

早期霍奇金病综合治疗中受累野照射的临床疗效

王维虎 李晔雄 宋永文 金晶 刘跃平 王淑莲 周立强 刘新帆 余子豪 韩嘉珠

【摘要】 目的 评价Ⅰ、Ⅱ期霍奇金病(HD)患者综合治疗时受累野照射的疗效和毒副作用,并与扩大野照射进行比较。方法 早期HD 88例,根据Ann Arbor分期,ⅠA期 12例(13.7%),ⅠB期 56例(63.6%),ⅡB期 20例(22.7%)。全部患者接受化疗和放疗综合治疗,先化疗后放疗患者 83例,先放疗后化疗患者 5例。化疗多采用 ABVD 或 ABVD MOPP 方案;受累野照射 42例,扩大野照射 46例。结果 全组有 6例膈上原发 HD 治疗后复发,受累野组和扩大野组各 3例。扩大野组有 1例照射野内复发,受累野组有 1例在邻近照射部位的腋窝复发,其余 4例患者均表现为结外器官或膈下淋巴结受侵。全组患者 1、2、3年总生存率分别为 100.0%、98.6%和 96.3%,受累野组患者分别为 100.0%、97.1%和 97.1%,扩大野组患者分别为 100.0%、100.0%和 95.8%,两组生存率差异无统计学意义($P=0.86$)。受累野组 1、2、3年无进展生存率分别为 97.6%、94.8%和 91.7%,扩大野组分别为 97.8%、93.2%和 93.2%,两组无进展生存率差异无统计学意义($P=0.65$)。发生Ⅰ度和Ⅱ度白细胞减少症者,受累野组 3例(7.2%),扩大野组 9例(19.5%), $P=0.089$ 。结论 Ⅰ、Ⅱ期 HD 患者进行综合治疗时,采用受累野照射可获得与扩大野照射相同的疗效,且能减少并发症的发生。

【主题词】 霍奇金病; 综合治疗; 受累野照射

Comparison of preliminary results of involved-field with extended field radiotherapy combined with chemotherapy for early stage Hodgkin's disease WANG Wei-hu, LI Ye-xiong, SONG Yong-wen, JIN Jing, LIU Yue-ping, WANG Shu-lian, ZHOU Li-qiang, LIUX in-fan, YU Zi-hao, HAN Jia-zhu. Department of Radiation Oncology, Cancer Institute (Hospital), Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: LI Ye-xiong, E-mail yexiong@yahoo.com

【Abstract】 Objective To evaluate whether involved-field (IF) radiotherapy is equally effective and less toxic in comparison with extended-field (EF) radiotherapy for patients with early-stage Hodgkin's disease (HD) who received combined modality therapy. **Methods** The data of 88 early-stage HD patients treated with combined modality therapy were retrospectively reviewed. According to Ann Arbor classification, 12 patients (13.7%) had stage I A disease, 56 stage I B (63.6%), and 20 I B (22.7%). Forty-two (47.7%) patients underwent involved-field radiotherapy (IF group), whereas the other 46 (52.3%) received extended-field radiotherapy (EF group). **Results** Of 6 patients who developed recurrence, 3 (7.1%) were in IF group and the other 3 (6.5%) in EF group. Only one patient's recurrence developed inside the radiation field in EF group. Three patients (7.2%) in IF group and 9 (19.5%) in EF group had WHO grade 1 and 2 leukopenia ($P=0.089$). Overall survival rate at 1-, 2- and 3-year was 100.0%, 97.1%, and 97.1% in IF group versus 100.0%, 100.0%, and 95.8% in EF group ($P=0.86$), respectively. Freedom from progression survival rate at 1-, 2- and 3-year was 97.6%, 94.8%, and 91.7% in IF group versus 97.8%, 93.2%, and 93.2% in EF group ($P=0.65$), respectively. **Conclusion** Compared with extended-field radiotherapy, involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic for patient with early-stage Hodgkin's disease treated with combined modality therapy.

【Subject words】 Hodgkin's disease; Combined modality therapy; Involved-field radiotherapy

扩大野照射是早期霍奇金病(Hodgkin's disease, HD)患者的根治性治疗手段之一。放疗后

15~20年长期生存的 HD 患者,远期并发症或合并疾病引起的死亡危险性明显高于 HD 本身^[1]。在保证患者较高生存率的前提下,为了减少远期并发症引起的死亡,临床广泛开展了早期 HD 化疗和放疗综合治疗的研究。国外随机对照研究表明,在综合

作者单位: 100021 北京,中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院肿瘤医院放射治疗科

通讯作者: 李晔雄, E-mail yexiong@yahoo.com

治疗的情况下,预后不良的Ⅰ、Ⅱ期 HD 患者,扩大野照射和受累野照射的疗效相同^[25]。我院自 2000 年起,开展了早期 HD 患者的综合治疗研究,部分患者接受了受累野照射,现将初步临床结果报告如下。

资料与方法

1 临床资料: 入组条件: (1) 我院初治的患者; (2) 经我院病理检查确诊为 HD; (3) 临床分期为Ⅰ期或Ⅱ期; (4) 采用放疗和化疗综合治疗。2000 年 1 月至 2002 年 12 月我院共收治临床Ⅰ、Ⅱ期 HD 患者 93 例,其中单纯放疗 5 例,化疗和放疗综合治疗 88 例。全部综合治疗患者作为研究对象,其中男 51 例 (58.0%), 女 37 例 (42.0%); 发病年龄 14~67 岁,中位年龄 28 岁。有 B 症状 (6 个月内不明原因体重减轻 > 10%; 不明原因发热 > 38℃, 连续 3 d 以上; 盗汗) 者 20 例 (22.7%)。病理类型: 淋巴细胞为主型 7 例 (8.0%), 结节硬化型 58 例 (65.9%), 混合细胞型 18 例 (20.5%), 淋巴细胞削减型 3 例 (3.4%), 未分型 2 例 (2.3%)。

2 临床分期: 临床分期检查包括病史询问、体格检查、血常规、血沉、肝肾功能、头颈部 CT 或 MRI、胸片 (胸部 CT 或 MRI)、腹部 B 超 (腹部 CT 或 MRI) 和骨髓检查等。根据 Ann Arbor 分期原则,ⅠA 期 12 例 (13.7%), ⅠA 期 56 例 (63.6%), ⅠB 期 20 例 (22.7%)。

根据 EORTC 标准,具有下列 1 个或多个预后不良因素的患者为预后不良的早期 HD: 年龄 ≥ 50 岁、大纵隔和大肿块、血沉 (ESR) > 50 或有 B 症状且 ESR > 30、受侵部位 ≥ 4 个。本组预后好者 46 例,预后不良者 42 例。

3 治疗方法: 放疗 + 化疗 5 例 (5.7%), 化疗 + 放疗 + 化疗 29 例 (33.0%), 化疗 + 放疗 54 例 (61.3%)。

化疗: 单用 ABVD 方案 (阿霉素、平阳霉素、长春花碱、氮烯咪胺) 56 例 (63.6%), 单用 MOPP 方案 (氮芥、长春新碱、甲基苄肼、强的松) 6 例 (6.8%), ABVD 方案与 MOPP 方案交替使用 18 例 (20.5%), 单用 CHOP 方案 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) 3 例 (3.4%), 其他方案 5 例 (5.7%)。预后好的早期 HD 患者多采用 2~4 个周期化疗,预后不良的早期 HD 患者多采用 4~6 个周期化疗。81 例 (92.0%) 患者接受了 4~6 个周期化疗。

放疗: 全部患者在化疗后或化疗前行放射治疗,其中受累野照射 42 例 (47.7%), 斗篷野照射 25 例

(28.4%), 次全淋巴结野照射 21 例 (23.9%)。放疗剂量 D_T 30~50 Gy 中位放疗剂量 D_T 40 Gy。

4 分组方法: 根据照射野大小,将 88 例患者分为 2 组: 受累野组 42 例,采用受累野照射; 扩大野组 46 例,采用斗篷野或次全淋巴结野照射。两组性别、期别、病理分类等方面差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 早期 HD 受累野组和扩大野组临床病理特征比较

临床病理特征	受累野组	扩大野组	P 值
性别			0.167
男	27	24	
女	15	22	
期别			0.315
ⅠA 期	7	5	
ⅠA 期	25	31	
ⅠB 期	10	10	
预后			0.815
好	22	24	
不良	20	22	
病理类型			0.849
淋巴细胞为主型	4	3	
结节硬化型	28	30	
混合细胞型	8	10	
淋巴细胞削减型	1	2	
未分型	1	1	
化疗周期 (个)			0.611
1~2	0	3	
3~4	11	15	
5~6	26	26	
> 6	5	2	

5 随访和统计方法: 随访截止至 2003 年 12 月 31 日,随访时间 9~43 个月,中位随访时间 29 个月。5 例失访,随访率为 94.3%。统计分析应用 SPSS 10.0 软件,生存率用 Kaplan-Meier 法计算,生存率比较采用 Log-rank 检验。

结 果

1 治疗效果: 全组共有 6 例治疗后复发,其中受累野组 3 例 (7.1%), 扩大野组 3 例 (6.5%)。受累野组均表现为照射野外受侵,其中 1 例为左腋下淋巴结受侵,1 例为腹膜后淋巴结受侵合并双肺受侵,1 例出现大量胸腹水。扩大野组中,1 例照射野内复发同时合并腹膜后淋巴结和脑受侵,1 例腹膜后、盆腔淋巴结受侵,1 例表现为双肺受侵。复发患者的首程治疗方案和复发部位见表 2。

全组死亡 2 例,均死于 HD 复发。全组 1、2、3 年总生存率分别为 100.0%、98.6% 和 96.3%,其中受累野组 1、2、3 年总生存率分别为 100.0%、97.1% 和 97.1%,扩大野组分别为 100.0%、100.0% 和

表 2 不同照射野患者的治疗方案和复发部位

患者	分期及受侵部位	首程治疗	复发部位
受累野组			
患者 1	II B期结节硬化型, 右颈、纵隔淋巴结受侵	CHOP方案 × 6个周期 [→] 受累野放疗 40 Gy	腹膜后淋巴结和双肺受侵
患者 2	II A 期结节硬化型, 双颈、纵隔淋巴结受侵	ABVD 方案 × 6个周期 [→] 受累野放疗 45 Gy	大量血性胸腹水
患者 3	II B期结节硬化型, 左颈、纵隔淋巴结受侵	MOPP方案 × 4个周期 [→] 全颈、纵隔放疗 40 Gy [→] MOPP 方案 × 4个周期	左腋下淋巴结受侵
扩大野组			
患者 1	II B期混合细胞型, 双颈和纵隔淋巴结受侵	ABVD 方案 × 3个周期 + MOPP方案 × 1个周期 [→] 斗篷野放疗 37.5 Gy, 双颈、纵隔加量到 45 Gy [→] 锄形野放疗 40 Gy	双肺多发受侵
患者 2	I A 期淋巴瘤细胞为主型, 右颈淋巴结受侵	ABVD 方案 × 4个周期 [→] 斗篷野放疗 35 Gy, 双颈加量到 41 Gy	腹膜后、盆腔淋巴结受侵
患者 3	II A 期混合细胞型, 双颈、双腋下和纵隔淋巴结受侵	ABVD 方案 × 6个周期 [→] 斗篷野放疗 35 Gy [→] 全颈、纵隔加量到 45 Gy [→] 锄形野放疗 35 Gy	左锁骨上淋巴结复发(野内), 同时腹膜后淋巴结及脑受侵

95. 8%, 两组生存率差异无统计学意义 ($P = 0.86$)。受累野组 1、2、3 年无进展生存率分别为 97. 6%、94. 8% 和 91. 7%, 扩大野组分别为 97. 8%、93. 2% 和 93. 2%, 两组无进展生存率差异无统计学意义 ($P = 0.65$)。

2 毒副反应: 白细胞减少是 HD 综合治疗中放疗所引起的主要毒副反应, 未观察到其他严重毒副反应。根据世界卫生组织 (WHO) 毒副反应分类标准, 扩大野和受累野照射组均无 III 度以上白细胞减少症, I 度和 II 度白细胞减少症的发生率, 扩大野组 (19. 5%) 高于受累野组 (7. 2%), 但差异无统计学意义。因随访时间短, 未观察到长期毒副反应和第 2 原发肿瘤。

讨 论

20 世纪 60 年代初, Kaplan^[6] 的研究确定了早期 HD 的放射治疗原则, 那就是扩大野放疗。采用单纯放射治疗时, 扩大野照射的疗效明显优于受累野照射^[7]。HD 患者扩大野放疗 10~15 年总生存率为 73%~91%, 无病生存率为 73%~93%^[8,9]。于大海等^[10]报道, 临床 I、II 期 HD 患者接受扩大野照射后, 5 年总生存率和无病生存率分别为 94% 和 80%。进一步的研究证实, 与单纯放射治疗相比, 综合治疗可以显著改善早期 HD 的无病生存率。Specht 等^[7]荟萃分析结果显示, 与单纯放疗比较, 综合治疗后早期 HD 患者的无病生存率提高了 10%~15%, 10 年复发率综合治疗组 (15. 8%) 明显低于单纯放疗组 (32. 7%, $P < 0.01$)。

I、II 期 HD 患者行综合治疗时, 化疗应尽量使用有效且毒性小的方案。Cosset 等^[11]将 I、II 期 HD 患者分为接受 3 个周期 MOPP 化疗 + 斗篷野照射 + 3 个周期 MOPP 化疗 (A 组) 和接受 3 个周期

ABVD 化疗 + 斗篷野照射 + 3 个周期 ABVD 化疗 (B 组) 两组, 结果显示, A 组 10 年无治疗失败生存率为 68%, B 组为 90% ($P < 0.01$)。意大利的一组研究也有类似结果^[12]。因此, 从 20 世纪 90 年代开始, ABVD 已经成为 HD 的标准化疗方案。

为确定预后好的 I、II 期 HD 患者的最佳化疗周期数, 现已完成和正在进行 GHSG HD7^[13]、SWOG 9133/CALGB 9391^[14] 及 GHSG HD10 等多项随机研究。在已经完成的研究中, 多采用 2~4 个周期联合化疗, 结合受累野或斗篷野照射。目前国际上正在进行的几项随机研究中, 化疗也均 ≤ 4 个周期。对于预后不良的 I、II 期 HD, 亦有多项随机研究探讨了综合治疗时化疗的周期数。Feme 等^[4]对 495 例预后不良的 I、II 期 HD 患者进行 4 个周期或 6 个周期 MOPP 方案与 ABV 方案 (阿霉素、博来霉素和长春花碱) 交替化疗 + 受累野或扩大野照射, 4 年总生存率和无病生存率差异无统计学意义。结合目前的文献报道, 对预后好的 I、II 期 HD 患者, 推荐采用 2~4 个周期 ABVD 方案化疗 + 放疗, 对预后不良的 I、II 期 HD 患者, 推荐采用 4~6 个周期 ABVD 方案化疗 + 放疗^[14,15]。

对于 I、II 期 HD 患者而言, 通过放、化疗合理治疗不仅要提高其生存率, 而且还要尽可能减少治疗引起的并发症。但在长期随访中发现, 经扩大野放疗的患者远期并发症增加, 其中临床最关注的是 HD 治疗后的第 2 原发肿瘤, 累计发生实体瘤的危险性每年约为 0. 3%~0. 5%, 而且随着时间的延长而增加, 尤其是在放疗后 10 年或更长时间^[16]。此外, 放疗的远期并发症还有肺功能障碍、冠心病、心包炎等。这些远期并发症影响了 HD 患者的生存质量和生存率, 因此, 人们尝试在综合治疗的情况下, 是否可以通过适当缩小照射野来降低并发症, 同时

又不影响生存率。

较早的关于 I、II 期 HD 照射野大小的随机对照研究是 Zittoun 等^[2]报道的, 共有 173 例预后不良临床 I、II 期 HD 患者随机接受 3 个周期 MOPP 化疗 + 40 Gy 受累野照射 + 3 个周期 MOPP 化疗, 或 3 个周期 MOPP 化疗 + 40 Gy 扩大野照射 + 3 个周期 MOPP 化疗, 结果显示, 无论是无病生存率 (受累野照射组为 87%, 扩大野照射组为 93%), 还是总生存率 (受累野照射组为 92%, 扩大野照射组为 91%), 两组间差异均无统计学意义。意大利的另一项随机研究将 133 例 I、II 期 HD 患者随机给予 4 个周期 ABVD 化疗 + 受累野照射, 或 4 个周期 ABVD 化疗 + 次全淋巴结照射 (STNI), 结果显示, 无进展生存率 (受累野照射组为 94%, STNI 照射组为 97%), 还是总生存率 (受累野照射组为 93%, STNI 照射组为 94%), 两组均相近^[3]。在 EORTC H8U 研究中, 995 例预后不良 I、II 期 HD 患者随机接受 6 个周期 MOPP 与 ABV 交替化疗 + 36 Gy 受累野照射, 或 4 个周期 MOPP 与 ABV 交替化疗 + 36 Gy 受累野照射, 或 4 个周期 MOPP 与 ABV 交替化疗 + STNI 照射, 无治疗失败生存率和总生存率, 3 组间差异均无统计学意义^[4]。Engert 等^[5]报道, 1204 例早期预后不良 HD 患者随机接受了 4 个周期 MOPP 与 ABVD 交替化疗 + 30 Gy 受累野照射 + 10 Gy 病变局部照射, 或 4 个周期 MOPP 与 ABVD 交替化疗 + 30 Gy 扩大野照射 + 10 Gy 病变局部照射, 结果显示, 两组间 5 年无治疗失败生存率 (受累野照射组为 84.2%, 扩大野照射组为 85.8%) 和总生存率 (受累野照射组为 92.4%, 扩大野照射组为 90.8%) 差异均无统计学意义; 扩大野照射组第 2 原发肿瘤的发生率为 4.3%, 受累野照射组为 2.8%, 两组差异亦无统计学意义 ($P = 0.191$), 当然两组在这方面的真正差异还需进一步随访观察。另外, 放疗中出现的急性毒副反应, 如白细胞减少等, 扩大野组发生率明显高于受累野组 ($P < 0.01$), 因此, 建议将 4 个周期化疗 + 受累野照射作为 I、II 期 HD 的标准治疗。我们的研究结果也显示, 在总生存率、无进展生存率方面, 受累野照射可达到与扩大野照射相同的效果。在复发率方面, 受累野组有 1 例 IIB 期的患者左颈、纵隔淋巴结受侵, 放化疗综合治疗后出现邻近左腋下淋巴结受侵, 从理论上讲, 该患者可通过扩大野照射预防邻近淋巴结受侵, 但事实上, 扩大野组也有 1 例 IIA 期患者斗篷野放疗 35 Gy 然后全颈、纵隔追加到 45 Gy, 左锁骨上区域仍出现放疗野内的复

发。另外, 受累野组白细胞减少症的发生率也低于扩大野组, 显示了受累野照射较低的急性毒性和较好的耐受性。当然我们的研究为回顾性, 且病例数较少, 我们将继续扩大病例数, 并密切随访, 以进一步证实我们的结论。

总之, 对 I、II 期 HD 行综合治疗时, 采用受累野照射不仅可以取得与扩大野照射相同的疗效, 而且可以降低并发症。

参 考 文 献

- 1 Donaldson SS, Hancock SL, Hoppe RT. The janeway lecture Hodgkin's disease: finding the balance between cure and late effects. *Cancer J Sci Am*, 1999, 5: 325-333
- 2 Zittoun R, Audebert A, Hoerni B, et al. Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3: 207-214.
- 3 Santoro A, Bonfante S, Viviani M, et al. Four cycles of ABVD followed by involved field irradiation (IF-RT) is the treatment of choice for early-stage Hodgkin's disease (HD): 5-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1997; 33: S262
- 4 Feme C, Eghbali H, Hagenbeek A, et al. MOPP/ABV (M/A) hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages I-II HD: comparison of three treatment modalities: preliminary results of the EORTC-GELA H8-U randomized trial in 995 patients. *Blood* 2000; 96: 576a
- 5 Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601-3608
- 6 Kaplan H. Survival and relapse rates in Hodgkin's disease: Stanford experience, 1961-71. *Natl Cancer Inst Monogr* 1973; 36: 487-496
- 7 Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3888 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 830-843
- 8 Ganesan TS, Wrigley P, Murray PA, et al. Radiotherapy for stage I Hodgkin's disease: 20 years experience at St Bartholomew's Hospital. *Br J Cancer* 1990; 62: 314-318
- 9 Cleary SF, Link MP, Donaldson SS, et al. Hodgkin's disease in the very young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 77-83
- 10 于大海, 顾大中. 260 例成人早期霍奇金病的放射治疗. *中华放射肿瘤学杂志*, 2001, 10: 115-118
- 11 Cosset J, Feme C, Noordijk E. Combined modality therapy for poor prognosis stage I and II Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 185-195
- 12 Santoro A, Bonfante S, Viviani M, et al. Four cycles of ABVD followed by involved field irradiation (IF-RT) is the treatment of choice for early-stage Hodgkin's disease (HD): 5-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1997; 33: S262
- 13 Sieber M, Fmakin J, Tesch H, et al. Two cycles ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early-stage Hodgkin's disease: results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) trial HD7. *Blood* 2002; 100: 93a
- 14 Diehl V, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's disease. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. 6th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins 2001: 2288-2339
- 15 Diehl V, Thomas RT, Re D. Hodgkin's lymphoma: diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5: 19-26
- 16 Nyandoto P, Mhonen T, Joensuu H. Second cancer among long-term survivors from Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 373-378

(收稿日期: 2005-01-18)