

# 儿童霍奇金淋巴瘤诊疗规范

(2019 年版)

## 一、概述

霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin Lymphoma, HL) 是一种慢性进行性、无痛的淋巴组织恶性肿瘤，原发瘤多呈离心性分布，起源于一个或一组淋巴结，逐渐蔓延至邻近的淋巴结及组织。霍奇金淋巴瘤约占儿童时期恶性肿瘤的 4.8%，占儿童淋巴瘤的 15%~20%。其发病情况与社会经济状态相关，社会经济地位不高者通常与 EBV 感染相关，发病年龄相对早，男孩更多见。

## 二、适用范围

依据患儿临床特点，经肿物活检、胸腹水或骨髓细胞形态学、免疫表型、细胞遗传学和分子生物学检测确诊，并经至少两家三级甲等医院病理专家会诊结果一致，按 WHO 2016 淋巴系统肿瘤病理诊断分型标准进行诊断和分型的 18 岁以下经典型及结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤。

## 三、诊断

应当结合患儿的临床表现、体格检查、实验室检查、影像学检查和病理学等进行诊断。

### (一) 临床表现

儿童淋巴瘤的常见症状包括全身和局部症状。全身症状

包括不明原因的发热、盗汗、体重下降等。持续的无痛性颈部或锁骨上淋巴结肿大为儿童 HL 最常见的临床表现。受累的淋巴结易于触及，典型为橡皮样、质硬而无触痛。全身症状可有间断反复发热、食欲减退、恶心、盗汗和体重减轻。部分肿瘤特征与预后相关，治疗前需进行常规检查、详细询问。90%的 HL 以淋巴结肿大为首发症状，多起始于一组受累的淋巴结，以颈部和纵隔淋巴结最常见，随着病情进展可逐渐扩散到其他淋巴结区域，晚期可累及脾、肝、骨髓等。患者初诊时多无明显全身症状，20%~30%的患者可伴有不明原因的发热、盗汗和体重减轻，还可以有瘙痒、乏力等症状。

## （二）体格检查

应特别注意不同区域的淋巴结是否增大及具体大小径线、肝脾的大小、伴随体征和一般状态等。

## （三）实验室检查

非特异的血象异常包括白细胞升高、淋巴细胞减少、嗜酸细胞增多以及单核细胞增多。通常活动性 HL 患者可能伴有细胞免疫功能缺陷，需测定细胞及体液免疫功能，还应包括人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）筛查在内的相关感染性筛查。与预后相关的血液及生化检查、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）、血沉、 $\beta$ 2-微球蛋白、血清乳酸脱氢酶是临床常用的预后指标。所有晚期（临床 III 或 IV 期）或症状明显（B 症状）以及复发需重新分期的患者都应当进行骨髓活检。

#### (四) 影像学检查

常用的影像检查方法：计算机断层扫描 ( computed tomography, CT)、核磁共振 ( nuclear magnetic resonance, MRI)、正电子发射计算机断层显像 ( positron emission tomography, PET/CT)、超声和内镜等。

1. CTz: 目前仍作为淋巴瘤分期、再分期、疗效评价和随诊的最常用影像学检查方法，对于无碘对比剂禁忌证的患者，应尽可能采用增强 CT 扫描。这样能够更精确的观察纵隔、心包、胸膜、肺和胸壁疾病，并能发现上腹部及腹膜后肿大的淋巴结和肝、脾病变。胸片阴性者 CT 可检出 5%~30% 肺部病变。

2. MRI: 对于中枢神经系统、骨髓和肌肉部位的病变应首选 MRI 检查；对于肝、脾、肾脏、子宫等实质器官病变可以选择或者首选 MRI 检查，尤其对于不宜行增强 CT 扫描者，或者作为 CT 发现可疑病变后的进一步检查。对于鉴别治疗后纤维化与肿瘤残存或复发时有一定的优势。

3. PET/CT: 目前是儿童霍奇金淋巴瘤分期与再分期、疗效评价和预后预测的最佳检查方法。目前临床应用较多，对判断肿瘤恶性程度和病变活动特异性高。建议患儿在化疗前、化疗 2~3 疗程后或中期及化疗结束后进行检查，有助于指导下一步治疗 ( 见附表 1: Deauville 评分 )。

4. 超声: 亦为分期常用的手段，对于浅表淋巴结的发现及随诊十分重要，根据淋巴结结构有无破坏和血流情况可协

助判断肿大淋巴结的良恶性。但是腹部、盆腔肿大的淋巴结和器官易漏诊。与 CT 检查有很高的互补性。可在超声引导下进行组织活检。因此对于浅表淋巴结和浅表器官（如睾丸、甲状腺、乳腺等）病变的诊断和治疗后随诊具有优势，可以常规使用；对于腹部、盆腔淋巴结检查可以选择性使用；对于肝、脾、肾、子宫等腹盆腔实质性器官的评估，尤其是不能行增强 CT 扫描时，可以作为 CT 和 MRI 的补充。在浅表淋巴结切除活检时，选取超声检测声像图异常的淋巴结，有助于提高活检的准确度。超声引导下穿刺活检也应用于深部淋巴结、肝脏、纵隔等部位的病变诊断。

5. 同位素骨扫描：淋巴瘤骨受侵患者的全身骨显像缺乏特征性改变，难以与骨转移瘤、多发性骨髓瘤、骨结核、骨纤维异常增殖症、甲状旁腺功能亢进、感染性疾病等鉴别，需要结合患者的病史、实验室检查和其他影像学检查。常规骨扫描（ $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP）对初治 HL 患者的临床评估价值有限。

#### （五）其他针对性检查

1. 常规进行心电图及超声心动图检查评估心脏功能。
2. 拟用博来霉素者应进行肺功能检查。

#### （六）病理学检查

1. 病理学检查是淋巴瘤诊断的主要手段

对于淋巴结病灶，应尽可能切除完整淋巴结。如果淋巴结病灶位于浅表，应尽量选择颈部、锁骨上和腋窝淋巴结。空芯针穿刺仅用于无法有效、安全地获得切除或切取病变组

织的患者。初次诊断时，应首选切除或切取病变组织；对于复发患者，如果无法获得切除或切取的病变组织标本，可通过空芯针穿刺获取的病变组织进行病理诊断。

确诊应取较大的整个淋巴结或者肿物做病理检查。病理形态学特征为：典型的 HRS 肿瘤细胞、稀少的肿瘤细胞以及大量的炎性背景细胞。找到 HRS 细胞是诊断本病的依据。肿瘤细胞仅占整个病变的 0.1%~10%，容易误诊。

## 2. 病理分类

根据 2017 年修订版 WHO 淋巴瘤分类，HL 分为经典型和结节性淋巴细胞为主型两大类型，经典型 HL (Classic Hodgkin lymphoma, cHL) 可分为 4 种组织学亚型，即结节硬化型、富于淋巴细胞型、混合细胞型和淋巴细胞消减型；结节性淋巴细胞为主型少见，约占 HL 的 10%。淋巴细胞消减型儿童罕见。

HL 起源于生发中心的 B 淋巴细胞，形态学特征表现为正常组织结构破坏，在混合性细胞背景中散在异型大细胞，如 Reed - Sternberg (R-S) 细胞及变异型 R-S 细胞。典型 R-S 细胞为双核或多核巨细胞，核仁嗜酸性，大而明显，细胞质丰富；若细胞表现为对称的双核时则称为镜影细胞。结节性淋巴细胞为主型 HL 中的肿瘤细胞为淋巴细胞为主型 (lymphocyte predominant, LP) 细胞，过去称为淋巴细胞和组织细胞 (lymphocytic-histocytic cell, L-H 细胞)，细胞核大、折叠，似‘爆米花样’，故又称为爆米花 (popcorn)

细胞，其核仁小、多个、嗜碱性。LP 被 PD-1 阳性的 T 细胞环绕。越来越多的证据提示完全呈弥漫生长的结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma nodular lymphocytic predominance type, NLPHL）和富于 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤重叠。

诊断 HL 应常规检测的 IHC 标记物包括 CD45(LCA)、CD20、CD15、CD30、PAX5、CD3、MUM1、Ki-67 和 EBV-EBER。cHL 常表现为 CD30 (+)、CD15 (+) 或 (-)、PAX5 弱 (+)、MUM1 (+)、CD45 (-)、CD20 (-) 或弱 (+)、CD3 (-)、BOB1 (-)、OCT2 (-/+）、部分病例 EBV-EBER (+)。NLPHL 为 CD20 (+)、CD79 α (+)、BCL6 (+)、CD45 (+)、CD3 (-)、CD15 (-)、CD30 (-)、BOB1 (+)、OCT2 (+)、EBV-EBER (-)。在进行鉴别诊断时需增加相应的标记物，以鉴别 ALCL 或 DLBCL 等。治疗和预后相关的标志物包括 PD-1、PD-L1 和 P53 等。

骨髓细胞学检查显示骨髓有核细胞增生活跃或明显活跃，部分病例嗜酸粒细胞增多。若肿瘤细胞骨髓浸润，可找见本病特征性的 R-S 细胞。骨髓穿刺细胞学涂片找到 R-S 细胞阳性率较低，仅 3%左右；骨髓活检可提高到 9%~22%。如有混合性细胞增生，小淋巴细胞明显，呈流水样结构，提示有 cHL 的可能，要引起注意。

#### （七）诊断标准。

1. 诊断依据：WHO 2008/2016 分型诊断标准。因为 HL 病理误诊率很高，需至少两家三级甲等医院病理会诊。初治 18

岁以下经典型及结节性淋巴细胞为主型 HL。

2. 分期：Ann Arbor 分期是当前儿童 HL 应用最广泛分期方法（见附表 2）。

### （八）鉴别诊断

#### 1. 病理鉴别

间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）与 CHL 二者形态学特征有许多相似。许多 ALCL 含有 HRS 样细胞，都有 CD30 的强烈表达。但也有显著差异：CHL 为一种 B 细胞疾病，而大部分 ALCL 仍为 T 细胞来源。儿童 ALK 基因阳性、T 细胞标记或 T 细胞基因重排是 ALCL 鉴别 CHL 的有力依据。

纵隔（胸腺）大 B 细胞淋巴瘤（MLBCL）临床及病理是与 CHL 相似。可以偶尔发现 HRS 样细胞等特点，但肿瘤细胞通常强烈表达 CD20 等 B 细胞标记。CD30 表达可为阳性但并不象 CHL 那样强烈。Ig 基因重排通常阳性，而在 CHL 阴性。

#### 2. 临床鉴别

本病浅表淋巴结肿大，临床需与传染性单核细胞增多症、淋巴结炎、淋巴结核、以及恶性肿瘤淋巴结转移相鉴别。局部慢性炎症造成的淋巴反应性增生，有时很难与此病鉴别。颈部巨大淋巴结还需与其他淋巴结病，如 Castleman 病等鉴别。需靠淋巴结病理诊断证实。累及纵隔的 HL 的鉴别诊断包括纵隔 T 淋巴母细胞淋巴瘤、胸腺癌或转移癌、神经母细胞瘤、胸腺瘤和胚组织瘤（如良性和恶性畸胎瘤、精原细胞瘤和恶性非精原细胞胚组织瘤）。

## （九）临床治疗反应评估

### 1. 治疗反应评估

（1）所有病人 2 疗程化疗后接受评价。需进行：颈部 MRI/CT；胸部低剂量 CT/MRI；腹部 MRI+超声/CT；盆腔（腹股沟）MRI/CT；

（2）中危组 4 个疗程后，高危组 6 个疗程后第 2 次再评估（停化疗前）、定义后期治疗反应评价。范围包括所有病人初诊受累范围/结区。PET 时间（视各单位具体情况有无条件）：4 个疗程后及停治疗 3 个月后。

（3）化疗后：据末次化疗 28 天左右血象恢复后进行，病史及体检需关注有无 B 组症状，实验室注意血沉，肝肾功，心脏及肺功能，III 期以上或有 B 组症状患儿复查骨髓象。全面评估影像学。颈、胸腹（原有瘤灶部位为增强）CT/MRI，腹部 B 超；胸部必须行 CT 心脏功能评价；肺功能。

（4）治疗后随访：末次化疗后 3，6，9，12，18，24，36，48，60 个月（第一年每 3 个月 1 次，第二年每 6 个月 1 次，第三年每年 1 次）评价内容为瘤灶影像学及心肺功能，肝肾功能以及生长发育等。

### 2. 治疗反应定义

（1）完全反应（Complete response, CR）：体检以及 CT/X 线/超声/MRI 等影像学均不能发现瘤灶。对于纵膈，影像学回缩大于 70% 以上且 PET/CT 阴性。



(2) 部分反应 (partial response, PR): 淋巴结 (包括纵膈和腹部淋巴结) 受累者定义如下: ①回缩不足 70% 但大于 50%; 或② PET/CT 阳性者, 临床检查瘤灶回缩 > 70%。

注: 任何不能明确者均建议行淋巴结活检协助诊断。PR 者将接受低剂量受累野放疗 RT。

(3) 疾病进展及复发: ①原先非受累部位的病理证实; ②原先受累部位淋巴结体积增大; ③CR 后病理仍能证实存在 HL。

(4) 无反应: 不能证实以上各项。

#### 四、危险度分层

##### (一) 低危组

I A , II A 且无巨大瘤灶。

##### (二) 中危组

I B, IIIA 且无巨大瘤灶。

##### (三) 高危组

II B, IIIB, IV 期或 (各期) 伴巨大瘤灶者; 受累大于 4 个淋巴结区 (即分期、B 组症状、巨大瘤灶均为危险因素)。

##### (四) 巨大瘤灶定义

单个淋巴结直径大于 6 cm 或者成团淋巴结大于 10 cm。  
纵膈巨大瘤灶定义: 胸片提示纵膈肿瘤直径大于 6 cm 或大于胸廓的 0.33。

#### 五、治疗

##### (一) 系统化疗

## 1. 化疗原则

MOPP 及 ABVD 等化疗方案一直是成人及既往儿童普遍应用的化疗方案。但对于儿童来讲，ABVD 方案及扩大野的放疗方法联合治疗后，患儿远期发生生长发育障碍以及内分泌疾病及第二肿瘤的风险大增。

## 2. 化疗前准备

(1) 确诊检查：尽可能在最容易取材的部位取得标本寻找肿瘤细胞，包括：骨髓、胸腹水、浅表淋巴结、皮肤可疑瘤灶、深部淋巴结穿刺或活检、胸腹腔瘤灶穿刺或手术取活检。然后完善肿瘤细胞的 MICM 分型；完成中心病理会诊（至少两家三甲医院病理专家会诊）。

(2) 建议胸骨及髂骨两个部位骨髓穿刺或活检：应行骨髓细胞形态学、流式细胞免疫表型分析、细胞遗传学和基因检查。

(3) 常规检查：包括全血细胞分析、白细胞分类、肝肾功能、血清乳酸脱氢酶、胸腹水及其他体液的细胞学检查等。

(4) 影像学检查进行分期：行可疑淋巴结及腹部 B 超、可疑受侵部位的骨骼片、CT 等影像学检查以便了解病变范围。怀疑中枢神经系统病变时可行脑及脊髓 MRI 检查。有条件的行 PET/CT 检查。

(5) 化疗前检查：了解脏器功能、免疫状况、病毒感染、传染病等状况。

## 3. 常规化疗

目前国际上广泛在 MOPP 及 ABVD 为骨架的基础上, 采用近期及远期毒性相对小的药物替换毒性大的药物治疗, 演化出很多化疗方案。而且, 治疗前评估预后不良因素对于中高危 HL 预后非常重要, 应该认真评估进行危险度分层治疗, 还要重视早期治疗反应以决定进一步治疗方案, 经过规范治疗, 大部分 5 年 EFS 可以达到 80%~85% 以上。目前普遍根据不同危险度应用 2~6 个疗程化疗伴或不伴受累野的放疗。化疗及放疗期间应用复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺囊虫孢子病。

#### 4. 治疗路线图

(1) 低危组: ABVE/PC-COPP/ABV-ABVEPC-COPP/ABV 共 4 个疗程。

(2) 中危组及高危组: CycleA-COPP/ABV-Cycle C-CycleA-COPP/ABV-Cycle C (具体剂量不同) 共 6 个疗程-放疗。

#### (二) 化疗方案

1. 低危组: IA, IIA。

ABVE/PC: 环磷酰胺  $600 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 静脉滴注, d1, 水化碱化 2 d; 长春新碱  $1.4 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 静脉推注, 每次最大量不超过 2 mg, d1、d8; 多柔比星  $25 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 静脉滴注, d1、d2; 博来霉素  $5 \text{ IU}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 静脉滴注, d1;  $10 \text{ IU}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 静脉滴注, d8; 依托泊苷  $75 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 静脉滴注, d1~d5, 大于 1h 入; 强的松  $40 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 口服, d1~d8; G-CSF  $5 \mu \text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 皮下注射, Qd, d6

开始直至  $ANC > 1\ 000/mm^3$ 。

COPP/ABV: 环磷酰胺  $600\ mg/(m^2 \cdot d)$ ，静脉滴注，d1，水化碱化 2 天；长春新碱  $1.4\ mg/(m^2 \cdot d)$ ，静脉推注，每次最大量不超过  $2\ mg$ ，d1；甲基苄胍  $100\ mg/(m^2 \cdot d)$ ，口服，d1~d7；强的松  $40\ mg/(m^2 \cdot d)$  分两次口服，d1~d14；多柔比星  $35\ mg/(m^2 \cdot d)$ ，静脉滴注，d8；博莱霉素  $10\ U/(m^2 \cdot d)$ ，静脉推注，大于  $5\ min$ ，d8；长春花碱  $6\ mg/(m^2 \cdot d)$ ，静脉推注，d8。

注：每 21 天一个疗程，无严重感染，肝肾功及心脏功能正常，中性粒细胞绝对值大于  $750/mm^3$  继续予下一个疗程化疗。ABVE/PC- COPP/ABV 交替共 4 个疗程。两个疗程结束后评估治疗反应。4 个疗程最终评估有残留局部放疗，无残留停药。

2. 中危组： I B, IIIA。

Cycle A-COPP/ABV-Cycle C-Cycle A-COPP/ABV-Cycle C

(1) Cycle A : 阿糖胞苷  $2\ g/(m^2 \cdot d)$ ，依托泊苷  $150\ mg/(m^2 \cdot d)$ 。即：阿糖胞苷  $2\ g/(m^2 \cdot d)$ ，静脉滴注 3 小时，Q12h，共 4 次，d1、d2；依托泊苷  $150\ mg/(m^2 \cdot d)$ ，静脉滴注，大于 1 小时，Q12h，共 4 次，d1、d2（依托泊苷在静脉滴注完阿糖胞苷后给予）。

G-CSF  $5\ \mu g/(kg \cdot d)$ ，皮下注射，Qd，d3 开始直至  $ANC > 1000/mm^3$ 。

(2) COPP/ABV 剂量同低危， 21 天一个疗程。

(3) Cycle C: 环磷酰胺  $1000 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  , 静脉滴注, 20 分钟, d1、d2; 美司钠  $400 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  , 于 CTX 的 0h、4h、8h 应用, 水化碱化 4 天; 长春新碱  $1.4 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  , 静脉推注 (没有最大量), d1; 多柔比星  $25 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  , 静脉滴注, d1, d2 , d3; 甲基强的松龙  $250 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  , 静脉滴注 ,  $Q6h \times 4$  次, d1; 强的松  $60\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  , 口服, TID, d2 ~ d4; G-CSF  $5 \mu \text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  , 皮下注射, Qd, d4, 开始直至  $\text{ANC} > 1000/\text{mm}^3$ 。

注: 每 21 天一个疗程, 无严重感染, 肝肾功及心脏功能正常, 中性粒细胞绝对值大于  $750/\text{mm}^3$  继续予下一个疗程化疗。共 6 个疗程。第二、四疗程结束后 (第三、五疗程前) 评估治疗反应。

3. 高危组: II B, IIIB, IV 期或伴纵膈巨大瘤灶者, 大于 4 个淋巴结区受累者。

Cycle A-COPP/ABV-小评估 Cycle C-Cycle A-中期评估  
-COPP/ABV-Cycle C

备注: B 组症状 (主要是发热) 突出者可以先用 Cycle C 方案, 调整化疗顺序为 Cycle C-Cycle A -COPP/ABV-Cycle C-Cycle A -COPP/ABV

(1) Cycle A (Ara-C/VP16 ): 阿糖胞苷  $3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  , 静脉滴注, 3 小时, Q12h, 共 4 次, d1、d2; 依托泊苷  $200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  , 静脉滴注, 1 小时, Q12h, 共 4 次, d1、d2 (依托泊苷在静脉滴注完阿糖胞苷后给予); G-CSF  $5 \mu \text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  ,

皮下注射，Qd，d3 开始直至  $ANC > 1000/mm^3$ 。

(2) COPP/ABV 剂量同前，每 21 天一个疗程，无严重感染，肝肾功及心脏功能正常，中性粒细胞绝对值大于  $750/mm^3$  继续予下一个疗程化疗。

(3) Cycle C (CHOP): 环磷酰胺  $1200\text{ mg}/(m^2 \cdot d)$ ，静脉滴注，20 分钟，Qd，d1、d2，水化碱化 4 天；美司钠  $400\text{ mg}/(m^2 \cdot d)$ ，CTX 的 0h、4h、8h；长春新碱  $1.4\text{ mg}/(m^2 \cdot d)$ ，静脉推注（没有最大量），d1；多柔比星  $25\text{ mg}/(m^2 \cdot d)$ ，静脉滴注，Qd，d1、d2、d3；甲基强的松龙  $250\text{ mg}/(m^2 \cdot d)$ ，静脉滴注， $Q6h \times 4$  次，d1；强的松  $60\text{ mg}/(m^2 \cdot d)$ ，口服，TID，d2 ~ d4；G-CSF  $5\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot d)$ ，皮下注射，Qd，d4 开始直至  $ANC > 1000/mm^3$ 。

注：每 21 天一个疗程，无严重感染，肝肾功及心脏功能正常，中性粒细胞绝对值大于  $750/mm^3$  继续予下一个疗程化疗。

### (三) 放疗

目前对儿童 HL 以全身化疗为主，联合肿瘤浸润野低剂量放疗（18 ~ 25 Gy）为标准治疗。有研究提示如治疗早期肿瘤对化疗反应好，如 2 个疗程即能达到完全缓解，可避免放疗。但对中高危患儿来说，化疗联合放疗疗效优于单纯化疗，建议化疗疗程结束后序贯肿瘤浸润野放疗。

### (四) 难治及复发 HL 治疗原则

儿童 HL 大部分预后良好，但仍有 10%左右治疗后进展或

者复发。HL 局部复发有时较难与感染、胸腺增生恢复、无菌性炎症、炎性结节性病变以及第二肿瘤等鉴别，因此临床考虑复发时需经再次病理检查确认。

首次诊断为低危组、治疗负荷相对低的患者再治疗疗效较好，甚至可达 70%再治疗成功率；而高危组原已接受高治疗负荷者再治疗预后较差，仅 30%~50%左右再治疗成功，治疗早期复发者预后更差。高危组复发后再治疗常常选择自身造血干细胞支持下大剂量化疗。再治疗方案目前没有统一的治疗方案，可以采用强化剂量的 BEACOPP 或 ICE 等大剂量化疗辅以局部放疗，应综合考虑初治失败方案的治疗反应及药物累积量以及患儿的一般情况等做相应调整。

近期 HL 新的治疗药物，如 CD30 抗体偶联微管蛋白抑制剂 (Brentuximab vedotin) 在复发难治 HL 中可获得 40%~80% 治疗反应率，在成人高危病人中正在研究其作为一线治疗的意义，在儿童中尚未批准进入适应症。

另一靶向免疫药物 PD-1 抗体得到了有效的临床有效证据。研究已经发现 PD-1 表达增加、PD-L1/PD-L2 变异是经典型 HL 的特征，其 9p24. 扩增常与进展期 HL 相关，提示预后不良。PD-1 抗体与 PD-L1 竞争与 PD-1 结合，从而抑制酪氨酸激酶 2 信号通路活化而抑制肿瘤生长。国外研究报告，对高强度化疗、抗 CD30 等高负荷前期治疗失败者，仍有大于 65% 经典型 HL 对 PD-1 抗体有效，值得进一步临床验证的免疫靶向治疗药物，目前国内外已有多家机构进行临床试验，

结果待统计研究。

## 六、合并症的处理

### （一）化疗后监测

血常规，ANC  $< 0.5 \times 10^9/L$ ，PLT  $< 100 \times 10^9/L$ ，可皮下注射粒细胞刺激因子（G-CSF） $5 \mu g/(kg \cdot d)$ 至ANC  $> 1 \times 10^9/L$ 停用。

（二）化疗药物毒副反应的判定标准。按NCI不良反应的分级标准（CTCAE version 4.0, 2009）监测，化疗前后均需注意检测心电图、超声心动图、肝肾功、尿常规、血淀粉酶、凝血功能等加以预防。

（三）预防卡氏肺囊虫肺炎。常规口服复方磺胺异噁唑 $[25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ ，Bid，每周服3天停4天，化疗开始直到化疗结束后3个月。

## 七、转诊条件及原则

（一）当地医院没有规范的病理诊断水平，没有化疗及其合并症诊疗条件的、没有治疗经验的、重症及高危瘤负荷以及难治复发的建议转诊至有诊疗条件及治疗基础的儿科血液肿瘤专科进一步诊治。

（二）经上级医院治疗后稳定、达到完全缓解的病人可转诊至有治疗条件的下一级医院继续治疗，例如维持治疗的病人。期间建议定期回上级医院进行瘤灶评估。如维持期间发生严重的合并症，如严重感染，可转回上级医院进行抢救。



附：表 1. Deauville 评分

表 2. 霍奇金淋巴瘤的 Ann Arbor 分期，Cotswald  
会议修订

3. 儿童霍奇金淋巴瘤诊疗规范（2019 年版）  
编写审定专家组

附表 1

Deauville 评分

Deauville 评分	评分依据
1	无摄取
2	摄取 $\leq$ 纵膈血池水平
3	摄取 $>$ 纵膈血池 $\leq$ 正常肝脏水平
4	轻度增加摄取 $>$ 正常肝脏水平
5	显著增加摄取 $>$ 正常肝脏水平

附表 2

## 霍奇金淋巴瘤的 Ann Arbor 分期, Cotswald 会议修订

分期	受累部位
I	侵及单一淋巴结区或淋巴样结构, 如脾脏、甲状腺、韦氏环等或其他结外器官/部位 (IE)
II	在横膈一侧, 侵及两个或更多淋巴结区, 或外加局限侵犯 1 个结外器官/部位 (IIE)
III	受侵犯的淋巴结区在横膈的两侧 (III), 或外加局限侵犯 1 个结外器官/部位 (IIIE) 或脾 (IIIS) 或二者均有受累 (IIISE)
III1	有或无脾门、腹腔或门脉区淋巴结受累
III2	有主动脉旁、髂部、肠系膜淋巴结受累
IV	弥漫性或播散性侵犯 1 个或更多的结外器官, 同时伴或不伴有淋巴结受累
A	无症状
B	发热 (体温超过 38°C)、夜间盗汗、6 个月内不明原因的体重下降 10%以上
E	单一结外部位受累, 病变累及淋巴结/淋巴组织直接相连或临近的器官/组织
S	脾脏受累

附3:

## 儿童霍奇金淋巴瘤诊疗规范（2019年版）

### 编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：王天有

成员：王天有、孙晓非、张永红、汤静燕、金玲、杨菁、  
段彦龙、周春菊、高子芬、翟晓文