

编者按：近日《美国医学会杂志·内科学》发表的一项荷兰研究中，研究者对霍奇金淋巴瘤生存者随访超过 40 年发现，与一般人群相比，霍奇金淋巴瘤治疗相关心血管病风险增加 4~6 倍，提示医生和患者应关注该风险（JAMA Intern Med. 2015 年 4 月 27 日在线版）。藉此，本报特约国内淋巴瘤诊治专家朱军教授和宋玉琴教授作精彩解读和述评。

淋巴瘤治疗的“心脏毒性”：不必“因噎废食”

▲ 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科 宋玉琴 朱军

针对霍奇金淋巴瘤（HL）长期生存者，荷兰癌症研究所 Flora E. van Leeuwen 等开展的研究共入组 2524 例 HL 生存者，其中 81.3% 接受过纵隔放疗，30.6% 接受过含蒽环类药物的联合化疗。研究者经过长达 40 年的随访（中位时间为 20.3 年）发现，30.6% 的生存者罹患心血管病（CVD），其中半数有一种以上的 CVD；最常见 CVD 类型依次为冠心病、心脏瓣膜病和心衰，其首次发生距 HL 开始治疗的间隔时间分别为 18 年、24 年和 19 年，较普通人群发生 CVD 的风险高 4~6 倍（图 1）。该研究结果报道后引起了业界的极大关注，



朱军 教授

相关评论颇多。

在对待淋巴瘤治疗相关毒性这一问题时，应该本着实事求是、一分为二的态度，正确认识淋巴瘤治疗的获益与风险，如此才能在工作中把握好平衡，斟酌利弊，在不降低治愈率的前提下最大程度降低治疗远期不良反应。

蒽环类药物治疗的核心价值不可动摇

化疗是淋巴瘤的主要治疗方法。即便进入靶向治疗时代，各种新型靶向药物层出不穷，化疗仍然是淋巴瘤治疗无可替代的重要手段，尤其是蒽环类药物。上世纪七八十年代，正是蒽环类药物多柔比星的问世，极大地提高了淋巴瘤的缓解率和治愈率。无论是 HL 一线治疗的 ABVD、BEACOPP、Stanford V 方案，还是非霍奇金淋巴瘤一线治疗的 CHOP 方案，其最核心药物均为多柔比星。除了 ALK 阳性间变大 T 细胞淋巴瘤，大多数 T 细胞淋巴瘤类型对 CHOP 方案反应不佳，但是迄今为止，不含蒽环类药物的联合化疗方案也并未能显著改善这组患者的生存。少数惰性淋巴瘤在一定阶段

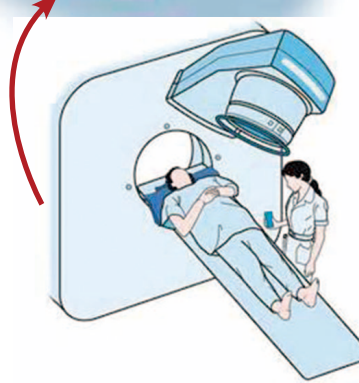
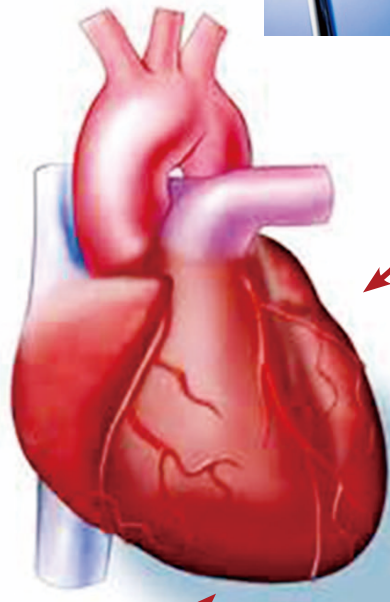
可采取相对缓和的治疗方案（如苯丁酸氮芥、CVP 方案），但是随着疾病的发展，治疗过程中不可避免、或多或少需选择蒽环类药物。可以说，在淋巴瘤治疗中蒽环类药物不可或缺，尤其是在一线治疗中，正是多柔比星的加入，CHOP 方案使 1/3 的弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者获得治愈，而单克隆抗体药物利妥昔单抗系锦上添花，使 DLBCL 治愈率又进一步提高了 15%。

对于有心脏基础疾病的患者，可以选择心脏毒性较低的药物替代治疗，如脂质体多柔比星、米托蒽醌、依托泊苷等药物。为此，我国淋巴瘤联盟推出了“中国脂质体多柔比星应用指南”。由于脂质体多柔比星治疗效果难以

与多柔比星媲美，因此，对于无心脏基础疾病的患者，尤其是年轻患者，多柔比星的价值仍是无可替代的。

改变蒽环类药物的用药方式、时间或许可减轻其心脏毒性。来自美国国立癌症研究所（NCI）的研究报道，采取持续静脉输注的方式可大幅度降低多柔比星的心脏毒性，因

此剂量调整的 EPOCH 方案有可能在不降低疗效的情况下减轻心脏毒性。需要注意的是，该研究为单中心经验性报道，尚未获得广泛认可。



纵隔放疗仍是部分患者不可或缺的选择

正是由于放疗的诞生，才令 HL 成为第一个可被治愈的恶性肿瘤。放疗曾经在淋巴瘤治疗史上占有最重要的地位，尤其是对于 HL。同时，获得治愈的长期生存患者逐渐显露出治疗相关毒性，尤其是上世纪中期临床采取大范围放疗模式带来了严重的远期不良反应，令业界惊醒。

随着蒽环类药物的问世，CHOP、ABVD 等

联合化疗方案大大提高了淋巴瘤的缓解率和治愈率，部分患者可不再选择放疗，或者通过化放疗联合模式降低放疗剂量和缩小放射野范围，导致放疗的地位逐渐下降；PET/CT 被纳入淋巴瘤分期和疗效评估后，更进一步减少或避免了部分无活性残留病灶的放疗；剂量调整的 EPOCH 方案通过增强化疗强度、改善治疗缓解深度，也减少或避免了部

分原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤患者的放疗。但是人们也要清晰地认识到，对于残留病灶较大、尤其是 PET/CT 不能明确为完全代谢缓解的部分患者，纵隔放疗仍然是重要的治疗手段，尤其是对于 HL 和原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤等治愈率

较高的恶性肿瘤，一线治疗达到完全缓解是治愈之关键。

关注肿瘤治疗的远期不良反应

正是因为 HL、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤患者中近 80% 能够被治愈，人们才有机会发现肿瘤治疗的远期不良反应。其他类型恶性肿瘤，如肺癌、胰腺癌等，由于患者生存率低、生存时间短，临床上

甚至没有机会观察远期不良反应。

试想，若因惧怕淋巴瘤治疗的远期不良反应而减少或者放弃蒽环类药物化疗和放疗的应用，那么这项荷兰研究中的 2524 例 HL 患者的中位生存时

间不会超过 2 年，也无机会观察到治疗的远期不良反应。

该研究的重要意义是，提醒业界关注淋巴瘤长期生存者的远期不良反应，注意可能出现的治疗相关毒性和远期并发症，

终生、定期随访，及早干预，以改善患者的预后和生活质量；而非“因噎废食”，因畏惧远期不良反应而主动放弃人类长达半个多世纪在抗击恶性肿瘤战斗中获得的为数不多的硕果。

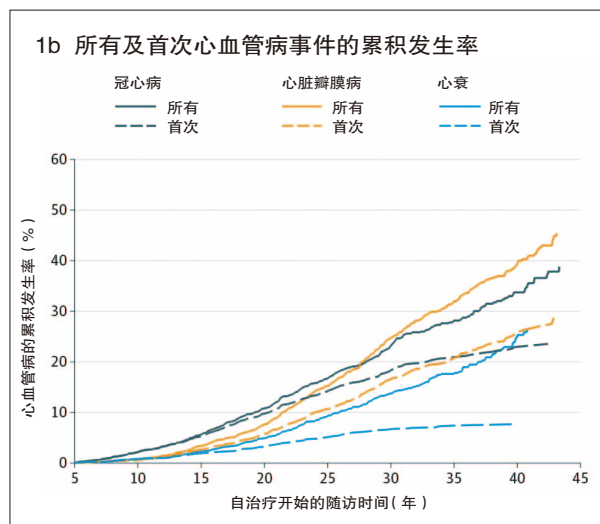
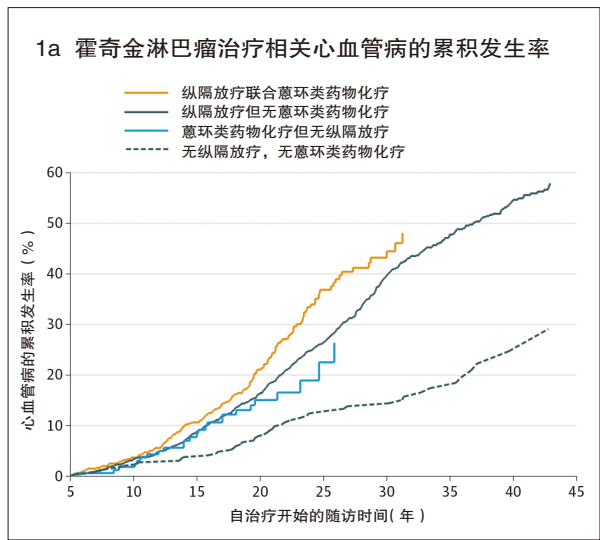


图 1 对于任何原因所致的死亡，心血管病累积发生率为一个竞争性危险因素