

霍奇金病治疗指南

姜杰玲 卫 菊 王 椿

[中图分类号] R733 [文献标识码] B [文章编号] 1672-9188 (2004) 08-475-05

概述

美国统计数据显示,在过去的40年中,霍奇金病(Hodgkin)患者的5年生存率远高于其他任何一种肿瘤。2002年确诊的7000例初发霍奇金病患者,5年生存率预计可达83%。实际上霍奇金病的治愈率必须考虑治疗所带来的远期毒性,尤其是早中期患者。

本指南主要针对没有严重并发症的成年患者,不适用于儿童、老年、孕妇或HIV感染者等特殊人群。

本指南强调对早期非大块型病变患者应用联合治疗(短期化疗和有限的

放疗),中等预后患者(纵隔有大块病灶的II期病例)应用联合治疗,对III~IV期患者则用全身化疗联用或不联用局部区域放疗。NCCN认为对任何肿瘤患者最好的治疗方案来自临床研究,因而鼓励患者积极参与有关临床研究。

诊断和治疗准备

对霍奇金病的诊断仅用针吸活检是不够的。临床上常采用穿刺活检,但是专家建议行淋巴结切除性活检。诊断中可采用常规的铁苏木精和曙红染色。当对诊断有疑问

时,建议做CD15、CD30、T和B细胞标记染色、ALK1和CD20标记染色。对以淋巴细胞为主型的疾病,建议做CD3、CD15、CD20、CD30和CD57标记染色。

之后可进行详细的病史记录和健康检查,标准实验室指标检测有全血细胞计数等以及肝肾功能检测,还包括各种影像学检查等。某些患者还需要进行其他检查。

临床治疗指南

本指南针对结节硬化型(NSHD)和混合细胞型(MCHD)霍奇金病。根据

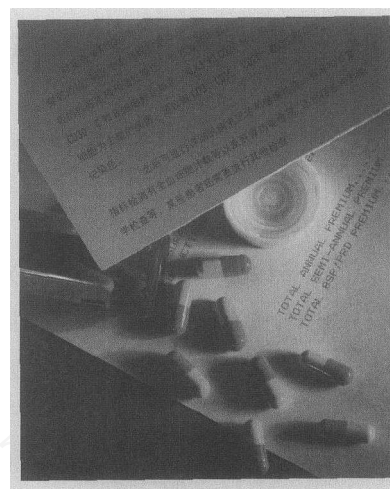


表1 霍奇金病的分期

分期	定义
I期	病变累及1个淋巴结区(I)或局限地累及1个结外淋巴器官或部位(IE)
II期	病变累及横膈同侧2个或2个以上淋巴结区(II),或病变累及1个结外淋巴器官及该部位淋巴结,可同时伴有或不伴有膈同侧其他淋巴结累及(IIIE)。注:累及的淋巴结区域数目可以用下标标注,如II ₃
III期	病变累及的淋巴结区位于横膈的两侧(III),同时可伴有局限的结外淋巴器官或部位累及(IIIE),或累及脾脏(IIIS),或二者都有(IIIE+S)
IV期	广泛累及1个或1个以上结外淋巴器官(指多灶性病变),可伴有或不伴有相关淋巴结累及,或孤立的淋巴器官累及伴远隔部位淋巴结累及。

*选自 Skarin AT: Dana Farber 癌症学院肿瘤诊断标准。Philadelphia, 1991。

表2 不利预后因素

局部病变	晚期病例
<ul style="list-style-type: none"> ● 大块病灶: 纵隔肿块最大宽度 / 胸腔最大宽度 > 1/3 ● 任何肿块 > 10cm ● 血沉 > 50 ● 病灶 > 3 处 	<ul style="list-style-type: none"> ● 血 ALB < 40g/L ● 血 Hbg < 105g/L ● 男性 ● ≥ 45 岁 ● 分期为 IV 期 ● 白细胞增多 (≥ 15000/mm³) ● 淋巴细胞减少 (淋巴细胞计数 < 600/mm³ 或 < 白细胞总数的 8%)

患者的临床表现可分为膈上病灶和膈下病灶。淋巴细胞为主型(LPHD)患者单独列出讨论。淋巴细胞削减型(LDHD)不包括在内,因为在I和II期病例中该类型较少见。少数III或IV期淋巴细胞削减型患者,确诊后可以参照本指南关于晚期霍奇金病的方案进行治疗。

来自欧洲癌症治疗和研究组织(EORTC)的数据表明,疾病早期不利预后因素(表2)对疗效影响很大。每一因素都将使患者的生存率每年降低7%~8%。本版指南没有引用晚期病例的不利预后因素分析数据建立合适的治疗方案,仅对临床研究设定了分组标准。

对霍奇金病化疗的突破性进展是建立了MOPP(氮芥+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松)治疗方案,并在此基础上又确立了ABVD(多柔比星+博来

霉素+长春碱+达卡巴嗪)治疗方案。ABVD常作为首选方案,MOPP则作为挽救方案。NCCN专家认为,如果不考虑多柔比星和博来霉素在放疗中可能存在的累加毒性,ABVD方案是最安全有效的,尤其是对没有大块病灶的患者。其它治疗方案还包括MOPP/ABV, MOPP/ABVD和Stanford V方案(表3)。癌症和白血病研究组(CALGB)的一项随机临床研究表明,包含ABVD的治疗方案(单独采用ABVD或MOPP/ABVD联合应用)优于单独使用MOPP治疗方案。由于多柔比星和博来霉素与放疗可能产生累加毒性,因此对ABVD方案与足剂量纵隔放疗的联合应用有所顾虑。对某些患者而言,MOPP/ABVD或MOPP/ABV联用方案可能更为合适。对晚期霍奇金病患者来说,Stanford V(氮芥+多柔比星+依

托泊苷+长春新碱+长春碱+博来霉素+泼尼松)治疗方案也是一种较好的选择。这是一种短程(12周)的强化化疗方案。虽然这一方案用药剂量较大,但是氮芥、多柔比星和博来霉素的剂量远低于MOPP和ABVD交替或联用治疗方案,因而降低了不育、继发性肿瘤以及心肺毒性等不良反应的危险性。完整治疗方案还应包括化疗结束后,对早期大于5cm病灶患者的介入放疗(36Gy)。一项多中心临床研究曾推荐介入放疗用于晚期霍奇金病(III~IV期,或有大块病灶,并伴有1~2项不利预后因素的II期病例)患者的治疗。

通常的治疗过程是获得完全缓解或未确定的完全缓解(核扫描仍有阳性表现,作为部分缓解来治疗)后(表4),再加用2个疗程的ABVD或MOPP/ABVD治疗,或总计3个疗程的Stanford V治疗。注意Stanford V治疗方案中包括对最初大于5cm病灶(36Gy)的放疗。对某些预后较好的患者,4个疗程的ABVD方案或8周的Stanford V方案就足够了。

本指南确立了放疗剂量和放疗野范围的参考标准(表5)。如单独接受放疗,病灶部位的剂量为36~44Gy,非病灶部位的剂量为30~36Gy。对同时接受化疗和放疗或

表3 霍奇金病化疗方案

ABVD	多柔比星, 博来霉素, 长春碱和达卡巴嗪
MOPP/ABVD	氮芥, 长春新碱, 丙卡巴肼和泼尼松或多柔比星, 博来霉素, 长春碱和达卡巴嗪
MOPP/ABV 杂交	氮芥, 长春新碱, 丙卡巴肼, 泼尼松, 多柔比星, 博来霉素, 长春碱
Stanford V	多柔比星, 长春碱, 氮芥, 长春新碱, 博来霉素, 依托泊苷和泼尼松

表4 淋巴瘤疗效标准

治疗反应类型	体格检查	淋巴结数	淋巴结体积	骨髓
完全缓解(CR)	正常	正常	正常	正常
未确定的完全缓解(CRu)	正常	正常	正常	不定
	正常	正常	缩小>75%	正常或不定
部分缓解(PR)	正常	正常	正常	阳性
	正常	减少 $\geq 50\%$	缩小 $\geq 50\%$	无关
	肝/脾缩小	减少 $\geq 50\%$	缩小 $\geq 50\%$	无关
复发/进展	肝/脾增大	出现新病灶	出现新病灶	重新呈阳性
	出现新病灶	或数量增加	或原病灶增大	

有大块病灶的II期患者,建议放疗剂量在30~36Gy;晚期患者(III-IV期,尤其是不伴大块病灶者)建议将放疗剂量减少到20~36Gy。

》 IA 或 IIA 期病例

● 结节硬化型和混合细胞型

(1) 膈上病灶

本指南将膈上表现的患者按照其不利预后因素分组。

对于没有不利预后因素的患者,推荐进行联合治疗,即化疗(4个疗程ABVD)加受累部位放疗。也可采用单独放疗,如次全淋巴结照射。对男性有上颈部病灶的IA期患者,或女性IA期患者,也可采用单独斗篷野放疗。目前正在研究单独化疗的临床疗效。

对于有大块病灶的患者(几乎都是纵隔病灶),推荐进行联合治疗,先化疗继之受累部位放疗。一般来讲,纵隔放疗范围应包括大块紧邻部位和双侧锁骨上区。如果能保证足够的化疗时间,该范围外5cm以下的小病灶可以不行放疗。

本指南尚未确定适合具有其他不

利预后因素(如血沉升高,多部位病灶等)患者的治疗方案。对于血沉大于50或受累部位大于3个的患者,可单行放疗(次全淋巴结照射),有关临床疗效评价正在进行。

(2) 膈下病灶

临床分期为I~IIA期的患者,大约10%有膈下病灶。推荐治疗方案与膈上病灶者基本相同。

I期病例可以选择联合治疗,即4~6个疗程的ABVD方案加30~36Gy的受累部位放疗;或最小范围的倒Y野单纯放疗。

对于II期患者或少数有盆腔/髂主

动脉旁淋巴结受累的I期患者,推荐联合治疗方案或单独化疗。对有大块病灶的早期患者,推荐接受ABVD治疗。

● 淋巴细胞为主型

淋巴细胞为主型的霍奇金病患者的治疗,取决于患者临床分期及病灶部位。所有IA期患者,都可以选择受累部位的单独放疗。对于单侧舌骨上病灶,推荐采用小斗篷野放疗或受累部位放疗。对于颈部、锁骨或腋窝病灶,可选用小斗篷野或受累部位放疗,也见有推荐采用化疗加受累部位放疗。对于腹股沟或

表5 放疗指南

放疗剂量	
单独放疗剂量	联合治疗中的放疗剂量
受累区: 36~44Gy	I~II期或大块病灶受累区: 30~36Gy
非受累区: 30~36Gy	III~IV期, 非大块病灶的受累区: 20~36Gy
放疗野	
小斗篷野	双侧颈部、锁骨上和腋窝淋巴结
斗篷野	小斗篷野加纵隔和双肺门淋巴结
次全淋巴照射	斗篷野加主动脉旁、脾区
倒Y型野	双侧盆腔, 主动脉旁、脾区
受累部位	仅包括受累淋巴结区
受累区域	受累淋巴结及其紧邻淋巴结区

股骨病灶,建议行受累部位或区域放疗,同样也有推荐行化疗加受累部位放疗。

对临床分期为IIA期,双侧上颈部病灶患者,其治疗方案和单侧上颈部病灶患者的治疗方案类似,即小斗篷野放疗或受累部位放疗。如果病灶在膈上其他部位,则可采用受累部位或区域放疗,化疗(4个疗程ABVD)加受累部位放疗。对于同时有腹股沟/股骨和盆腔病灶,伴有或不伴有主动脉旁淋巴结受累的患者,推荐采用化疗加受累部位放疗。单纯受累部位或区域放疗也可采用。

» I~IIB 期病例

临床分期为IB和IIB的患者较为少见。对没有大块病灶的患者,推荐化疗加受累部位放疗。也有推荐行6个疗程的单纯化疗。对纵隔处有大块病灶的IIB期患者,则应当采用化疗加受累部位放疗方案。

» III~IV 期病例

临床分期为III~IV期的患者属晚期病例,应根据病理类型选择个体化治疗方案,首选方案为化疗,可以加或不加用放疗。

本指南认为III~IV期患者不应首选大剂量化疗。2002年ASCO年会上,欧洲的两项临床研究表明,大剂量化疗对存在各种不利预后因素的患者并没有益处。

患者结束化疗后,是否应对所有的病灶进行低剂量的巩固放疗尚存在争议,西南肿瘤协作组(SWOG)的一项随机临床研究表明,接受放疗

的患者,虽然总生存率并无提高,但疾病无进展期延长了,尤其是那些有大块病灶的结节硬化型患者。EORTC20884研究表明,接受8个疗程的MOPP-ABV治疗后,对受累区追加25Gy放疗,患者总生存率和复发率并未见改善。但是,德国霍奇金病研究小组的一项随机临床研究,却非常强调对有大块病灶的III~IV期患者进行巩固放疗的作用。所以,目前一致的观点是,对于有大块纵隔病灶和10cm以上肿块的晚期患者,建议考虑巩固性放疗。

疗效评价和追加治疗

» 治疗中期

接受6个疗程化疗患者的中期疗效评价可在第4个疗程后进行;化疗小于4个疗程者,可在化疗结束后进行;如仅是单纯放疗,则可在放疗结束后进行。疗效评价的依据是所有阳性病灶的影像学检查结果,如骨髓受累还应当进行骨髓活检。

● IA、IB、IIA 和 IIB 期患者

治疗后无论是确定或未确定的完全缓解或部分缓解者,可继续完成化疗,可加用或不加用受累部位放疗。之后对患者再进行疗效评价,并进行“治疗终末评价”。以ABVD方案为例,4个疗程之后应对患者进行疗效评价。如果是完全缓解或接近完全缓解,则再进行2个疗程ABVD治疗。最后对微小残余病灶的稳定性做最终评定。如果稳定,则可在结束6个疗程ABVD化疗之后停止治疗。对于仅仅获得部分缓解的

患者,应当考虑受累淋巴结区的放疗。SWOG的“MOPP-BAP + / - 放疗”方案,以及EORTC的“MOPP/ABV + / - 放疗”方案中,都推荐对未达到完全缓解患者进行放疗,希望患者能从中受益。

化疗后,仅有微小反应或不能达到部分缓解的患者,如果正电子发射断层摄影术(PET)或镓扫描结果呈阳性,则应根据患者病灶部位行个体化治疗。如果患者扫描结果为阴性,则可按原计划完成治疗方案,并进行治疗终末评价。

对于极少数经化疗后病情仍然发展的患者,首先应当再行活检(以确诊是否是霍奇金病),之后可采用大剂量挽救性化疗,加用或不加用局部放疗以及自体造血干细胞移植。

● IIIA、IIIB 和 IV 期患者

治疗后完全缓解者,若治疗方案为ABVD或MOPP/ABVD,则追加2个月化疗+/-20~36Gy受累部位放疗(非大块病灶);若患者有大块病灶,还应对大块病灶进行20~36Gy放疗;若为Stanford V方案,对最初大于5cm的病灶进行36Gy放疗。

对化疗后部分缓解者,处理方案基本同完全缓解者,但是追加化疗的疗程增加至2~4个月。之后对患者再次进行疗效评价,如完全缓解,再进行2个疗程化疗加用或不加用放疗;如无变化则可按下面“微小反应”处理。

对于化疗后仅有微小反应或不能达到部分缓解的患者,如果扫描结果呈阳性,应当根据患者的病灶部

位进行个体化治疗;如果呈阴性,对非大块病灶患者可追加化疗并加用或不加用受累部位放疗;对有大块病灶的患者则应追加化疗并加用大块病灶区放疗。

对于化疗后无反应或仍进展的患者,治疗方案同样是重新活检后进行自体干细胞移植并加用或不加用局部放疗。

》 治疗终末评价

在所有疗程结束时应进行治疗终末评价。如果完全缓解无论是否已经过确定,均应随访观察;如果疾病进展,则应进行大剂量治疗(自体干细胞移植+/-局部放疗,此前可进行常规剂量化疗);如果部分缓解,则需要进行PET或镓扫描。扫描结果呈阳性者,需行包括化疗、放疗、大剂量治疗在内的进一步治疗,其治疗方案应根据病灶部位、初发病时的治疗方案等进行个体化治疗(拟大剂量治疗者需重新活检);扫描结果呈阴性者,可以停止治疗并进一步观察,或者根据临床需要进一步化疗或放疗。

随访

(1) 定期病史询问和体格检查:第1~2年中每2~3个月1次,第3~5年中每3~6个月1次,然后一年1次。此外,如果患者接受过脾区放疗,每隔5年应当再次接种肺炎球菌和脑膜炎球菌疫苗。患者还应当每年接种流感疫苗,尤其是曾经接受博来

霉素或肺部放疗的患者。

(2) 血液检查包括全血细胞计数、血小板计数、血沉和生化检查等,第1~2年中每2~3个月1次,第3~5年中每3~6个月1次,然后一年1次。此外,接受颈部放疗的患者,应当每6个月检测1次甲状腺功能,以避免甲状腺功能减退。

(3) 影像学检查:对病灶部位进行重复的影像学检查非常必要,包括对胸部和腹部/盆腔的检查。其相对重要性随患者临床分期、病灶部位和所接受治疗情况而不同。一般建议第1~3年中每3~6个月进行1次胸片或胸部CT检查,以后一年1次;第1~3年中每6~12个月进行1次腹部/盆腔影像学检查,第4~5年中一年1次。建议30岁前或于40岁时开始膈上放疗的女性患者,在完成治疗后8~10年,每年进行1次乳房影像学检查。

(4) 健康咨询:包括健康习惯、心理咨询、生育、治疗的远期毒性(如心血管危险)、继发性肿瘤(乳房自检、皮肤肿瘤等)危险性以及患者的生存期、结束治疗评价等。

特别强调应当在肿瘤科随访,因为他们对这些治疗的远期潜在危险比较了解。此外,还应有随访记录,以便提高患者的依从性。

复发和挽救性治疗

复发患者应当重新进行活检。临床上证实的单纯性复发很少见。同时应当按照发病初期的情况(包括骨

髓活检在内)对患者进行评定。对复发患者的治疗要依据初发病时所选用的治疗方案(单纯放疗或是包括了全身治疗如化疗或联合治疗)综合考虑。

如果最初治疗是单纯放疗,标准疗程的化疗加用或不加用放疗均是非常有效的挽救治疗措施,尤其是对原放疗野以外的复发。如果上述治疗不能使患者完全缓解,可以考虑采用大剂量治疗。

如果患者最初的治疗选用化疗或联合治疗,后续治疗就比较复杂,并且更应进行个体化治疗。如果最初分期为IA或IIA期,接受的治疗为单纯化疗,并且是在原部位复发,推荐采用单纯放疗或联合治疗或大剂量治疗。如果在治疗结束后1年以内复发,建议进行自体造血干细胞移植加或不加局部放疗;如果是1年以后复发,自体造血干细胞移植加或不加局部放疗、联合治疗或单纯化疗都可以选用。

总结

对霍奇金病治疗方法的研究仍在不断探索中,目前的治疗方案是建立在综合临床分期基础上,对预后较好的患者建议采用联合治疗,对晚期患者建议采用单纯化疗。外周血干细胞移植是非常有效的挽救治疗方案。本病总体预后很好,故要求对患者进行长期随访以监测治疗的远期并发症。

[收稿日期:2004-05-17]