

霍奇金氏淋巴瘤化疗完全缓解后的 巩固放疗:真的需要吗?

评价者:王 巍

(佛山市第一人民医院肿瘤医院内科, 佛山 528041)

[关键词] 霍奇金氏淋巴瘤; 药物疗法; 放射疗法

[中图分类号] R733.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2004)02-0103-04

Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following chemotherapy: is there a need?

// Reviewer: Wang Wei

[Key words] Hodgkin's lymphoma; drug therapy; radiotherapy

Reviewer's address Department of Medical Oncology, The First People's Hospital of Foshan City, Foshan 528041, P.R. China

1 文献类型

治疗

2 证据水平

1b

3 文献来源

Laskar S, Gupta T, Vimal S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin: bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? [J]. J Clin Oncol, 2004,22(1):62-68.

4 背景

问题: 霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 化疗(chemotherapy, CT)后完全缓解的患者, 巩固放射治疗(radiotherapy, RT)能否改善其无复发生存率和总生存率?

经过近50年的研究和探索, HL的治疗已经由放疗为主的模式, 转变为以化疗为主、放疗巩固的模

式, 由于有较高的远期第二肿瘤发生率^[1,2], 目前HL临床研究的热点是: 如何在保持原有治愈率的前提下, 进一步减少治疗剂量, 例如HL化疗完全缓解后, 能否不进行放疗?

5 目的

研究HL化疗完全缓解后巩固放疗对患者生存率的影响。

6 条件

印度孟买Tata纪念医院, 1993-1996年。

7 方法

单中心、前瞻性、随机对照临床研究。

8 对象

纳入标准: 病理学确诊的HL患者, Ann Arbor分期 I ~ IV, 年龄小于70岁, WHO功能状态(performance score, PS)评分0~3, 肝肾功能和骨髓功能正常, 无其他肿瘤治疗史。按照WHO疗效评价标准, 6个疗程ABVD方案(阿霉素、博来霉素、长春花碱和氮烯咪胺)化疗后获得临床完全缓解(complete response, CR)的患者进入随机分组。

排除标准: 活动性结核患者, 需要治疗的心脏病患者, 孕期和哺乳期患者。

9 干预

入组患者随机分为2组, 1组继续接受巩固放疗, 另1组不接受任何治疗, 定期随访。入组HL患者251例, 179例化疗获得CR后纳入研究, 95例进入放疗组, 84例进入继续观察组。

10 评价指标

8年无事件生存率(event-free survival, EFS), 总

[收稿日期] 2004-03-30

[评价者简介] 王 巍(1973-), 男, 河南焦作人, 主治医师, 医学博士, 研究方向为临床肿瘤内科。

生存率(overall survival, OS),严重毒性发生率,不同治疗方式间以上三个指标的差别。

11 主要结果

生存率结果见表1,从表1可见化放疗组8年EFS和OS(88%和100%)均高于单纯化疗组(76%和89%),差别有统计学意义($P<0.05$);亚组分析显示对于年龄小于15岁、有B症状(发热、盗汗、体重下

降)、Ⅲ~Ⅳ期、无纵隔侵犯和无巨大肿瘤(初诊时病变长径大于7 cm)患者,巩固放疗可以改善EFS和OS($P<0.05$),对于有巨大肿瘤者只改善了EFS,对于年龄15岁以上和有纵隔侵犯者只改善了OS。

所有入组的患者16例(9%)出现HL复发,单纯化疗组11例(13%)复发,其中6例(55%)局部复发,5例(45%)全身复发;化放疗组5例(5%)复发,全部为放疗野外局部复发。

表1 不同预后因素下巩固放疗对患者生存率的影响

预后因素		8年EFS			8年OS		
		单纯化疗组	化放疗组	<i>P</i>	单纯化疗组	化放疗组	<i>P</i>
分期	I~II	94	97	0.29	98	100	0.26
	III~IV	59	78	0.03	80	100	0.006
年龄	<15岁	53	97	0.02	89	100	0.04
	≥15岁	83	85	0.18	90	100	0.02
B症状	有	66	86	0.03	85	100	0.006
	无	90	89	0.20	94	100	0.11
巨大肿瘤	有	72	100	0.04	90	100	0.19
	无	76	84	0.05	89	100	0.004
纵隔侵犯	有	76	82	0.18	86	100	0.05
	无	75	89	0.03	90	100	0.01
所有患者		76	88	0.02	89	100	0.002

2例单纯化疗组患者分别因化疗后心脏和肝脏毒性死亡,化放疗组无治疗相关死亡,两组患者均未发生第二肿瘤,其他Ⅱ度以上毒性(粒细胞减少、外周神经毒性、肺部感染等)发生率相似。

12 结论

在HL患者,特别是对于年龄小于15岁、晚期、有B症状和巨大肿瘤的患者,6个疗程的ABVD方案化疗后,获得CR的患者接受巩固性放疗可以改善EFS和OS。

13 注释

统计学方面:由掌握统计学方法的人员进行。

资金来源:未提供。

通讯作者:Siddhartha Lasker, MD, Department of Radiation Oncology, Tata Memorial Hospital, Mumbai, India。

14 评论

从20世纪50年代到70年代,放疗几乎是HL的惟一治疗选择,80年代以后,以MOPP(氮芥、长春新碱、甲基苄胍和强的松)和ABVD方案为代表的联合化疗扮演了越来越重要的角色,目前在欧洲和北

美,对于早期HL单纯放疗已被放弃,往往应用2~6个疗程的化疗(ABVD/BEACOPP)加20~36 Gy的侵犯野放疗,可以达到90%以上的5年EFS和95%以上的5年OS^[3,4],化疗是主要的治疗方法并且有取代放疗的趋势。由于认识到HL放疗后有非常高的第二肿瘤和致命心肺毒性发生率^[1,2],化放疗之间的平衡成为HL临床研究的焦点,但还没有前瞻性随机临床试验能够证明单纯化疗的疗效和化放疗联合的疗效相当。

对于HL的最佳治疗方式,最重要的是以下两个方面:首先,治疗有效率高且近期毒性轻微;其次,远期复发率低而且远期毒性发生率低。在晚期HL, MOPP化疗联合扩大野放疗可以满足第一个条件,但不能满足第二条。目前广泛应用的ABVD联合侵犯野巩固放疗,5年EFS在70%~75%,OS在85%~90%,第二肿瘤发生率低,仅在联合斗篷野放疗时,仍有一定的心脏毒性和第二实体瘤发生率增高^[5,6],不幸的是,有报道显示ABVD治疗的HL患者在15年随访以后,患者无肿瘤生存率降至45%,OS降至60%^[7]。

关于HL接受传统化疗(MOPP, ABVD)缓解后巩固放疗的实际益处,大部分研究结果认为至少对于部分患者,例如巨大肿瘤、有B症状、结节硬化型、年轻患者,巩固放疗是有益的^[8-10]。然而在对于1 740例HL的Meta分析显示^[11],随访10年后巩固放疗可以改

善肿瘤控制率11%,但并未改善总生存率。

以上的结果促使全世界的学者们寻找最佳的HL治疗方案,通过增加联合化疗的剂量强度和剂量密度,最大限度地消灭肿瘤。最近发表的相关研究中位随访时间都大于5年,对于晚期HD患者OS大于85%,且毒性均可耐受^[3,12]。这些研究中仍有65%~85%的患者接受了30~40 Gy的放疗,需要更长期的随访来观察远期毒性发生率。目前正在进行的部分研究则试图证明强化的诱导化疗是否可以代替常规的联合化放疗;另外的思路是减低放疗的剂量至20~30 Gy,且放疗仅用于正电子发射成像扫描检查阳性的患者。

该研究是目前为止相关研究中最大的前瞻性随机研究,251例 I~IV期的初治HL患者,6疗程ABVD化疗179例(71%)患者CR后入组,年龄4~70岁,无其他肿瘤治疗史,无艾滋病病毒感染,随机接受巩固放疗或者单纯观察,其中放疗组内11%为21 Gy的全淋巴结照射,结果证明6疗程ABVD化疗后CR的HL患者,巩固放疗仍然可以改善生存率。遗憾的是,对于其余29%化疗后部分缓解或病情进展的患者的后继治疗和预后,本文并没有显示。

179例患者总的8年EFS和OS分别为82%和95%,其中联合治疗组的8年EFS为88%,高于单纯化疗组的76%,多因素分析显示,尤其对于年轻、晚期、有B症状和巨大肿瘤的患者,联合治疗在8年EFS方面更有优势。令人料想不到的是,无纵隔侵犯比有纵隔侵犯的患者更能从巩固放疗中受益(8年EFS 89% vs. 75%, $P=0.03$)。在OS方面,联合治疗组也优于单纯化疗组,多因素分析也显示对于年龄小于15岁、晚期、有B症状和无巨大肿瘤的患者,巩固放疗更能改善OS。其中无纵隔侵犯的患者从放疗中获益比有纵隔侵犯者更多,结果与通常认为纵隔侵犯和巨大肿瘤更需要放疗的观点有悖。分析可能的原因是病理类型为混合细胞与淋巴细胞两种类型为主的患者占80%,而研究表明结节硬化型HL和其他的病理类型预后有所差异,所以该组研究结果和其他研究有所不同。

该研究的不足之处还有:首先,该组患者年龄小于15岁者将近一半(46%),并不能将其结果推广至实际上占多数的成年患者;其次,88%的患者肿瘤小于7 cm,只有不到30%的患者有纵隔侵犯,将近70%的HL为混合细胞型,而根据最近的报道,我国HL患者中这些数据分别为70%、60%和35%^[10],所以还不能下最后定论。

相关研究也有相反的结果,欧洲肿瘤治疗和研究组织(Europe Organization of Research and Treatment

of Cancer, EORTC)的研究显示^[14],如果HL接受MOPP/ABV化疗完全缓解后再予两个疗程的化疗至总疗程数为6~8疗程,巩固放疗并无益处,和该研究的结果相悖。Loeffler等^[15]采用平行设计进行相似的研究,设计为CT1+CT2对CT1+RT,或者CT1对CT2+RT,用追加的化疗来平衡巩固放疗的肿瘤杀灭作用,10年后显示两组肿瘤控制率相同,而且由于放疗带来的毒性,总生存率在单纯化疗组占优。

所以目前的结论是,对于并未达到最大肿瘤杀灭的HL,巩固放疗是有益的,应继续进行临床研究来探索如何平衡化放疗的疗效和毒性。该研究是一个来自亚洲的高水平临床研究,为我们治疗HL提供了良好的证据,结论认为至少对部分HL患者,6疗程ABVD化疗后即使达到临床CR,巩固放疗依然可以改善EFS和OS。

参 考 文 献

- [1] Van LF, Klokman WJ, Van't VM, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence of young adulthood [J]. *J Clin Oncol*, 2000,18:487~496.
- [2] Aleman BM, Van DB, Klokman WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease [J]. *J Clin Oncol*, 2003,21:3431~3439.
- [3] Raemaekers J, Burgers M, Henry AM, et al. Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABV chemotherapy have excellent prognosis after additional involved-field radiotherapy: interim results from the ongoing EORTC-LCG and GPMC phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 1997(suppl 1),8:111~114.
- [4] Diehl V, Stem H, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies from primary, refractory, and relapsed disease[M]. American Society of Hematology, Education Program Book, 2003. 224~246.
- [5] Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease [J]. *JAMA*, 1993,270:1949~1957.
- [6] Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger [J]. *J Clin Oncol*, 2002,20:2101~2108.
- [7] Canellous GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial [J]. *N Engl J Med*, 2002,346:1417~1418.
- [8] Weiner M, Leventhal B, Brecher M, et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low dose total nodal radiation therapy in the treatment of stage II B, III A2, III B, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a pediatric oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 1997,15:2769~2779.
- [9] Nachman JB, Spoto R, Herzog P, et al. Randomized comparison

- of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 3765-3771.
- [10] 黄慧强, 姜文奇, 王 巍, 等. 以化疗为主的综合方法治疗霍奇金病—附295例长期随访结果分析[J]. *癌症*, 2002, 21(12): 1345-1349.
- [11] Diehl V. Chemotherapy or combined modality treatment: the optimal treatment for Hodgkin's disease [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 15-18.
- [12] Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 2386-2395.
- [13] Chisesi T, Federico M, Levis A, et al. Intergruppo Italiano Linfomi: ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial [J]. *Ann Oncol*, 2002(suppl 1), 13: 102-106.
- [14] Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group: involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 2396-2406.
- [15] Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease: international database on Hodgkin's disease overview study group [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 818-829.

(推荐者 王 巍)

(上接第84页)

有41例(87.2%),不一致的有6例(12.8%);按两种评价标准判定为PD的8例中一致的有7例(7/8),其中3例出现新病灶,4例病灶增大明显,均达到WHO及RECIST的PD标准;不一致的有1例(1/8),因其双径乘积增加33%,按WHO标准判为PD,而在单径测量中因其最大径无变化,按RECIST标准判为NR。以Spearman等级相关方法对总疗效进行相关分析,相关系数 $r_s=0.909$,两种评价标准的结果间存在相关关系($P<0.05$)。

2.3 影响疗效评价的因素

对6例经WHO标准判为PR,而按RECIST标准判为SD的肿瘤的直径变化率进行比较后发现,最长径平均缩小 $25.17\% \pm 1.25\%$,最长径中点的垂直径平均缩小 $36.72\% \pm 2.57\%$;短径的变化率大于最长径的变化率($P<0.05$)。1例WHO判为PD,RECIST判为SD的肿瘤其最长径无变化,而短径增加了33%。

3 讨论

RECIST标准的制定建立在WHO标准的基础上,James等在研究了肿瘤最大径和双径乘积与肿瘤细胞的对数关系后,发现肿瘤长轴的直径与肿瘤细胞数量的变化关系比肿瘤双径乘积与肿瘤细胞数量的变化关系更为密切^[34]。由于RECIST标准与WHO标准对CR的定义相同,而RECIST以肿瘤最大直径之和减少30%以上定为PR(球形病灶体积缩小65%),相当于WHO标准的双径乘积减少50%,故此两者在评价肿瘤治疗的有效率上有很高的相关性。本研究也发现两种方法在肿瘤化疗疗效的评价上有较好的一致性, $r_s=0.909$;WHO与RECIST标准在PD的界定上不尽相同,James等认为WHO标准可能过高地判定PD(双径乘积增加25%相当于肿瘤体积

增加40%),从而使得某些病例丧失了治疗的机会,因此定义RECIST的PD标准为最大径增加20%以上(双径增加20%相当于肿瘤体积增加73%),但该PD标准是否适用则需要长期大量的研究比较。

由于肿瘤最大径与肿瘤细胞数的对数关系是建立在肿瘤呈球形病灶的数学模型基础上,当肿瘤形态不规则或瘤体在治疗后发生不均匀性退缩时,RECIST标准是否适用则值得商榷。我们发现在肿瘤治疗后,如肿瘤的长径变化不大,而短径有较大变化时就会造成疗效评价上的差异。因此当出现肿瘤长、短径变化不成比例时,应慎用RECIST标准或综合考虑。

肿瘤最长径之和是衡量肿瘤变化的较好指标,单径测量方法较双径测量方法简单易用,两种方法间具有较好的一致性,新标准同时还确定了肿瘤病变需要测定的数量和最小尺寸,可以重复多次测定,能减少测量误差,更适用于临床应用^[5]。

【参 考 文 献】

- [1] WHO handbook for reporting results of cancer treatment [M]. Offset Publication No.48. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 1979.
- [2] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *Bull Cancer*, 2000, 87: 881-886.
- [3] James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91: 523-528.
- [4] Padhani AR, MRCP, FRCR, et al. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists [J]. *Br J Radiol*, 2000, 74: 983-986.
- [5] Werner-Wasik M, Xiao Y, Pequignot E, et al. Assessment of lung cancer response after nonoperative therapy: tumor diameter, bidimensional product, and volume. A serial ct scan-based study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51: 56-61.

作者: [王巍](#)
作者单位: [佛山市第一人民医院肿瘤医院内科, 佛山, 528041](#)
刊名: [循证医学](#) **ISTIC**
英文刊名: [THE JOURNAL OF EVIDENCE-BASED MEDICINE](#)
年, 卷(期): 2004, 4(2)
引用次数: 0次

参考文献(15条)

1. [Van LF, Klokman WJ, Van't VM](#) Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence of young adulthood 2000
2. [Aleman BM, Van DB, Klokman WJ](#) Long-term causespecific mortality of patients treated for Hodgkin's disease 2003
3. [Raemaekers J, Burgers M, Henry AM](#) Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABV chemotherapy have excellent prognosis after additional involvedfield radiotherapy:interim results from the ongoing EORTC-LCG and GPMC phase III trial 1997(1)
4. [Diehl V, Stem H, Connors JM](#) Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies from primary, refractory, and relapsed disease 2003
5. [Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT](#) Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease 1993
6. [Ng AK, Bernardo MP, Weller E](#) Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger 2002
7. [Canellos GP, Niedzwiecki D](#) Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial 2002
8. [Weiner M, Leventhal B, Brecher M](#) Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low dose total nodal radiation therapy in the treatment of stage II B, III A2, III B, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients:a pediatric oncology group study 1997
9. [Nachman JB, Sposto R, Herzog P](#) Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy 2002
10. [黄慧强, 姜文奇, 王巍, 徐光川, 张力, 何友兼, 孙晓非, 周中梅, 刘冬耕, 徐瑞华, 林桐榆, 滕小玉, 刘茂珍, 苏义顺, 李宇红, 林旭滨, 管忠震](#) 以化疗为主的综合疗法治疗霍奇金病—附295例长期随访结果分析[期刊论文]-癌症 2002(12)
11. [Diehl V](#) Chemotherapy or combined modality treatment:the optimal treatment for Hodgkin's disease 2004
12. [Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M](#) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease 2003
13. [Chisesi T, Federico M, Levis A](#) Intergruppo Italiano Linfomi: ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial 2002(1)
14. [Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U](#) European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group:involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma 2003
15. [Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D](#) Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality

相似文献(5条)

1. 期刊论文 阮春慧,孙晓红 改良式CHOP方案治疗非霍奇金氏淋巴瘤24例疗效观察 -肿瘤防治杂志2003, 10(10)

对经典的CHOP方案进行改良,将化疗药物的总剂量增加,分2次在d1、d8应用,疗程不变.结果显示,共应用改良CHOP方案治疗NHL 24例,完全缓解12例(占50%),部分缓解8例(占33.3%),稳定1例(占4.2%),进展3例(占12.5%),总有效率83.3%.缓解率高,生存期长,疗效优于经典CHOP方案.

2. 期刊论文 赵应斌 恶性淋巴瘤继发性粒细胞性白血病1例 -右江民族医学院学报2002, 24(3)

1病例简介 患者,女,62岁.确诊非霍奇金氏淋巴瘤1年7个月,全身软困1月,于2001年4月24日入院.患者于1999年9月因全身体表淋巴结肿大,在广西医科大学附属第一医院经病理诊断为:非霍奇金氏淋巴瘤,给予COP及CHOP方案化疗,病情缓解.近1月来出现全身无力、软困.体格检查:T 36.6℃、P86/min、R20/min、BP14/8.7kPa,贫血外观,皮肤、巩膜无黄染,无出血点及瘀斑.

3. 期刊论文 吕时梧,赵枫 原发性胃肠道恶性淋巴瘤的诊治分析 -右江民族医学院学报2002, 24(4)

目的提高原发性胃肠道恶性淋巴瘤的认识和诊治水平.方法回顾分析20例原发性胃肠道恶性淋巴瘤患者的临床资料.结果 20例均经手术治疗.腹痛、消瘦、贫血及腹部包块为常见表现;肿瘤部位多见于胃及回盲部;术前确诊8例均为内镜下确诊.病理类型均为非霍奇金氏淋巴瘤,其中T细胞型4例,B细胞型16例.17例行辅助CHOP化疗,有效率90%.结论早期诊断困难,手术方式与其它肿瘤术式相似,手术与术后化疗为主要治疗措施,病理类型与预后关系密切.

4. 期刊论文 李茵茵,于满贵,许霞,张松鹤,吴长君 COANP 方案合用国产 rhG-CSF 治疗淋巴瘤细胞白血病 -肿瘤

防治杂志2000, 17(6)

淋巴瘤细胞白血病(LCL)又称淋巴瘤细胞白血病,是恶性淋巴瘤(主要是非霍奇金氏淋巴瘤)病程后期,恶性肿瘤细胞播散至骨髓及血液所致的白血病,国内外对此类白血病尚无疗效肯定的化疗方案.我科于1996年4月起用COANP方案配合国产rhG-CSF(重组人粒细胞集落刺激因子)共治疗LCL患者26例,均取得较好疗效,报道如下.

5. 期刊论文 冯学敏,梁建科 静注长春新碱致过敏性休克一例 -肿瘤防治杂志2000, 7(5)

1病例报告 患者男,27岁.2000年3月因患非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)到本科诊治.经化验血、尿常规,肝、肾功能,心电图及体格检查均正常.

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_xzyx200402017.aspx

下载时间: 2010年5月4日