

美罗华联合化疗治疗儿童弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例

常健 王丽君 王立哲 张语桐 钟晓丹

(吉林大学第一医院小儿血液肿瘤科, 吉林 长春 130021)

[中图分类号] R733.4 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)05-0387-02

患儿,男,9岁,因间断性腹痛半年余入院。体格检查:双侧颈部可触及4枚肿大淋巴结,大小约1.0 cm × 1.5 cm,活动度可、质硬、无触痛。腹胀,脐周可触及一肿物,大小约6.0 cm × 5.0 cm × 5.0 cm。血常规示 WBC $15.1 \times 10^9/L$, N 0.62, LY 0.28, RBC $3.69 \times 10^{12}/L$, Hb 94 g/L, PLT $150 \times 10^9/L$; 乳酸脱氢酶 410 U/L。腹部 CT 示中腹部肠管间可见一巨大团块状软组织密度影,最大截面积约 5.2 cm × 5.5 cm,密度均匀,与肠系膜关系密切,与邻近肠管界限不清,邻近肠系膜可见多个大小不等软组织密度结节影,最大者约 1.5 cm × 1.0 cm。完整切除瘤体,病理示弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)(GCB型);免疫组化示 CD79 α (+), CD20(+), CD43(+), CD10(+), mum-1(+), bcl-6(+), bcl-2(+), ki-67(95%), TdT(-), CD3(-), CD2(-), CD30(-), CD5(-); 肿瘤切缘未见肿瘤细胞,肠系膜淋巴结内可见肿瘤细胞。骨髓涂片及活检未见病理细胞。全身骨扫描未见远处转移灶。诊断:DLBCL(GCB型, IV期,中危)。给予美罗华(rituximab, RM)联合儿童成熟 B 细胞淋巴瘤方案(BFM-95)化疗6个周期。每个疗程前给予静脉滴注1次 RM(375 mg/m²)。在治疗过程中,患儿仅在第1次静脉滴注 RM 期间出现过颜面皮肤荨麻疹,抗过敏治疗后迅速消退,未见血压下降和支气管痉挛等不良反应。化疗后外周血 B 淋巴细胞计数下降明显,每次化疗后1周可降至0;于化疗前可升至正常值的20%~30%左右。化疗后 IgA 和 IgM 水平下降显著,整个治疗过程中维持在正常水平的20%~40%。每次化疗结束后输注静脉丙种球蛋白(2.5 g/次),因此治疗过程中

IgG 始终维持在正常水平,无严重病毒感染发生。化疗完成后腹腔淋巴结彩超检查提示肠系膜淋巴结肿大,最大直径1.7 cm × 1.5 cm,但 PET-CT 检查呈阴性反应。停药后4个月出现间断腹痛,复查腹部 CT 淋巴结大小与前比较无明显变化,未予特殊处置;随诊半年后,肿大腹腔淋巴结消失。现患儿已随诊2年,无复发征象。

讨论:DLBCL 是儿童非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)常见类型,应用 RM 治疗儿童 DLBCL 尚处于探索中。RM 是一种嵌合型人-鼠单克隆抗体,可与 B 细胞膜的 CD20 抗原特异性结合,通过特异性的抗体依赖性细胞毒性作用、补体依赖性细胞毒作用和直接诱导细胞凋亡作用特异性清除 B 淋巴细胞。与成人比较,儿童 DLBCL 有相对高的增殖指数、高 GCB 亚型比例、低 bcl-2 表达和预后好的特点^[1]。最初发现 RM 可以改善成人 DLBCL 患者预后是在 bcl-2(+), bcl-6(-)的病例中观察到的^[2]。Chow 等^[3]报道 RM 的作用部分可能是通过克服 bcl-2 介导的化疗药物耐药性实现的;而儿童大部分 DLBCL 多为 bcl-2(-)和 bcl-6(+)^[2]。Nyman 等^[4]发现 RM 添加治疗仅对非 GCB 型患者预后有利;而 Fang 等^[5]对成人 DLBCL(分为 GCB 和非 GCB 型)应用包括 RM 的化疗进行 meta 分析,发现添加 RM 后使二种亚型的总生存率均提高。本病例为 GCB 型,其对 RM 反应良好。由于儿童 DLBCL 多对现有化疗方案敏感,故缺少 RM 对儿童初治 DLBCL 的临床研究。目前国外 RM 在儿童应用研究多用于难治性或复发的儿童 DLBCL。Griffin 等^[6]曾对 R-ICE 方案在复发或难治性 B 细胞 NHL 患儿中治疗的相关毒性及疗效进行评估,总有效率

[收稿日期]2011-11-23; [修回日期]2011-12-23
[作者简介]常健,男,副教授。

为60%,RM毒副作用(14.6%)主要表现为发热、皮疹、寒战和关节痛等过敏反应以及血清IgM、IgG下降,多可很好地耐受。本例患儿仅在首次应用RM时出现皮肤荨麻疹,而在后续治疗中未见异常反应和严重感染发生。

本病例通过RM联合BFM-95方案治疗,获得良好疗效。整个治疗过程中表现了良好的顺应性和安全性。这与国外报道的应用RM联合BFM-95方案治疗儿童DLBCL有良好的耐受性和有效性相符^[7]。截至目前,RM在儿童DLBCL中的确切疗效和安全性尚存在诸多争议,需进一步行临床多中心研究对儿童初治DLBCL应用RM的适应症、远期影响和疗效进行评价。

[参 考 文 献]

[1] Miles RR, Raphael M, McCarthy K, Wotherspoon A, Lones MA, Terrier-Lacombe MJ, et al. Pediatric diffuse large B-cell lymphoma demonstrates a high proliferation index, frequent c-Myc protein expression, and a high incidence of germinal center subtype: Report of the French-American-British (FAB) international study group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(3): 369-374.

[2] Winter JN, Weller EA, Horning SJ, Krajewska M, Variakojis D, Habermann TM, et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein ex-

pression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study[J]. *Blood*, 2006, 107(11):4207-4213.

[3] Chow KU, Sommerlad WD, Boehrer S, Schneider B, Seipelt G, Rummel MJ, et al. Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro; role of cytokines, complement, and caspases[J]. *Haematologica*, 2002, 87(1): 33-43.

[4] Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, Taskinen M, Berqlund M, Amini RM, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy [J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4930-4935.

[5] Fang C, Xu W, Li JY. A systematic review and meta-analysis of rituximab-based immunochemotherapy for subtypes of diffuse large B cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(11): 1107-1113.

[6] Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchison R, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia; a report from the Children's Oncology Group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(2): 177-181.

[7] Shabbat S, Aharoni J, Sarid L, Ben-Harush M, Kapelushnik J. Rituximab as monotherapy and in addition to reduced CHOP in children with primary immunodeficiency and non-Hodgkin lymphoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5): 664-666.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

第22届北京国际小儿肾脏病学术研讨会通知

第22届北京国际小儿肾脏病学术研讨会定于2012年6月28日~7月1日在金台饭店举行。本次大会为国家继续医学教育项目,由中华医学会儿科学分会肾脏病学组组长单位主办。北京大学第一医院儿科,作为国家继续医学教育基地,长期以来一贯致力于专业知识与进展的宣传、普及与提高,以及国内专业人才的培养。本届研讨会将采用讲座与临床-病理讨论(CPC)相结合的授课形式,同时邀请国际知名专家、学者同台授课交流,以提高儿肾临床诊断技术为目的,重点讲授近年来小儿肾小球疾病、肾小管间质性肾炎、遗传性肾脏病等肾脏疾病在基础研究、临床诊治及发病机制方面的新进展。欢迎广大学员自带病例参与交流。

1. 本届研讨会为期4天,结业授予国家继续教育I类学分。
2. 报到时间:2012年6月27日上午8:00-12:00,下午13:00-17:00
3. 报到地点:北京市西城区西什库大街8号,北京大学第一医院门诊(厂桥)行政南楼东侧铁梯二楼(第二间)进修医师报到办公室。
4. 相关费用:会务费1000元/人(含注册费、讲义费等)。学员食、宿、交通费用自理。组委会将为学员在医院周边联系会议价格的酒店供学员住宿(标房:200元左右/床位/天)。

凡有相关事宜咨询或参加意愿者,可同大会负责人和联系人联系,我们热忱欢迎来自全国各地的儿科以及儿肾专业医师朋友们自带病例参加,共同研讨,共同发展。

本次大会学术负责人:姚勇医师(yongyao2003@yahoo.com.cn),联系人:苏白鸽医师(subaige520@163.com);组委会负责人:钟金龙老师(longyuan02@hotmail.com;13426074245)

联系电话:010-84874100 传真:010-84855358

通讯地址:北京市西城区西安门大街1号北京大学第一医院儿科,邮编100034,苏白鸽收

北京大学第一医院儿科(肾脏组)