

16例伴有睾丸侵犯的伯基特淋巴瘤患儿的临床特征及疗效分析

黄爽 金玲 杨菁 段彦龙 张梦 周春菊 张永红

【摘要】 目的 总结伴有睾丸侵犯的儿童伯基特淋巴瘤的临床特征,以及应用大剂量甲氨蝶呤(HD-MDX, 5~8 g/m²)等联合化疗取代睾丸放疗的临床疗效及预后。方法 收集16例伴有睾丸侵犯的伯基特淋巴瘤患儿资料,分析其临床特征,按前瞻性方案设计及分层。全部患儿进入高危组分层治疗,并定期追踪随访。方案采用北京儿童医院淋巴瘤治疗方案中的NHL-BCH-2009-成熟B细胞淋巴瘤方案(来自改良的LMB-89方案联合利妥昔单抗治疗)。结果 137例伯基特淋巴瘤患儿中伴睾丸侵犯的患儿16例(11.7%)。16例患儿均为IV期,中位发病年龄为6.5(2.25~13.5)岁。16例患儿中8例存在骨髓侵犯(其中5例已达白血病期),9例存在中枢神经系统受累(其中5例为中枢神经系统白血病,4例为颅内或脊髓占位);5例为双侧睾丸侵犯,11例为单侧睾丸侵犯;1例病初存在近期EBV感染(EBV-IgM⁺)。中位随访时间为31.8(0.5~79.0)个月,16例患儿中死亡2例(1例因早期化疗并发症放弃治疗死亡,1例于早期停药后复发死亡);1例停药2年8个月后出现膀胱部位肿瘤复发,经治疗目前处于完全缓解;13例无事件生存,无睾丸复发。3年总生存率为87.5%,3年无事件生存率为72.9%。追踪其中>10岁患儿(3例)的睾酮水平,均在正常范围。结论 对于伴有睾丸侵犯的伯基特淋巴瘤患儿,为减少放疗的远期不良反应、保留睾丸功能,应用HD-MTX等联合化疗取代睾丸放疗,疗效好,不增加睾丸复发率,性腺功能正常,但远期不良反应及睾丸功能仍有待观察。

【关键词】 伯基特淋巴瘤; 睾丸肿瘤; 儿童; 抗肿瘤联合化疗方案

The clinical characteristics and outcomes of 16 Burkitt's lymphoma with testicular involvement
Huang Shuang, Jin Ling, Yang Jing, Duan Yanlong, Zhang Meng, Zhou Chunju, Zhang Yonghong. Center of Hematology, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China
Corresponding author: Zhang Yonghong, Email: yhzhang58@hotmail.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features and outcomes of Burkitt lymphoma with testicular involvement and study the efficiency of high dose methotrexate (HD-MTX: 5~8g/m²) in those patients without radiation therapy. **Method** Retrospective analysis was conducted in 16 Burkitt's lymphoma cases with testicular lymphoma involvement between Jan 2009 and Dec 2014. We followed the BCH-NHL-2009 protocol, modified from FAB LMB 89 combined with rituximab. All patients were enrolled in high-risk group (treated by Group C protocol). **Results** Of 137 Burkitt lymphoma, 16 (11.67%) had testicular involvement. All the patients were in stage IV, the median age was 6.65 years (ranges: 2.25 to 13.5 years). 8 cases had bone marrow involvement, 9 with central nervous system involvement, 5 with bi-testicular involvement, 1 with EB virus infection (EBV-IgM⁺). The median follow-up was 31.8 months (ranges: 0.5 to 79 months). During the study period, 2 cases died, 1 due to the disease relapse, the other one due to chemo-related dead. 1 had disease relapse 32 months after off treatment; the other 13 cases were all event free survival. 3-year OS was 87.5%, 3-year EFS was 72.9%. We also found the level of testosterone in ten adolescent were normal before and after chemotherapy. **Conclusion** For the Burkitt lymphoma with testicular involvement, we abandon radiotherapy, and administer HD-MTX to lower the toxicity. The short-term survival is better, long-term survival still needs to be clarified.

【Key words】 Burkitt lymphoma; Testicular neoplasms; Child; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.007

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心(黄爽、金玲、杨菁、段彦龙、张梦、张永红),病理科(周春菊)

通信作者:张永红,Email:yhzhang58@hotmail.com

伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)为儿童非霍奇金淋巴瘤(NHL)中常见的病理类型之一,本病常常进展迅速,病情危重,病死率高。近年来我院采用改良的高剂量、短疗程LBM89方案,使该病患者的总生存(OS)率有了很大的提高,5年无事件生存(EFS)率已经超过80%^[1-2]。但是,在本院成熟B细胞淋巴瘤的NHL-BCH-2003方案中,对于伴有睾丸侵犯的淋巴瘤患者仍然采用联合化疗加睾丸局部放疗的治疗方案。能否应用大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)等大剂量化疗代替局部放疗,保留睾丸的结构及功能?我们设计了根据不同危险因素采用不同强度的化疗,同时取消睾丸放疗的NHL-BCH-成熟B细胞淋巴瘤-2009方案(本文简称2009方案)。现就我院近5年来采用该方案治疗的16例伴有睾丸侵犯的BL患者的临床特征、疗效及睾丸功能(睾酮水平)等进行分析。

病例与方法

1. 病例:将2009年1月至2014年12月在我院住院治疗的伴有睾丸侵犯的16例BL患者纳入研究,按前瞻性设计的方案入组并行患者资料收集:包括基本信息、临床诊断及分期、危险因素、治疗分组及追踪和预后等。

所有患者均经活体组织病理以及免疫组化检查,并具备两家及以上三级甲等医院病理专家会诊,专家意见一致后确诊。按WHO 2001病理诊断分型标准进行诊断和分期^[3-4]。参照儿童淋巴瘤的St. Jude分期标准进行分期^[5]。睾丸侵犯的诊断标准:经睾丸手术活检或穿刺活检诊断,或已经病理确诊的BL患者伴睾丸肿大,经影像学(B超、PET-CT)诊断。

2. 治疗方案:全部患者均采用2009方案(表1),即根据不同分期和不同危险因素采用不同强度的分层化疗。共分为A、B、C三个治疗组,总疗程2~8个月。具体分组情况及方案如下:①A组:所有完全切除的I期及腹部的II期肿瘤,采用COPAD-COPAD方案。②B组:未切除的I期、II期及III~IV期[无中枢神经系统(CNS)侵犯,骨髓瘤细胞≤25%,采用COP-COPADM1-R+COPADM2-R+CYM1-R+CYM2-R+COPADM3方案,MTX为3 g/m²。③C组:以上两组早期治疗反应不好、治疗中期存在残留病灶、伯基特白血病(骨髓中幼稚细胞>25%)、巨大瘤灶(单个瘤灶直径>10 cm,或≥4个器官浸润);CNS或睾丸浸润,采用COP-

COPADM1-R+COPADM2-R+CYVE1+MTX-R+CYVE2-R+M1-M2-M3-M4(本组中根据治疗敏感程度及是否存在睾丸、CNS侵犯等MTX剂量为5~8 g/m²)。

3. 疗效评估:化疗前进行MICM分型、分期及危险度评估,具体包括:血常规、骨髓象及骨髓活检(若骨髓中存在肿瘤细胞同时行骨髓免疫组化、免疫分型、融合基因、染色体检查)、血清学检查(生化全项、铁蛋白、TNF)、病毒学检查(EBV-抗体四项、EBV-DNA、CMV-抗体、CMV-DNA)、脑脊液检查、影像学检查(B超、CT、PET-CT、核磁共振)。

治疗过程中进行3次评估:①早期(COP预处理第7天)评估:主要进行瘤灶部位的B超和(或)CT检测,测量瘤灶大小,计算瘤灶缩小的比例,评估治疗的敏感性。瘤灶缩小>75%为极其敏感;瘤灶缩小在25%~75%为敏感;瘤灶缩小<25%为不敏感。极其敏感者降低一个危险组级别,不敏感者提升一个危险组级别。②中期(第4个疗程后)评估:有任何残留病灶者,行第2次活检或PET-CT检查,明确为残留病灶者应升级方案,无残留病灶者继以原方案治疗。③停药前(全部化疗结束)评估:包括瘤灶检查(影像学及骨髓等检查)、脏器功能、免疫功能、病毒检测及脑脊液检测。

疗效判断标准参照文献[6]:完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):指肿瘤缩小50%以上;疾病稳定(SD):指肿瘤缩小不足50%或增大未超过25%;疾病进展(PD):指肿瘤增大超过25%或出现新的病变。

4. 随访:①停药后第1~2年:每3个月随访1次,行瘤灶影像学(B超、CT)及肝功能、LDH检查;每6个月行瘤灶影像学(B超、CT)、骨髓细胞形态学检查,以及免疫功能、肝功能、LDH检查等。②停药2年后:每6个月评估1次,主要是瘤灶的影像学(B超、CT)及脏器功能检查,青春期激素水平检测。随访截止时间为2015年12月31日。

5. 统计学处理:采用SPSS17.0软件进行统计学分析。采用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线。OS时间为从诊断之日起至任何原因死亡或随访终点的时间间隔。EFS时间从诊断之日起至肿瘤复发、死亡或随访终点的时间间隔。失访患者的生存期计算至末次随访日期。

结 果

1. 患者基本临床资料:同期137例BL患者中,

表1 NHL-BCH-2009-成熟B细胞淋巴瘤方案

| 治疗计划 | 用量 | 用法 | 治疗时间 |
|------------------------------------|--|-----------------------|-----------------------------------|
| 预处理(COP方案) | | | |
| 环磷酰胺 | 0.3 g/m ² | 静脉滴注 | 第1天 |
| 长春新碱 | 2 mg/m ² | 静脉推注(最大剂量2 mg) | 第1天 |
| 泼尼松 | 60 mg/m ² | 分2次口服 | 第1~7天 |
| 甲氨蝶呤+地塞米松+阿糖胞苷 | 每次15 mg+4 mg+30 mg | 鞘内注射 | 第1、3、5天 |
| 诱导治疗 | | | |
| COPADM1方案(第8天起) | | | |
| 长春新碱 | 2 mg/m ² | 静脉推注(最大剂量2 mg) | 第1天 |
| 大剂量甲氨蝶呤 | 5 g/m ² | 静脉滴注(持续4 h) | 第1天 |
| 四氢叶酸钙 | 15 mg/m ² | 口服(每6 h 1次) | 第2~4天(甲氨蝶呤应用后24 h) |
| 甲氨蝶呤+地塞米松+阿糖胞苷 | 每次15 mg+4 mg+30 mg | 鞘内注射 | 第2、4、6天 |
| 柔红霉素 | 30 mg/m ² | 静脉滴注(持续6 h) | 第2、3天 |
| 环磷酰胺 | 0.5 g/m ² | 静脉滴注(分2次, q12 h) | 第2、3、4天 |
| 泼尼松 | 60 mg/m ² | 分2次口服 | 第1~5, 减停3 d |
| COPADM2方案(除以下4点外同COPADM1方案) | | | |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m ² | 静脉滴注 | 化疗前1天、化疗当天 |
| 大剂量甲氨蝶呤 | 5 g/m ² (伴中枢神经系统或睾丸侵犯者为8 g/m ²) | 静脉滴注(持续4 h) | 第2天 |
| 甲氨蝶呤+地塞米松+阿糖胞苷 | 每次15 mg+4 mg+30 mg | 鞘内注射 | 第1天 |
| 环磷酰胺 | 1 g/m ² | 静脉滴注(分2次, q12 h) | 第2、3、4天 |
| 巩固治疗 | | | |
| CYVE1和CYVE2方案 | | | |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m ² | 静脉滴注 | CYVE1方案实施当天和开始后第1天; CYVE2方案开始后第1天 |
| 阿糖胞苷 | 50 mg/m ² | 静脉滴注(持续12 h) | 第1~5天(8 pm~8 am) |
| 大剂量阿糖胞苷 | 3 g/m ² | 静脉滴注(持续3 h) | 第2~5天(8 am~11 pm) |
| 依托泊苷 | 100 mg/m ² | 静脉滴注(持续2 h) | 第2~5天(2 pm~4 pm) |
| 大剂量甲氨蝶呤 | 8 g/m ² | 静脉滴注(持续4 h) | CYVE1方案后第15~18天 |
| 甲氨蝶呤+地塞米松+阿糖胞苷 | 每次15 mg+4 mg+30 mg | 鞘内注射 | 大剂量甲氨蝶呤应用后24 h |
| 维持治疗 | | | |
| M1方案(除以下4点外同COPADM1方案) | | | |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m ² | 静脉滴注 | 化疗前1天 |
| 大剂量甲氨蝶呤 | 5 g/m ² (中枢神经系统受累或第7天评估瘤灶缩小<25%者为8 g/m ²) | 静脉滴注(持续4 h) | 第1天 |
| 环磷酰胺 | 1 g/m ² | 静脉滴注(分2次, q12 h) | 第1、2天 |
| 阿霉素 | 60 mg/m ² | 静脉滴注(分2 d, 持续6 h) | 第2、3天 |
| M3方案(即CHOP方案) | | | |
| 长春新碱 | 2 mg/m ² | 静脉推注(最大剂量2 mg) | 第1天 |
| 阿霉素 | 30 mg/m ² | 静脉滴注(持续6 h) | 第1、2天 |
| 环磷酰胺 | 0.5 g/m ² | 静脉滴注(30 min内完成, 每日1次) | 第1、2天 |
| 泼尼松 | 60 mg/m ² | 分2次口服 | 第1~5天, 减停3 d |
| M2及M4方案 | | | |
| 依托泊苷 | 150 mg/m ² | 静脉滴注 | 第1~3天 |
| 阿糖胞苷 | 100 mg/m ² | 静脉滴注(分2次, q12 h) | 第1~5天 |

睾丸侵犯者为16例,所占比例为11.7%。一般临床特征见表2。16例男性患儿,发病中位年龄为6.5(2.25~13.5)岁。出现症状至诊断明确的中位时间为21(10~60)d。16例患儿均为IV期,10例患儿初诊时已经发展为巨大瘤块。16例患儿中5例(31.2%)

存在双侧睾丸侵犯,11例(68.7%)为单侧睾丸侵犯;发病初期1例患儿存在EBV活动性感染(EBV-IgM⁺),9例患儿存在EBV既往感染(EBV CA-IgG⁺和NA-IgG⁺)。首发症状:9例为腹胀、腹痛、腹部包块,2例为全身症状(发热、盗汗、乏力),5例为血常

表2 16例伴有睾丸侵犯的伯基特淋巴瘤患儿临床特征及治疗疗效

| 例号 | 年龄(岁) | 首发症状 | 疾病分期 | 累及部位 | 骨髓侵犯 ^a | 骨髓染色体检查 | CNS侵犯 | LDH(U/L) | 治疗分组 | 疗效及转归 |
|----|-------|------------------|------|------------------|-------------------|------------------|--------|----------|------|------------------|
| 1 | 2.25 | 颌面部肿物 | IV期 | 下颌、腹部、睾丸 | 无 | 未查 | 无 | 680 | C2 | CR |
| 2 | 3.75 | 腹部膨隆伴腹痛 | IV期 | 腹部、骨髓、CNS、睾丸 | <25% | t(8;14)(q24;q32) | CNS白血病 | 1 147 | C3 | CR |
| 3 | 3.75 | 腹痛伴腹部包块 | IV期 | 腹部、骨髓、CNS、睾丸 | <25% | t(8;14)(q24;q32) | CNS白血病 | >1 500 | C3 | CR |
| 4 | 3.80 | 牙龈肿物 | IV期 | 牙槽骨、腹部、睾丸 | 无 | 阴性 | 有 | 615 | C2 | CR |
| 5 | 3.80 | 双眼突出、腹部包块 | IV期 | 腹部、CNS、睾丸 | 无 | 阴性 | 有 | 742 | C3 | 早期并发症 放弃治疗 |
| 6 | 5.00 | 腹部包块 | IV期 | 腹部、骨髓、睾丸 | <25% | 未查 | 无 | 1 024 | C2 | CR |
| 7 | 5.30 | 血常规异常 | IV期 | 颌面部、腹部、骨髓、CNS、睾丸 | >25% | t(8;14)(q24;q32) | 有 | >1 500 | C3 | CR |
| 8 | 6.00 | 腹痛 | IV期 | 腹部、睾丸 | 无 | 阴性 | 无 | 958 | C2 | CR2 ^b |
| 9 | 7.00 | 腹痛伴腹部包块、血常规异常 | IV期 | 颌面部、腹部、骨髓、CNS、睾丸 | >25% | t(8;14)(q24;q32) | 有 | >1 500 | C3 | CR |
| 10 | 7.25 | 颈部包块、面瘫 | IV期 | 颈部、腹部、CNS、睾丸 | 无 | 阴性 | CNS白血病 | 622 | C3 | CR |
| 11 | 7.50 | 发热、乏力、腹部膨隆、血常规异常 | IV期 | 颌面部、腹部、骨髓、CNS、睾丸 | >25% | t(8;14)(q24;q32) | CNS白血病 | >1 500 | C3 | 停药后复发 死亡 |
| 12 | 8.30 | 血常规异常 | IV期 | 颌面部、腹部、骨髓、睾丸 | >25% | t(8;14)(q24;q32) | 无 | >1 500 | C2 | CR |
| 13 | 9.00 | 颌面部肿物 | IV期 | 颌面部、腹部、睾丸 | 无 | 阴性 | 无 | 732 | C2 | CR |
| 14 | 11.25 | 左侧睾丸肿大 | IV期 | 腹部、睾丸 | 无 | 阴性 | 无 | 622 | C2 | CR |
| 15 | 12.25 | 血常规异常、腹部包块 | IV期 | 颌面部、腹部、骨髓、CNS、睾丸 | >25% | t(8;14)(q24;q32) | CNS白血病 | >1 500 | C3 | CR |
| 16 | 13.50 | 腋下肿块、腹部包块 | IV期 | 颌面部、腋下、腹部、睾丸 | 无 | 未查 | 无 | 620 | C2 | CR |

注:CNS:中枢神经系统;LDH正常值范围为<295 U/L;CR:完全缓解;a:数据为骨髓幼稚淋巴细胞比例;b:停药2年8个月出现局部复发,治疗后达第2次CR

规异常,3例为颌面部、牙龈肿物,余颈部肿物、双眼突出、腋下肿物、面瘫、睾丸肿物各1例。16例患儿均存在严重高乳酸脱氢酶血症,LDH均大于2倍正常值(LDH正常值范围为<295 U/L)。

2. 病理资料:16例患儿应用FISH方法检测肿瘤的C-myc基因,均为阳性(且均为MYC/IGH重排)。16例患儿均行骨髓活检,结果显示8例存在骨髓侵犯[包括细胞形态学检查示大量“星空现象”细胞浸润、染色体检查示t(8;14)(q24;q32)],其中5例已达白血病期(骨髓幼稚淋巴细胞>25%),免疫分型结果显示肿瘤细胞均表达成熟B细胞标志(CD20、CD19、CyCD79a、CD10、κ、λ、sIgM表达阳性)。

3. 肿瘤累及部位:肿瘤累及部位依次为:腹部(消化道、肝脏、脾脏、肾脏、胰腺、网膜等受累)(16/16),颌面部(9/16),骨髓(8/16),CNS(9/16,其中5例为CNS白血病,脑脊液中可见肿瘤细胞,余4例经影像学诊断存在颅内占位或脊髓占位)。

4. 治疗方案及分组:16例患儿均按照 NHL-

BCH-2009-成熟B细胞淋巴瘤方案C组方案化疗,其中11例患儿进入C2组,5例患儿进入C3组。16例患儿均同时应用利妥昔单抗治疗,每次剂量为375 mg/m²,于第2个疗程开始,分别于每个疗程开始前1 d和化疗当天应用,共6次。

5. 疗效评估:①早期评估:15例患儿瘤灶缩小>25%,1例患儿发生严重的肿瘤溶解综合征,放弃治疗后死亡。②中期评估:强化疗第3个疗程后,15例患儿均无残留病灶,达CR。③停药前评估:15例患儿仍保持CR。

6. 不良反应:16例患儿中2例死亡,1例复发。死亡患儿中1例因早期合并急性肿瘤溶解综合征,肾功能衰竭,放弃治疗死亡;1例患儿停药1个月后出现复发,疾病快速进展死亡。复发患儿为停药2年8个月出现膀胱部位肿物,经手术切除,病理证实仍为BL,经过积极化疗后达第2次CR。完成全部治疗疗程的15例患儿在治疗期间均合并严重的骨髓抑制,5例发生重症感染(包括血流感染、感染中

毒性休克等),但经过积极抗感染,给予输血、输血小板和G-CSF等支持治疗均抢救成功,无感染相关死亡。

7. 随访结果:16例患儿无一例失访,中位随访时间31.8(0.5~79.0)个月。3年OS率为87.5%,3年EFS率为72.9%。

讨 论

与成人淋巴瘤病理类型不同,儿童淋巴瘤最常见的是淋巴母细胞淋巴瘤和BL。BL起源于生发中心或生发中心后的B细胞,与C-myc基因和EBV感染密切相关,侵袭性高,常常进展迅速,病情危重,病死率高^[3,7]。儿童BL主要有三种亚型:地方性(eBL)、散发性(sBL)和免疫缺陷相关性BL(常见于HIV感染人群)。eBL见于非洲赤道区域,95%以上与EBV及疟疾感染相关。在我国主要为sBL,EBV感染率为30%~40%^[4,8]。BL具有特异性的分子生物学标志,位于8号染色体的myc基因与位于14号染色体的IGH/IGL、2号染色体的kappa或22号染色体的lambda链重排。临床最常见的为t(8;14)(q24;q32)及MYC/IGH重排^[4,9,10]。本组16例患儿中9例以腹部症状起病,仅1例存在EBV活动性感染,9例患儿存在EBV既往感染,符合sBL特点。16例患儿均存在C-myc基因,且均为MYC/IGH重排。

BL患者临床进展快,病程短,统计我院既往患者资料,BL来院时多为Ⅲ~Ⅳ期(95.5%)^[11],远高于其他病理类型淋巴瘤。BL由于进展快,极易发生于颌面、鼻咽部、脊髓、睾丸、骨髓及腹部等部位的广泛侵犯,特别是CNS和睾丸侵犯是治疗的难点。血睾屏障为一种免疫屏障,是由精细管支持细胞之间的紧密连接形成,可防止有害物质干扰精子发生和损害已形成的精子,并防止细胞毒性物质进入精细管,为精子产生创造良好环境,保证精子发生有一个正常的微环境。化疗药物进入睾丸的血药浓度远远低于其他组织的浓度,因此,在我院既往应用的成熟B细胞淋巴瘤或睾丸淋巴瘤成人患者的治疗中,对于伴有睾丸侵犯者,在化疗的基础上加用睾丸局部放疗,甚至有些患者行睾丸切除,以期达到彻底清除肿瘤细胞的作用。但是,局部放疗会破坏睾丸的功能,降低患儿远期生活质量^[12-15]。因此,我们应用2009方案,即改良的LMB89方案治疗儿童BL。本方案的特点为高剂量、短疗程,应用于BL患者后其5年EFS率>80%^[12]。本方案对于睾丸侵犯的BL患儿,应用HD-MTX(5~8 g/m²)联合HD-阿糖

胞苷等大剂量化疗,增加CNS及睾丸的药物浓度,与欧洲LMB协作组方案一致(LMB89方案中仅对CNS侵犯的患儿行局部放疗,LMB96方案及以后全部取消放疗,而应用以大剂量MTX及Ara-C为主要的低强度化疗药物代替),对于成熟B细胞淋巴瘤,取消放疗,而用大剂量化疗药物治疗,从而保留睾丸的结构及功能,提高患儿远期生存质量。在本研究中16例患儿目前14例存活,均无睾丸瘤灶的复发及进展,总体3年OS率达87.5%,EFS率达72.9%,结果令人振奋。

我院目前采用的2009方案,强化疗、疗程短,对于CNS或睾丸浸润的患儿,取消放疗,保留了睾丸功能,减轻了远期不良反应。但方案是否安全?不良反应如何?是我们应用前的担忧,方案中在睾丸侵犯合并CNS阳性组采用了大剂量化疗,其中HD-MTX 8 g/m²,睾丸受累而无CNS阳性组采用了HD-MTX 5 g/m²,进行庇护所预防、治疗。本研究中的16例患儿9例同时伴有CNS受累,经过上述方案治疗后,虽然近期严重骨髓抑制及感染等不良反应发生率为100%,但经有效的支持治疗和抗感染治疗后均得到恢复,无致死性化疗合并症发生。我们还对3例进入青春期的患儿性激素水平进行检测,全部达到同龄健康正常人水平(资料在结果中未显示)。2例死亡患儿均非死于治疗相关合并症。由此可见,取消患儿睾丸放疗可行、安全,但其生育能力仍需长期随访。

回顾我们既往的研究及文献复习,发现合并严重肿瘤溶解综合征的患儿,即便在早期经过积极的治疗而度过危险期,但由于未能及时给予强化疗方案,在停药后复发的几率明显高于早期未合并急性肿瘤溶解综合征的患儿^[16,17]。因此,化疗早期处理好肿瘤溶解综合征、消化道出血及重症感染等化疗合并症是保证成功的重要因素。目前,我们已加强了化疗后骨髓抑制、重症感染的积极治疗,因重症感染和严重骨髓抑制而至死亡的患儿较前明显下降。

综上所述,我们采用改良的LMB89方案(2009方案),取消睾丸放疗,应用大剂量甲氨蝶呤+鞘内注射治疗,对于伴有睾丸侵犯的BL患儿,短期内疗效好,无致死性不良反应发生,可保留睾丸功能及结构,但仍需长期观察疗效及患儿的生育能力。

参 考 文 献

- [1] Atra A, Imeson JD, Hobson R, et al. Improved outcome in

- children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol [J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(8): 1396-1402.
- [2] Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90 [J]. *Blood*, 1999, 94(10): 3294-3306.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 119-121.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumor of haematopoietic and lymphoid tissue[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008: 262-264.
- [5] 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.
- [6] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(4): 1244.
- [7] Lu B, Zhou C, Yang W, et al. Morphological, immunophenotypic and molecular characterization of mature aggressive B-cell lymphomas in Chinese pediatric patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(12): 2356-2364. doi: 10.3109/10428194.2011.602772.
- [8] 王粹, 徐笑笑, 王振兴, 等. 成人散发性伯基特淋巴瘤的临床特点分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(2): 149-150. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.02.016.
- [9] 黄慧, 徐红艳, 杨文萍, 等. 儿童伯基特淋巴瘤 29 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(2): 216-218. doi: 10.13315/j.cnki.cjccp.2014.02.026.
- [10] 杨文萍, 黄慧, 宫丽平, 等. 儿童散发性伯基特淋巴瘤的分子遗传学特征分析[J]. *中华病理学杂志*, 2010, 39(12): 819-824. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2010.12.007.
- [11] 张永红, 段彦龙, 杨菁, 等. 儿童伯基特和伯基特样淋巴瘤 40 例的临床研究[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(3): 209-214. doi: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.03.012.
- [12] 林慧, 孙晓非, 甄子俊, 等. Burkitt 淋巴瘤 69 例临床特点分析[J]. *癌症*, 2008, 27(4): 425-428. doi: 10.3321/j.issn:1000-467X.2008.04.016.
- [13] Couper G, Anderson DN, Youngson GG. Burkitt's tumour of the testicle: an unusual presentation of a lymphomatous process in childhood [J]. *Br J Urol*, 1994, 74(1): 124-125.
- [14] Koukourakis G, Kouloulis V. Lymphoma of the testis as primary location: tumour review [J]. *Clin Transl Oncol*, 2010, 12(5): 321-325. doi: 10.1007/s12094-010-0513-9.
- [15] Iványi JL, Marton E, Plander M, et al. [Treatment outcome in primary testicular non-Hodgkin lymphoma] [J]. *Orv Hetil*, 2013, 154(42): 1666-1673. doi: 10.1556/OH.2013.29726.
- [16] 黄爽, 杨菁, 张蕊, 等. 儿童成熟 B 细胞淋巴瘤并发急性肿瘤溶解综合征 18 例临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(8): 622-625. doi: 10.3321/j.issn:0578-1310.2011.08.016.
- [17] Galardy PJ, Hochberg J, Perkins SL, et al. Rasburicase in the prevention of laboratory/clinical tumour lysis syndrome in children with advanced mature B-NHL: a Children's Oncology Group Report [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(3): 365-372. doi: 10.1111/bjh.12542.

(收稿日期: 2016-02-20)

(本文编辑: 刘志红)

第五届血液病理诊断高峰论坛会议通知

为推动我国血液病诊疗领域的发展, 中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)和美国 Mayo Clinic(梅奥诊所)将于 2016 年 10 月 13 日 - 15 日在天津联合举办“第五届血液病理高峰论坛”。

本次会议邀请 Mayo Clinic 病理系主任、WHO 血液肿瘤系列编委和 CAP 专业委员会主委等专家, 通过专题报告和病例讨论等方式介绍淋巴瘤、白血病、血红蛋白异常、出凝血障碍等血液疾病的诊断、检测以及分子病理研究领域的最新进展和前景展望。同时, 本次会议还设立临床与形态、淋巴瘤病理、流式细胞学、遗传学和分子生物学等分会场的病例讨论, 并对优秀讲者进行表彰。

我们热诚邀请全国各地医院的血液科、肿瘤科、病理科、检验科的专家和同仁参会交流。与会代表可获得国家级 I 类继续医学教育学分 10 分。

会议费用: 本次会议免收注册费。住宿及交通费用自理。

联系人: 田瑞芳, 电话: 13752251478, Email: xysblzx@163.com。

会议地点: 天津唐拉雅秀酒店(天津市和平区南京路 219 号)

中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)