

· 临床研究 ·

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

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*

(中山大学肿瘤防治中心内科, 广东 广州 510060)

【摘要】 背景与目的: 霍奇金病 (Hodgkin's disease, HD) 是对放化疗敏感的恶性肿瘤, 如何提高 HD 的治疗效果, 同时尽量避免不良反应、使患者保持良好的生活质量是目前临床研究的关键问题。本研究回顾性分析我院近 30 年治疗 HD 的长期随访结果, 以了解 HD 的远期疗效和不良反应发生情况。方法: 回顾性分析 1970 ~ 2000 年间 295 例 HD 的临床资料, 着重分析 1980 ~ 2000 年间资料比较完整的 182 例, 采用多因素分析方法 (Cox 模型) 分析 HD 患者的临床特征及治疗方法和预后的关系。结果: 295 例 HD 患者均采用以化疗为主的综合方法治疗, 中位随访 42.9 个月 (17.0 ~ 351.9 个月), 5、10 和 20 年生存率分别为 63.5%、55.8% 和 47.1%, 中位生存期 172.3 个月 (28.0 ~ 351.9 个月)。其中 1980 年以后的 182 例患者采用了比较正规的化疗和放射治疗, 5、10、20 年生存率及无病生存率分别为 79.6%、74.5%、66.8% 及 74.5%、69.4%、69.4%; 远期不良反应发生率低。另外, 本组多因素分析结果表明, 年龄 ≥ 45 岁、III ~ IV 期和 B 症状是预后危险因素 ($P=0.000$, $P=0.035$ 和 $P=0.047$)。进一步分析发现, I ~ II 期比 III ~ IV 期预后好, 结节硬化型比其他病理类型的预后好。结论: 采用以全身化疗为主结合侵犯野放疗的综合方法治疗 HD, 远期生存率较高, 不良反应发生率低, 同时该治疗方法简便, 适应性强, 值得临床推广。

关键词: 霍奇金病; 化学疗法; 放射疗法; 综合疗法

中图分类号: R733.1

文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2002)12-1345-05

Clinical Results of 295 Patients with Hodgkin's Disease Treated by Chemotherapy-Predominant Comprehensive Modality

HUANG Hui-qiang, JIANG Wen-qi, WANG Wei, XU Guang-chuan, ZHANG Li, HE You-jian,
SUN Xiao-fei, ZHOU Zhong-mei, LIU Dong-geng, XU Rui-hua, LIN Tong-yu, TENG Xiao-yu,
LIU Mao-zhen, SU Yi-shun, LI Yu-hong, LIN Xu-bin, GUAN Zhong-zhen*

Department of Medical Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University,
Guangzhou 510060, P. R. China

【Abstract】 Background & Objective: Hodgkin's disease (HD) is a chemo- and radio-sensitive hematologic malignancy. At present, improvement of cure rate, reduction of long-term toxicity, and maintenance of good quality of life are the major issues in the treatment of HD. The results of long term follow-up from Cancer Center, Sun Yat-sen University were analyzed retrospectively in terms of efficacy and late side effects in this article. **Methods:** The results of 295

patients with histology-proven HD from 1970 to 2000, especially from 1980 to 2000 were analyzed. Meanwhile, multivariate analysis (COX model) was employed to determine the prognostic factor. **Results:** A total of 295 HD patients were treated by chemotherapy-predominant comprehensive modality. The 5, 10,

收稿日期: 2002-06-07; 修回日期: 2002-07-25

* 通讯作者: Tel: 86-20-877343365

Fax: 86-20-87754506

E-mail: zzguan@21cn.com

and 20 years overall survival for 295 HD patients were 63. 5% , 55. 8% , and 47. 1% , respectively, with median survival time of 172. 3 months (28-351. 9 months) at the median follow-up time of 42. 9 months (17 - 351. 9 months). The 5, 10, and 20 years overall survival and disease-free survival were 79. 6% , 74. 5% , and 66. 8% as well as 74. 5% , 69. 4% , and 69. 4% respectively for the patients treated with regular chemotherapy and radiotherapy from 1980 to 2000 . The incidence rate of late toxicities was low. Multivariate analysis demonstrated that age over 45-year-old , B symptoms and stage Ⅲ /Ⅳ were the main prognostic factors ($P=0. 000$, $P=0. 035$, and $P=0. 047$) in this clinical study. The prognosis of the patients with stage I/Ⅱ and nodular sclerosis was better in comparison to stages Ⅲ /Ⅳ and other histologic subtypes. **Conclusions:** Chemotherapy-predominant combined with involved fields irradiation play an important role in HD treatment with promising long term survival and lower late toxicities. Further investigation for this simplified and convenient comprehensive modality is warranted.

Keywords: Hodgkin’s disease; Chemotherapy; Radiotherapy; Comprehensive modality

霍奇金病 (Hodgkin’s disease ,HD)是对放化疗敏感的恶性肿瘤，早期病例通过放疗和/或化疗可以获得根治 ;但晚期或预后不良的 HD 患者 ,单用放疗效果较差 ,放化疗联用则可以取得较高的治愈率。但是放化疗亦可导致严重的远期不良反应，而且仍有部分病例不能被根治。因此，近十年来 HD 治疗研究的热点是探索既要保持较高的治愈率 ,又能保证患者良好的生存质量，减少远期的不良反应的治疗方法^[1]。本文分析近 30 年来我院治疗 HD 的远期随访结果 ,现报告如下。

1 病例和方法

1.1 一般资料

1970 ~ 2000 年期间，我院共收治 HD 患者 295 例，其中 1980 年后接受比较正规治疗的 HD 患者共 182 例 ,所有患者均经病理组织学证实 ,全身情况较好 (PS ,ECOG 0 ~ 2) ,无放、化疗禁忌证 ,血象及心、肝、肾等重要器官功能正常。295 例患者临床特征见表 1。

表 1 295 例 HD 患者的临床特征

Tab. 1 Clinical Characteristics of 295 HD Patients

Items	n (%)
Gender : male / female	210 / 85
Median age (range, year)	28 (4 ~ 79)
Pathological subtype	
Lymphocytic predominance (LP)	77 (26. 10)
Nodular sclerosis (NS)	39 (13. 22)
Mixed cellularity (MC)	104 (35. 25)
Lymphocytic depletion (LD)	23 (7. 80)
Undetermined	52 (17. 63)
Clinical staging	
I	62 (21. 02)
II	128 (43. 39)
III	74 (25. 08)
IV	31 (10. 50)
B symptoms	125 (42. 37)
Splenic involvement	44 (14. 92)
Bone marrow involvement	44 (14. 92)

1.2 治疗方法

对 1970 ~ 1980 年收治的 HD 患者的治疗不够规范 ,化疗方案、用药剂量和放疗范围剂量均差别较大 ;而自 1980 年后 ,采用比较统一的化疗方案和放疗方案。

1. 2. 1 化疗方案：在 1970 ~ 1980 年期间采用 5-FU、VCR、MMC 和 TSPA 治疗 52 例 ,CTX、VCR 和 Prednisone 治疗 29 例 ,其他方案治疗 32 例 ;1980 年以后采用规范的 MOPP 或 ABVD 方案治疗 182 例，每例患者行 6 疗程化疗。如果化疗后肿块未完全消退或化疗前肿块较大 (> 5 cm) , 均加局部放射治疗。化放疗结束后长期随访。

1. 2. 2 放射治疗：大部分患者为化疗后侵犯野或扩大野放疗 ,少部分患者 (16 例) 未行化疗 ,采用扩大野照射、次全淋巴或全淋巴照射。

1.3 随访疗效

疗效评价采用 UICC 的评价标准，即分为完全缓解 (CR) 部分缓解 (PR) 稳定 (SD)和进展 (PD) ;并计算患者的总生存率和无病生存率。

1.4 统计方法

采用 SPSS 10. 0 统计软件，利用 Kaplan-Meier、寿命表法、Log-rank 检验和 Cox 多因素模型等统计方法 ,进行各个指标的数据统计和分析。

2 结 果

2.1 HD 治疗情况

主要采用化疗或以化疗为主的综合治疗方法，详见表 2。

2.2 化、放疗有效率

1970 ~ 2000 年间共治疗 HD 患者 295 例 ,化疗总有效率为 83. 8% ，CR 率为 41. 3% ；1980 ~ 2000 年采用 MOPP、ABVD 或 MOPP /ABVD 等正规方案化疗 182 例 HD 患者 ,总有效率 89. 3% ,其中 CR 率

表 2 各种治疗方法应用情况

Tab. 2 Application of Different Kinds of Therapeutic methods

Items	Treatment	n
Way of treatment	Chemotherapy only	152
	Radiotherapy only	16
	Chemotherapy and RT	119
	Miscellaneous	6
	Undetermined	2
Chemotherapy regimen	MOPP	84
	ABVD	44
	MOPP/ABVD	40
	Other regimen	100
	Undetermined	24
Way of radiotherapy	Involved field RT	86
	Extensive involved field RT	31
	TLI*	5
	Undetermined	13

*TLI: total lymphoid irradiation; RT: radiotherapy

48.9%。在 54 例复发的 HD 中,经二线方案化疗有效率 64.8%,CR 率仅 25.9%;单用放射治疗 49 例,有效率 68.0%,CR 率 43.8%。

2.3 生存情况

1970~2000 年收治的 295 例 HD 患者,中位随访 42.9 个月(0.2~351.9 个月),280 例资料完整,可评价疗效,15 例失访。5、10 和 20 年生存率分别为 63.5%、55.8% 和 47.1%,中位生存期 172.3 个月(28.0~351.9 个月)(见图 1)。1970~1980 年收治的 113 例 HD 患者所接受的治疗,特别是化疗(包括用药、剂量和疗程等)不够正规,其 5、10 和 20 年生存率为 46.9%、38.6% 和 26.8%(见图 1);1980 年以后,采用了比较正规的化疗和放疗共治疗 182 例,

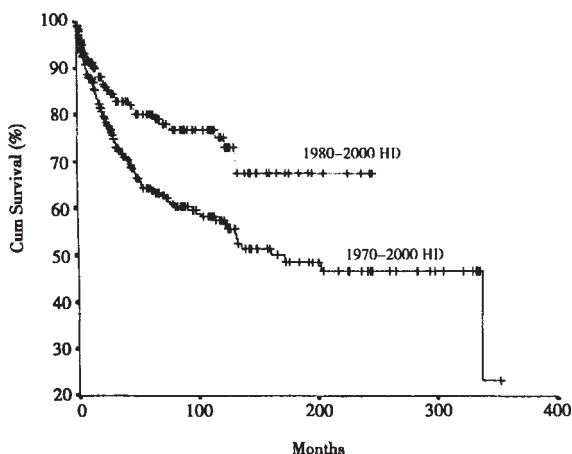


图 1 1970~2000 年 295 例 HD 患者和 1980~2000 年 182 例 HD 患者的总生存曲线

Fig. 1 Curve of overall survival for 295 patients(1970-2000) and 182 patients(1980-2000)

中位随访 45.8 个月(0.3~244.9 个月),死亡 37 例,其中 29 例死于 HD,3 例死亡与化疗相关,其中 2 例是死于感染,1 例死于心衰,远期毒性包括 1 例再生障碍性贫血,1 例骨髓纤维化和 1 例急性淋巴细胞白血病,5 例死因不详或其它疾病相关。5、10 和 20 年生存率分别为 79.6%、74.5% 和 66.8%,5、10 和 20 年的无病生存率(DFS)分别为 74.5%、69.4% 和 69.4%(见图 2)。

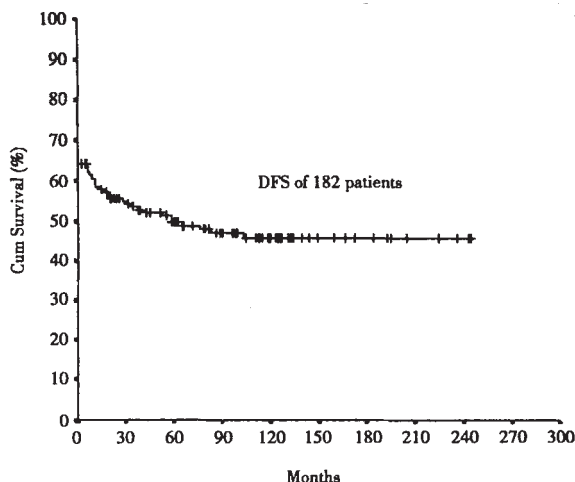


图 2 182 例 HD 患者的无病生存曲线(1980-2000 年)

Fig. 2 Curve of disease-free survival for 182 patients with HD during 1980 to 2000

2.3.1 不同分期生存情况:临床 I、II、III 和 IV 期 HD 比较,各期的生存曲线无统计学差异($P > 0.05$),但 I 期和 II 期、III 期和 IV 期合并后比较,前者生存率明显较好,统计学有显著差异($P = 0.0005$,图 3)。

2.3.2 不同病理类型生存分析:不同病理类型的 HD 生存期进行比较,仅结节硬化型(NS)HD 远期生存率比其他类型好(图 4, $P = 0.0355$)。

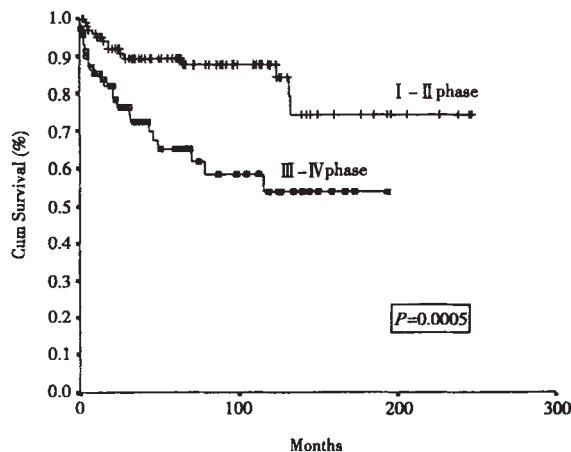


图 3 I、II 期和 III、IV 期 HD 患者生存曲线

Fig. 3 Survival curve for stage I-II and stage III-IV

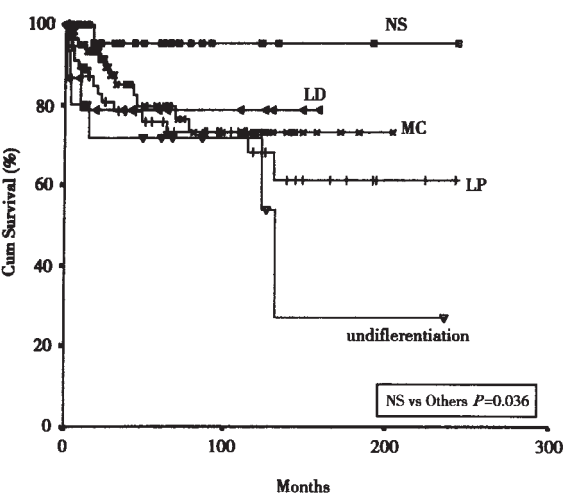


图 4 不同病理类型 HD 患者的生存曲线
Fig. 4 Survival curve for different pathologic subtypes

表 3 1980 - 2000 年间治疗的 182 例 HD 患者不同治疗方案的复发情况

Tab. 3 Recurrence of 182 HD Patients Treated by Different Modalities from 1980 to 2000

Way of treatment	n	Recurrence rate (%)	Local site of systemic recurrence				Undetermined
			Primary site	Non primary site	Within RT field	Out of RT field	
CT only	102	18.4	10	4	0	0	4
RT only	12	16.7	0	0	1	0	1
RT + CT	68	19.1	0	0	3	7	3

型,有 B 症状,结外受累,脾脏受侵犯或晚期的患者预后不良 ($P < 0.05$);性别,肿瘤大小,PS 评分,不同治疗模式对患者长期生存率无明显影响。

患者化疗疗程数 ≥ 6 个者长期生存率高于化疗 < 6 疗程者 ($P = 0.01$),这种影响仅见于单用化疗,并未见于化放疗结合患者 ($P = 0.1587$);而曾行放射治疗的患者,放疗剂量大于或小于 40 Gy 对患者长期生存并无影响 ($P = 0.8124$)。

2.5.2 多因素分析:引入年龄大小、有无 B 症状、粗分期 (I + II 期比 III + IV 期)、细分期 (I ~ IV 期)、结外受累情况、脾脏受侵犯情况、病理类型和治疗模式多个变量以后,进行多因素生存分析 (Cox 模型),得出如下结果:(1) 对所有患者,年龄 ≥ 45 岁、III ~ IV 期和有 B 症状是预后危险因素 ($P = 0.000$, $P = 0.035$ 和 $P = 0.047$)。 (2) 以不同分期进行分层比较,发现 I ~ II 期患者中只有年龄 ≥ 45 岁是预后危险因素 ($P = 0.006$);III ~ IV 期患者中,有 B 症状、年龄 ≥ 45 和单用放疗或单用化疗均为预后不良因素 ($P = 0.001$, $P = 0.011$ 和 $P = 0.046$)。

3 讨论

20 世纪 70 年代及 20 世纪 80 年代初期,国外

2.4 疾病复发情况

1980 ~ 2000 年治疗的 182 例 HD 中,复发比例为 30.6 % (33/108),不同治疗方案的复发情况详见表 3。

从表 3 可以看出,单用化疗患者复发以原发部位复发率较高,达 55.6 % (10/18),采用放化疗结合的患者原发部位的复发率较低,为 23.1 % (3/13);两种治疗模式的总复发率相似 (18.4% 比 19.1%) (单用放疗组病例少,未作分析)。

2.5 预后因素分析

2.5.1 单因素生存分析:分析了性别、年龄大小 (以 45 岁为界)、病理类型、有无 B 症状、肿瘤大小、结外受累情况、脾脏受侵犯情况、PS 评分、临床分期和治疗模式多个变量后显示:年龄 ≥ 45 岁,非结节硬化

多采用以放射治疗为主的方法治疗 HD。如放疗野能覆盖所有病变部位,则对 I ~ IIIa 期患者可取得满意疗效。放疗为主的治疗策略,其成功的关键是准确的分期,亦即查明病变侵犯的所有部位。因此,以 Stanford 大学 Henry Kaplan 等^[2]学者为代表,提倡对初治患者作分期性剖腹探查术,对所有可疑腹腔及腹膜后淋巴结取样活检,并作常规脾脏切除及肝的楔形活检。对 I ~ IIIa 期患者,多行扩野大面积放射治疗,而对 IIIb 及 IV 期患者,主要采用化学治疗。

我们从 20 世纪 70 年代起,即感到上述治疗措施似难以在中国推广,特别是我们注意到,IIIb 期及 IV 期患者以化疗为主的治疗方法,亦取得近 70% 长期存活的良好治疗效果。因此,从 20 世纪 80 年代初起,我们便对各期 HD 采用以 MOPP/ABVD 方案为主的化疗方法,仅对化疗后残留病灶或化疗前的巨大病灶在化疗后辅以局部放疗。从本文长期随访结果来看,此治疗策略的远期疗效是满意的,并不亚于过去经剖腹分期后大面积放疗的疗效。因此可认为,我们的治疗策略是可行的,且符合我国的具体国情。

我们注意到,20 世纪 90 年代以后,国外亦逐渐淘汰了剖腹分期及大面积放疗方法。包括 Stanford

大学、EORTC 和纽约纪念医院等多个著名医学中心和研究机构陆续发表了前瞻性随机对照研究结果^[6-7],认为采用标准方案化疗加低剂量侵犯野放疗(35~40 Gy)治疗 I、II 期 HD 的远期生存率和无事件生存率,与传统大面积或扩大野放疗的疗效相似(6 年生存率在 85%~90%),但不良反应较低。对 III、IV 期 HD,GALGB^[8]、ECOG^[9] 等的大宗病例前瞻性研究表明,采用以化疗为主的综合治疗效果较好,而且单用 MOPP 化疗 6 疗程的远期疗效与次全淋巴放疗疗效相近。

近年来,HD 的治疗更加注重以病人利益为导向,即在治愈患者的同时,高度重视患者的生存质量。并注意预防远期不良反应,包括预防第二癌症的发生。一般应在常规联合化疗或 BEACOPP 或 Stanford V^[13] 方案的基础上,加侵犯野放疗^[11]。本组近二十年的治疗概念与目前流行的治疗原则相吻合,治疗的远期生存率和不良反应发生率均接近国外文献报道,值得临床推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] Joseph M, Connors, Evert M, et al. Hodgkin's Lymphoma: Basing the treatment on the evidence [C]. ASH Educational Program Book, 2001: 178-193.
- [2] Glatsein E, Guernsey JM, Rosenberg SA, et al. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease [J]. Cancer, 1969, 160: 1630-1636.
- [3] Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus ABVD in the early stage of Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group [J]. J Clin Oncol, 1993, 11: 2258-2272.
- [4] Jockoich M, Mendenhall NP, Sombeck MD. Long-term complications of laparotomy in Hodgkin's disease [J]. Ann Surg, 1994, 219: 615-621.
- [5] Henry-Amar M, Hayat M, Meerwaldt JH, et al. Causes of death after therapy for early stage Hodgkin's disease entered on EORTC protocols. EORTC Lymphoma Cooperative Group [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990, 19: 1155-1157.
- [6] Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality [J]. Ann Oncol, 1997, 8 suppl 1: 115-118.
- [7] Mackenzie RG, Franssen E, Wong R, et al. Risk-adapted therapy for clinical stage I-II Hodgkin's disease: 7-years results of radiotherapy alone for low-risk disease, and ABVD and radiotherapy for high-risk disease [J]. Clin Oncol, (R Coll Radiol). 2000, 12: 278-288.
- [8] Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternation with ABVD [J]. N Engl J Med, 1992, 327: 1478-1484.
- [9] Glick JH, Young ML, Harrington D, et al. MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the 8-year results of the intergroup trial [J]. J Clin Oncol, 1998, 16: 19-26.
- [10] Diehl V, Franklin J, Sieber M, et al. Dose escalated BEACOPP chemotherapy improves failure free survival in advanced Hodgkin's disease: Updated results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group [J]. Blood, 2000, 96 (Suppl 1): 2474A.
- [11] Connors JM, Klimo P, Adams G, et al. Treatment of advanced Hodgkin's diseases with chemotherapy-comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report from the National Cancer Institute of Canada clinical trial group [J]. J Clin Oncol, 1997, 15: 1638-1645.
- [12] Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results [J]. J Clin Oncol, 1996, 14: 1421-1430.
- [13] Horning HD, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of prospective clinical trial [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 630-637.

[编辑:张菊,校对:甘可建]