



扫一扫下载指南原文

中国蒽环类药物治疗淋巴瘤专家共识

石远凯^① 孙燕^① 马军^② 王华庆^③ 双跃荣^④ 白鸥^⑤ 孙秀华^⑥ 何小慧^① 宋永平^⑦ 李玉富^⑦ 吴密璐^⑧
沈丽达^⑨ 张会来^⑩ 张明智^⑪ 张清媛^⑫ 苏航^⑬ 邹立群^⑭ 陈国安^⑮ 金川^⑯ 林桐榆^⑰ 胡建达^⑱ 姜文奇^⑲
高玉环^⑲ 黄昱^① 姜时雨^①

关键词 蒽环类药物 霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 化疗方案

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.03.956

蒽环类药物(anthracyclines)是在肿瘤内科治疗发展历程中具有里程碑意义的药物,也是霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)化疗的基本和重要药物,得到广泛应用,即使在靶向治疗、免疫治疗等新疗法不断出现的今天,仍然是很多实体肿瘤和血液淋巴系统恶性肿瘤的基础性治疗药物。为了进一步规范蒽环类药物在肿瘤治疗中的合理应用,中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会组织专家制定了系列的《中国蒽环类药物治疗恶性肿瘤专家共识》,包括《中国蒽环类药物特性专家共识》、《中国蒽环类药物治疗白血病专家共识》、《中国蒽环类药物治疗淋巴瘤专家共识》、《中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识》等,本文是《中国蒽环类药物治疗淋巴瘤专家共识》。

1 淋巴瘤治疗中各蒽环类药物的选择

阿霉素是淋巴瘤化疗方案中最经典的蒽环类药物,因临床研究的证据最为充分,推荐在此类药物中作为首选药物。表阿霉素的心脏毒性和骨髓毒性较阿霉素轻。吡喃阿霉素的脱发、心脏毒性和骨髓毒性弱于阿霉素。米托蒽醌的心脏毒性较轻,可用于老年患者,但一线治疗的疗效似乎较阿霉素差,多用于解救治疗。脂质体阿霉素的心脏毒性轻于阿霉素,多用于老年淋巴瘤、皮肤淋巴瘤患者。

2 含蒽环类药物方案在淋巴瘤中的适用范围

化疗是淋巴瘤的主要治疗手段之一,蒽环类药物是许多联合化疗方案的重要组成部分,有时需要

与生物免疫治疗药物或靶向治疗药物联合使用。淋巴瘤是一大类疾病,不同病种间的治疗方案有所不同。

2.1 霍奇金淋巴瘤

HL包括以下分型:1)经典型HL:经典型HL的主要一线化疗方案均包括蒽环类药物。初治患者可选择的化疗方案包括阿霉素+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪(ABVD)方案、阿霉素+长春花碱+氮芥+长春新碱+博来霉素+依托泊苷+泼尼松(Stanford V)方案^[1-2],增高剂量的依托泊苷+阿霉素+环磷酰胺+长春新碱+博来霉素+泼尼松+甲基苄肼(BEACOPP)方案^[3]、增高剂量的BEACOPP方案继之以ABVD方案联合放疗^[4]。推荐ABVD方案作为我国经典型HL的标准方案。Stanford V方案和BEACOPP方案虽得到国外指南推荐,但在我国尚未得到普遍应用,今后可在有条件的中心使用。复发难治经典型HL患者可选择的化疗方案较多,常用的含蒽环类药物的方案有美司钠+异环磷酰胺+米托蒽醌+依托泊苷(MINE)方案。2)结节性淋巴细胞为主型HL:一线化疗方案可选择ABVD和环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松(CHOP)方案等。

2.2 非霍奇金淋巴瘤

NHL是一组恶性疾病的总称,起源于B淋巴细胞、T淋巴细胞或自然杀伤(NK)细胞。分为淋巴母细胞瘤和成熟B细胞淋巴瘤、成熟T和NK细胞淋巴瘤。

NHL的临床病程可以表现为惰性、侵袭性或高度侵袭性。一般而言,对于高度侵袭性和侵袭性淋巴瘤,无论分期如何,化疗均是主要的治疗手段。对于高度侵袭性淋巴瘤和B细胞侵袭性淋巴瘤,蒽环类是一线化疗方案中的重要药物。对于外周T细胞淋巴瘤,化疗方案各异。CHOP方案是治疗侵袭性淋巴瘤的经典方案。对于惰性淋巴瘤,化疗方案不一定

作者单位:①国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室(北京市100021);②哈尔滨血液病肿瘤研究所;③南开大学天津人民医院;④江西省肿瘤医院;⑤吉林大学第一医院;⑥大连医科大学附属第二医院;⑦河南省肿瘤医院;⑧青海大学附属肿瘤医院;⑨云南省肿瘤医院;⑩天津医科大学肿瘤医院;⑪郑州大学第一附属医院;⑫哈尔滨医科大学附属肿瘤医院;⑬中国人民解放军第307医院;⑭四川大学华西医院;⑮南昌大学第一附属医院;⑯广州医科大学附属肿瘤医院;⑰中山大学附属肿瘤医院;⑱福建省血液病研究所,福建医科大学附属协和医院;⑲河北医科大学第四医院

通信作者:石远凯 syuankai@cicams.ac.cn

包含蒽环类药物。对于有些类型的 B 细胞淋巴瘤,推荐在化疗基础上加用利妥昔单抗,以提高疗效。

对于各种类型的 NHL,解救治疗有多种方案可供选择。含蒽环类药物的方案仅是多种治疗中的一种选择,米托蒽醌常出现在此类方案中。以下按病理类型分别介绍含蒽环类药物方案的治疗指征。

2.2.1 成熟 B 细胞淋巴瘤 1) 弥漫大 B 细胞淋巴瘤: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是 NHL 中最常见的类型,临床表现为侵袭性病程。DLBCL 的治疗模式包括内科治疗和放疗等在内的综合治疗,内科治疗包括化疗和生物靶向治疗。治疗策略应根据年龄、国际预后指数(international prognostic factors index, IPI)评分和分期等进行相应的调整。利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)方案是 DLBCL 标准的一线免疫化疗方案,少数医疗中心选用剂量密集的 R-CHOP 方案、剂量调整的利妥昔单抗+依托泊苷+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松(R-EPOCH)方案。对于左心室功能差或非常虚弱的患者,可选择利妥昔单抗+环磷酰胺+依托泊苷+泼尼松+甲基苄肼(R-CEPP)、利妥昔单抗+环磷酰胺+脂质体阿霉素+长春新碱+泼尼松(R-CDOP)、利妥昔单抗+环磷酰胺+米托蒽醌+长春新碱+泼尼松(R-CNOP)、剂量调整的 R-EPOCH 或利妥昔单抗+环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+泼尼松(R-CEOP)方案。对于有合并症的年龄 80 岁以上患者,可采用 R-mini-CHOP 方案。对于伴中枢神经系统受侵的患者,需要在以上方案的基础上加用甲氨蝶呤全身化疗或鞘注药物。解救治疗含有蒽环类药物的方案为 MINE 方案。2) 滤泡性淋巴瘤: 1 级和 2 级滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)属于惰性淋巴瘤,3 级 FL 特别是 3b 级 FL 的治疗等同于 DLBCL。对于有治疗指征的 1 级和 2 级 FL 患者,可选择化疗、免疫化疗或放疗^[5-6]。含有蒽环类药物的化疗方案有 CHOP 方案,可与利妥昔单抗联合应用。二线治疗方案中含蒽环类药物的方案有利妥昔单抗+氟达拉滨+米托蒽醌+地塞米松(R-FND)方案。3) 套细胞淋巴瘤: 套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)自然病程可以表现为侵袭性和惰性。初始治疗可选择的含蒽环类药物的化疗方案包括硼替佐米+利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+泼尼松(VR-CAP)、R-CHOP、调整剂量的利妥昔单抗+地塞米松+长春新碱+环磷酰胺+阿霉素并与高剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替(R-Hyper CVAD)方案^[5-6]。对于年轻患者可以采用高强度化疗方案。4) 伯基特

淋巴瘤:伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)属于高度侵袭性 NHL,治疗以化疗为主,但 CHOP 方案疗效不理想,高剂量强化化疗可提高疗效。联合利妥昔单抗可以改善患者长期生存,特别是对年龄 60 岁以上的患者获益更大。但需进行中枢神经系统预防性治疗,并充分预防肿瘤溶解综合征的发生。BL 可选择的含蒽环类药物的化疗方案包括: CALGB10002 (环磷酰胺+泼尼松继以含异环磷酰胺或环磷酰胺治疗数周期;大剂量甲氨蝶呤+亚叶酸+长春新碱+地塞米松+阿霉素或依托泊苷或阿糖胞苷;或鞘内甲氨蝶呤+阿糖胞苷+氢化可的松三联治疗方案^[7]联合利妥昔单抗、CODOX-M (环磷酰胺+阿霉素+长春新碱,鞘内注射甲氨蝶呤+阿糖胞苷,继以高剂量全身甲氨蝶呤治疗)/IVAC (异环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷及鞘内注射甲氨蝶呤)交替应用方案^[8-9]±利妥昔单抗、剂量调整的 R-EPOCH 或调整剂量的 R-Hyper CVAD。二线治疗方案中含蒽环类药物有剂量调整的 R-EPOCH。

2.2.2 成熟 T 细胞淋巴瘤 成熟 T 细胞淋巴瘤亦称外周 T 细胞淋巴瘤。对于间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性的间变大细胞淋巴瘤,推荐方案包括 CHOP-21 和环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+依托泊苷+泼尼松(CHOEP-21)方案。对于外周 T 细胞淋巴瘤非特指型、ALK 阴性的间变大细胞淋巴瘤、血管免疫母 T 细胞淋巴瘤和肠病型 T 细胞淋巴瘤,化疗方案首先考虑 CHOEP、CHOP-14、CHOP-21 或剂量调整的 EPOCH;也可考虑 Hyper CVAD 方案^[5-6]。二线治疗中包含蒽环类药物的方案有剂量调整的 EPOCH 方案和 MINE 方案。鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T cell lymphoma, ENKL)对 CHOP 方案化疗疗效欠佳,目前不推荐含蒽环类化疗方案用于此类型淋巴瘤的治疗。

3 含蒽环类方案的药物组成与剂量

淋巴瘤对化疗敏感,蒽环类药物的剂量与淋巴瘤疗效明确相关。在患者可耐受的情况下,应尽量给予足够剂量和足够疗程的药物。对于一些高强度的化疗方案,应在有经验的医疗中心按合适的剂量给予。

淋巴瘤常用的含蒽环类药物化疗方案的组成和推荐的剂量见表 1。由于临床上患者的情况各异,应根据每个患者的具体情况决定药物剂量。临床上如用其他蒽环类药物替代阿霉素,则 CHOP 方案推荐表阿霉素剂量为 60~90 mg/m²、吡喃阿霉素剂量为 25~40 mg/m²、脂质体阿霉素剂量为 20~25 mg/m²。

表1 淋巴瘤常用的含蒽环类药物的化疗方案

方案	药物	剂量	用法	用药时间	每个周期天数 (d)		
ABVD	阿霉素	25 mg/m ²	iv	d1, 15	28		
	博来霉素	10 mg/m ²	iv	d1, 15			
	长春花碱	6 mg/m ²	iv	d1, 15			
	达卡巴嗪	375 mg/m ²	iv	d1, 15			
增加剂量的BEACOPP	博来霉素	10 mg/m ²	iv	d8	21		
	依托泊苷	200 mg/m ²	iv	d1 ~ 3			
	阿霉素	35 mg/m ²	iv	d1			
	环磷酰胺	1 200 mg/m ²	iv	d1			
	长春新碱	1.4 mg/m ² (总量≤2 mg)	iv	d8			
	甲基苄肼	100 mg/m ²	po	d1 ~ 7			
	泼尼松	40 mg/m ²	po	d1 ~ 14			
	d8起应用重组人粒细胞集落刺激因子至中性粒细胞恢复正常						
	R-rFND	利妥昔单抗	375 mg/m ²	iv		d1	28
		氟达拉滨	25 mg/m ²	iv		d1 ~ 3	
米托蒽醌		10 mg/m ²	iv	d1			
地塞米松		20 mg	iv 或 po	d1 ~ 5			
CHOP	环磷酰胺	750 mg/m ²	iv	d1	21		
	阿霉素	50 mg/m ²	iv	d1			
	长春新碱	1.4 mg/m ² (总量≤2 mg)	iv	d1			
	泼尼松	100 mg	po	d1 ~ 5			
CHOEP	环磷酰胺	750 mg/m ²	iv	d1	21		
	阿霉素	50 mg/m ²	iv	d1			
	长春新碱	1.4 mg/m ² (总量≤2 mg)	iv	d1			
	依托泊苷	100 mg/m ²	iv	d1 ~ 3			
	泼尼松	100 mg	po	d1 ~ 5			
R-CHOP	利妥昔单抗	375 mg/m ²	iv	d1	21		
	环磷酰胺	750 mg/m ²	iv	d1			
	阿霉素	50 mg/m ²	iv	d1			
	长春新碱	1.4 mg/m ² (总量≤2 mg)	iv	d1			
	泼尼松	100 mg	po	d1 ~ 5			
R-mini-CHOP	利妥昔单抗	375 mg/m ²	iv	d1	21		
	环磷酰胺	400 mg/m ²	iv	d1			
	阿霉素	25 mg/m ²	iv	d1			
	长春新碱	1 mg	iv	d1			
	泼尼松	40 mg/m ²	po	d1 ~ 5			
MINE	异环磷酰胺	1.5 g/m ²	iv(美司钠解救)	d1 ~ 3	21		
	米托蒽醌	8 mg/m ²	iv	d1			
	依托泊苷	65 mg/m ²	iv	d1 ~ 3			
EPOCH	依托泊苷	50 mg/(m ² ·d)	iv(96 h连续输注)	d1 ~ 4	21		
	长春新碱	0.4 mg/(m ² ·d)	iv(96 h连续输注)	d1 ~ 4			
	阿霉素	10 mg/(m ² ·d)	iv(96 h连续输注)	d1 ~ 4			
	环磷酰胺	750 mg/m ²	iv	d5			
	泼尼松	60 mg/(m ² ·d)	po	d1 ~ 5			

4 蒽环类药物不良反应及处理

心脏毒性是蒽环类药物重要的不良反应,用药前应进行心功能的检查和评估,包括心电图、超声心动、心肌酶谱检查等,特别是对于有心绞痛、心律失常和心功能不全病史者,更应该全面评估,用药过程中应实时监测心功能。蒽环类药物的心脏毒性预防和治疗及其他不良反应的处理详见《中国蒽环类药物特性专家共识》及相关专著等。

专家组成员

顾问

孙 燕 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室

组长

石远凯 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室

委员

马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
王华庆 南开大学天津人民医院
双跃荣 江西省肿瘤医院
白 鸥 吉林大学第一医院
孙秀华 大连医科大学附属第二医院
何小慧 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室
宋永平 河南省肿瘤医院
李玉富 河南省肿瘤医院
吴密璐 青海大学附属肿瘤医院
沈丽达 云南省肿瘤医院
张会来 天津医科大学肿瘤医院
张明智 郑州大学第一附属医院
张清媛 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
苏 航 中国人民解放军307医院
邹立群 四川大学华西医院
陈国安 南昌大学第一附属医院
金 川 广州医科大学附属肿瘤医院
林桐榆 中山大学附属肿瘤医院
胡建达 福建省血液病研究所,福建医科大学附属协和医院
姜文奇 中山大学附属肿瘤医院
高玉环 河北医科大学第四医院

执笔人

何小慧 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室

学术秘书

黄 昱 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室
姜时雨 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室

参考文献

- [1] Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496)[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(6):684-691.
- [2] Advani RH, Hoppe RT, Baer D, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4):1044-1048.
- [3] Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2012, 379(9828):1791-1799.
- [4] von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(9):907-913.
- [5] 石远凯,孙燕,刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(2):148-158.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国淋巴瘤诊治专家共识(2016年版)[M]. 北京:人民卫生出版, 2016.
- [7] Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al. Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: cancer and Leukemia Group B study 10 002[J]. Br J Haematol, 2014, 165(1):102-111.
- [8] Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study [J]. Ann Oncol, 2002, 13(8):1264-1274.
- [9] Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1859-1864.

(2017-08-21收稿)

(2017-12-19修回)

(编辑:张 侃 校对:邢颖)