

68 例儿童、青少年非霍奇金淋巴瘤临床及预后分析

韩婷婷¹, 梁金花², 朱华渊², 王 莉², 范 磊², 陆 超¹, 胡毓华¹, 徐 卫^{2*}, 李建勇²

(¹南京医科大学第一附属医院儿科, ²血液科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 总结分析儿童、青少年非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)临床特征、预后因素、化疗方案及疗效。方法: 选取南京医科大学第一附属医院 2009 年 9 月—2015 年 12 月收治的 68 例 NHL 患者, 收集临床资料, 总体生存(overall survival, OS)、无事件生存(event free survival, EFS)统计分析用 Kaplan-Meier 方法, 组间生存情况比较用 Log-rank 检验。结果: 68 例 NHL 患者中, 男 45 例, 女 23 例, 中位年龄 17 岁(2~20 岁); 包括成熟 B-NHL 33 例, NK/T-NHL 22 例, 淋巴母细胞淋巴瘤 13 例。58 例化疗患者进行了生存分析, 1 年、3 年、5 年 OS 率分别为 80.7%、70.5%和 70.5%, EFS 率分别为 61.1%、56.3%和 56.3%。29 例成熟 B-NHL 接受利妥昔单抗组与未接受利妥昔单抗治疗组 5 年 OS 率分别为 93.3%和 66.7%($P=0.038$); 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)组与非 HSCT 组 5 年 EFS 率分别为 80.0%和 46.8%($P=0.050$)。患者疾病分期、疾病免疫分型、白蛋白水平与 OS 有关($P=0.050$)。结论: 儿童、青少年 NHL 多见于男性, III、IV 期比例高, 利妥昔单抗靶向治疗、HSCT 可提高 OS 和 EFS, 预后与疾病分期、免疫分型和白蛋白水平相关。

[关键词] 儿童; 青少年; 非霍奇金淋巴瘤; 临床特征; 造血干细胞移植; 利妥昔单抗克隆抗体

[中图分类号] R725.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)11-1473-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20171123

儿童、青少年非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)在儿童恶性肿瘤中发病率较高, 呈逐年上升趋势^[1]。随着淋巴组织疾病的研究深入与诊断技术的发展, 近年儿童、青少年 NHL 病理分型已经发生很大变化。由于每一种类型病例数相对较少, 在儿童 NHL 欧洲协作组(European Children's Non-Hodgkin Lymphoma Collaborative Group, EIC-NHL)及北美儿童协作组(North American Children's Collaboration, COG)共同协作下, 近年来儿童、青少年 NHL 治疗取得巨大进步, 总体生存(overall survival, OS)率达 80%以上^[2]。

1 对象和方法

1.1 对象

以 2009 年 9 月—2015 年 12 月入住南京医科大学第一附属医院并明确诊断的年龄小于 20 岁的 NHL 患者 68 例为研究对象。入组患者随访至 2015 年 12 月。男 45 例, 女 23 例, 男女比例 2:1, 年龄 2~20 岁, 中位年龄 17 岁, ≤ 10 岁 9 例, $>10\sim 15$ 岁 20 例, $>15\sim 20$ 岁 39 例。根据 2008 年世界卫生组织(WHO)淋巴瘤分

类^[3]进行病理诊断; 若病理标本难以获得, 则以骨髓/体液细胞形态学、流式细胞免疫分型、荧光原位杂交提示淋巴肿瘤诊断。治疗前进行全身 CT 或 MRI 等影像学检查, 常规进行骨髓穿刺涂片、骨髓免疫表型检测, 常规检查脑脊液和必要的生化酶谱。根据 St. Jude 儿童研究医院 NHL 分期系统进行分期^[4]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案及疗效评价

成熟 B-NHL 采用短程 B-NHL-2009(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、阿霉素、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、异环磷酰胺、依托泊苷、顺铂、地塞米松)、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)、DA(剂量调整)-EPOCH(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)、Hyper-CVAD(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松、甲氨蝶呤、阿糖胞苷)方案治疗; 部分 B 细胞 NHL 患者联合化疗+利妥昔单抗治疗, 使用时间从治疗开始至疗程结束不等, 剂量为 375 mg/m²。NK/T-NHL 采用 CHOP、EPOCH、LMED(门冬酰胺酶、依托泊苷、地塞米松)方案化疗。淋巴母细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)采用 T-NHL-2002(长春新碱、泼尼松、阿霉素、左旋门冬酰胺酶、环磷酰胺、6-巯鸟嘌呤、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松、依托泊苷)、Hyper-CVAD 方案治疗。依照 2007 年 Cheson 等^[5]恶性淋巴瘤疗效判断标准对所有患者进

[基金项目] 国家自然科学基金(81370657)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xuwei10000@medail.com.cn

行疗效评价,患者2或3个疗程化疗结束后进行全身CT检查评估疗效。化疗结束后部分患者接受放疗。此后每3个月复查PET/CT或增强CT评估病情。

1.2.2 随访

随访至2015年12月。中位随访时间21(2~107)个月。OS为患者诊断至死亡或末次随访日期;无事件生存(event free survival,EFS)为诊断到第1次事件发生或末次随访日期,其中事件评估包括未达缓解、肿瘤复发、其他原因所致死亡及发生第二肿瘤。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行分析。OS、EFS统计分析采用Kaplan-Meier方法,组间生存情况比较采用Log-rank检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

68例NHL患者,具体病理分型如下。成熟B-NHL 33例,包括:弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)19例[生发中心5例、非生发中心8例、原发纵隔大B细胞(primary mediastinal B cell,PMBCL)3例、灰区淋巴瘤(grey zone lymphoma,GZL,弥漫大B细胞淋巴瘤和Burkitt淋巴瘤之间不能分类型)1例、未分类2例],伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma,BL)12例,胃黏膜相关B细胞淋巴瘤(gastric mucosa-associated with lymphoid lymphoma,MALT)2例;成熟NK/T-NHL 22例,包括:外周T细胞淋巴瘤非特指型(peripheral T-cell lymphoma-unspecified,PTCL-NOS)9例、NK/T细胞淋巴瘤6例(结外NK/T细胞淋巴瘤-鼻型3例,侵袭性NK/T细胞淋巴瘤3例)、间变大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma,ALCL)4例(ALK⁺3例、ALK⁻1例)、皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma,CTCL)3例(蕈样霉菌病1例、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤2例);LBL 13例,包括:B-LBL 3例、T-LBL 10例。5例患者同时合并噬血细胞综合征,其中NK/T细胞淋巴瘤3例、T细胞淋巴瘤2例。

临床分期(St. Jude分期)I期8例(11.8%),II期10例(14.7%),III期28例(41.2%),IV期22例(32.4%)。45.6%(31/68)患者初次就诊时伴有发热、乏力、盗汗、体重减轻,20.5%(14/68)伴有胸腔积液、腹腔积液或心包积液;所有患者均行骨髓检查,32.3%(22/68)患者骨髓受累;52.9%(36/68)患者乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)升高,其中大

于2倍正常值者30.8%(21/68);原发部位在腹腔24例(胃肠13例、腹腔包块7例、脾脏3例、肾脏1例)、鼻咽部9例、淋巴结11例、纵隔9例、骨骼8例、皮肤5例、乳腺1例、中枢神经系统1例。

2.2 治疗经过

68例确诊患者,5例初始病情恶化死亡,3例转外院治疗,1例因经济原因放弃治疗,1例抗幽门螺旋杆菌治疗,余58例均接受化疗。在本院接受治疗的58例患者,1例T-LBL、1例B-LBL分别在治疗第12个月、第8个月转为急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia,ALL),并累及中枢神经系统。16例患者行造血干细胞移植术(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT),包括7例成熟B-NHL,3例NK/T-NHL,6例LBL(B-LBL 2例、T-LBL 4例)。7例III期B-NHL接受自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation,ASCT),6例移植前达到完全缓解(complete remission,CR),1例GZL接受B-NHL-2009方案治疗6个疗程后疾病复发,2个疗程R+IEV(长春新碱、依托泊苷、异环磷酰胺)后疾病稳定,移植后2个月疾病进展(disease progression,PD),再行R+IEV、腹部肿瘤切除术、多种姑息性方案治疗后患者疾病仍进展,1年后患者死亡,其余患者ASCT后处于持续缓解状态;3例III期NK/T-NHL,移植前达CR状态,目前仍处于CR状态;6例LBL中,2例B-LBL行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-SCT),1例T-LBL行同胞同基因HSCT,II期1例,III期4例,IV期1例,4例移植前达CR,1例T-LBL移植前达部分缓解(partial remission,PR),1例B-LBL 5个疗程Hyper-CVAD后疾病未完全缓解,allo-SCT后1个月转为ALL,3个月后患儿死亡,其余患者现均处于持续缓解状态。19例B-NHL患者接受R靶向治疗,年龄2~20岁,其中 ≤ 10 岁2例,>10~15岁5例,>15~20岁12例,化疗过程顺利,骨髓抑制小,患者耐受性好,均无明显不良反应出现。

2.3 生存分析

58例经治患者,1、3、5年OS率分别为80.7%、70.5%和70.5%,EFS率分别为61.1%、56.3%和56.3%。29例B-NHL中利妥昔单抗治疗组与非利妥昔单抗治疗组5年OS率分别为93.3%和66.7%,差异有统计学意义($P=0.038$,图1A);5年EFS率分别为72.0%和66.7%,差异无统计学意义($P=0.673$,图1B)。58例患者中HSCT组与非HSCT组5年OS率分别为85.2%和65.3%,差异无统计学意义($P=0.10$,

图 2A);5 年 EFS 率分别为 80.0%和 46.8%,差异有统计学意义($P=0.050$,图 2B)。患者年龄($P=0.067$)、性别($P=0.417$)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平($P=0.536$)、骨骼受累($P=0.212$)、结外病变($P=0.962$)不是影响 OS 的因素,疾病分期($P=0.009$)、疾病免疫分型($P=0.026$)、白蛋白水平($P=0.012$)与 OS 有关(表 1)。

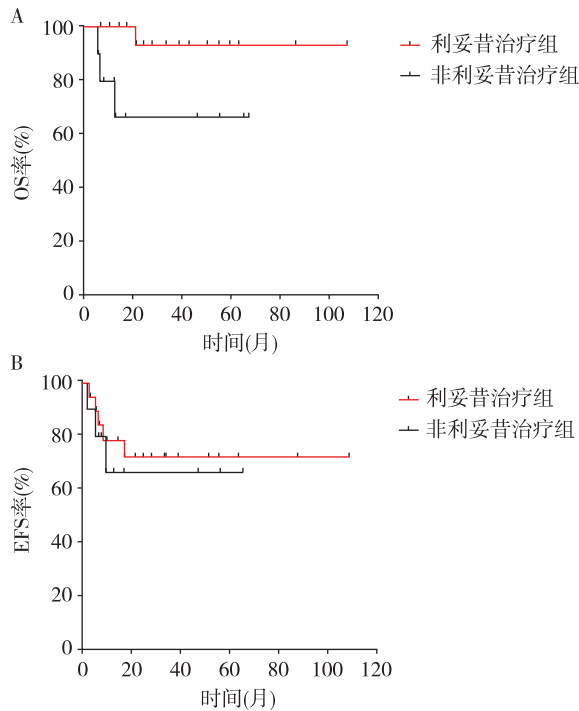


图 1 接受利妥昔靶向治疗组与非利妥昔治疗组 5 年 OS 率(A)和 EFS 率(B)比较

Figure 1 OS(A) and EFS(B) between groups with or without rituximab treatment

3 讨论

淋巴瘤是儿童、青少年的常见肿瘤之一,约占 20 岁以下肿瘤的 7%,青少年发病率增加与该年龄段大细胞淋巴瘤发生密切相关^[6]。儿童 NHL 恶性程度高,大部分 B 细胞起源,惰性 NHL 发生小于 5%。20% 儿童 DLBCL 病理分型 PMBCL;除了 PMBCL,儿童的 DLBCL 生物学特性与成人不同,主要为生发中心起源^[1,7]。本研究中 B-NHL 占 48.5% (33/68),PMBCL 占 DLBCL 的 15.7%(3/19)。

Lee 等^[2]单因素研究分析发现 ≤ 10 岁、 >10 岁患者的 EFS 率为 90.8%和 81.3%;成熟 B-NHL、NK/T-NHL、LBL 5 年无失败生存(failure free survival,FFS)率分别为 95.4%、76.1%和 82.1%;疾病早期、晚期的 5 年 FFS 率分别为 96.7%和 83.7%,诱导化疗后达 CR 及未达 CR 的 5 年 FFS 率分别为 91.6%和

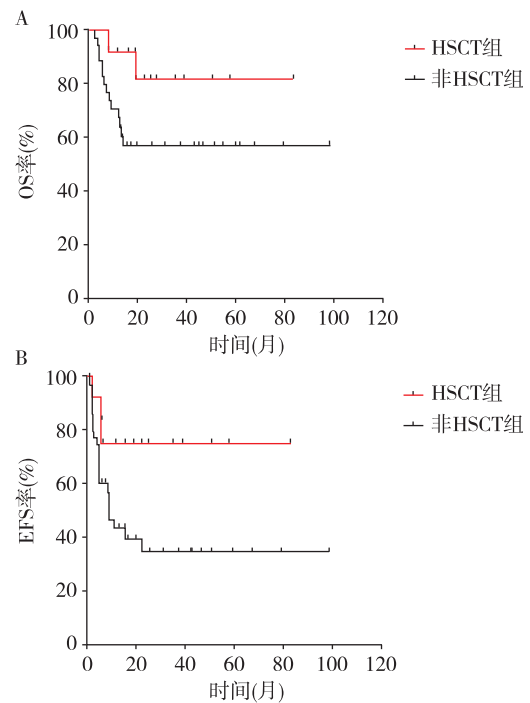


图 2 接受 HSCT 组与非 HSCT 组 5 年 OS 率(A)和 EFS 率(B)比较

Figure 2 OS (A) and EFS (B) between groups with or without HSCT

65.1%。本组资料提示疾病分期、疾病免疫分型和白蛋白水平是影响 OS 的因素,各年龄段 OS 虽有差异,但差异没有统计学意义,需进一步扩大样本量明确。

目前利妥昔单抗在成人 B-NHL 治疗中常规使用,但在儿童 B-NHL 中尚处于探索阶段。研究发现初治 B-NHL 患者单独使用利妥昔单抗的缓解率为 41%,与其他化疗药物联用,3 年 EFS 率为 95%,B-NHL 患者使用利妥昔单抗安全有效^[8,9]。Meinhardt 等^[10]研究发现利妥昔单抗单药对于儿童成熟 B-NHL 有效;利妥昔单抗治疗后反应率与性别、年龄、初始诊断 LDH 水平无关;利妥昔单抗降低外周血、骨髓中肿瘤负荷反应性比实体肿瘤高;87 例患者中 41%(36/87)治疗有反应,包括 40%(27/67)BL,46%(7/15)DLBCL;无严重不良反应报道。利妥昔单抗联合 NHL-BFM-90 多中心临床试验发现,中位随访 65.2 个月,中位年龄 8.84 岁,Ⅲ期/Ⅳ期 BL 及 DLBCL CR 率 92.8%、OS 率 82.0%^[11]。另外利妥昔单抗联合 FAB/LMB96 治疗Ⅲ/Ⅳ期 BL 及 DLBCL 3 年 EFS 率可达 95%^[12]。本组资料中 19 例患者接受利妥昔单抗联合化疗,BL、DLBCL 5 年 OS 率 93.3%、EFS 率 72.0%,高于未接受利妥昔单抗治疗组,且无明显不良反应,19 例患者 EFS 率低于文献报道,考虑与化疗方案不一致有关。本研究中 HSCT 组 5 年 OS 率和 EFS 率分别为

表 1 NHL 患者临床因素与生存率关系
Table 1 Correlation between clinical factors and survival rate

特征	例数	1 年 OS 率(%)	3 年 OS 率(%)	P 值
年龄				0.067
≤10 岁	8	75.0	60.0	
>10~15 岁	16	74.5	46.5	
>15~20 岁	34	85.1	82.1	
性别				0.417
男	39	79.4	66.7	
女	19	83.6	78.0	
疾病分期				0.009
I / II 期	15	100.0	100.0	
III / IV 期	43	74.1	60.4	
免疫分型				0.026
成熟 B 细胞	30	93.3	85.0	
成熟 NK/T 细胞	17	64.7	51.8	
淋巴母细胞	11	71.6	61.4	
白蛋白水平				0.012
正常	30	93.2	85.3	
低	28	67.5	55.0	
LDH 水平				0.536
正常	28	84.7	76.5	
高于正常, 低于 2 倍	13	69.2	69.2	
高于 2 倍	17	82.4	59.0	
骨髓受累				0.212
阴性	39	84.5	75.5	
阳性	19	72.6	59.4	
结外病变				0.962
无	15	77.0	68.4	
有	43	81.4	70.8	

85.2%和 80.0%, 高于非 HSCT 组, 且 EFS 率之间存在统计学差异, 表明对处于缓解期的高危患儿, HSCT 有一定疗效。

因此认为儿童、青少年 NHL 综合治疗效果良好, 利妥昔单抗靶向治疗联合化疗及 HSCT 可改善患者长期生存率。

[参考文献]

[1] Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(27): 2963- 2974

[2] Lee SH, Yoo KH, Sung KW, et al. Should children with non-Hodgkin lymphoma be treated with different protocols according to histopathologic subtype? [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(11):1842-1847

[3] Swerdlow SH, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2008: 9680-9688

[4] 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

[5] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (5) : 579-586

[6] Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62(1):139-165

[7] Miles RR, Raphael M, Mccarthy K, 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

[8] 叶启东, 潘 慈, 薛惠良, 等. 104 例 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患儿疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(5): 399-403

[9] 王 珍, 汤永民, 张玲燕, 等. 美罗华联合化疗治疗儿童非霍奇金淋巴瘤 4 例[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7 (14):188-189

[10] Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (19):3115- 3121

[11] Samochatova EV, Maschan AA, Shelikhova LN, et al. Therapy of advanced-stage mature b-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(5):395-401

[12] Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report[J]. Leukemia, 2013, 27(5):1174-1177

[收稿日期] 2016-08-07