

姑息放射治疗治疗艾滋病相关弥漫大B细胞淋巴瘤 六例报告附文献复习

袁克华 张明 罗云建

Palliative radiotherapy for AIDS related diffuse large B cell lymphoma: a report of six cases with literature review Yuan Kehua, Zhang Ming, Luo Yunjian

Corresponding author: Yuan Kehua, Department of Oncology, Kunming Yan'an Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650051, China. Email:yuandavid88@126.com

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(Acquired immune deficiency syndrome, AIDS),是由 HIV 引起的免疫抑制性临床综合征, AIDS 相关弥漫大B细胞淋巴瘤(acquired immune deficiency syndrome-related diffuse large B-cell lymphoma, ARDLBCL)国内报道相对较少。陈小兰等^[1]曾采用化疗方法对7例艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤患者进行治疗。曹卡加等^[2]对 HIV 相关性原发性脑淋巴瘤的放射治疗疗效进行了研究。我们对6例 ARDLBCL 患者采取姑息性放射治疗,取得了较好的疗效,现报告如下。

病例与方法

1. 病例:以2013年3月至2016年3月昆明医科大学附属延安医院收治的6例 ARDLBCL 患者为研究对象。6例患者均经云南省疾控中心实验室确证抗 HIV -1 抗体阳性, AIDS 诊断参照《艾滋病诊疗指南》标准。淋巴瘤诊断参照《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)》标准,由病理科医师对病变组织进行组织学及免疫组化检测,按 WHO(2008年)《造血和淋巴组织肿瘤分类标准》分型,按照 Ann Arbor 分期标准进行临床分期。

2. 治疗方法:

化疗方案:参考文献[3],主要采用 CHOP(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)、R-CHOP(利妥昔单抗+CHOP)、EPOCH(依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+阿霉素)方案进行诊断 DLBCL 的治疗。

姑息放射治疗:CT模拟定位、放射治疗计划优化与放射治疗实施(医用电子直线加速器医科达 Synergy IGRT、高端计划系统 Concentration 及验证系统、西门子大孔径 32排 CT 模拟定位机):①在 CT 模拟机下对患者进行首次摆位。患者

取仰卧位,热塑膜固定。CT扫描,图像传输。②由医生勾画靶区,结合影像资料确定大体肿瘤的范围(GTV)。临床肿瘤体积(CTV)为 GTV 外加 5 mm,计划体积(PTV)为 CTV 外加 10 mm。③处方剂量分布:用 DVH 图进行评估,99%等剂量曲线包括 100%的 GTV 体积;95%等剂量曲线包括 90%的 CTV 体积;90%等剂量曲线包括 99%的 CTV 体积和 95%以上的 PTV 体积。正常组织剂量:肺 V20<30%, V5<60%;脊髓 D max<45 Gy(<1%体积);心脏 V30<40%,胃肠<45 Gy。常规分割放射,1.8~2.0 Gy/次,每日1次,每周照射5次,总剂量 30~54 Gy。放射治疗计划核对无误后,传送到直线加速器下执行。首次放射治疗由放射治疗科医师和技术员一起摆位,并拍摄验证片。以后每2周拍摄验证片,并根据与计划 DRR 图比对情况,作适当调整^[4]。本组放射治疗剂量 30~54 Gy,分 15~27次,放射治疗时间 3~5.5周。

抗反转录病毒治疗(ART):在针对 DLBCL 进行化疗期间同时给予 ART 治疗,方案均为替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦利托那韦片。

治疗过程中常规给予保护正常器官功能及支持治疗,每周检测血常规、肝肾功能。每月采用流式细胞术复查 CD4⁺T 细胞绝对计数。

3. 随访:采用电话加门诊方式进行随访。随访截止日期为 2016年4月30日。

结 果

1. 一般临床特征:6例患者中,男4例,女2例,年龄 24~45岁。其中 HIV 通过男男同性性行为感染 3例,男女性传播 3例。4例患者在确诊艾滋病后 1~25个月内出现淋巴瘤相关症状,1例患者在淋巴瘤诊治过程中发现 HIV 感染。原发部位分别为颅内 2例、左腋窝 1例、上纵隔淋巴结 1例,右肾 1例、鼻咽部 1例。1例患者合并结核感染。6例患者就诊时 LDH 均正常,无结外受侵。就诊时均行 ART,平均 CD4⁺T 细胞数为 277(142~421)个/μl。HIV 病毒载量(1~35)×10⁴ 拷贝/ml。6例患者中 5例接受针对 DLBCL 的化疗和 ART。1例患者因 KPS 评分低于 60分未进行化疗和 ART(表 1)。

2. 治疗与预后:6例患者的治疗方法详见表 1。随访时间为 8~24个月。6例患者经治疗后完全缓解 3例,部分缓解 1例,进展 1例,死亡 1例。2年随访后 HIV 病毒载量均下降至可检测值以下(<20 拷贝/ml);CD4⁺T 细胞平均值上升至 600 个/μl。

图 1 示例 3(DLBCL, Ann Arbor 分期 IV 期)经行局部病

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.015

作者单位:650051 昆明医科大学附属延安医院肿瘤科(袁克华、罗云建);昆明医科大学附属三院放疗科(张明)

通信作者:袁克华,Email:yuandavid88@126.com

表 1 6 例艾滋病相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的临床特征、治疗及转归

例号	性别	年龄(岁)	病程(月)	淋巴瘤原发部位	病理类型	Ann Arbor 分期	感染途径	初诊时 CD4 ⁺ T 细胞(个/μl)	化疗方案
1	女	45	1	颅脑	DLBCL 非特指性	IV	MSF	142	无
2	女	28	25	左腋窝	DLBCL 非特指性	IV	MSF	230	R-CHOP
3	男	36	12	颅脑	DLBCL	IV	MSM	276	CHOP
4	男	29	17	纵隔淋巴结	DLBCL 非特指性	IV	MSM	201	CHOP
5	男	40	24	右肾	DLBCL 非特指性	I	MSF	396	R-CHOP+EPOCH
6	男	24	12	鼻咽部	DLBCL 非特指性	I	MSM	421	CHOP

例号	放射治疗部位 IMRT(Gy)	化疗周期 (个)	抗反转录病毒治疗(ART)	ART 时间 (月)	总生存 时间(月)	无进展生 存时间(月)	转归
1	脑 30/15F	0	未采用	0	8	8	死亡
2	左腋窝 54/25F	6	替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦利托那韦片	24	24	24	完全缓解
3	脑 40/20F	4	替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦利托那韦片	24	24	24	完全缓解
4	纵隔 54/27F	3+5	替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦利托那韦片	17	24	24	进展
5	右肾 46/20F	2+6	替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦利托那韦片	24	24	24	部分缓解
6	鼻咽 50/25F	6	替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦利托那韦片	12	3	2	完全缓解

注:MSM:男男同性性行为;MSF 男女性行为;CHOP 方案:环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松;R-CHOP 方案:利妥昔单抗+CHOP;EPOCH 方案:依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+阿霉素;IMRT:调强适形放射治疗



图 1 1 例患者局部病灶行姑息调强适形放射治疗过程中右侧顶枕部肿块的变化
A:放射治疗前肿块 8 cm×6 cm×6 cm;B:放射治疗 10 次,累积放射治疗剂量 20 Gy,肿块 3 cm×2 cm×2 cm;C:放射治疗 20 次,累积放射治疗剂量 40 Gy,肿块消失

图 1 1 例患者局部病灶行姑息调强适形放射治疗过程中右侧顶枕部肿块的变化

灶调强姑息性放射治疗后肿块缩小直至消失。

讨 论

AIDS 可导致机体细胞免疫功能受损或缺陷,并发各种机会性感染及恶性肿瘤^[5-6],DLBCL 是非霍奇金淋巴瘤的一种常见类型,约占 AIDS 相关淋巴瘤(AIDS-related lymphoma, ARL)的 90%。DLBCL 通常被认为是中度侵袭性淋巴瘤,未得到有效治疗的患者其生存期非常有限^[7]。故 ARDLBCL 预后更差,又具有传染性,除了传染病院积极治疗以外,大部分医院极少收治,或消极对症治疗。化学免疫治疗是这一全身性疾病治疗的基础,单纯 DLBCL 巩固放射治疗的理论源于大多数接受单纯化疗的 DLBCL 患者出现原位复发。即使在单纯化疗后达到完全缓解,若有大肿块者依然有 52%~65% 出现原位复发^[8-11]。

姑息性放射治疗是指应用放射方法治疗晚期恶性肿瘤的原发和转移病灶,以达到减轻痛苦、改善症状,以至延长生

命的目的。临床上又可分为高度和低度姑息放射治疗两种。高度姑息放射治疗用于一般状况尚好的患者,所给放射治疗剂量为根治量或接近根治量,个别患者可获治愈。低度姑息放射治疗用于一般状况较差或疾病已进展至晚期,剂量仅为根治量的 1/2 或 1/3,目的为减轻痛苦^[12]。化疗后残留病灶均行姑息调强适形放射治疗(Intensity modulated radiation therapy IMRT),IMRT 是利用三维治疗计划系统设计共面或非共面的不规则野进行分次照射,通过对照射野内各点的输出剂量率的调整,实现高剂量的等剂量线面与靶区在三维空间上形态一致,从而最大限度杀灭肿瘤细胞,同时,尽量保护周围正常组织及器官,实现在不增加正常组织并发症发生概率的前提下,提高肿瘤的局部照射剂量和局部控制率。有研究者发现,ARL 患者采用联合放射治疗治疗后,生存期与 HIV 阴性淋巴瘤患者接近,1 年生存率可达 66%,5 年生存率可达 55%^[13]。所以治疗后病灶的姑息放射治疗显得尤为重要,以期提高患者肿瘤局部控制率,并期望能够转化成总生

存获益。

我们参考文献[12]的方法,对6例ARL患者采用ART联合化疗后行姑息放射治疗[残留的病灶(肿块或淋巴结)采用调强适形放射治疗],完全缓解3例,部分缓解1例,进展1例,死亡1例,取得了很好的效果。今后将加大入组患者数,更好地验证对ARL患者的疗效。

参考文献

[1] 陈小兰,潘磊,汪雯,等. 艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤7例临床分析并文献复习[J]. 北京医学, 2015, 37(9): 824-827. doi: 10.15932/j.0253-9713.2015.9.003.

[2] 曹卡加, Luo DF, Kirova Y, 等. 艾滋病病毒相关性原发性淋巴瘤的放疗疗效[J]. 癌症, 2001, 20(6): 647-648.

[3] 杨小燕, 翟勇平, 刘海宁, 等. @-EPOCH方案治疗39例初发弥漫大B细胞淋巴瘤的长期随访研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(2): 333-338. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.02.013.

[4] 王绿化, 张红星, 陈东福, 等. 局部晚期非小细胞肺癌的放射治疗//殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 主编. 肿瘤放射治疗学[M]. 4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 592.

[5] 阮桂仁, 王焕玲, 葛瑛, 等. 艾滋病合并非霍奇金淋巴瘤五例临床分析并文献复习[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(3): 184-187. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.03.003.

[6] 郜桂菊, 杨涤, 林可可, 等. 10例艾滋病相关恶性淋巴瘤临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(18): 1114-1117. doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2011.18.015.

[7] Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(26): 6387-6393.

[8] Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M, et al. Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III-IV diffuse large B cell lymphomas [J]. Oncology, 2000, 58(3): 219-226.

[9] Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, et al. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(4): 1107-1110.

[10] Aviles A, Fernandez R, Perez F, et al. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome [J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(7): 1385-1389.

[11] Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(7): 787-792.

[12] Achenbach CJ, Buchanan AL, Cole SR, et al. HIV viremia and incidence of non-Hodgkin lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(11): 1599-1606. doi: 10.1093/cid/ciu076.

[13] 李湘, 邓上勤, 韦晓宏. AIDS患者相关肺部疾病研究近况[J]. 临床肺科杂志, 2015, (4): 735-737, 746. doi: 10.3969/j.issn.1009-6663.2015.04.050.

(收稿日期:2016-05-26)

(本文编辑:刘志红)

《中华血液学杂志》2016年度审稿专家名单

以下为2016年度本刊审稿专家,在此表示衷心感谢!(以姓氏汉语拼音为序)

- 艾辉胜 白海 蔡真 常春康 常英军 陈宝安 陈芳源 陈国安 陈虎 陈洁平 陈苏宁
 陈文明 陈协群 陈元仲 陈子兴 程涛 崔久嵬 董文革 杜欣 方美云 冯四洲 付蓉
 高春记 顾健 韩冰 韩明哲 侯健 胡灯明 胡建达 胡炯 胡豫 黄河 黄晓军
 纪春岩 贾永前 江明 江倩 姜尔烈 金洁 鞠秀丽 克晓燕 李建勇 李剑 李津婴
 李娟 李军民 李薇 李晓 李艳 李扬秋 李玉明 李振宇 梁爱斌 刘兵城 刘代红
 刘红 刘澎 刘启发 刘霆 刘艳荣 刘卓刚 路瑾 罗建民 马军 马志贵 毛新良
 秘营昌 牛挺 潘峻 庞天翔 彭军 钱文斌 秦亚溱 邱林 邱录贵 任汉云 汝昆
 邵宗鸿 施均 石远凯 宋永平 宋玉琴 孙春艳 孙慧 孙恺 孙自敏 唐晓文 佟红艳
 童春容 王椿 王恒湘 王宏伟 王慧君 王季石 王建祥 王健民 王景文 王敏 王小钦
 王欣 王学锋 王迎 王昱 王昭 王振常 魏辉 魏旭东 吴德沛 吴竞生 吴彤
 肖扬 肖志坚 徐开林 徐荣臻 徐卫 许兰平 许小平 阎石 杨建民 杨林花 杨仁池
 于力 于欣 余自强 俞文娟 袁卫平 张凤奎 张广森 张磊 张连生 张梅 张曦
 张晓辉 张毅 张翼鹭 赵洪国 赵钧铭 赵维莅 赵一鸣 赵永强 郑国光 郑以州 周道斌
 周家喜 周剑峰 朱焕玲 朱军 朱力 朱易萍 庄俊玲 邹萍 邹善华