

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.03.019

临床经验

儿童弥漫大B细胞淋巴瘤12例临床分析

常健¹ 张语桐¹ 冯丽华² 钟晓丹¹ 王立哲¹

(吉林大学第一医院 1. 小儿血液肿瘤科; 2. 妇产科, 吉林 长春 130021)

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是起源于成熟B细胞的恶性肿瘤性疾病,约占儿童非霍奇金淋巴瘤的10%^[1]。基因表达谱分析DLBCL有两种表型,一种为双中心细胞样,一种为活跃B细胞样。现有研究表明儿童DLBCL与成人DLBCL有很大不同,83%的儿童DLBCL为双中心细胞表型,而在成人中双中心细胞表型只占45%^[2];另外儿童DLBCL的生物学行为及预后与成人也存在较大的区别。为了进一步探讨儿童DLBCL的临床特点,现将我院2009~2011年收治的12例DLBCL患儿的临床资料总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2009年6月至2011年1月我院收治的12例DLBCL患儿,年龄3~14岁,中位年龄5.6岁;其中男性11例,女性1例,男女比例11:1。所有患儿诊断前均行外周血常规、骨髓涂片、骨髓活检、胸片、腹部影像学、骨扫描、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肿物穿刺病理/术后病理、脑脊液幼稚细胞等相关检查。

1.2 诊断标准、临床分期、分组标准

12例患儿均经组织细胞学及免疫组织化学诊断为DLBCL,且按照St.Jude分期系统进行分期^[3]。

中枢神经系统受累定义为形态学上证实淋巴瘤细胞浸润,或颅内孤立性肿瘤,或非颅外压迫性颅神经瘫痪;骨髓受累定义为淋巴瘤细胞浸润<25%、明确诊断的DLBCL患儿^[4]。

同时按照法、美、英三国协作组(French-American-British, FAB)危险度分组,分为低危组、中危组和高危组^[5]。低危组定义为可切除的所有I期和可切除的腹部II期肿瘤;高危组定义为有骨髓或中枢神经系统受累的肿瘤;除此之外为中危组。

1.3 治疗方案

低危组:手术切除肿瘤后按照FAB/LMB96低危组方案接受2个周期化疗^[6]。中危组:化疗前给予减容处理(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松, COP方案),第7天评估COP治疗反应。COP方案治疗后肿瘤组织缩小>20%者开始中危组方案治疗,否则按高危组方案治疗;COP方案与化疗参照FAB/LMB96中危组方案^[5]。高危组:首先予以COP减容处理,药物及剂量同中危组;COP治疗后肿瘤组织缩小>20%者开始高危组方案治疗,否则换用二线治疗方案;化疗参照FAB/LMB96高危组方案^[7]。

化疗过程中均常规预防性应用止吐药物、水化及配合应用美司钠保护泌尿系统黏膜。

1.4 疗效和化疗相关毒性判定

COP减容反应:完全缓解(complete response, CR)定义为肿瘤组织完全消失;不完全缓解(incomplete response, IR)定义为肿瘤组织缩小21%~99%之间;无反应(no response, NR)定义为肿瘤组织缩小20%以下,但COP无反应不代表治疗失败^[7]。

化疗疗效判定:于诱导化疗COPADM2完成后行再次化疗反应评估,标准同上^[7]。

毒副反应判定:根据国际通用不良事件标准分级4.0版本对患儿进行化疗毒性评估,分为0~IV度^[8]。

[收稿日期] 2013-08-20; [接受日期] 2013-12-16
[作者简介] 常健,男,博士,副教授。

2 结果

2.1 诊断

免疫组织化学结果显示, 12例(100%) CD20阳性, 10例(83%) CD10阳性, 4例(33%) BCL2阳性, 10例(83%) BCL6阳性, 6例(50%) Mum-1阳性, 12例(100%) Tdt阴性; MYC基因检测均正常。结合肿瘤细胞形态学特点, 12例患儿临床确诊为DLBCL。

2.2 临床表现、实验室检查、治疗及疗效

12例患儿中, 11例以腹部疾患起病, 其中2例因腹痛, 常规行腹部影像学检查发现腹部占位性病变, 2例因肠梗阻就诊, 5例因肠套叠就诊, 2例因腹痛就诊; 另外1例因慢性感染就诊, 常规

检查发现双侧扁桃体增大。

根据FAB危险度分组, 12例患儿中, 低危组2例, 中危组5例, 高危组5例。高危组5例患儿均有骨髓受累, 全部病例未见中枢神经系统受累。11例患儿外周血象无明显异常, 1例患儿出现血小板轻度降低; 10例患儿进行了t(14; 18)(q32; q21)/IGH-BCL-2重排分析, 仅有1例患儿出现异常。4例患儿出现血清LDH升高(≥标准值上限2倍^[9], 标准值0~226 IU/L)。

所有12例患儿按照预先FAB危险度分组进行分组治疗, 其中病例12因COP无反应而转入高危组治疗。随访至今, 平均随访时间为3.4年, 3年无病生存率75%, 总体生存率83%。12例患儿临床资料见表1。

表1 12例DLBCL患儿临床资料

病例	性别	年龄(岁)	原发病灶	起病方式	临床分期	危险度分组	骨髓转移	血清LDH(U/L)	治疗方案	肿瘤溶解	COP反应	毒性反应	骨髓抑制	粒细胞缺乏相关发热	随诊(年)	随诊情况
1	男	3	腹部	腹痛	IV	高危组	有	485	C	有	IR	呕吐Ⅲ° 低钙Ⅲ°	IV°	有	3.0	无病生存
2	女	9	腹部	肠梗阻	IV	高危组	有	221	C	无	IR	呕吐Ⅲ° 肾损伤IV°	IV°	有	3.6	无病生存
3	男	6	扁桃体	咽不适	I	低危组	无	201	A	无	-	厌食Ⅱ°	Ⅱ°	无	3.5	无病生存
4	男	3	腹部	腹痛	Ⅲ	中危组	无	323	B	无	IR	呕吐Ⅲ°	IV°	有	3.8	无病生存
5	男	4	腹部	肠套叠	Ⅲ	中危组	无	512	B	有	IR	呕吐Ⅱ°	Ⅲ°	有	3.4	无病生存
6	男	9	腹部	肠套叠	Ⅲ	中危组	无	223	B	无	IR	呕吐Ⅱ°	IV°	有	3.1	无病生存
7	男	14	腹部	肠套叠	IV	高危组	有	321	C	无	IR	呕吐Ⅲ°	Ⅱ°	无	3.7	无病生存
8	男	3	腹部	腹痛	Ⅱ	低危组	无	232	A	无	-	呕吐Ⅱ°	Ⅰ°	无	3.2	无病生存
9	男	5	腹部	肠套叠	IV	高危组	有	2 122	C	有	IR	呕吐Ⅲ° 低钙Ⅲ°	IV°	有	0.5	死亡
10	男	4	腹部	肠梗阻	Ⅲ	中危组	无	342	B	有	IR	呕吐Ⅱ°	Ⅲ°	有	3.4	无病生存
11	男	4	腹部	肠套叠	IV	高危组	有	421	C	无	IR	呕吐Ⅲ°	IV°	有	3.3	复发存活
12	男	3	胸腹部	腹痛	Ⅲ	中危组	无	783	C	无	NR	呕吐Ⅲ°	IV°	有	1	死亡

注: 治疗方案中“A”表示低危组方案, “B”表示中危组方案, “C”表示高危组方案。COP反应中“IR”表示不完全缓解, “NR”表示无反应; “-”表示本例患者因归属为I期, 未接受COP化疗。

2.3 化疗相关毒性

12例患儿中, 2例中危组患儿、2例高危组患儿发生了肿瘤溶解综合征; 其中1例表现为IV°急性肾损伤, 辅助透析后好转; 3例表现为少尿伴

Ⅱ°~Ⅲ°离子紊乱, 以低钙血症为主, 经利尿、纠正离子紊乱等对症治疗后好转。

12例患儿中, 10例患儿出现了严重的骨髓抑制(Ⅲ°~Ⅳ°), 主要表现为中性粒细胞和血小

板计数降低,其中9例患儿出现了粒细胞缺乏相关发热,超敏C反应蛋白明显升高,但病原学检查均阴性,经抗感染和对症支持治疗后缓解,无化疗相关死亡病例。

3 讨论

DLBCL是成熟B淋巴细胞恶性肿瘤性疾病,是儿童非霍杰金淋巴瘤主要类型之一。既往研究表明,男性比女性更容易罹患DLBCL;本组病例男女比例达11:1,亦以男性患儿为主,与文献报道相符^[10]。儿童DLBCL具有临床表现不特异、往往以肠套叠、肠梗阻等外科急腹症起病,极易被误诊。本研究12例患儿中9例以外科急腹症起病(表现为肠套叠、肠梗阻等),术后经病理证实为DLBCL。因DLBCL缺乏特异性临床表现及实验室指标,对于腹腔局限性病例术前诊断较为困难。对于年龄大于4岁的儿童,若临床表现为肠套叠、肠梗阻等急腹症,肠壁局部肿胀伴肠系膜淋巴结肿大,且血清LDH明显升高者需高度警惕DLBCL的可能。血清LDH水平不能作为诊断恶性肿瘤的特异性指标,但是血清LDH的明显升高往往可以提示肿瘤的广泛转移和肿瘤负荷较重^[11]。本组病例中4例(33%)患儿诊断之初表现为血清LDH升高,其中3例发生了肿瘤溶解综合征,因此伴有血清LDH明显升高的患儿在诱导治疗初期应高度警惕发生肿瘤溶解综合征的可能。目前成熟B细胞性非霍杰金淋巴瘤多是按St.Jude分期标准进行分期治疗的,而且将血清LDH升高、纵膈占位、骨髓或中枢神经系统受累视为独立影响预后的危险因素^[9]。

对II期以上的患儿,诱导前COP减容处理是必要的。根据本组资料,危险度分组越高,肿瘤负荷越大,发生肿瘤溶解综合征的可能性也越大。给予COP减容化疗、大量水化、碱化尿液、别嘌醇和碳酸氢钠片口服等减轻肿瘤负荷的干预措施可有效减缓肿瘤溶解综合征的进展和程度。治疗中应密切监测尿量,同时做好血生化的动态监测,出现少尿、酸碱平衡失调、离子紊乱(钾离子升高、钙离子降低、二氧化碳结合力降低等)的情况应及时纠正,必要时可以在血液透析支持下化疗。本组病例2术后肿瘤迅速生长,造成严

重的消化系统和泌尿系统梗阻;诱导初期发生了急性肾功能衰竭,表现为少尿、无尿(11d),在血液透析的支持下继续化疗,最终于诱导缓解后达CR。

目前对DLBCL儿童多采用强效、短疗程化疗方案。随着化疗技术的提高和支持疗法的改进,多数DLBCL患儿可以获得长期生存,但对于难治性或复发DLBCL病例尚缺乏有效治疗手段。本组病例采用FAB/LMB96方案治疗,3年无病生存率为75%,较国外报道略低(88%)^[9],但与国内其他医疗机构类似^[12]。本组病例3年无病生存率略低于国外报道^[9],可能与本组病例中高危组所占比例较大有关(42% vs 26%)。

利妥昔单抗是一种嵌合型人鼠单克隆抗体,可与B细胞膜的CD20单抗特异性结合,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。利妥昔单抗联合CHOP方案现已是成人DLBCL标准的治疗方案,但对儿童DLBCL并未产生相同的效果。目前已在肿瘤遗传学上证实儿童与成人在DLBCL基因表达上不同^[2]。美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group)用利妥昔单抗联合强烈化疗(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷,即ICE方案)治疗难治性或复发DLBCL患儿,50%可获得CR,且毒副作用可耐受^[13]。本组病例9、12对FAB/LMB96高危组方案反应欠佳,疾病呈现进展性,临床改用利妥昔单抗+ICE方案,但2例患儿仅表现为短暂的治疗反应,且治疗相关性毒副反应严重,最终2例患儿均死于原发病。造血干细胞移植是近年来治疗儿童恶性肿瘤的新兴手段,国外学者应用异基因造血干细胞移植和自体造血干细胞移植治疗儿童难治性DLBCL可分别获得50%和52%的5年无病生存率^[14],但治疗的相关毒副反应也明显增加,且造血干细胞来源及高额医疗费用也限制了此技术的应用。

虽然近年儿童DLBCL的治疗已有了很大的提高,FAB/LMB96方案对各个危险组儿童DLBCL均可获得较高的生存率,但对DLBCL儿童能否早期诊断,减少误诊,接受规范化的治疗仍然是国内临床面临的主要问题之一。另外针对儿童难治性或复发DLBCL的治疗尚需临床进一步深入研究,如难治性或复发病例的早期指标的判定;新药或

生物制剂的引入和联合应用等问题。

[参 考 文 献]

- [1] Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3): 329-347.
- [2] Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM(Berlin-Frankfurt-Munster) Multicenter Trial [J]. *Blood*, 2006, 107(10): 4047-4052.
- [3] Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults[J]. *Semin Oncol*, 1980, 7(3): 332-339.
- [4] Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, et al. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92)[J]. *Cancer*, 2004, 101(2): 385-394.
- [5] Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients[J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2773-2780.
- [6] Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB96 international study[J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(6): 840-847.
- [7] Cairo MA, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents[J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2736-2743.
- [8] NCI. CTCAE[EB/OL]. [May 17, 2010]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [9] Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 387-393.
- [10] Lones MA, Raphael M, Perkins SL, et al. Mature B-cell lymphoma in children and adolescents: International group pathologist consensus correlates with histology technical quality[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006, 28(9): 568-574.
- [11] 潘慈, 汤静燕, 薛蕙良, 等. 儿童非霍奇金淋巴瘤肾脏浸润的临床观察 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(4): 343-347.
- [12] 孟建华, 高怡瑾, 陆凤娟, 等. CCCG-97 和 BFM-90 方案治疗 45 例儿童成熟 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(3): 222-227.
- [13] Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, 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 lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(2): 177-181.
- [14] Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(2): 223-230.

(本文编辑: 邓芳明)