷ 就心力衰竭风险而言，化疗是一个明显的混杂因素。在接受蒽环类药物治疗的患者中，平均 LV 剂量 <15 Gy 的 25 年心力衰竭累积风险为 11.2%，16-20 Gy 为 15.9%，大于或等于 21 Gy 为 32.9%。
- 对于瓣膜疾病，增加纵隔辐射剂量，尤其是超过 30 Gy，与瓣膜功能障碍风险升高有关。^{27,63} Cutter 等人对接受纵隔治疗的荷兰成年患者进行了大型队列研究，发现平均瓣膜剂量 <30、31-35、36-40 和 >40 Gy 时，心脏瓣膜病的 30 年累积风险分别为 3%、6.4%、9.3% 和 12.4%。²⁸ 71% 的患者心脏瓣膜病 (VHD) 与主动脉瓣异常有关。二尖瓣异常，也可能与心肌梗死后乳头肌功能障碍引起的缺血性心脏病有关，发生率为 50% (部分患者有多个功能障碍瓣膜)。三尖瓣疾病并不常见，也未报告肺动脉瓣功能障碍 – 可能是由于右心功能障碍的临床问题较少。在这项研究中，蒽环类化疗对心脏瓣膜病风险没有混杂影响。与这项荷兰研究一致的是，前面提到的德国 - 奥地利儿科队列显示，处方纵隔辐射剂量是 VHD 的唯一独立风险因素。²⁹ 在剂量为 20 Gy 的个体中未观察到 VHD 病例，而在处方剂量为 25 Gy、30 Gy 和 36 Gy 的个体中，25 年累积风险分别为 2%、1% 和 16%。
- 冠状动脉的辐射剂量限制是一项正在进行中的工作。标准 CT 模拟成像，即使有造影剂，也不能很好地识别整个冠状动脉树。存在分辨率问题、采集时间问题和心脏运动问题。冠状动脉解剖结构变化很大，伴随着侧支血流的一些个体差异。近端冠状动脉和左前降支 (LAD) 的中干经常可见，因为后者位于整体心脏结构左前外侧的心外膜脂肪中，显然运动伪影最小。即使有了合并冠状动脉 CT 血管造影的研究技术，^{65,66} 重要的分支血管 (LAD 的对角线；左回旋支 (LCx) 的钝缘、右冠状动脉的后降支 (RCA)) 也没有得到很好的显示。尽管如此，在乳腺和淋巴瘤放射治疗管理方面已有研究，以勾画主要冠状动脉轮廓，并试图将冠状动脉剂量测定与 CAD 风险相关联。Moignier 等人分析了 33 例接受照射的 HL 患者 - 在 CT 血管造影中观察到 21 例无冠状动脉狭窄 (对照组) 和 12 例冠状动脉严重狭窄患者 (病例组)⁶⁶ 采用逻辑回归比较了狭窄冠状动脉节段和正常冠状动脉节段的辐射剂量。通过这种方式，发现狭窄的风险比对照组的中位剂量增加了 4.9%/Gy。该数据集太小，不能作为辐射剂量限制的基础，但确实支持淋巴瘤辐射处方临床范围内量效反应的一般概念。Hahn 等人的另一项研究使用了 125 名接受纵隔放疗的 HL 患者样本，分析了整个心脏和冠状动脉节段的各种剂量学参数，以寻找与心脏事件的关系。⁶⁷ 多变量竞争风险回归模型发现，当结果为任何不良心脏事件时，使用冠状动脉变量的模型并不比使用整个心脏变量的模型表现更好。然而，仅在缺血性心脏事件的亚分析中，使用冠状动脉变量的模型优于整个心脏模型。这项研究的主要发现是，LAD 的 V5 Gy 和 LCx 的 V20 Gy 在观察缺血终点 (例如需要冠状动脉血运重建、心肌梗塞或心源性死亡) 时具有预测价值。建模分析的稳健性不足对特定冠状动脉的剂量限制产生具体指导。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

HODG-D
6/11

**放射治疗原则****淋巴瘤放疗剂量限制指南****心脏 (续)**

- 从 HL 扩大野放疗的历史使用来看，全心脏照射会增加缩窄性心包炎的风险，尤其是剂量 > 15 Gy 时。现代淋巴瘤放疗很少需要全心脏照射。
- 儿童期癌症存活患者代表了一个独特的高危人群。在法国一项针对儿童 HL 幸存者的队列研究中，在 1-5 Gy 的心脏辐射剂量下，40 岁时发生严重心脏病的相对风险为 1.9，而对于儿童癌症幸存者，在剂量 > 15 Gy 时相对风险增加到 19.5–75.2。²⁴ 至少还有另外两个值得注意的儿科生存研究队列，可以深入了解辐射剂量与后续心血管疾病之间的关系。Schellong 等人报告了 1978-1995 年间在德国 - 奥地利儿科合作小组研究接受治疗的 1132 名 HL 幸存者。²⁹ 患者可分为 36 Gy、30 Gy、25 Gy、20 Gy 和 0 Gy 纵隔辐射剂量照射。心脏瓣膜缺损是最常见的晚期心脏病，其次是冠状动脉疾病、心肌病、传导障碍和心包异常。25 年后心脏病的累积发病率与辐射剂量相关，36 Gy 的发病率为 21%，较低剂量组分别下降至 10%、6%、5% 和 3% (P<0.001)。对几个假定风险因素的多变量分析表明，纵隔剂量是预测无心脏病生存期的唯一显著变量 (P=0.0025)。Mulrooney 等人发表了儿童癌症幸存者研究 (CCSS) 对儿童癌症幸存者 (不仅仅是 HL) 心血管疾病风险的分析，并分析了蒽环类药物和纵隔放射处方剂量的混杂和独立效应，显示了化疗和放疗的量效反应。²⁵ 在这项对 14,358 名患者的研究中，15 Gy 和 35 Gy 之间的剂量未得到很好区分，但有建议认为 15 Gy 可能是一个阈值剂量，不仅与未来的心脏瓣膜病有关，而且与充血性心力衰竭和心肌梗塞有关。Bates 等人最近更新了一份关于 24,214 名 5 年幸存者的 2019 年出版物中的 CCSS 经验，提供了关于辐射与长期心脏病风险之间关系的进一步见解。²⁶ 平均心脏剂量 >10 Gy 与心脏病风险增加呈剂量反应关系。接受辐射的心脏体积也与心脏病风险相关。接受心脏 V5 >50% 的儿童患晚期心脏病的风险增加了 1.6 倍。心脏任何部位接受至少 20 Gy 的患者风险也会增加。
- 虽然关于现代淋巴瘤放疗心脏限制的数据不完善，但我们建议将平均心脏剂量保持在尽可能低的水平，理想情况下为 <8 Gy，尽管鉴于淋巴瘤的程度，在某些患者中需要更高的剂量。这也认识到淋巴瘤患者往往也倾向于接受蒽环类化疗，即使现代实践中的累积化疗剂量往往低于历史队列。心脏平均剂量很少超过 15 Gy，除非患者在抢救环境中接受治疗，需要更大的放疗剂量。²⁶ 理想情况下，平均左心室剂量应保持低于 8 Gy，但在某些情况下可能需要高达 15 Gy。主动脉瓣和二尖瓣剂量应保持在 25 Gy 以下，理想情况下甚至更低。三尖瓣和肺动脉瓣可能是不太关键的 OAR，建议将剂量保持在 30 Gy 以下。冠状动脉的限制不是很明确，但在剂量和体积 / 长度方面应尽可能低。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

HODG-D
7/11



放射治疗原则

淋巴瘤放疗剂量限制指南

肺

- 与纵隔放疗相关的主要肺毒性是放射性肺炎。鉴于用于淋巴瘤治疗的较低剂量，很少遇到其他并发症，例如症状性纤维化或支气管胸膜瘘。放射性肺炎是一种临床诊断，包括干咳、呼吸困难和偶尔的低烧。放射性肺炎必须与其他疾病（包括传染性肺炎、急性支气管炎、肺栓塞等）区分开来。肺部并发症（包括肺炎）也可能由全身治疗引起，包括博来霉素和免疫治疗。
- 放射性肺炎最重要的风险因素是肺剂量 - 体积指标，包括平均肺剂量 (MLD)、V20 和 V5。这些指标与上皮⁶⁸和血液系统恶性肿瘤的肺炎风险相关。³²对于上皮恶性肿瘤，例如非小细胞肺癌，指南通常建议 MLD <20 Gy 和 V20 <35%。在大多数情况下，考虑到淋巴瘤治疗中使用的剂量较低，通过仔细规划，通常可以实现低得多的剂量。
- 我们建议限制 MLD <13.5 Gy 和 V20 < 30%，尽管大多数淋巴瘤患者的肺部剂量可以保持在这些阈值以下。与调强放射治疗或体积弧技术更相关，我们建议将 V5 限制为 <55%。

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

**放射治疗原则**
参考文献

- 1 Figura N, Flampouri S, Mendenhall NP et al. Importance of baseline PET/CT imaging on radiation field design and relapse rates in patients with Hodgkin lymphoma. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(2):197-203.
- 2 Filippi AR, Ragona R, Piva C, et al. Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:161-168.
- 3 Fox AM, Dosoretz AP, Mauch PM, et al. Predictive factors for radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):277-283.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(9):2179-2184.
- 8 Hoskin PJ, Díez P, Williams M, et al. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:49-58.
- 9 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.
- 10 Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, et al. Involved node radiotherapy and Modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):199-205.
- 11 Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, et al. Dosimetric benefits of IMRT combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1522-1527.
- 12 Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, Josipovic M, Klausen TL, Andersen FL, Specht L. Prospective phase III trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: Benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncologica* 2015;54:60-66.
- 13 Pinnix CC, Cella L, Andraos TY, et al. Predictors of hypothyroidism in Hodgkin lymphoma survivors after intensity modulated versus 3-dimensional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(3):530-540.
- 14 Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(4):854-862.
- 15 Tseng YD, Cutter DJ, Plastaras JP, et al. Evidence-based review of the use of proton therapy in lymphoma from the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(4):825-842.
- 16 van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235-243.
- 17 Voong KR, McSpadden, Pinnix CC, et al. Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin lymphoma. *Radiat Oncol* 2014;9:94.
- 18 Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, et al. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:660-9.
- 19 Xu YG, Qi SN, Wang SL, et al. Dosimetric and clinical outcomes with intensity modulated radiation therapy after chemotherapy for patients with early-stage diffuse large b-cell lymphoma of waldeyer ring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:379-386.
- 20 Rodrigues NA, Killion L, Hickey G, et al. A prospective study of salivary gland function in lymphoma patients receiving head and neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1079-83.
- 21 Pinnix CC, Cella L, Andraos TY, et al. Predictors of hypothyroidism in Hodgkin lymphoma survivors after intensity modulated versus 3-dimensional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:530-540.
- 22 Wang K, Tobillo R, Mavroidis P, et al. Prospective assessment of patient-reported dry eye syndrome after whole brain radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:765-772.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**放射治疗原则**
参考文献

- 23 Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ, et al. Dosimetric predictors of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:741-9.
- 24 Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: Cohort study. *Circulation* 2016;133:31-38.
- 25 Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
- 26 Bates JE, Howell RM, Liu Q, et al. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: An analysis of the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1090-1101.
- 27 Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34:235-243.
- 28 Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Feb 23;107:djv008.
- 29 Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatric Blood and Cancer* 2010;55:1145-1152.
- 30 Van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: Effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood* 2017;129:2257-2265.
- 31 Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* 1976;37:2813-25.
- 32 Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:175-82.
- 33 Milo MLH, Offersen BV, Bechmann T, et al. Delineation of whole heart and substructures in thoracic radiation therapy: National guidelines and contouring atlas by the Danish Multidisciplinary Cancer Groups. *Radiother Oncol* 2020;150:121-127.
- 34 Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017;122:416-422.
- 35 Kim TH, Kim DY, Park JW, et al. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:225-31.
- 36 Cheng JC, Wu JK, Lee PC, et al. Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1502-9.
- 37 Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S101-7.
- 38 Weil BR, Madenci AL, Liu Q, et al. Late infection-related mortality in asplenic survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:1571-1578.
- 39 Chadha AS, Liu G, Chen HC, et al. Does unintentional splenic radiation predict outcomes after pancreatic cancer radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:323-332.
- 40 van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3257-63.
- 41 May KS, Khushalani NI, Chandrasekhar R, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with change in renal function in patients with gastrointestinal malignancies after chemoradiation to the abdomen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1193-8.
- 42 Inaba K, Okamoto H, Wakita A, et al. Long-term observations of radiation-induced creatinine clearance reduction and renal parenchymal volume atrophy. *Radiother Oncol* 2016;120:145-9.
- 43 Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1356-65.
- 44 Mell LK, Schomas DA, Salama JK, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1431-7.
- 45 McGuire SM, Bhatia SK, Sun W, et al. Using [(18)f]fluorothymidine imaged with positron emission tomography to quantify and reduce hematologic toxicity due to chemoradiation therapy for pelvic cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:228-39.
- 46 Dickie CI, Parent AL, Griffin AM, et al. Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1119-24.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**放射治疗原则**
参考文献

- 47 Hayman JA, Callahan JW, Herschtal A, et al. Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:847-52.
- 48 Liang Y, Bydder M, Yashar CM, et al. Prospective study of functional bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:406-14.
- 49 Basu S, Houseni M, Bural G, et al. Magnetic resonance imaging based bone marrow segmentation for quantitative calculation of pure red marrow metabolism using 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography: A novel application with significant implications for combined structure-function approach. *Molecular Imaging and Biology* 2007;9:361-365.
- 50 Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290:465-75.
- 51 Morton LM, Gilbert ES, Stovall M, et al. Risk of esophageal cancer following radiotherapy for Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2014;99:e193-6.
- 52 Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3369-77.
- 53 Dores GM, Curtis RE, van Leeuwen FE, et al. Pancreatic cancer risk after treatment of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2014;25:2073-2079.
- 54 Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:224-33.
- 55 Wright JL, Yom SS, Awan MJ, et al. Standardizing normal tissue contouring for radiation therapy treatment planning: an Astro consensus paper. *Practical Radiation Oncology* 2019;9:65-72.
- 56 Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiotherapy era. *Pract Radiat Oncol*, 2020;10(3):e147-e154.
- 57 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European society of cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure* 2017;19:9-42.
- 58 Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology* 2019;280:163-175.
- 59 Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2017;122:416-422.
- 60 Milo MLH, Offersen BV, Bechmann T, et al. Delineation of whole heart and substructures in thoracic radiation therapy: National guidelines and contouring atlas by the Danish Multidisciplinary Cancer Groups. *Radiotherapy and Oncology* 2020;150:121-127.
- 61 Kırılı M, Akçay D, Barış MM, et al. A heart atlas for breast radiation therapy and the influence of delineation education on both intra and interobserver variability. *Japanese Journal of Radiology* 2019;37:420-430.
- 62 Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2013;368:987-998.
- 63 Taylor C, Duane FK, Dodwell D, et al. Estimating the Risks of Breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs and Heart and From previous randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:1641-1649.
- 64 Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* 2015;2:e492-502.
- 65 Milgrom SA, Varghese B, Gladish GW, et al. Coronary artery dose-volume parameters predict risk of calcification after radiation therapy. *Journal of Cardiovascular Imaging* 2019;27:268-279.
- 66 Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, et al. Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: A study based on patient specific artery segments dose calculation. *Radiother Oncol* 2015;117:467-72.
- 67 Hahn E, Jiang H, Ng A, et al: Late cardiac toxicity after mediastinal radiation therapy for Hodgkin lymphoma: contributions of coronary artery and whole heart dose-volume variables to risk prediction. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2017;98:1116-1123.
- 68 Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70-6.

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

**老年人（年龄 > 60 岁）经典霍奇金淋巴瘤的处理**

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

推荐治疗方案（按英文字母顺序排列）**I-II 期预后良好病变**

- A(B)VD^a (2 疗程) ± AVD (2 疗程 + ISRT^b (首选)^{7,8,9}
- CHOP (4 疗程) + ISRT^{b,10}

I-II 期不良病变或 III-IV 期病变

- A(B)VD^a (2 疗程) 继以 AVD (4 疗程)，^c (如果 ABVD 2 疗程后 PET 检查结果为阴性)。¹¹
 - ▶ 2 疗程 ABVD 治疗后 PET 阳性患者需要个体化治疗。
- 对于治疗有效的患者 (CR 或 PR)，Brentuximab vedotin 继以 AVD，有条件地继以 brentuximab vedotin¹²
- Brentuximab vedotin + DTIC (达卡巴嗪)^{13,14}
- CHOP (6 周期) ± ISRT^{b,10}

复发或难治性疾病

- 复发或难治性疾病患者的结局普遍较差。¹⁵
- 无法作出统一建议，但可推荐临床试验或可能的单药治疗联合姑息性疗法。
- 有必要进行个体化治疗。姑息性治疗选择包括：
 - ▶ 苯达莫司汀
 - ▶ Brentuximab vedotin
 - ▶ ISRT
 - ▶ 纳武单抗 [请参见检查点抑制剂 \(CPI\) HODG-C \(3/5\)](#)
 - ▶ Pembrolizumab [请参见检查点抑制剂 \(CPI\) HODG-C \(3/5\)](#)
 - ▶ 二线 and 后续治疗方案 (仅适用于 CHL) 如 [复发或难治性疾病的全身治疗原则 HODG-C \(3/5\)](#) 所列

^a 博来霉素应谨慎使用，因为老年人可能对其不耐受，它不应使用超过两个周期。

^b [请参见放疗原则 \(HODG-E\)](#)。

^c 如果 I-II 期预后不良，考虑总计 4 个周期。

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

参考文献



老年人（年龄 > 60 岁）经典霍奇金淋巴瘤的处理
参考文献

- 1 Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens AM. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. *Hematol Oncol* 2013;31 Suppl 1:69-75.
- 2 Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1369-1379.
- 3 Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005;16:124-131.
- 4 Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2010;116:2026-2032.
- 5 Boll B, Gorgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013;31:1522-1529.
- 6 Evens AM, Hong F, Gordon LI, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol* 2013;161:76-86.
- 7 Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652.
- 8 Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol* 2015;170:179-184.
- 9 Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385:1418-1427.
- 10 Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:570-576.
- 11 Johnson P, Federico M, Fossa A, et al. Response-adapted therapy based on interim FDG-PET scans in advanced Hodgkin lymphoma: first analysis of the safety of de-escalation and efficacy of escalation in the international RATHL study (CRUK/07/033) [abstract]. *Hematol Oncol* 2015;33 (Suppl S1):Abstract 008.
- 12 Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3015-3022.
- 13 Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥60 years with HL. *Blood* 2017;130:2829-2837.
- 14 Friedberg JW, Forero-Torres A, Holkova B, et al. Long-term follow-up of brentuximab vedotin ± dacarbazine as first line therapy in elderly patients with Hodgkin lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36 (Suppl 15): Abstract 7542.
- 15 Boll B, Goergen H, Arndt N, et al. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2013;31:4431-4437.

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



霍奇金淋巴瘤分期¹

表 1

霍奇金淋巴瘤分期² 定义

I 期 单个淋巴结区受累 (I) 或单个淋巴外器官 / 部位局部受累 (I_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 / 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):1860-1861.

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.

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



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。

NCCN 优先使用分类	
首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。



讨论

本讨论与霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 相对应。
最近一次更新日期：2021 年 4 月 20 日。

目录

概述	MS-2
文献检索标准和指南更新方法	MS-2
分期与预后	MS-2
PET 影像在患者诊疗中的作用	MS-3
中期 PET 影像	MS-3
放射治疗原则	MS-4
放疗剂量限制原则	MS-4
心脏	MS-5
肺	MS-5
NCCN 对放疗剂量限制的建議	MS-5
治疗指南	MS-6
诊断和检查	MS-6
经典霍奇金淋巴瘤	MS-6
I-II 期	MS-7
NCCN 对 I-II 期预后不良、B 症状、巨块型纵隔病变或 淋巴结肿大 >10 cm 的建議	MS-9
III-IV 期	MS-9
NCCN 对 III-IV 期疾病的建議	MS-10
老年人（60 岁以上）经典霍奇金淋巴瘤的处理	MS-11

NCCN 对老年人（>60 岁）CHL 的处理建議	MS-12
结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	MS-12
治疗结束后随访	MS-14
迟发反应的监测	MS-15
继发性癌症	MS-15
心血管疾病	MS-15
甲状腺功能减退	MS-16
骨髓抑制	MS-16
不育症	MS-16
肺毒性反应	MS-16
难治性或复发性疾病	MS-16
复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	MS-16
NCCN 对难治 CHL 的建議	MS-19
NCCN 对复发性 CHL 的建議	MS-19
NCCN 对老年人（>60 岁）复发性或难治性 CHL 的处理建議	MS-19
复发或难治性结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	MS-20
NCCN 对难治性或疑似复发 NLPHL 的处理建議	MS-20
总结	MS-20
参考文献	MS-21



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。2021 年，美国预计将有 8,830 人确诊患有 HL，并将有 960 人死于该病。¹ WHO 分类将 HL 分为 2 种主要类型：经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL)。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 CHL；淋巴细胞耗竭型 CHL 和富含淋巴细胞型 CHL。CHL 特点为炎性背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，相比之下 NLPHL 缺乏 Reed-Sternberg 细胞，其特点为存在淋巴细胞为主型细胞，有时被称为爆米花样细胞。

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

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

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 NCCN Guidelines®（《NCCN 霍奇金淋巴瘤指南®》）之前，对 PubMed 数据库进行了电子搜索，以获取上版指南更新后的霍奇金淋巴

瘤领域的关键文献，搜索使用下面的术语：霍奇金淋巴瘤、经典霍奇金淋巴瘤、结节性淋巴细胞为主型、早期阶段、晚期阶段、成像、PET、疗效评估、迟发性反应和监测。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是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缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

来自关键 PubMed 文献以及视作与本指南相关并经过专家组讨论的其他来源文献数据，均已纳入本版的“讨论”章节（如印刷前的电子出版、会议摘要）。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。根据 NCCN 对证据和共识的分类，除非另有说明，NCCN Guidelines 中的所有推荐均为 2A 类。

NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情请浏览 www.NCCN.org。

分期与预后

HL 的分期基于安阿伯 (Ann Arbor) 分期系统。^{4,5} 系统将每一分期进一步分为 A 和 B 类，后者表示存在 B 症状。“A”类指未出现全身症状，“B”类指确诊后 6 个月内伴有不明原因发热超过 38°C、夜间盗汗或体重下降超过 10% 的患者。

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；多个受累淋巴结区；B 类症状；结外累及；或红细胞沉降率显著升高 [ESR] ≥ 50）；以及晚期病变（III - IV 期）。

纵隔肿块型病变为早期 HL 患者一项不良预后因素，最常使用纵隔肿块比 (MMR) 测量。⁶ MMR 是指肿物最大宽度与胸腔内直径最大值的比值。任何肿物的 MMR 大于 0.33 时被定为肿块型病变。这是在北美洲以及德国霍奇



金淋巴瘤研究组 (GHSG) 最常用的定义。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, 定义肿块型病变为纵隔胸廓比 (MTR), 此为纵膈肿块最大宽度与前位胸片 T5-T6 间隙中胸腔内部横径的比值。⁷ 这种情况下, 任何肿物的 MTR 大于 0.35 时被定为肿块型病变。这是 EORTC 使用的定义。

EORTC、GHSG 和 National Cancer Institute of Canada (NCIC) 对不良预后组进行了临床试验, 这些早期不良预后因素的确定主要基于来自临床试验中对不良预后组的定义的综合因素。^{8,9} 值得注意的是, GHSG 和 EORTC 定义的淋巴结区与安阿伯站点所定义不同。两个研究小组都将纵膈合并进来, 且都将双侧肺门作为一个单独区域。此外, GHSG 将胸肌下与锁骨上或颈部结合为一个区域, 而 EORTC 将胸肌下与腋窝结合为一个区域。NCCN 和 EORTC 的 I - II 期不良因素包括纵膈肿块型病变 (分别为 MMR > 0.33 和 MTR > 0.35) 或肿块型病变 > 10 cm、B 症状、红细胞沉降率 ≥ 50 以及 > 3 处受累淋巴结区。相反, GHSG 将多于 2 处淋巴结区的患者视为不良病变患者。

一项国际合作项目对超过 5000 名晚期 CHL 患者 (III-IV 期) 进行了评估, 确定了 7 个不良预后因素, 其中每一因素可使生存率降低 7%-8%/年,¹⁰ 包括: 年龄 45 岁及以上; 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 [WBC] 计数 $>15,000/\text{mm}^3$); 以及淋巴细胞减少 (淋巴细胞计数少于白细胞总数的 8%, 和/或淋巴细胞计数少于 $600/\text{mm}^3$)。国际预后评分 (IPS) 是指诊断时伴不良预后因素的数目。^{10,11} IPS 有助于确定对 III - IV 期病变患者的临床治疗方案及预后。^{10,11}

PET 影像在患者诊疗中的作用

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

PET 检查, 包括 PET 和 CT 联合检查 (PET/CT), 已成为 HL 患者初始分期及治疗结束时疗效评估的重要手段。^{12,13} 荟萃分析表明, PET 检查在淋巴瘤患者的分期和再分期中具有很高的敏感性和特异性。¹⁴ 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。¹⁵⁻¹⁷ 在 2009 年出台了 Deauville 标准, 根据对受累部位 ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖 (FDG) 摄取量的肉眼评估, 用于解释治疗中期和治疗末期 PET 检查结果。这些标准用 5 分量表 (5-PS) 来确定受累部位 FDG 摄取量 (相对于纵膈和肝脏)。^{13,18,19} 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。^{18,19} 中期和末期 PET 检查得分为 1、2 或 3 分被视为“阴性”, PET 检查得分为 4-5 分被视为“阳性”。²⁰ 无法明确区分纵膈肿物中的 FDG 摄取量与胸腺摄取量或炎症反应时, 4 分很难评估,^{13,21,22} 在这种病例中, 需要临床判断再做出治疗决定。此外, Deauville 4 可能只代表单一部位持续性病灶, 或任何部位失败。5-PS (Deauville 标准) 已在国际多中心临床试验中得到验证, 以用于 HL 患者的 PET- 引导的中期疗效评估及风险-调适治疗。²³⁻²⁷ NCCN 霍奇金淋巴瘤专家组鼓励在扫描的临床表现和放射学报告之间存在差异且并非由合格个人最初解释时, 和/或当未提供 Deauville 评分时, 对扫描寻求第二意见。

中期 PET 影像

中期 PET 检查具有预后作用, 并且越来越广泛地应用于治疗期间的疗效评估^{28,29}, 因其可反映出治疗适应情况, 包括剂量递增治疗与剂量递减治疗。^{30,31} 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。^{32,33} 中期 PET 检查也可能有助于筛选出可用单纯化疗治疗的早期和晚期病变亚组患者。^{27,34} 本 NCCN Guidelines 强调, 中期 PET 检查在部分临床情况下的价值尚不明确, 所有应对措施都应当在管理决策的背景下加以考虑。必须将 Deauville 评分纳入核医学科 PET 检查报告中, 因为后续治疗



通常取决于该评分。在下方治疗管理部分讨论了采用中期 PET 影像的个人前瞻性试验。

放射治疗原则

放疗 (RT) 可采用光子、电子或质子进行，具体取决于临床状况。³⁵ 尽管先进的 RT 技术着重于严格适形的剂量和正常组织旁的陡峭梯度，在选择最终的放射治疗 (RT) 技术时，必须考虑乳房等正常结构的“小剂量辐照”。因此，靶区确定、勾画及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 (US) 和其他影像学方法的初步诊断性成像有利于靶区确定。单机构研究初步结果显示，通过先进放疗规划和设施技术，如四维 CT (4D-CT) 模拟、调强放疗 (IMRT)/弧形强度调控放射治疗 (VMAT)、图像引导放疗 (IGRT)、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。^{36,37} 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。^{35,38-44} 对于最佳纵膈治疗计划，器官/组织轮廓勾画应该包括肺部、心脏、冠状动脉 (包括左冠状动脉主干、回旋支、左前降支和右冠状动脉，优先考虑保留动脉的近端部分而不是远端部分) 和左心室。

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。

受累部位放疗 (ISRT) 和受累淋巴结放疗 (INRT) 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。⁴⁵⁻⁴⁷ ISRT 以最初受累淋

巴结和可能受累的结外扩展部位为目标，其通常可确定比经典 IFRT 更小的照射野。⁴⁸

ISRT 的目标是治疗前评估 (体检、CT 和 PET 成像) 确定的最初受累淋巴结和节外部位。然而，其目的是在化疗后淋巴结肿大消退时使附近未受累器官 (如肺、骨、肌肉或肾脏) 免受辐射。制定 ISRT 治疗计划需要使用基于 CT 的模拟。结合其他成像技术如 PET 和 MRI，常可促进治疗计划的制定。ISRT 优化治疗计划的设计需使用传统 3-D 适形 RT、质子治疗³⁵ 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。⁴⁹ 应单独确定每一病变部位的 PTV 边界。

在综合治疗情况下，专家组建议大多数患者在联合 ABVD (多柔比星、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪) 时的放疗剂量为 30 至 36 Gy。⁵⁰ 对于 I-II 期非巨块型疾病患者，ABVD 后推荐的放疗剂量为 20 至 30 Gy。^{51,52} 对于单纯采用放疗治疗的患者 (除 NLPHL 外不常见)，推荐剂量为受累区域 30 - 36 Gy，非受累区域 25 - 30 Gy。专家组建议，所有病人的颈部以上区域以及女性腋窝部位如果没有受累，放疗野应始终避开这些区域。

放疗剂量限制原则

与上皮性或间质性恶性肿瘤患者相比，血液系统恶性肿瘤患者通常接受的放疗剂量要低得多，并且通常具有预后更良好的长期结局。推荐采用更严格的剂量限制，通常从其他恶性肿瘤的可接受阈值按比例降低。危及器官的剂量应遵循 ALARA 的原则 [尽可能低]。在某些情况下，如果 OAR 在 PTV 内，则目标覆盖范围可能要求超出剂量限制。



放疗的一个晚期副作用是放射诱导的继发恶性肿瘤的发展。研究报告称，在没有安全阈值剂量（线性无阈值模型）的情况下，辐射暴露与继发癌症风险增加有关，尽管与低剂量暴露后的风险模式相比，人们对其风险模式的了解较少。⁵³ 其他影响因素包括年龄、环境暴露、遗传风险因素和辐射技术等。⁵⁴

心脏

纵隔放疗可导致多种心脏并发症，包括心包炎、心律失常、冠状动脉疾病 (CAD)、瓣膜疾病和心肌病/充血性心力衰竭。^{55,56} 除了辐射因素外，心脏事件的风险还受化疗给药（例如阿霉素）、先前存在的心血管疾病、年龄和其他心脏危险因素（例如，糖尿病、高血压、高脂血症）的影响。^{55,57-59} 虽然诸如平均心脏剂量 (MHD) 之类的全球心脏指标最常用于评估风险，但人们越来越认识到，必须考虑心脏亚结构的辐射剂量分割。

相对于乳腺癌和其他胸部恶性肿瘤，淋巴瘤的纵隔放疗特点是辐射暴露于较大体积的心脏和亚结构，尽管剂量较低 (20 - 40 Gy)。在一项主要接受 AP/PA 野治疗的 HL 幸存者的病例对照研究中，使用 MHD 作为心脏毒性风险的衡量标准，van Nimwegen 等人证明了每 Gy MHD 的额外相对风险 (RR) 为 7.4%。⁶⁰ 据报告，与平均心脏剂量 0 Gy 相比，接受低至 5-14 Gy (RR, 2.31) 的 MHD 患者患冠心病的风险显著增加。⁶⁰ MHD 为 15 Gy 或更高时，这种风险会增加 (RR, 15-19 Gy 为 2.83, 20-24 Gy 为 2.9, 25-34 Gy 为 3.35)。⁶⁰

尽管评估心脏亚结构特定剂量限制的研究数量相当有限，但 van Nimwegen 等人证明了心力衰竭与左心室平均剂量之间存在关系。⁵⁵ 就心力衰竭的风险而言，化疗是一个明显的混杂因素。在接受蒽环类药物治疗的患者中，平均 LV 剂量小于 15 Gy 的 25 年心力衰竭累积风险为 11.2%，16-20 Gy 为 15.9%，大于或等于 21 Gy 为 32.9%。

肺

纵隔放疗相关的肺毒性主要是放射性肺炎，尽管很少遇到包括症状性纤维化或支气管胸膜瘘在内的并发症。放射性肺炎是一种临床诊断，包括干咳、呼吸困难，偶有低热，必须与其他感染性肺炎、急性支气管炎和肺栓塞等疾病相区别。肺部并发症，包括肺炎，可以由全身性疾病引起，例如如博莱霉素和免疫疗法。

放射性肺炎最重要的风险因素是肺剂量-体积指标，包括平均肺剂量 (MLD)、V20 和 V5。这些指标与上皮性⁶¹ 和血液系统恶性肿瘤的肺炎风险相关。⁶² 对于非小细胞肺癌等上皮性恶性肿瘤，一般建议 MLD 小于 20 Gy，V20 小于 35%。在大多数情况下，考虑到淋巴瘤治疗中使用的剂量较低，通过仔细规划，通常可以实现低得多的剂量。

NCCN 对放疗剂量限制的建议

虽然关于现代淋巴瘤放疗心脏限制的数据不完善，但专家组建议 MHD 保持尽可能低，理想情况下小于 8 Gy，尽管鉴于淋巴瘤的程度，某些患者需要更高的剂量。专家组也认识到淋巴瘤患者也倾向于接受蒽环类化疗，尽管现代实践中的累积化疗剂量往往低于历史队列。全心脏照射会增加缩窄性心包炎的风险，尤其是全心脏剂量大于 15 Gy 时；⁶³ 因此，建议 MHD 很少超过 15 Gy。如果患者在抢救环境中接受治疗，需要更大的放疗剂量，则可能需要重新考虑。平均左心室剂量不应超过 8 Gy，但在某些情况下可能需要高达 15 Gy。主动脉瓣和二尖瓣剂量应小于 25 Gy，但较低的剂量最佳。鉴于三尖瓣和肺动脉瓣对 OAR 的影响可能较小，建议给药剂量小于 30 Gy。冠状动脉的限制不是很明确，⁶⁴ 但在剂量和体积以及长度方面应尽可能低。

专家组建议限制 MLD 小于 13.5 Gy 和 V20 小于 30%，尽管大多数淋巴瘤患者的肺部放疗可以维持在这些阈值以下。在适合 IMRT 或体积弧技术的情况下，建议将 V5 限制在 55% 以下。



治疗指南

诊断和检查

对于 HL 的评估和初始检查，专家组通常建议进行切除淋巴结活检，尽管采用空芯针活检可能已足够诊断。仅基于细针抽吸活检 (FNA) 活检的诊断评估通常不充分，除非在特殊情况下，与免疫组化 (IHC) 相结合时，专业的血液病理科医生或细胞病理科医生确诊为 HL。建议对 CHL 患者行 CD3、CD15、CD20、CD30、CD45、CD79a、PAX5 和 EBER 的免疫染色检测。所有 CHL 病例其 Reed-Sternberg 细胞表达 CD30，多数病例表达为 CD15，而 CD3 和 CD45 常为阴性。可检出 CD20 的患者少于 40%。可能需要一组扩展的标记物（例如 MUM-1、BOB-1、OCT-2）进行检测，对诊断不明的病例尤其是如此。对于 NLPHL，免疫结构模式应指定为典型（亚型 A 或 B）或变异（亚型 C、D、E 或 F）。

检查应当包括全面的病史及体检，包括是否存在 B 症状（是否伴有不明原因发热超过 38℃、夜间盗汗或确诊后 6 个月内原因不明的体重下降超过 10%，其他相关症状为酒精不耐受、瘙痒、疲劳以及体能状态差）。体检应包括各淋巴区、脾脏和肝脏的检查；标准实验室检查（全血细胞计数 [CBC]、分类计数、血小板计数、ESR、血清乳酸脱氢酶水平 [LDH]、白蛋白及肝肾功能检查）；PET/CT 检查（颅底至大腿中段或特定病例颅顶至足）。

专家组建议根据美国放射学会 (ACR) 实践指南进行成像。在特定病例（颈部、胸部、腹部和骨盆）中，经口腔和/或静脉造影增强的诊断性 CT 可能有用。诊断性 CT 扫描至少应包括 PET 检查确定为异常的受累区域。对于经筛选的大纵膈肿块的患者，鼓励行后前位和侧位胸部 X 线检查。

NCCN PET 专责小组和本 NCCN Guidelines 认为 PET 检查用于初始分期和治疗末对残留肿物的评估是必不可少的。⁶⁵ 建议行联合 PET 检查加诊断性 CT 检查进行初期分期，且应在开始治疗前不超过一个月进行。当诊断性 CT 检查属于联合 PET 检查的一部分时，并不需要单独的诊断性 CT 检查。

专家组支持 ACR⁶⁶ 和美国核医学与分子影像学会 (SNMMI)⁶⁷ 对 PET/CT 解释的建议（请参见算法中的 *FDG-PET/CT 原则*）。⁶⁸⁻⁷¹ 然而，应当指出的是，感染或炎症区 PET 扫描可能表现为阳性，甚至无 HL 时亦可如此。对于在已确定病灶之外发现 PET 阳性部位，或者如果 PET 阳性病灶部位与 HL 常见临床表现不一致的患者，建议再追加临床或病理评估。对于在正接受治疗前 PET/CT 分期的新诊断 HL 患者，如果 PET 检查呈阴性或显示出骨髓摄取的均匀分布，则不需要常规骨髓活检，可能是继发性细胞因子释放。^{72,73} 如果 PET 检查显示多灶性（三个或以上）骨骼病变，则可认定骨髓受累。^{72,74} 然而，如果 PET 扫描呈阴性，但存在除贫血以外无法解释的血细胞减少（例如，血小板减少、中性粒细胞减少），则可以进行骨髓活检。特定情况下，可以考虑对特定部位进行有造影 MRI，除非有禁忌症。还可考虑使用无造影 PET/MRI（颅底至大腿中段）进行解剖成像。

如果需要蒽环类药物治疗，进行射血分数评估有患艾滋病危险因素或伴不寻常疾病表现的患者应鼓励行 HIV 和乙肝或丙肝检查。建议对基于博来霉素化疗的患者行肺功能检查，包括肺一氧化碳弥散量 (DLCO)。通常情况下，DLCO 阈值 ≥60% 时可使用博来霉素。^{75,76} 建议注射疫苗。如考虑行脾脏放疗，建议注射肺炎球菌疫苗、H 流感疫苗及脑膜炎球菌疫苗。

育龄女性治疗前应行妊娠试验。烷化剂化疗比非烷化剂化疗发生卵巢功能早衰的风险更高。⁷⁷ 在经选择的病例，且如果患者感兴趣，指南建议考虑在烷化剂化疗或盆腔放疗之前实行生育保护措施（即，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）。^{78,79}

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：

- I-IIA 期（预后良好，无肿块型病变）
- I-IIA 期（预后不良，有巨块型纵隔病变或肿大淋巴结 > 10 cm）
- I-IIB 期（预后不良病变）

几十年来单纯放疗是早期 HL 患者的一项标准治疗选择。⁸⁰ 然而，大剂量、大放野放疗存在潜在长期毒性，使患心脏疾病、肺功能障碍及继发性癌症的风险增加。⁸¹ 随着晚期病变常规使用的化疗方案（ABVD 是基于疗效和毒性平衡，最常用的全身治疗）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。Bonadonna 及其同事初步证实了伴早期病变患者采用 ABVD（4 周期）继以 36 Gy IFRT 作为标准治疗的安全性和有效性。⁵⁰ NCIRC HD.6 试验将 ABVD 单独确定为 I-II 期疾病患者的潜在治疗方法。⁸² 选择综合治疗或单独化疗应基于患者年龄、性别、癌症或心脏病家族史、合并症和受累部位。一般来说，综合治疗提供更好的无进展生存期（PFS）/无进展期（FFP）；然而，它在总生存期（OS）上没有差异。多数患者在确定最终方案前，将从多学科意见汇编中获益。

I-II 期

GHSG 的 HD10 试验研究如何减少无危险因素 I-II 期病变患者 ABVD 化疗周期数和如何降低 IFRT 剂量。⁵² 良性病变的定义意味着不存在算法中预后不良风险因素原则中所列的预后不良风险因素。值得注意的是，出于分层目的，GHSG 和 EORTC 未严格按照安阿伯标准确定淋巴结区域。在此试验中，若患者存在三处及以上受累淋巴结区、任何 E 病变、大型纵隔淋巴结肿大、ESR 大于 50、或伴 B 症状时 ESR 大于 30，则不能参与该试验。该试验将 1370 名患者随机归入以下四个治疗组：4 周期 ABVD 后继以 30 Gy 或 20 Gy 的 IFRT，或者 2 周期 ABVD 后继以 30 Gy 或 20 Gy 的 IFRT。⁵² 试验最终分析显示（中位随访 79-91 个月），4 周期与 2 周期

ABVD 方案的 5 年总生存率（OS）（97.1% 对 96.6%）、治疗无失败率（FFTF）（93.0% 对 91.1%）和无进展生存率（PFS）（93.5% 对 91.2%）并无显著差异。关于 IFRT 剂量，采用 30 Gy 与 20 Gy 的 IFRT 时两者 OS（97.7% 对 97.5%）、FFTF（93.4% 对 92.9%）和 PFS（93.7% 对 93.2%）亦无显著差异。⁵² 更重要的是，四个治疗组的 OS、PFS 及 FFTF 之间亦无显著差异。HD10 研究结果表明，对于不伴危险因素早期良性病变患者，2 周期 ABVD 化疗加 20 Gy 的 IFRT 方案是一项有效的主要治疗方法，并能最大限度减少迟发性反应风险。

后续研究已评估中期 PET 检查对确定伴 I-II 期病变患者是否需行 RT 的价值。UK RAPID 试验表明，3 疗程 ABVD 化疗后 PET 检查呈阴性的伴 IA-IIA 期病变患者，无论是否进行 IFRT，结局都非常好。²⁷ 在该研究中（n = 602；426 名患者在 3 周期 ABVD 化疗后 PET 检查呈阴性），伴 IA-IIA 期良性病变（无 B 症状或纵隔肿块型病变）且 3 周期 ABVD 化疗后中期 PET 检查 Deauville 评分为 1 到 2 分的患者被随机归入 IFRT 组（n = 209）或观察组（n = 211）。中位随访 60 个月后，意向性治疗分析表明，接受 IFRT 治疗者的估算 3 年 PFS 率为 94.6%，未接受进一步治疗者为 90.8%。相应的 3 年预期 OS 率分别为 97.1% 和 99.0%。²⁷ 在“共识方案”（作为治疗）分析中，3 年 PFS 率分别为 97.1% 和 90.8%，支持采用联合治疗方案。

EORTC H10 试验含良好组（H10F）中的 754 例患者，ABVD 2 疗程后的 PET 反应有利于早期治疗适应。³⁰ 在此研究中，纵隔血池活性被用作针对残留肿物最大横径（无论位置）≥ 2 cm 的 PE 阳性患者的参考背景活性。如果较小的残留肿物或正常大小的淋巴结活性高于周围背景，则视为阳性。PET 阴性患者在接受 2 个疗程的 ABVD 之后，标准组患者接受了一个附加疗程的 ABVD（共 3 疗程）继以 INRT，实验组患者接受了两个附加疗程的 ABVD（共 4 疗程）。³⁰ 中位随访 5 年后，ABVD + RT 组和仅 ABVD 组的意向性治疗 PFS 率分别为 99.0% 和 87.1%。³⁰ 如果中期 PET 为阳性，



H10F 和 H10U（不良组）的患者继续行 ABVD，标准组共 4 个疗程，实验组的治疗加强至 2 个疗程的递增剂量 BEACOPP + INRT。³⁰

在 H10U 组 (n = 1196)，患者被随机分为两个治疗组。³⁰在标准组中，患者接受了 2 个疗程的 ABVD 化疗，进行中期 PET，并施以了 2 个附加疗程的 ABVD + INRT (30-36 Gy)。在实验组中，患者接受了 2 个周期的 ABVD 化疗，进行中期 PET 检查，若结果为 PET 阴性，则施以 4 个周期的 ABVD 化疗。对于中期 PET 阴性患者，接受 4 个疗程的 ABVD + INRT 后，5 年 PFS 率为 92.1%，而接受 6 个疗程的 ABVD 后，PFS 率为 89.6%。³⁰若患者在初始 2 个疗程的 ABVD 后结果为 PET 阳性，则和 H10F 组一样，施以强化化疗加 2 个疗程递增剂量 BEACOPP + INRT (30-36 Gy)。本次试验的最终结果显示，伴 I-II 期良性和不良病变患者，ABVD 2 疗程后 PET 呈阳性有利于递增剂量 BEACOPP + INRT 2 疗程早期治疗适应，与 ABVD + INRT 2 个附加疗程相比，递增剂量 BEACOPP + INRT 能够改善 5 年 PFS（分别为 90.6% 与 77.4%）。³⁰

根据 GHSG 标准，GHSG HD16 试验 (n = 1150) 包含伴 I-II 期预后良好病变的患者。⁸³被随机分至标准组的患者接受 2 个疗程的 ABVD，继以中期 PET 和 IFRT (20 Gy)，无论 PET 结果如何。实验组进行 2 个疗程的 ABVD 之后，PET 阴性 (Deauville 评分 <3) 患者不再接受进一步的治疗，与此同时 PET 阳性患者接受 IFRT (20 Gy)。在联合组的 628 名患者中，中期 PET 呈阴性的患者在接受联合治疗后，5 年 PFS 为 93.4%，而单纯接受 ABVD 的患者 5 年 PFS 为 86.1% (P = 0.04)。⁸³

CALGB 50604 试验研究了中期 PET 检查的应用，用以指导 I-II 期 HL 患者（仅排除肿块型病变患者）的治疗。⁸⁴患者接受了 2 周期 ABVD 化疗继以使用 PET。PET 检查呈阴性患者 (Deauville 评分为 1-3 分，与采用 1-2 分的 H10 和 RAPID 试验不同) 施以 2 个附加疗程的 ABVD，PET 检查呈阳性患者，施以递增剂量 BEACOPP + IFRT。⁸⁴在中位随访 3.8 年后，PET 阴性

和 PET 阳性小组的预期 3 年 PFS 率分别为 91% 和 66%。⁸⁴中期 PET Deauville 评分为 1-2 的患者，其 3 年 PFS 为 94%，相比之下，Deauville 评分为 3 的患者仅为 77%。

GHSG 的 HD14 试验对伴 I-II 期不良病变患者进行评估。⁸⁵试验中，1528 名患者随机接受 4 周期 ABVD (n = 765) 或 2 周期递增剂量 BEACOPP 加 2 周期 ABVD (n = 763)。两组在化疗后均给予 30 Gy 的 IFRT。中位随访 43 个月，联合治疗组 5 年 FTF 率为 94.8%，而 ABVD 组为 87.7% (P < 0.001)。5 年 PFS 率分别为 95.4% 和 89.1% (P < .001)。⁸⁵两组间 5 年 OS 率并无显著差异 (分别为 97.2% 和 96.8%；P = 0.731)。BEACOPP 继以 ABVD 组的疾病进展率和复发率同样较低 (2.5% 对 8.4%；P < 0.001)。然而，相较于 ABVD 组，BEACOPP/ABVD 组的急性毒性更大。⁸⁵WHO 3-4 级事件的风险分别为 87.1% 和 50.7%。分别有 56.6% 和 5.9% 的患者报告为 4 级毒性。

晚期霍奇金淋巴瘤反应适应治疗 (RATHL) 试验研究了中期 PET 检查的应用，用以指导晚期病变患者的治疗，其中包括 500 名 (41.6%) 伴各种危险因素 (B 症状、肿块型病变或至少 3 个受累部位) 的 II 期病变患者。^{23,31}在该项随机试验中，1119 名伴 II-IV 期病变患者接受了 2 个周期的 ABVD，并施以中期 PET 检查。Deauville 评分为 1 到 3 分的患者，按照 1:1 比率分组以继续进行 4 个周期的 ABVD 或 AVD。中位随访 41 个月，ABVD 和 AVD 组之间的 3 年 PFS 和 OS 率并无显著差异 (分别为 85.7% 对 84.4% 和 97.2% 对 97.6%)。然而，检测出 PET 阴性结果后 (如 Deauville 评分为 1-3 分)，与持续进行 ABVD 相比，ABVD 方案中不使用博来霉素降低了肺毒性作用的发生率。³¹本试验中未测试新增 RT 的潜在价值。

NCCN 对 I-II 期良性无肿块型病变的处理建议

对于 I-IIA 期预后良好的非巨块型疾病，推荐的主要治疗是 2 个疗程的 ABVD (1 类)，然后根据 PET/CT 再分期。如果倾向于对患者采用综合治



疗，对于 Deauville 评分为 1 至 3 分患者，如果 ESR 小于 50、无病变存在且小于 3 个淋巴结部位，则可选择 ISRT (20 Gy)^{52,83} 或 1 个疗程 ABVD 加 ISRT (30 Gy)。^{27,30}

如果倾向于采用单独化疗，根据 RAPID 或 H10F 试验，建议 Deauville 评分为 1 至 2 分的患者接受 1^{30,84} 或 2²⁷ 个疗程的 ABVD 治疗。根据 RATHL 试验，Deauville 评分为 3 分应接受 4 个疗程的 AVD。

对于 Deauville 评分为 4 分的患者，如果只是局灶性阳性，患者可以在重复扫描前继续进行 2 个额外的 ABVD 疗程。重新分期后，建议所有评分为 Deauville 4 至 5 的患者进行活检。专家组建议对整个初始疾病部位的扫描结果仍为阳性的患者进行剂量递增治疗。对于 Deauville 评分为 1 至 3 或 4 至 5 且活检呈阴性的患者，建议进行 ISRT (30 Gy)。^{27,30} 中期再分期后 Deauville 评分为 5 分，应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。建议所有 Deauville 5 分的患者进行活检。若活检呈阴性，则患者可按照针对 Deauville 评分为 4 分患者所述方法进行治疗。若活检呈阳性，则应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。

NCCN 对 I-IIB 期预后不良、B 症状、巨块型纵隔病变或淋巴结肿大 >10 cm 的建议

对于 I-IIB 期预后不良 CHL 伴 B 症状、巨块型纵隔病变或淋巴结肿大 >10 cm 的患者，首选 ABVD 方案，最初给药 2 个疗程，然后根据 PET 重新分期。如果患者倾向于综合治疗，Deauville 评分为 1 至 3 分的患者可以接受 2 个额外疗程的 ABVD（共 4 个疗程）和 ISRT (30 Gy) 治疗。³⁰ 如果倾向于单独化疗，建议 Deauville 评分为 1 至 3 分的患者接受 4 个疗程的 AVD。³¹

Deauville 评分为 4 至 5 分的患者接受 2 个疗程的剂量递增 BEACOPP 治疗，然后进行中期 PET 再分期。Deauville 评分为 5 分应提示重新活检以获知后续治疗。如果不进行活检，则应递增剂量治疗。Deauville 评分为 1 至

3 分且倾向于综合治疗的患者随后接受 ISRT (30 Gy)。^{30,85,86} 对于倾向于单独化疗的患者，建议采用两个疗程的剂量递增 BEACOPP。建议对再分期后 Deauville 评分为 4 或 5 分的患者进行活检。若活检呈阴性，则患者可按照针对 Deauville 评分为 1 到 3 分患者所述方法进行治疗。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。

III-IV 期

尽管化疗方案始终为晚期病变患者所用，但在某些情况下，综合治疗是一种管理方法，特别是对于巨块型疾病患者，并且可用于其他治疗方案中化疗缓解不佳者。^{87,88}

数次随机临床试验未显示出更大强度方案的生存获益，据此，ABVD 继续作为 III-IV 期病变患者的标准化疗方案。⁸⁸⁻⁹¹ RT 在 III - IV 期病变中的潜在作用尚未在目前随机临床试验中得到证实；然而，可能在特定临床情况下有用，例如下方 HD15 试验中所述。

正如之前在 RATHL 试验中指出，检测出中期 PET 阴性结果后（即 Deauville 评分为 1-3 分），与持续进行 ABVD 相比，ABVD 方案中不使用博来霉素降低了肺毒性作用的发生率，而未降低疗效（3 年 PFS 81.6% 和 OS 97%）。³¹ 本试验中，中期 PET (Deauville 4 - 5) 阳性的患者治疗加强至递增剂量 BEACOPP。中位随访 5 年，3 年 PFS 和 OS 率分别为 71% 和 85%。已在美国组间 S0186 试验^{92,93} 和意大利 GITIL/FIL HD 0607 试验中对类似的 PET 适应阶梯进行评估。⁹⁴ 对于美国组间试验，中期 PET 阳性患者的 5 年 PFS 和 OS 分别为 65% 和 97%。^{92,93} 针对中期 PET 阳性患者的 0607 试验中也出现类似的结果，3 年 PFS 和 OS 分别为 60% 和 89%。⁹⁴

递增剂量 BEACOPP 的效力已由 GHSG 在数次后续研究中得以证实。^{95,96} HD15 试验含 III - IV 和 IIB 期患者，其患有大型纵隔淋巴结肿大或结外病变，



经过对此试验的最终分析，确定了 6 个疗程的递增剂量 BEACOPP 继以 PET 引导 RT（针对 PET 阳性 >2.5 cm 的部位）作为 GHSG 标准治疗。5 年 FFTF 和 OS 率分别为 89.3% 和 95.3%。⁴⁴191 名患者 PET 呈阳性，接受了巩固性放射治疗，4 年 PFS 达到 86.2%，疗效与达到 CR 的患者相似。⁹⁷

后续 HD18 试验对中期 PET 适应设计进行了调查。⁹⁸ 2 个疗程递增剂量 BEACOPP 后，PET 阴性 (Deauville 1-2) 患者随机接受 2 或 6 个附加疗程递增剂量 BEACOPP，PET 阳性患者随机接受单纯 6 个附加疗程递增剂量 BEACOPP 或结合利妥昔单抗。最终结果显示 4 个疗程的递增剂量 BEACOPP (n = 501) 相较于 6 或 8 个疗程的非劣效性，二者的 5 年 PFS 分别为 92.2% 与 90.8%。⁹⁸ 这些结果表明，4 个疗程递增剂量 BEACOPP 可以充分治疗中期 PET 阴性患者。

AHL2011 试验研究了新诊断晚期 HL（IIB 期伴大型纵隔肿物或 III-IV 期）的早期缓解者中，治疗期间的 PET 监控是否允许通过将方案从递增剂量 BEACOPP 改用 ABVD 而产生剂量降级。⁹⁹ 在此研究中，所有患者 (n = 823) 随机接受标准治疗（6 个疗程的递增剂量 BEACOPP；n = 413）或 PET 适应治疗 (n = 410)。在 PET 适应组中，2 个疗程的递增剂量 BEACOPP 之后，PET2 检查呈阳性（Deauville 评分 4 或 5）的患者接受了 2 附加个疗程的递增剂量 BEACOPP，而 PET2 检查呈阴性（Deauville 评分 1-3）的患者改为接受 2 个疗程的 ABVD，以便之后的诱导治疗。⁹⁹ 中位随访 50.4 个月的时候（四分位距 [IQR]，42.9-59.3），标准治疗组和 PET 适应治疗组意向性治疗的 5 年 PFS 分别为 86.2% 和 85.7% (P = .65)。⁹⁹ PET 适应治疗组还与明显降低的治疗相关毒性有关。⁹⁹

对比递增剂量 BEACOPP 与标准剂量 BEACOPP 或 ABVD 的研究结果未能显示递增剂量 BEACOPP 在 OS 率方面的优势，尽管在某些研究中其产生了更好的肿瘤控制效果。^{91,100-102} 然而，由于患者数目较少，一些研究还不

足以证明在 OS 方面的差异。EORTC 20012 试验对伴 III¹⁰⁰ IV 期病变且 IPS 大于或等于 3（在 BEACOPP 组中有 274 名患者，在 ABVD 组中有 275 名患者）的高危患者进行了 BEACOPP（4 周期递增剂量和 4 周期标准剂量）和 ABVD（8 周期）评估。结果表明，BEACOPP 在 OS 率（4 年时分别为 86.7% 和 90.3%，P = 0.208）或无事件生存率 (EFS)（4 年时分别为 63.7% 和 69.3%，P = 0.312）方面并无改善，尽管 BEACOPP 的 PFS 率（83.4% 对 ABVD 的 72.8%；P = 0.005）显著优于 ABVD 方案。采用 BEACOPP 时，早期停药现象也更为常见。中位随访时间为 3.6 年。¹⁰⁰ 有趣的是，HD2000 试验的长期随访分析未表明递增剂量 BEACOPP 相对于 ABVD 的 PFS 优势，很大程度上是因为采用递增剂量 BEACOPP 10 年时出现继发性恶性肿瘤的风险显著高于采用 ABVD（6.6 对 0.9；P = 0.027）。⁹⁰

ECHELON-1 试验对比了 ABVD (n = 670) 与 brentuximab vedotin + AVD (n = 664) 在先前未治疗过的 III 或 IV 期 CHL 的疗效。¹⁰³ 患者接受了 6 个疗程的化疗，没有根据中期影像进行治疗适应。brentuximab vedotin + AVD 组由于消除了博莱霉素，肺毒性发生率较低，但周围神经病变和血液毒性较多。在中位随访 37 个月时，brentuximab vedotin + AVD 组和 ABVD 组的 3 年 PFS 率分别为 83.1% 和 76% (P = 0.005)。(P = .005)¹⁰³ 持续随访后，A+AVD 组 78% 的周围神经病变患者完全消退或改善，而 ABVD 组为 83%。¹⁰³

NCCN 对 III - IV 期疾病的建议

在接受 2 疗程 ABVD（首选方案）初始治疗后使用 PET 进行再分期。Deauville 评分为 1 到 3 分的患者可根据 RATHL 试验结果施以 4 周期 AVD。³¹ 在 4 个 AVD 疗程后，应按照所述跟踪和监测患者的晚期效应。

对于 Deauville 评分为 4 至 5 分的患者，推荐的治疗是根据 RATHL 试验结果进行 3 个疗程的剂量递增 BEACOPP，³¹ 随后根据 PET 重新评估缓解。对于 Deauville 评分为 1 至 3 分的患者，推荐方案是继续进行 1 个额外疗程



的单独剂量递增 BEACOPP，或联合 ISRT 治疗最初的巨块型或选定的 PET 阳性部位。建议 Deauville 评分为 4 或 5 分的患者进行活检。若活检呈阴性，则患者可按照针对 Deauville 评分为 1 到 3 分患者所述方法进行治疗。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。

IPS 大于或等于 4、年龄小于 60 岁的特定患者，在接受 2 个疗程递增剂量 BEACOPP 初始治疗后根据 PET 进行再分期。Deauville 评分为 1-3 分的患者，治疗方案包括采用 2 个附加疗程的递增剂量 BEACOPP（共 4 疗程）或 4 个疗程 ABVD。如果希望限制患者博来霉素暴露，专家组建议按照 RATHL 试验，ABVD 方案中不使用博来霉素。³¹在 PET 末期之后，应考虑对初始肿块部位或 PET 阳性部位行 ISRT。对于 Deauville 评分为 4 至 5 分的患者，建议进行活检。活检阳性的患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗。对于活检阴性患者，推荐使用两个疗程的剂量递增 BEACOPP（共 4 个疗程）⁹⁹，然后根据 PET 重新分期。对于 Deauville 评分为 4 至 5 分的患者，建议进行额外活检。如果 Deauville 评分为 1 到 3 分，或 4 到 5 分且活检呈阴性，建议施以 2 个附加疗程递增剂量 BEACOPP（总计 6 个疗程）。Deauville 评分为 4 到 5 分、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。

Brentuximab vedotin + AVD 属于 2B 类推荐方案，但对于伴无已知神经病变，如果 IPS 大于或等于 4 或博来霉素禁忌的特定患者，则属于 2A 类。基于 ECHELON-1 试验结果，III 或 IV 期病变患者应接受 6 个疗程¹⁰⁴ brentuximab vedotin + AVD 初始用药之后，再采用 PET 再分期。如果在完成 6 个疗程前进行 PET/CT，建议对 Deauville 评分为 5 的患者进行活检。如果活检阳性，应重新评估治疗。Deauville 评分为 1 至 3 分的患者，应按照所述进行随访管理，并监测晚期效应。对于 Deauville 评分为 4 至 5 分的患者，考虑对最初的巨块型或 PET 阳性部位进行 ISRT。应考虑对这些患者进行活检，如果呈阳性，应考虑针对难治性疾病进行替代疗法。

老年人（60 岁以上）经典霍奇金淋巴瘤的处理

老年患者（60 岁以上）中的 CHL 伴有较差的疾病结局。¹⁰⁵ B 症状、体能状态差、混合细胞型、组织学亚型、EB 病毒 (EBV+) 阳性病变和医疗合并症在这个人群中更常见。¹⁰⁶ 标准化疗方案在老年患者中伴有剂量减量、治疗药物毒性反应和移植相关死亡率 (TRM)。¹⁰⁷⁻¹¹⁰ 然而，只有有限的前瞻性数据对老年患者标准治疗的替代方案进行过评估。选择标准还是替代一线治疗方案应基于临床判断和患者的体能状态，以取得最高疗效的同时尽量降低毒性为目标。

由 GHSG 带头实施的 HD10 和 HD13 试验，评估了 ABVD 方案中博来霉素对 I-II 期良性 HL 老年患者（60 岁及以上）的治疗效果。将 287 名患者随机分组后接受：2 周期的 ABVD 或 2 周期的 AVD 继以 20 或 30 Gy 的 IFRT（HD13 研究）和 2 周期的 ABVD 或 4 周期的 ABVD 继以 20 或 30 Gy 的 IFRT（HD10 研究）。¹¹¹接受 4 周期 ABVD 患者的总体 III-IV 级毒性和 III-IV 级白细胞减少及感染率均较高。研究结果表明，接受 2 周期以上博来霉素的老年患者的受益有限。¹¹¹

由于肺毒性反应，博来霉素应谨慎使用，因为其在老年人中可能不耐受。在一项回顾性分析中，147 名年龄最小为 60 岁的 I-IV 期 HL 患者接受了 ABVD，并评估了毒性和存活率。¹¹² 所有患者至少接受了 1 次完整疗程的 ABVD，50 名患者接受了附加放疗 (30-40 Gy)。由于肺毒性反应，53 名患者停用或减少了博来霉素用量。观察发现 5 年 OS 率估计为 67% (95% CI, 58-74) 的患者中 117 名 (80%) 达到完全缓解 (CR)。¹¹² 可能与博来霉素所致肺毒性反应 (BPT) 相关的其他风险因素包括吸烟史和治疗期间的粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 的使用。^{113,114}

在 II 期多中心研究中，研究了 AVD 前后序贯 brentuximab vedotin 对未经治疗的 II-IV 期 HL 老年患者 (n = 48) 的影响。¹¹⁵ 在引入两剂量的 brentuximab vedotin 之后，37/48 名患者 (77%) 完成了 6 个疗程的 AVD，35 名患者



(73%) 接受了至少一次 brentuximab vedotin 巩固治疗。¹¹⁵ 在 42 名可评估疗效的患者中, 6 个疗程 AVD 之后的整体疗效和完全缓解率分别为 95% 和 90%。¹¹⁵ 通过意向性治疗, 2 年 EFS、PFS 和 OS 率分别为 80%、84% 和 93%。¹¹⁵

其他方案已用作患 HL 的老年患者的一线化疗选择, 包括 CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙);¹¹⁶ brentuximab vedotin + 达卡巴嗪 (DTIC);^{117,118} VEPEMB (长春花碱、环磷酰胺、泼尼松龙、丙卡巴肼、依托泊苷、米托蒽醌和博来霉素),^{119,120} BACOPP (博来霉素、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼和强的松);¹¹⁰ 以及 PVAG (强的松、长春花碱、阿霉素和吉西他滨)。¹²¹

NCCN 对老年人 (>60 岁) CHL 的处理建议

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

I-II 期预后良好病变

ABVD 和 CHOP 被纳入 I-II 期良性病变老年患者 (60 岁以上) 的主要治疗方案。^{52,111,112,116,120} 这种情况下, 首选 2 个疗程的 ABVD 或 AVD, 然后进行 ISRT。其他治疗方案包括 4 疗程的 CHOP 伴 ISRT。

I-II 期不良病变或 III-IV 期病变

ABVD、brentuximab vedotin 引入继以 AVD 和 brentuximab vedotin 维持、brentuximab vedotin + DTIC 和 CHOP (伴或不伴 ISRT) 被纳入 I-II 期不良病变或 III-IV 期病变老年患者的主要治疗方案。^{31,115-118,121} 对于 ABVD 方案, 2 疗程的 ABVD 后继以 PET 检查。如果包括在方案中, 博来霉素的使用不应超过两个疗程。若 PET 检查呈阴性 (Deauville 评分 1-3), 可对患者施以 4 疗程的 AVD (共 6 疗程), 尽管对 I-II 期不良病变患者也可考虑施以 2 疗程的 AVD (共 4 疗程) 继以 ISRT。若 2 疗程的 ABVD 后 PET 检查呈阳性 (Deauville 评分 4-5), 则应制定个体化治疗计划。

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

NLPHL 的特点为缓慢的病程进展和极少的远期复发。同 CHL 相比, NLPHL 有不同的自然病程和治疗效果。¹²² 大多数患者伴有早期病变, 很少出现 B 症状、纵隔或结外受累或肿块型病变。¹²³⁻¹²⁵ 存在巨块型病变、膈下疾病或脾脏受累的患者, 初期或晚期转化为大细胞淋巴瘤的风险较高。^{2,126} 数据表明, 典型免疫结构模式 (A/B) 与变异模式 (C/D/E/F) 的结果不同, 变异模式与晚期疾病和高复发风险相关。^{2,127-129} 来自 GHSG 的一项回顾性分析研究了 394 名 NLPHL 患者, 其中 63% 伴有早期良性病变, 16% 伴有早期不良病变, 21% 伴有晚期病变。中位随访 50 个月发现, NLPHL 的 FTF 率 (88% 对 82%) 和 OS 率 (96% 对 92%) 均优于 CHL。¹²⁴ NLPHL 患者中, 早期良性病变者的 FTF (93%) 要优于早期不良病变者 (87%) 和晚期病变者 (77%)。欧洲淋巴瘤专责小组也报告称, 早期病变有良好的 FTF (I 期为 85%, II 期为 71%), 优于伴 III 期 (62%) 或 IV 期 (24%) 病变患者。¹²³ 出现晚期病变、年龄 (≥45 岁)、低血红蛋白、存在 B 症状, 均会导致较差 OS 率。^{124,125}

几项回顾性研究报告了接受单纯放疗¹³⁰⁻¹³⁴ 或联合化疗的 I - II 期患者具有良好的临床结局。^{125,135,136} 单纯放疗是 IA-IIA 期病变患者的一个有效治疗方案。^{130,132,137} 一项来自 Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group 的回顾性分析报告了对 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。¹³² 随访 15 年时, I 期病变患者的 FFP 率为 84%, II 期病变患者为 73%。来自 GHSG 临床试验的附加回顾性分析报告, 伴 IA 期病变患者接受 IFRT 治疗后 8 年时 PFS 率和 OS 率 (分别为 91.9% 和 99.0%) 均得到改善。¹³⁷

在评估行单纯放疗或联合治疗方案患者的治疗结果的研究中, GHSG HD7 试验对 64 名 NLPHL 患者的亚组分析显示, 与 EFRT 组相比 (83%; $P = 0.07$), 联合治疗组 (96%) 的 7 年治疗无失败率 (FFTF) 并未呈现显著提高趋势。¹³⁶ 然而, 其他回顾性研究显示, 行单纯放疗的患者与行联合化疗的患



者相比，结果并无差异。^{131,133,134} 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。¹³³ EFRT、联合方案和 IFRT 的中位随访时间分别为 78 个月、40 个月和 17 个月。EFRT、联合方案和 IFRT 治疗后的完全缓解率分别为 98%、95% 和 100%，FFTF 无显著差异，这表明 IFRT 与 EFRT 和联合方案有同等疗效。

一份 French Adult Lymphoma Study Group 的报告分析了 164 位 NLPHL 患者（82% 的患者伴有 IA-IIA 期病变）长期结局，报告包括 58 名诊断和淋巴结活检后进行观察的患者。¹³⁸ 该患者组与接受特定治疗患者组的 10 年 PFS 率相比分别为 41% 和 66%。然而，两组的 10 年 OS 率没有差异（分别为 91% 和 93%），并且在采取观察等待处理的患者中，50% 的患者在中位随访 3 年时达到完全缓解。对于淋巴结切除术后完全缓解的早期 NLPHL 儿科患者，观察等待也显示为一种合适的治疗方案。^{139,140}

Binkley 等人报告了一项入组了 559 名 I-II 期 NLPHL 成年患者的国际回顾性研究，这些患者分别接受了单独放疗 (n=257)、综合治疗 (n=184)、单独化疗 (n=47)、观察 (n=37)、利妥昔单抗加放疗 (n=19) 或利妥昔单抗单药治疗 (n=15)。整个队列的 5 年 PFS 和 OS 分别为 87.1% 和 98.3%。¹⁴¹ 放疗后 5 年 PFS 率为 91.1%，综合治疗后为 90.5%，单独化疗后为 77.8%，观察后为 73.5%，利妥昔单抗加放疗后为 80.8%，利妥昔单抗单药后为 38.5%。¹⁴¹ 不同的免疫结构模式与较差的 PFS 相关。3.8% 的患者出现大细胞转化。

伴晚期病变 NLPHL 患者比伴早期病变者预后更差，可对其进行化疗。欧洲淋巴瘤专责小组的研究中，III 期病变患者的 8 年疾病特异性生存率和治疗无失败率分别为 94% 和 62%，IV 期病变患者的上述值分别为 41% 和 24%。¹²³ 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。¹⁴² 中位随访 6.4 年，采用 ABVD 类似化疗加或不加放疗的患者组比单纯放疗组有更高的 10 年 TTP（98% 对 76%）、PFS（91% 对 65%）和 OS（93% 对 84%）。另一方面，对 CALGB 试验和 Dana-Farber Institute 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%。¹⁴³ 一些研究者已报告称 CHOP 加利妥昔单抗方案¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ 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。¹⁴⁷

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。¹⁴⁸⁻¹⁵²

由 Stanford 研究组实施的一项前瞻性 II 期试验中，经治疗过 (n = 10) 和未治疗过 (n = 12) 的 I-IV 期 NLPHL 患者接受 4 周、每周 375 mg/m² 的利妥昔单抗。总缓解率 (ORR) 为 100%（41% CR、54% 部分缓解 [PR] 和 5% CR 不确定 [CRu]）。中位随访 13 个月，9 名患者复发，预期中位 FFP 为 10.2 个月。¹⁴⁸ 在 10.2 个月发生病变进展的预期概率为 52%。利妥昔单抗的耐受性良好，不良反应很少。

在一项研究利妥昔单抗对新诊断 IA 期 NLPHL (n = 28) 患者疗效的 GHSG II 期试验中，ORR 为 100%（完全缓解率和部分缓解率分别为 86% 和 14%）。中位随访 43 个月，OS 率为 100%，12、24 和 36 个月的 PFS 率分别为 96%、85% 和 81%。¹⁵⁰ 然而复发率为 25%。一项 GHSG II 期试验评估了利妥昔单抗对复发或难治性 CD20 阳性 NLPHL (n = 15) 患者的疗效，其



ORR 为 94%（8 名患者达完全缓解，6 名患者达部分缓解）。中位随访 63 个月，中位 TTP 为 33 个月，但未能得到中位 OS 率。¹⁴⁹

同样对新诊断和复发或难治性 NLPHL 患者采用利妥昔单抗并使用该药维持治疗进行了评估。在一项由 Stanford 研究组实施的研究中，新诊断或经既往治疗的 NLPHL 患者 (n = 39) 使用利妥昔单抗（4 次每周 375 mg/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。¹⁵² 单用利妥昔单抗初始治疗后 ORR 率为 100%（完全缓解占 67%，部分缓解占 33%）。利妥昔单抗组中位随访 9.8 年，利妥昔单抗加维持利妥昔单抗组中位随访 5 年。利妥昔单抗组和利妥昔单抗加维持利妥昔单抗组估算的 5 年 PFS 率分别为 39.1% 和 58.9%。相应的 5 年预期 OS 率分别为 95.7% 和 85.7%。利妥昔单抗作为初始治疗还伴有存在转化为侵袭性弥漫大 B 细胞淋巴瘤证据的复发模式，主要发生于伴腹内病变的患者中。这加强了首发或复发时初始腹内病变部位活检的重要性。与单用利妥昔单抗相比，利妥昔单抗维持治疗 2 年的中位 PFS 常呈非显著性增加（分别为 5.6 年和 3 年；*P* = 0.26）。

总体而言，以上数据表明单用利妥昔单抗或同时联用化疗对新诊断和复发的 NLPHL 患者是有效的。^{148,150,152}

NCCN 对 NLPHL 的建议

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。¹³⁰⁻¹³⁴

专家组建议将 ISRT (30-36 Gy) 作为所有 IA 期或 IIA 期持续性非肿块型病变患者的首选治疗。经严格挑选的伴已完全切除孤立淋巴结的 IA 期病变患者可选择观察法。对于 IB 或 IIB 病变患者，以及极少数表现为 IA 或 IIA 肿块型或非连续性病变患者，建议采用化疗加 ISRT 加利妥昔单抗的简短疗程。对于 IB 期或 IIA 期非连续性病变的特定患者，可考虑仅进行 ISRT。

化疗和利妥昔单抗（加或不加 ISRT）被推荐用于所有伴 III-IV 期病变患者。另外，无症状患者可进行观察或者进行局部放疗以缓解局部症状性疾病，或使用利妥昔单抗治疗。腹部受累，尤其是脾脏受累，与转化至侵袭性 B 细胞淋巴瘤的风险有关。¹⁵² 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。对病变稳定或出现进展的患者，特别是膈下部位患者，建议进行活检。对活检呈阴性的无症状患者可行观察，而活检阳性者应按针对难治性病变所述方法进行治疗。

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

治疗结束后随访

指南所含建议主要基于 NCCN 成员机构的临床实践，并无高水平证据支持，因为 HL 患者治疗结束后的随访数据和监测其迟发性反应的数据很少。¹⁵³

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，并与初级保健提供者协调，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。¹⁵³ 应当根据年龄、病变分期和初始治疗方式等临床状况制定个体化随访计划。应鼓励患者就生存状况、长期治疗副反应（继发性癌症、心脏疾病和生育能力）、卫生习惯和社会心理问题等进行咨询。建议在治疗完成时向患者提供治疗总结，包括放射治疗、给予危及器官的剂量、以及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行 ESR），之后三年内每 6 - 12 个



月进行一次，再往后每年一次。¹⁵⁴ 接受过颈部或上纵隔照射的患者应至少每年检查一次甲状腺功能。也可以监测“每年空腹血糖测量”水平。建议所有患者每年接种流感疫苗，有临床指征时接种其他疫苗（请参见[幸存者 NCCN Guidelines](#)）。此外，行脾脏放疗的患者应在 5 - 7 年后（根据当前 CDC 建议）再次接种肺炎球菌疫苗、脑膜炎球菌、乙型流感嗜血杆菌疫苗。

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。¹⁵⁵ 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。¹⁵⁶ 在特异性（分别为 96% 对 86%； $P = 0.02$ ）和阳性预测值（分别为 91% 对 73%； $P = 0.01$ ）上，联合 US 显著高于胸片。在完成治疗后的前 2 年（不超过每 6 个月一次）或根据临床指征，进行颈部/胸部/腹部/骨盆 CT 增强扫描。但是，由于 PET 存在假阳性风险，不建议将其作为常规检测。^{68,69,71}

迟发反应的监测

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

继发性癌症

实体肿瘤为最常见的继发性癌症，通常在完成治疗后 10 年以上发生。当放疗为一线治疗一部分时发生继发性癌症的风险最高。一项由 Franklin 及其同事报告的荟萃分析表明，初始治疗采用联合治疗比单纯放疗发生继发性癌症的风险要低。¹⁵⁷ 初始治疗采用联合治疗比采用单纯化疗风险略高。采用 IFRT 与 EFRT 在发生继发性癌症的风险上无明显差异，尽管 EFRT 发生乳腺癌的风险明显增高，并且可能与纵隔和腋窝照射的程度有关。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。¹⁵⁸ 肺癌和乳腺癌是接受 HL 治疗患者最常见的继发性癌症。

接受胸部或腋窝放射治疗的女性，应在治疗结束后 8 - 10 年内或 40 岁时（以较早者为准）开始，每年进行一次乳腺癌筛查 [乳房 X 光检查和磁共振成像 (MRI)]。¹⁵⁵ 同样鼓励患者每月一次进行自我乳房检查，以及每年请医疗专业人士进行一次胸部检查。一项前瞻性研究评估了乳房 MRI 与乳房 X 线摄片在接受胸部照射治疗的 HL 妇女中的灵敏性和特异性，在该研究中，将 MRI 和乳房 X 线摄片联用作为筛查方法的灵敏性高于单独的 MRI 或乳房 X 线摄片（MRI 和乳房 X 线摄片联用为 94%；MRI 和乳房 X 线摄片分别为 67% 和 68%）。¹⁵⁹ 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 American Cancer Society 指南¹⁶⁰ 和针对检测、预防和降低风险的 NCCN Guidelines 建议相一致。

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

心血管疾病

心血管疾病纵隔放疗和基于蒽环类的药物化疗是发生心脏疾病的最高危险因素，患者可能不表现症状。¹⁶¹⁻¹⁶³ 放疗引发的心脏毒性通常在治疗结束后 5 - 10 年以上表现出来。但是，心血管疾病症状可出现于任何年龄。近 15% 的患者中在治疗后头 5 年内被查出冠状动脉 CT 血管造影异常，治疗 10 年后其发病率显著增加。¹⁶⁴ 在一项多变量分析中，患者在接受治疗时的年龄、高胆固醇血症、高血压和冠状动脉起源的放疗剂量被确定为独立预后因素。

基于使心脏疾病长期风险增高的相关资料，建议每年进行血压监测（甚至无症状患者也应如此）并对心血管危险因素进行积极的医学治疗。¹⁵⁵ 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。¹⁵³ 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，曾行大剂量化疗 (HDT)/联合自体干细胞解救 (ASCR) 或以异基因造血干细胞移植 (HSCT) 的患者可能会有发生感染的持续性风险。建议对曾行脾脏放疗或脾切除患者，每 5 年注射一次肺炎球菌疫苗、脑膜炎球菌疫苗及 H 流感疫苗。

不育症

某些联合化疗方案（如 BEACOPP）可能导致男性和女性即刻和终生不孕。^{165,166} 其他联合化疗方案（如 ABVD）很少会导致不育症。^{79,167} 由于接受烷化剂化疗并具有短期生育能力的女性可能会出现过早绝经，⁷⁷ 因此在涉及家庭生育计划时应予以考虑。

肺毒性反应

博来霉素肺毒性反应 (BPT) 在采用含博来霉素化疗方案的 HL 患者中已得到充分证实。危险因素包括年龄大、博来霉素累计剂量、肺部放疗以及既往肺病病史。一些报告提出，使用生长因子会增加肺毒性反应的发生率。Martin 及其同事报告称 BPT 显著降低患者 5 年 OS 率，尤其是 40 岁及以上的患者。¹⁶⁸ 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%）。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。^{169,170} 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。¹⁷⁰

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

难治性或复发性疾病

复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤

由英国国家淋巴瘤研究组¹⁷¹和 GHSG /欧洲血液和骨髓移植研究组¹⁷²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）。

研究表明，达完全缓解患者或对二线化疗敏感患者，同耐药患者相比，在接受 HDT/ASCR 治疗后预后改善。^{173,174} Moskowitz 等人报告称，对二线化疗敏感的患者的 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%）（ $P < 0.001$ ）。¹⁷³ 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%（ $P < 0.001$ ）。¹⁷⁴

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。¹⁷⁵ 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。¹⁷⁶ 无或伴 1 项危险因素的患者 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。¹⁷⁷ 在一项对 422 名复发性病变



患者的回顾性分析中，GHSG 的 Josting 及其同事将至复发时间、复发时临床分期和复发时贫血确定为独立危险因素，基于以上因素制订出了一种预后评分，根据差别明显的无二次失败率和 OS 将患者分为 4 个亚组。¹⁷⁸ GEL/TAMO 组的研究者将诊断时肿块型病变、第一次完全缓解持续时间短 (<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。¹⁷⁹ 其他研究组将化疗前病变程度、¹⁸⁰ 诊断至移植时间短、¹⁸¹ 及移植时病变状况¹⁸² 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，并且可能是最重要的因素。¹⁸³⁻¹⁸⁶ 这些预后因素研究的主要用途是为了方便对比不同中心的研究结果，因为各中心的预备方案可能不同。

一些研究表明了接受 HDT/ASCR 前行肿瘤细胞灭活术和二线化疗的重要性。^{176,187-195} ICE（异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷）和 DHAP（地塞米松、顺铂和大剂量阿糖胞苷）在治疗方案中广泛使用。其他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）、¹⁹⁶ IGEV（异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨）、¹⁹⁷ GCD（吉西他滨、卡铂和地塞米松）^{198,199} 以及 GEMOX（吉西他滨和奥沙利铂）²⁰⁰。然而，这些方案均未进行随机试验的研究。

苯达莫司汀、来那度胺和依维莫司作为单一药物也被证明在治疗复发性或难治性霍奇金淋巴瘤方面有作用。²⁰¹⁻²⁰³ 在一项 II 期试验中，苯达莫司汀在已进行大剂量前期治疗的复发或难治性病变患者（包括 HDT/ASCR 失败的 HL 患者）的治疗中显示出良好耐受性和高效性，可评估患者的 ORR 为 56%（36 名登记患者中有 34 人）。²⁰¹ 治疗意向分析显示 ORR 为 53%（完全缓解 33%，部分缓解 19%）。中位缓解持续时间为 5 个月。来那度胺和依维莫司也显示在一小型队列复发性或难治性霍奇金淋巴瘤患者中具有单药疗效，分别得到 19% 和 47% 的 ORR。^{202,203} II 期试验中，苯达莫司汀联合吉西他滨和长春瑞滨 (BeGEV) 用于复发性或难治性 HL 患者治疗中 ASCT 之前的诱导治疗，导致 ORR 为 83%（73% CR 和 10% PR）。²⁰⁴ I/II 期研究还表

明，苯达莫司汀 + 卡铂 + 依托泊苷对复发或难治性 HL 患者缓解率为 85%（70% CR）。²⁰⁵

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。²⁰⁶ 在一项枢纽性 II 期多中心临床试验中 102 名应用 HDT/ASCR 后复发或难治性 HL 患者接受 brentuximab vedotin 治疗，中位随访超过 1.5 年，有明确疗效和完全缓解的患者比例分别为 75% 和 34%。所有患者的中位 PFS 和完全缓解患者的中位持续时间分别为 5.6 个月和 20.5 个月。²⁰⁷ 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。²⁰⁸ 在中位随访约 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%。²⁰⁸

在 ASCT 之前尝试提高 CR 率导致大量试验将新药并入最初的补救治疗。一些研究在试验 brentuximab vedotin 作为复发或难治性 HL 二线治疗中的疗效（HDT/ASCR 之前，序贯给予或结合其他方案）。斯隆-凯特琳癌症中心 (MSKCC) 的试验采用了 PET 适应设计，其中有 45 名患者接受了 2 个疗程的 brentuximab vedotin，继以 PET 检查。²⁰⁹ brentuximab vedotin 之后达到 CR 的患者 (27%) 直接行 ASCT，而残留病变患者接受 2 个疗程的强化 ICE。总体而言，采用这种 PET 适应方法，76% 的患者在 ASCT 之前达到了 CR。²⁰⁹ 希望之城国家医疗中心的研究人员运用了类似的方法，37 名患者接受了 4 个疗程的 brentuximab vedotin，继以 PET 检查。²¹⁰ brentuximab vedotin 之后达到 CR 的患者 (35%) 直接行 ASCT，而残留病变患者接受铂类补救性化疗。总体而言，采用这种方法，65% 的患者在 ASCT 之前达到了 CR。²¹⁰



其他研究已将 brentuximab vedotin 与苯达莫司汀、ICE 或 ESHAP（依托泊苷、甲基强的松龙、大剂量阿糖胞苷或顺铂）联合使用，初步数据表明 PET 阴性反应范围约为 75% 到 90%。^{209,211-213} 经评估，将联合使用 brentuximab vedotin 和纳武单抗作为 ASCT 之前的最初补救治疗，与单独使用这两种药物相比，4 个疗程之后 CR 率高达 61%，毒性未增加。²¹⁴ 联合治疗后行 ASCT 的患者的 2 年 PFS 为 91%。²¹⁵

AETHERA 试验中对 brentuximab vedotin 作为 HDT/ASCR 后的巩固治疗进行了评估。²¹⁶ 对于高风险患者（定义患有原发性难治疾病、首次 CR 持续时间少于 1 年，或结外或晚期病变复发），3 期 AETHERA 试验随机让患者在 ASCT 之后接受长达 16 个疗程的 BV 巩固治疗或安慰剂治疗。要求患者在 ASCT 前二线治疗达到 CR、PR 或疾病稳定。据 5 年随访观察，相较于安慰剂治疗，BV 巩固治疗存在持续的 PFS 获益（5 年 PFS 59% 比 41%；HR, 0.52；95% CI, 0.38-0.72），但 OS 率无差异。周围神经病变是 BV 巩固治疗的常见副作用，但大多数患者在停止治疗后病情有所改善或好转。程序性死亡 1 (PD-1) 的阻断型单克隆抗体已被证明对 PD-1-阳性的复发性或难治性淋巴瘤患者有效。²¹⁷⁻²²¹ 在一项有 23 名复发或难治性 HL 患者参加的 I 期研究中，采用 HDT/ASCR 和 brentuximab vedotin 对患者进行预处理，采用 nivolumab（人源性 PD-1 单克隆靶向抗体）进行治疗，在 24 周时 ORR 率为 87%，PFS 率为 86%。²¹⁷ 在一项有 80 名复发或难治性 HL 患者参加的 II 期研究（CheckMate 205 试验）中，采用 HDT/ASCR 和 brentuximab vedotin 对患者进行预处理，采用纳武单抗治疗后 80 名患者中有 53 名患者 (66.3%；95% CI, 54.8-76.4) 得出客观缓解率，这一结果在中位随访 8.9 个月后由一个独立的放射学审查委员会确定。²²¹ CheckMate 205 试验的延长随访根据以下治疗记录分析了纳武单抗对复发或难治性 HL 患者的安全性和疗效：brentuximab vedotin-naïve、HDT/ASCR 后 brentuximab vedotin 或在 HDT/ASCR 前和/或后接受 brentuximab vedotin。²¹⁸ 总体 ORR 为 69% (95% CI, 63% - 75%)，每个队列为 65% 到 73%，中位缓解期为 16.6 个月（95% CI, 13.2-20 个月）。²¹⁸ Armand 及其同事报告称，

pembrolizumab（另一人源性 PD-1 单克隆靶向抗体）也可用于治疗患有复发或难治性 HL 并采用 brentuximab vedotin 预处理的患者。²¹⁹ 在一项有 31 名复发或难治性 HL 患者参加的 I 期研究中，采用 brentuximab vedotin 对患者进行预处理，采用 pembrolizumab 治疗后患者的 CR 率为 16% (90% CI, 7%-31%)，PR 率为 48%，从而可评估患者的 ORR 率为 65% (90% CI, 48%-79%)。²¹⁹ 在一项有 210 名复发或难治性 HL 患者参加的 II 期研究中，在施以下列治疗后发生疾病进展的三组患者中评估了派姆单抗的疗效：1) ASCT 和继以 brentuximab vedotin；2) 补救化疗和 brentuximab vedotin（因为存在化学耐药病变，不适合 ASCT）；以及 3) ASCT，不予 brentuximab vedotin²²⁰；相应的 ORR 分别是 73.9%、64.2% 和 70%。²²⁰ 在一项 III 期试验 (KEYNOTE-204) 中，评估了派姆单抗单药与 brentuximab vedotin 治疗 R/R cHL 成人患者的安全性和疗效参数。²²² 在第二次中期分析中，派姆单抗的主要终点 PFS（中期分析中未分析 OS）为 13.2 个月，brentuximab vedotin 为 8.3 个月 (p = 0.0027)。²²² 在 74% 接受派姆单抗的患者和 77% 接受 brentuximab vedotin 的患者中观察到治疗相关不良事件 (TRAE)。最常见的 3-5 级 TRAE 是肺炎（派姆单抗组为 4%，brentuximab 组为 1%）、中性粒细胞减少（分别为 2% 和 7%）、中性粒细胞计数减少（分别为 1% 和 5%）和周围神经病变（分别为 1% 和 3%）。²²² 在 16% 接受派姆单抗的患者和 11% 接受 brentuximab vedotin 的患者中观察到严重 TRAE。²²² 越来越多的数据在研究联合使用 brentuximab vedotin 和 PD-1 或检查点抑制剂作为复发或难治性 HL 移植前的治疗方案。²¹⁴

补救方案中 RT 的作用包括用作 HDT/ASCR 之前的细胞减少，选择性地用于 HDT/ASCR 之后的复发部位，亦可偶尔用作补救治疗的主要内容。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。¹⁷⁶ 中位随访 43 个月，ICE 和 IFRT 的缓解率为 88%，行 HDT/ASCR 治疗患者的 EFS 率为 68%。因此，放疗可以改善复发或难治性疾病治疗中过渡到 HDT/ASCR 的几率。或者，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。GHSJ 的 Josting 及其同事报告称，二线放疗对经选择亚组的复发性或难治性病变患者可能有效。²²³ 5 年 FFTF 和 OS 率分别为 28% 和 51%。病变进展或复发时有无 B 症状和病变分期被确定 OS 率的重要预后因素。International Lymphoma Radiation Oncology Group 共识指南提供了对将放疗纳入补救治疗方案的综合审查和建议。²²⁴

NCCN 对难治 CHL 的建议

难治性病变在初始治疗前应通过活检进行组织学分型。尽管进一步行肿瘤细胞灭活和 HDT/ASCR（加放疗，若此前未给予）常为合适的治疗，临时的临床状况允许的情况下有时也可使用放疗或全身治疗加或不加放疗。可在 HDT/ASCR 之前行传统剂量二线全身治疗。强烈考虑对特定的未曾放疗过的复发部位进行放疗。未曾放疗患者，TLI 可能是 HDT/ASCR 合适的补充治疗。²²⁵

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 1-3 的患者应继续行 HDT/ASCR（加或不加放疗）（1 类推荐）。如果存在 HDT/ASCR 禁忌，则考虑进行观察加或不加放疗。AETHERA 试验中定义为复发高风险的患者，应考虑进行 1 年的 brentuximab vedotin 维持治疗。²¹⁶ 对于二线全身治疗后 Deauville 评分为 4 或 5 分的患者，建议使用替代方案加或不加放疗或单纯放疗，继以反复疗效评估。另外，Deauville 评分为 4 分的患者可给予 HDT/ASCR 加或不加放疗，对高复发风险患者继以 1 年 brentuximab vedotin 维持治疗。值得注意的是，在早期接受 brentuximab vedotin 治疗的患者中，维持性 brentuximab vedotin 的作用尚未明确。

单纯 Brentuximab vedotin 或结合苯达莫司汀²¹³或纳武单抗²¹⁴；DHAP^{188,191}；ESHAP^{189,192,226}；GVD¹⁹⁶；ICE^{176,188}；IGEV¹⁹⁷；以及 BeGEV²⁰⁴ 已被纳入为复发或难治性 CHL 患者的二线全身治疗选择。苯达莫司汀、依维莫司和

来那度胺被纳入为复发或难治性 CHL 患者的后续治疗方案。²⁰¹⁻²⁰³ Nivolumab 和 pembrolizumab 被纳入针对 HDT/ASCR 和 brentuximab vedotin 移植后，或包含自体 HSCT 3 线或以上全身性治疗后发生复发或进展的 CHL 患者的后续治疗方案。²¹⁷⁻²²²

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。^{227,228} 然而此方法尚待研究。使用移植后环磷酰胺进行非清髓异基因移植取得了极好的结果，即使是对 3 年 OS 和 PFS 率估算分别为 63% 和 59% 的半相合患者亦是如此。²²⁹ 专家组将 HSCT 纳入为针对特定难治性或复发性病变患者的 3 类推荐。对于 PET 阳性难治性 HL（Deauville 评分为 5 分）、采用单纯放疗或后续全身治疗（加或不加放疗）有疗效的患者，使用 ASCT 或异基因 SCT 可作为一种方案。

NCCN 对复发性 CHL 的建议

任何时间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。多数患者需要二线全身治疗，继以 RT 或 HDT/ASCR 伴或不伴 ISRT。对于最初只接受短期化疗（3-4 疗程）以及病变初始部位复发的初始 I-IIA 期疾病患者，可能适合单纯放疗。

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

NCCN 对老年人 (>60 岁) 复发性或难治性 CHL 的处理建议

复发或难治性病变老年患者的结局普遍较差。²³⁰ 无法作出统一建议，但可推荐临床试验或可能的单药治疗联合姑息性疗法。姑息性治疗选项包括苯达莫司汀、²⁰¹ brentuximab vedotin、^{201,231} 依维莫司、²⁰³ 来那度胺、²⁰² nivolumab ^{217,221} 和 pembrolizumab。²¹⁹ 对于先前接受过 brentuximab vedotin 治疗或包含 HDT/ASCR 三线或以上全身性治疗后的患者，可以考虑



纳武单抗和派姆单抗。考虑全身治疗不可行或不安全时，单纯 ISRT 是一个选择。

复发或难治性结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

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

NCCN 对难治性或疑似复发 NLPHL 的处理建议

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)。²³²⁻²³⁴ 在一项有 95 名确诊 NLPHL 患者参加的研究中，中位随访 6.5 年，13 名 (14%) 患者转化为侵袭性淋巴瘤，10 年和 20 年精算风险率分别为 7% 和 30%。²³⁴

应考虑在开始治疗难治性病变或疑似病变复发前再次活检，以排除转化为侵袭性淋巴瘤的可能。活检呈阴性的患者可接受观察。所有经活检证实为复发性 NLPHL 的患者，均应进行观察或进行二线治疗（利妥昔单抗和/或化疗和/或 ISRT），继以使用 PET 再次评估。临床缓解患者没有必要进行进一步治疗。建议对疾病进展的患者进行活检，以排除转移。在这个阶段，患者应按照针对难治性病变所述方法进行治疗，或采用之前未用过的二线治疗（利妥昔单抗和/或化疗和/或 ISRT），继以使用 PET 再次评估。单用利妥昔单抗治疗的患者可考虑 2 年利妥昔单抗维持治疗。¹⁵² 伴病变转化至 DLBCL 的患者，应按 NCCN 指南关于 B 细胞淋巴瘤所讨论的方法治疗。

总结

霍奇金淋巴瘤 (HL) 是累及淋巴结及淋巴系统的一种罕见的恶性肿瘤。WHO 分类将 HL 主要分为两种类型：CHL 和 NLPHL。CHL 特点为炎性背景中存在 Reed-Sternberg 细胞，而 NLPHL 特点为存在淋巴细胞和组织细胞 (LP 或“爆米花样”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。联合治疗或单独化疗被纳入 I 或 II 期 CHL 患者的治疗方案。III - IV 期病变患者，推荐采用单独化疗。

同单纯采用常规化疗相比，HDT/ASCR 是主要治疗未曾治愈的难治或复发性 CHL 患者最佳的治疗选择。HDT/ASCR 之前可先进行二线治疗（二线全身治疗加或不加放疗）。HDT/ASCR 后进行 brentuximab vedotin 维持治疗（1 年）被纳入为原发难治性病变患者的选择。

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

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

随着更有效和更低毒性方案的问世，现在大部分 HL 患者可以治愈。然而生存者可能会发生迟发性治疗相关副反应。因此，治疗结束后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, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/>.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. IARC Press: Lyon 2017.
3. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed January 24, 2020.
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: <https://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. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol* 2012;30:3383-3388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869887>.
12. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844-1854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482982>.
13. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-3058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113771>.
14. 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>.
15. 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>.



16. 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>.

17. 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>.

18. 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>.

19. 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>.

20. 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>.

21. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:97-110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411336>.

22. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, et al. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007;244:257-262. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581905>.

23. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* 2016;127:1531-1538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26747247>.

24. 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>.

25. 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>.

26. 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>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25901426>.

28. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD012643. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31525824>.



29. Kobe C, Goergen H, Baues C, et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;132:2273-2279. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30166329>.

30. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1786-1794. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291393>.

31. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-2429. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27332902>.

32. 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>.

33. 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>.

34. Lynch RC, Advani RH. Risk-adapted treatment of advanced Hodgkin lymphoma with PET-CT. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e376-385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249744>.

35. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood* 2018;132:1635-1646. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30108066>.

36. 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>.

37. 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>.

38. 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>.

39. 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>.

40. 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>.

41. 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>.



42. 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>.

43. 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>.

44. 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>.

45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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>.

51. 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>.

52. 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>.

53. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:224-233. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23102695/>.

54. Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J* 2018;36:85-94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29983028/>.



55. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood* 2017;129:2257-2265. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143884/>.

56. Wright JL, Yom SS, Awan MJ, et al. Standardizing Normal Tissue Contouring for Radiation Therapy Treatment Planning: An ASTRO Consensus Paper. *Pract Radiat Oncol* 2019;9:65-72. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576843/>.

57. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, et al. The Meaningless Meaning of Mean Heart Dose in Mediastinal Lymphoma in the Modern Radiation Therapy Era. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:e147-e154. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586483/>.

58. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2019;280:163-175. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30661849/>.

59. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567406/>.

60. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235-243. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573075/>.

61. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70-76. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171521/>.

62. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:175-182. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863764/>.

63. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77-85.

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171522/>.

64. Cooper BT, Li X, Shin SM, et al. Preplanning prediction of the left anterior descending artery maximum dose based on patient, dosimetric, and treatment planning parameters. *Adv Radiat Oncol* 2016;1:373-381.

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740908/>.

65. 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>.

66. American College of Radiology. ACR-SPR Practice Parameters for Performing FDG-PET/CT in Oncology. 2016. Available at:

<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/FDG-PET-CT.pdf?la=en>. Accessed January 24, 2020.

67. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-354. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452219>.



68. 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>.

69. 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>.

70. Gandikota N, Hartridge-Lambert S, Migliacci JC, et al. Very low utility of surveillance imaging in early-stage classic Hodgkin lymphoma treated with a combination of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and radiation therapy. *Cancer* 2015;121:1985-1992. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739719>.

71. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trnėny 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>.

72. 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>.

73. Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1813-1821. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19499219>.

74. Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, et al. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1095-1105. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204358>.

75. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128:1458-1464. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458003>.

76. 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:

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

77. 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>.

78. 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>.

79. 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>.



80. Duhmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol* 2001;19:2905-2914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387364>.

81. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:589-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596517>.

82. 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: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149921/>.

83. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37:2835-2845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498753>.

84. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood* 2018;132:1013-1021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30049811>.

85. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271480>.

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

87. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791-1799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480758>.

88. 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>.

89. 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>.

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

91. 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>.



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

93. Stephens DM, Li H, Schoder H, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134:1238-1246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331918>.

94. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: Long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:454-462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360414>.

95. 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>.

96. 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>.

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

98. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018;390:2790-2802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061295>.

99. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:202-215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658935/>.

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

101. 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>

102. 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>.



103. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood* 2020;135:735-742. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945149/>.

104. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:331-344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224502>.

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

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

107. Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005;16:124-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598949>.

108. Boll B, Gorgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013;31:1522-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509310>.

109. Evens AM, Hong F, Gordon LI, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol* 2013;161:76-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356491>.

110. Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2010;116:2026-2032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551376>.

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

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

113. Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, et al. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocyte-colony stimulating growth factor (daggar). *Leuk Lymphoma* 2019;60:927-933. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30277120>.

114. Sun H, Atenafu E, Tsang R, et al. Incidence and predictors of bleomycin pulmonary toxicity in Hodgkin lymphoma (HL) patients treated with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD). *Blood* 2011;118:3643-3643. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.3643.3643>.



115. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3015-3022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30179569>.

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

117. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL. *Blood* 2017;130:2829-2837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29038340>.

118. Friedberg JW, Forero-Torres A, Holkova B, et al. Long-term follow-up of brentuximab vedotin \pm dacarbazine as first line therapy in elderly patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:7542-7542. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7542.

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

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

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

122. 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>.

123. 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>.

124. 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>.

125. 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>.

126. Kenderian SS, Habermann TM, Macon WR, et al. Large B-cell transformation in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: 40-year experience from a single institution. *Blood* 2016;127:1960-1966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26837698>.



127. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, et al. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1346-1356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508396>.

128. Hartmann S, Eichenauer DA, Plutschow A, et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2013;122:4246-4252; quiz 4292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100447>.

129. Spinner MA, Varma G, Advani RH. Modern principles in the management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184:17-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30485408>.

130. 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>.

131. 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>.

132. 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>.

133. 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>.

134. 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>.

135. 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>.

136. 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>.

137. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2857-2862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240235>.



138. 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>.

139. 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>.

140. 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>.

141. Binkley MS, Rauf MS, Milgrom SA, et al. Stage I-II nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a multi-institutional study of adult patients by ILROG. *Blood* 2020;135:2365-2374. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211877/>.

142. 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>.

143. 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>.

144. 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>.

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

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522441>.

146. Fanale MA, Lai C-M, McLaughlin P, et al. Outcomes of nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) patients treated with R-CHOP. *Blood* 2010;116:2812. Available at:

<https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.2812.2812>.

147. 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>.

148. 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>.

149. 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>.



150. 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>.

151. 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>.

152. 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>.

153. 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>.

154. Lynch RC, Sundaram V, Desai M, et al. Utility of Routine Surveillance Laboratory Testing in Detecting Relapse in Patients With Classic Hodgkin Lymphoma in First Remission: Results From a Large Single-Institution Study. *JCO Oncol Pract* 2020;16:e902-e911. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369413/>.

155. 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>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. 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>.

160. 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>.

161. 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>.

162. 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>.



163. 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>.

164. 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>.

165. Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555-7564. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234521>.

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

167. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, et al. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol* 2007;25:11-15. Available at:

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

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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>.

173. 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>.

174. 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>.



175. 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>.

176. 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>.

177. 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>.

178. 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>.

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

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

180. 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>.

181. 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>.

182. 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>.

183. 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>.

184. 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>.

185. 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>.



186. 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>.

187. 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>.

188. 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>.

189. 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>.

190. 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>.

191. 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>.

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

193. 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>.

194. 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>.

195. 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>.

196. 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>.

197. 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>.

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



199. 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>.

200. Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, et al. Gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. *Onco Targets Ther* 2014;7:2093-2100.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25419147>.

201. 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>.

202. 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>.

203. 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>.

204. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34:3293-3299. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382096>.

205. Budde LE, Wu D, Martin DB, et al. Bendamustine with rituximab, etoposide and carboplatin (T(R)EC) in relapsed or refractory aggressive lymphoma: a prospective multicentre phase 1/2 clinical trial. *Br J Haematol* 2018;183:601-607. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30596402>.

206. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *N Engl J Med*

2010;363:1812-1821. Available at:

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

207. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189. Available at:

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

208. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125:1236-1243. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25533035>.

209. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:284-292. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25683846>.

210. Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2136-2140. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211987>.



211. Garcia-Sanz R, Sureda A, Alonso-Alvarez S, et al. Evaluation of the regimen brentuximab vedotin plus ESHAP (BRESHAP) in refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients: Preliminary results of a phase I-II trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood* 2015;126:582-582. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.582.582>.

212. LaCasce AS, Bociek G, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: A highly active salvage treatment regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;126:3982-3982. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3982.3982>.

213. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:257-266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276022>.

214. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:1183-1194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229594>.

215. Herrera AF, Manley T, Sacchi M, et al. Brentuximab vedotin and nivolumab for relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: Long-term follow-up results from the single-arm phase 1/2 study. *Blood* 2019;134:238-238. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122576>.

216. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2015;385:1853-1862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25796459>.

217. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482239>.

218. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1428-1439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584546>.

219. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016;36:3733-3739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354476>.

220. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:2125-2132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28441111>.

221. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1283-1294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451390>.

222. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22:512-524. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721562/>.



223. 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:

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

224. Constine LS, Yahalom J, Ng AK, et al. The role of radiation therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:1100-1118. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29722655>.

225. 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>.

226. Fernandez de Larrea C, Martinez C, Gaya A, 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;21:1211-1216. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889622>.

227. 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>.

228. 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>.

229. Castagna L, Bramanti S, Devillier R, et al. Haploidentical transplantation with post-infusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:797. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28465624>.

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

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

231. 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. *Blood* 2014;124:501-501. Available at:

<https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.501.501>.

232. 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>.

233. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2021 霍奇金淋巴瘤

234. 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>.