

· 论 著 ·

T-NHL-2009 方案治疗儿童淋巴母细胞性淋巴瘤预后及不良反应

郑晨钰¹, 肖剑文¹, 于 洁¹, 陈勇钢²

(重庆医科大学附属儿童医院:1. 血液肿瘤中心;2. 药剂科, 重庆 400014)

摘要:目的 探讨 T-NHL-2009 方案治疗儿童淋巴母细胞性淋巴瘤 (LBL) 的疗效和安全性。方法 收集并分析 23 例确诊为 LBL 并接受 TNH-2009 方案治疗的患儿临床资料、疗效及不良反应。结果 23 例患儿中 5 例为 B-LBL, 17 例为 T-LBL; 1 个疗程后 17 例达到完全缓解 (CR), CR 百分率为 73.91%。CR 患儿中复发 1 例, 3 年预期无事件生存率为 89.87%; 患儿无治疗相关病死, 化疗不良反应以 III 度以上骨髓抑制、感染和肝损伤最常见。诱导 II 方案肝损伤发生率最高。结论 使用不含颅脑放疗的 T-NHL-2009 方案治疗儿童 LBL 安全有效。

关键词:淋巴母细胞性淋巴瘤; 联合化疗; 不良反应

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.13.013 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)13-1883-04

Prognosis and side effects of T-HNL-2009 protocol on treatment of lymphoblastic lymphoma in children

ZHENG Chenyu¹, XIAO Jianwen¹, YU Jie¹, CHEN Yonggang²

(1. Department of Hematology and Oncology; 2. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To retrospectively analyze the prognosis and efficacy of T-NHL-2009 protol on lymphoblastic lymphoma (LBL) in children. **Methods** Clinical data, prognosis and side effects of 23 children who were confirmed with LBL were collected and analyzed. **Results** 23 children which included 5 cases of B-LBL and 17 cases of T-LBL were involved in the study; 17 children achieved complete remission after 1 course of chemotherapy, the CR rate was 73.91%. In the 17 cases who achieved CR, 1 case relapsed and prospective event free survival rate was 89.87%; there was no death due to therapy, common side effects by chemotherapy includes III and IV degree myelosuppression, infection and hepatic insufficiency, incidence of hepatic insufficiency was dominant during course of induction II. **Conclusion** Protocol of TNH-2009 without cranial radiotherapy is effective and efficacy for children who suffered from LBL.

Key words: lymphoblastic lymphoma; combination chemotherapy; side effects

淋巴母细胞性淋巴瘤 (LBL) 是儿童期非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 常见亚型, 占儿童 NHL 的 20%^[1]。LBL 是一组来源于不成熟的前体 T 或 B 淋巴细胞的恶性肿瘤, 具有起病急、病程短、易早期多发转移等特点, 生物学特性类似急性淋巴细胞白血病 (ALL), 按照 2008 年世界卫生组织 (WHO) 血液淋巴组织肿瘤分类 (WHO-08 分类), LBL 和 ALL 两者均属于前驱 T 或 B 淋巴细胞淋巴瘤/白血病^[2-3]。对 LBL 患儿既往采用以 CHOP 方案为基础的化疗但效果不佳, 无事件生存率 (EFS) 不足 50%^[4]; 国外改用基于 ALL 化疗方案后疗效显著提高, EFS 可达 70%~90%^[5]。本研究从 2008 年使用 T-NHL-2009 化疗方案治疗儿童 LBL, 现将其疗效及化疗相关不良反应等报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2015 年 12 月重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤中心收治符合标准的 23 例 LBL 患儿, 均按 WHO-08 分类诊断标准行病理形态学和免疫组织化学染色检查确诊^[6]。所有患儿治疗前均完善血常规、肝功、骨髓细胞学及活检、胸部 CT、PET-CT 等检查, 根据 St. Jude-NHL 分期系统进行临床分期^[7]。治疗分组为 A 组 (I~II 期) 和 B 组 (III~IV 期)。纳入标准: (1) 新诊断并接受 T-NHL-

2009 方案治疗的 LBL 患儿, 包括前体 B、T-LBL。 (2) 发病年龄小于 18 岁。 (3) 骨髓原始+幼稚淋巴细胞比例小于 25%。排除标准: (1) 既往接受过抗肿瘤治疗。 (2) 继发性肿瘤, 如合并有原发性免疫缺陷、器官移植史或第 2 肿瘤等。

1.2 治疗方案 根据临床分期和分组接受 T-NHL-2009 方案化疗, 鞘内注射药物预防中枢神经系统受累 (CNS+)。方案 M 时, 甲氨蝶呤 (MTX) 总剂量 10% (最高剂量 500 mg) 30 min 静脉滴注, 其余剂量 23.5 h 匀速滴注, MTX 开始输注 42、48、54 h 给予四氢叶酸 (15 mg/m²), 48 h 检测 MTX 浓度应小于 1 μmol/L, 根据浓度调整四氢叶酸剂量及使用时间。总疗程 24 个月, 休息时间延长者维持治疗时间同样延期。停用化疗 48 h 若中性粒细胞绝对值 (ANC) 小于 0.5×10⁹/L 酌情使用粒细胞集落生长因子。见表 1、2。

1.3 评价标准 完成诱导 I、方案 M 及停药后进行疗效评估, 包括体检、骨髓细胞学及活检、根据原发及浸润部位复查影像学检查, 若影像学异常则病理活检相应部位了解有无残留病灶。评估标准^[7]: (1) 完全缓解 (CR): 体检、骨髓、脑脊液及影像学检查均未发现残留病灶迹象, 或经病理活检证实影像学部位无肿瘤细胞。 (2) 部分缓解 (PR): 肿瘤缩小大于 50%, 无新发或重新进展病灶, 且骨髓及脑脊液无肿瘤细胞。 (3) 好转: 病

灶减少小于 50%且无新发病灶或重新进展。(4)疾病进展(PD):原有疾病状态基础上的进展或出现新病灶。(5)复发:CR 后再次出现新病灶。不良反应统计包括治疗中及治疗后发生的治疗相关并发症,按照 WHO 肿瘤治疗不良反应分级标准统计^[8]。Ⅲ度以上骨髓抑制:ANC<1×10⁹/L;肝损伤:总

胆红素和/或谷丙氨酸氨基转移酶大于正常上限 2 倍;皮肤黏膜损伤:口腔、肛周或皮肤糜烂,口角炎等;严重感染:败血症或真菌性肺炎。随访方式包括病历查阅、门诊或电话随访。主要随访指标包括疗效评估、不良反应及 EFS。EFS 定义为从诊断到第 1 次事件(包括复发、死亡)或末次随访时间。

表 1 T-NHL-2009 化疗方案

方案及药物	剂量	给药方案
诱导 I		
强的松	60 mg/m ²	口服,1~28 d,每 3 天减半,9 d 减停
长春新碱	1.5 mg/m ²	最大剂量小于或等于 2 mg,静脉注射,第 8、15、22、29 天
柔红霉素	30 mg/m ²	静脉注射大于 1 h,第 8、15、22、29 天
门冬酰胺酶	1 万 U/m ²	静脉注射大于 1 h,第 9、12、15、18、21、24、27、30 天
环磷酰胺	1 g/m ²	静脉注射大于 1 h,第 36、64 天
美斯钠	400 mg/m ²	使用环磷酰胺后 0、4、8 h 静脉缓推
阿糖胞苷	75 mg/m ²	静脉注射,第 38~41、45~48、52~55、59~62 天
疏嘌呤	60 mg/m ²	每晚 1 次,第 36~63 天
鞘注		第 1、15、29、45、59 天(CNS+增加 8、22 d)
方案 M		
疏嘌呤	25 mg/m ²	第 1~56 天,每晚 1 次
甲氨蝶呤	5 g/m ²	第 1、15、29、43 天
鞘注		第 1、15、29、43 天
再诱导Ⅱ(A 组不用)		
地塞米松	10 mg/m ²	第 1~7、15~21 天
长春新碱	1.5 mg/m ²	最大剂量小于或等于 2 mg,静脉注射,第 1、8、15、22 天
阿霉素	30 mg/m ²	静脉注射大于 1 h,第 1、8、15、22 天
门冬酰胺酶	1 万 U/m ²	静脉注射大于 1 h,第 1、8、15、22 天
环磷酰胺	1 mg/m ²	静脉注射大于 1 h,第 36 天
美斯钠	400 mg/m ²	使用环磷酰胺后 0、4、8 h 静脉缓推
阿糖胞苷	75 mg/m ²	静脉注射,第 38~41、45~48 天
疏嘌呤	60 mg/m ²	每晚 1 次,第 36~49 天
鞘注		第 38、45 天
维持治疗		
甲氨蝶呤	20 mg/m ²	每周 1 次
疏嘌呤	50 mg/m ²	每晚 1 次
长春新碱	1.5 mg/m ²	最大剂量小于或等于 2 mg,每 8 周 1 次
地塞米松	8 mg/m ²	每 8 周连用 7 d
鞘注		每 8 周 1 次,A 组至总 12 次,B 组至 16 次(CNS+至 20 次)

表 2 鞘注药物治疗方案

年龄(月)	甲氨蝶呤(mg)	阿糖胞苷(mg)	地塞米松(mg)
<12	6.0	15.0	2.5
12~36	9.0	25	2.5
≥36	12.5	35	5.0

1.4 统计学处理 使用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,

计量资料以均数或中位数表示,采用 *t* 检验进行两两比较;计数资料以百分率表示,应用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法进行生存时间分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患儿一般资料结果比较 23 例患儿男 17 例,女 6 例,男、女性比例为 2.83∶1;发病年龄为 15 个月至 13 岁,平均[(100.0±40.6)个月];5 例为 B-LBL,17 例为 T-LBL;治疗分组包括 A 组 4 例,B 组 19 例。2 组患儿的性别、年龄等一般资

料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 3。

病理分型	性别		年龄	临床分组	
	男性(<i>n</i>)	女性(<i>n</i>)	($\bar{x}\pm s$,月)	A 组(<i>n</i>)	B 组(<i>n</i>)
B-LBL	4	1	105.0 $\pm$ 31.1	2	3
T-LBL	13	5	89.5 $\pm$ 41.6	2	16

2.2 疗效评估 完成诱导 I 后评估,17 例 CR,3 例 PR,3 例 PD,CR 百分率为 73.91%。未达 CR 的 6 例有 5 例放弃治疗,1 例 PR 者按高危 ALL 方案化疗;17 例 CR 患儿完成方案 M 评估均 CR。随访至 2016 年 4 月 1 日,中位随访时间 45 个月,复发 1 例,CR 患儿 3 年预期 EFS 为 89.87%。

2.3 不良反应 全组患儿无治疗相关病死,但化疗期间出现不同程度和类型的不良反应,以Ⅲ度以上骨髓抑制、感染、肝损伤最为常见,经相应治疗后均痊愈,诱导Ⅱ肝损伤发生率最高($P<0.05$)。见表 4。

类别	诱导 I	M 方案	诱导 II
Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制	39.13	41.18	52.94
肝损伤	8.70	29.41	41.18
皮肤黏膜损伤	8.70	17.65	5.88
严重感染	26.09	5.88	23.53
凝血功能异常	4.35	5.88	0.00
药物超敏反应	0.00	11.76	11.76

3 讨 论

淋巴瘤是一组儿童时期常见的血液肿瘤,根据病理类型可分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,根据临床表现可分为具有非常惰性表现或侵袭性进展 2 种类型^[9]。儿童期 NHL 多见且基本为侵袭性进展,故儿童期淋巴瘤进展快,恶性程度和病死率高。LBL 来源于前 T 或 B 细胞的 NHL,儿童期发病高峰 5~10 岁,成人少见而儿童期常见^[10]。LBL 与 ALL 表现相似且容易发生骨髓转移,一般骨髓幼稚细胞小于 25% 诊断 LBL, $\geq 25\%$ 则诊断 ALL^[3]。

LBL 患儿若不积极治疗容易早期病死,需及时采用强烈化疗控制病情。既往儿童 LBL 参考成人常用 CHOP 方案化疗 4~6 个疗程,该方案的特点是以大剂量环磷酰胺为基础,疗程短,不做 CNS+ 预防或采用颅脑放疗预防 CNS+^[11]。但该方案 CR 百分率低而复发率高,即使加用造血干细胞移植,EFS 也只达到 20%~50%^[12];颅脑放疗对儿童生长发育存在影响且增加继发第 2 肿瘤的概率。LBL 和 ALL 生物学特性相似,德国 BFM 协作组使用基于 ALL 的 BFM-90 方案治疗儿童 LBL,该方案增加对淋巴细胞来源肿瘤敏感的左旋门冬酰胺酶,使用大剂量 MTX 预防 CNS+,对 A 组患儿只用鞘内注射预防 CNS+ 并将疗程延长至 2 年,EFS 可达 90%^[13-14]。本研究使用基于 BFM-90 方案的 T-NHL-2009 化疗方案治疗儿童 LBL,CR 百分率 73.91%,CR 患儿 3 年预期 EFS 为 89.87%,与 BFM-90 方案疗效相当;本方案取消颅脑放疗,不

但避免放疗不良反应且无 1 例出现 CNS+。

本研究严重不良反应与 BFM-90 相似,主要表现为骨髓抑制、感染、肝损伤,但经治疗后均病情好转,无 1 例病死,提示儿童 LBL 对该方案耐受性较好,安全性强。但需重视的是,诱导Ⅱ肝损伤发生率高于诱导Ⅰ方案,提示患儿接受反复化疗,药物对肝损伤可能有累积效应;4 例出现 MTX 或左旋门冬酰胺酶导致的药物超敏反应综合征,提示使用上述药物时需警惕相关不良反应发生。

综上所述,使用 T-NHL-2009 方案治疗儿童 LBL 不良反应可耐受,去除颅脑放疗后避免了放疗不良反应,疗效较好。

参考文献

[1] Lehmann L, El-Haddad A, Barr RD. Global approach to hematologic malignancies[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2016, 30(2): 417.

[2] Elidrissi-Errahhali M, Boulouiz R. Distribution and features of hematological malignancies in Eastern Morocco: a retrospective multicenter study over 5 years[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 159.

[3] Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children[J]. N Engl J Med, 2015, 373(16): 1541-1552.

[4] Le Gouill S, Lepretre S, Brière J, et al. Adult lymphoblastic lymphoma: a retrospective analysis of 92 patients under 61 years included in the LNH87/93 trials[J]. Leukemia, 2003, 17(11): 2220-2224.

[5] Oliveira MC, Sampaio KC, Oliveira AC, et al. Outcome of children and adolescents with lymphoblastic lymphoma[J]. Rev Assoc Med Bras, 2016, 62(1): 59-64.

[6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition[M]. John Wiley & Sons, 2015, 45(10): 3356-3359.

[7] Howard J, Weinstein C. Pediatric Lymphomas[M]. Berlin: Springer, 2006: 678-679.

[8] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 23.

[9] Jeong SH, Moon JH, Kim JS, et al. Multicenter analysis of treatment outcomes in adult patients with lymphoblastic lymphoma who received hyper-CVAD induction followed by hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2015, 94(4): 617-625.

[10] Minard-Colin V, Brugieres L, Reiter AA, 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): 2U54-2963.

[11] Cairo MS, Krailo MD, Morse M, et al. Long-term follow-up of short intensive multiagent chemotherapy without high-dose methotrexate (Orange) in children with advanced non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Cancer Group Report[J]. Leukemia, 2002, 16(4): 594-600.

(下转第 1887 页)

1.3 观察指标 观察 2 组新生儿使用鼻塞式无创通气中的鼻塞脱落次数、鼻黏膜和面部皮肤损伤情况、患儿舒适度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用 t 检验, 计数资料应用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组新生儿鼻塞脱落次数结果比较 实验组每例每天鼻塞脱落次数为 (3.97 ± 0.62) 次, 对照组为 (7.03 ± 1.22) 次, 差异有统计学意义 ($t = 12.317, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组新生儿每天鼻塞脱落次数结果比较 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	例数(<i>n</i>)	鼻塞脱落次数
实验组	30	3.97 ± 0.615
对照组	30	7.03 ± 1.22

2.2 2 组新生儿鼻黏膜和面部皮肤损伤结果比较 对照组发生鼻黏膜损伤 9 例, 实验组 3 例, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.812, P < 0.05$), 对照组发生面部压痕 4 例, 实验组未发生, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.286, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组新生儿鼻黏膜和面部皮肤损伤结果比较 (<i>n</i>)			
组别	例数(<i>n</i>)	鼻黏膜损伤	面部皮肤损伤
实验组	30	3	0
对照组	30	9	4

3 讨 论

新生儿鼻塞式无创通气是临床治疗新生儿呼吸衰竭常用方法之一, 广泛用于新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、湿肺、新生儿肺炎、呼吸暂停、拔管撤离呼吸机后的过渡等。鼻塞式无创通气在临床使用中, 既有很好的密封性, 又不引起皮肤不适、鼻组织压迫性坏死和疼痛等, 所以鼻塞和固定帽的选择及佩戴显得尤为关键。

首先要提高护士的业务水平及防范意识, 加强护士对无创呼吸机护理相关知识及技能培训, 加强护理责任心, 每班交接时重点检查鼻塞固定有无脱落、呼吸机压力及鼻部、面部皮肤情况。鼻部要使用人工皮保护, 每班将人工皮取下, 检查鼻子局部皮肤是否受压, 人工皮软化、发白要及时更换。避免鼻部长时间受压, 鼻塞每 2 小时取下 1 次, 使用面罩或头罩间断吸氧, 并按摩鼻部周围皮肤。同时还可以在佩戴鼻塞之前在鼻部涂抹适量的湿润烧伤膏或液状石蜡, 以保护鼻部皮肤。如发现受压严重, 皮肤潮红或糜烂时, 要保持局部清洁, 可使用红霉素软膏或其他抗菌药物软膏进行涂抹, 定时换药, 防止继发感染。

根据鼻孔大小选择鼻塞, 使用专用测量尺测量新生儿鼻孔

大小, 选择型号合适的鼻塞(XS、S、M、L、XL 共 5 种型号), 鼻塞过大, 容易压伤鼻部; 鼻塞过小, 不能与鼻孔密合, 漏气, 达不到通气效果^[6-8]。所以鼻塞要选择材质柔软、安全、合适型号、正确佩戴等。

根据头围大小选择固定帽, 使用专用测量尺测量新生儿头围大小, 选择型号合适的固定帽^[9-10]。本研究使用的固定帽一种颜色对应一种型号, 更加方便临床使用。正确佩戴固定帽, 佩戴过松, 鼻塞容易滑出, 压力达不到, 影响通气效果; 佩戴过紧, 容易压伤鼻部和面部皮肤, 同时过紧会造成新生儿不舒适、烦躁哭闹。所以固定帽要选择质地柔软、松紧适宜的棉质帽子, 佩戴方法要正确, 保证鼻塞固定, 保证通气效果。

综上所述, 使用固定帽固定鼻塞和头端呼吸道, 减少鼻塞脱落次数、降低鼻黏膜和面部皮肤损伤、减少新生儿哭闹、增加舒适度, 值得临床推广和应用。

参考文献

[1] 吴本清. 新生儿无创正压通气[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(14): 1075-1077.

[2] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 432-434.

[3] 祝华平, 夏世文, 胡永群. 新生儿经鼻持续呼吸道正压通气改良固定装置的临床应用[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(14): 1078-1080.

[4] 王娟, 张岚. 医疗设备相关压疮的发生原因及预防研究进展[J]. 护理学杂志, 2015, 30(7): 100-102.

[5] 卢林阳, 王燕. 极低出生体质量儿医源性皮肤损伤的原因分析与护理对策[J]. 安徽医学, 2013, 34(4): 503-504.

[6] Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: its time has come[J]. J Perinatol, 2010, 30(1): S67-S72.

[7] 杜爱平, 黄兵. 无创正压通气致鼻面部压疮相关因素分析[J]. 护理学杂志, 2016, 31(9): 65-67.

[8] 崔岗丰. 新生儿 NCPAP 鼻部损伤的预防护理[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(3): 199-200.

[9] 郑炳坤, 李春艳, 路琪, 等. 早产儿鼻塞式无创通气并发症护理的研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2013, 19(23): 2764-2765.

[10] 王忠英, 林丽, 邹前健. 改良鼻塞固定方法在新生儿持续呼吸道正压通气中的效果观察[J]. 护理进修杂志, 2015, 30(16): 1522-1523.

(收稿日期: 2017-01-12 修回日期: 2017-02-25)

(上接第 1885 页)

[12] Gaynor ER, Unger JM, Miller TP, et al. Infusional CHOP chemotherapy(CVAD) with or without chemosensitizers offers no advantage over standard CHOP therapy in the treatment of lymphoma; A Southwest Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(3): 750-755.

[13] Grenz Bach J, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lympho-

blastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy[J]. Ann Hematol, 2001, 80(3): B73-B76.

[14] 邵静波, 蒋慧, 陆正华, 等. 儿童非霍奇金淋巴瘤单中心临床研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(15): 1146-1149.

(收稿日期: 2017-01-15 修回日期: 2017-03-10)