

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.06.026

改良 Hyper-CVAD/MA 方案治疗儿童淋巴瘤母细胞性淋巴瘤的疗效观察

江亚军,李秀梅,韩秀华

Efficacy of Modified Hype-CVAD/MA Treatment in Children LBL

Jiang Yajun, Li Xiumei, Han Xiuhua

Department of Hematology, The Affiliated Lianyungang Hospital of Bengbu Medical College, Lianyungang 222002, China

Corresponding Author: Li Xiumei, E-mail: jiangyajun-2001@163.com

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of modified Hype-CVAD/MA regimen in children lymphoblastic lymphoma (LBL) patients. **Methods** Eleven children LBL cases accepted modified Hype-CVAD/MA regimen were divided into group A and B. **Results** Eleven cases totally received 41 cycles of regimen A, 40 cycles of regimen B and 34 cycles of intrathecal injection. The adverse reactions of chemotherapy included bone marrow inhibition 100% (81/81), gastrointestinal reaction 39.5% (32/81), bacterial infections 33.3% (27/81), stomatitis 30.8% (25/81), shallow phlebitis 28.3% (23/81), liver damage 14.8% (12/81), but all of those didn't affect chemotherapy process. 1~2 cycles later, the complete remission (CR) rate was 27.3% (3/11), partly remission (PR) 45.4% (5/11) and disease stable (SD) 27.3% (3/11); after 3~4 cycles, CR was 72.2% (8/11), PR 18.2% (2/11) and SD 9.1% (1/11); 6~8 cycles later, CR was 81.8% (9/11), PR 9.1% (1/11), and progressive disease (PD) 9.1% (1/11). The total remission rate was 90.9%. After median 19 months (average 23.6 ± 15.4 months) follow-up, disease-free survival had 9 cases, 1 case survival with tumor and 1 case death. **Conclusion** The efficacy of modified Hype-CVAD/MA regimen as a initial treatment in children LBL was favourable, and adverse reactions were tolerable.

Key words: Children; Lymphoblastic lymphoma; Modified Hyper-CVAD/MA regimen

摘要:目的 观察改良 Hyper-CVAD/MA 方案在儿童淋巴瘤母细胞性淋巴瘤 (LBL) 初始治疗中的临床疗效。**方法** 总结改良 Hyper-CVAD/MA 方案 (分为 A 方案和 B 方案) 初始治疗 11 例儿童 LBL 患者的临床资料。**结果** 11 例患者共完成 A 方案 41 例次, B 方案 40 例次, 鞘内注射 34 例次。化疗相关不良反应主要为骨髓抑制 100% (81/81)、胃肠道反应 39.5% (32/81)、细菌感染 33.3% (27/81)、肝损害 14.8% (12/81), 均未影响化疗进程。1~2 疗程化疗后完全缓解 (CR) 27.3% (3/11), 部分缓解 (PR) 45.4% (5/11), 疾病稳定 (SD) 27.3% (3/11); 3~4 疗程后 CR 72.2% (8/11), PR 18.2% (2/11), SD 9.1% (1/11); 6~8 疗程后 CR 81.8% (9/11), PR 9.1% (1/11), 疾病进展 (PD) 9.1% (1/11), 总体缓解率为 90.9%。中位随访时间 19 月, 平均 (23.6 ± 15.4) 月, 无病生存 9 例, 带瘤生存 1 例, 死亡 1 例。**结论** 改良 Hyper-CVAD/MA 方案初始治疗儿童 LBL 患者疗效满意, 化疗相关不良反应易耐受。

关键词: 儿童; 淋巴瘤母细胞性淋巴瘤; 改良 Hyper-CVAD/MA 方案

中图分类号: R733.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)06-0716-03

0 引言

淋巴瘤母细胞性淋巴瘤 (lymphoblastic lymphoma; LBL) 是儿童和青少年群体最常见的一种非霍奇金淋巴瘤 (non-hodgkin's lymphoma, NHL), 临床进展迅速, 生存期短, 预后差。近年随着 Hyper-CVAD/MA 等方案的应用, 患者的临床疗效和预后

明显改善^[1-2]。近 5 年来我们采用改良 Hyper-CVAD/MA 方案初始治疗 11 例儿童初诊 LBL 患者, 取得良好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2006 年 1 月—2010 年 12 月于蚌埠医学院附属连云港医院依据 WHO 造血组织和淋巴瘤组织肿瘤分类方案 (2001) 确诊的 11 例儿童 LBL 患者临床资料。T 细胞性 10 例, B 细胞性 1 例, 男 9 例, 女 2 例, 年龄 5~12 岁, 平均 (7.7 ± 2.3) 岁。按照 Ann

收稿日期: 2011-08-02; 修回日期: 2011-10-20

作者单位: 222002 江苏连云港, 蚌埠医学院附属连云港医院血液科

通信作者: 李秀梅, E-mail: jiangyajun-2001@163.com

作者简介: 江亚军 (1984-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事血液病临床工作

Arbor 分期标准和有无全身症状进行分期分组^[4], Ann Arbor III 期 6 例, IV 期 5 例; 无全身症状 5 例, 有全身症状 6 例。11 例 LBL 患者完成改良 HyperCVAD/MA 方案 A 方案 41 例次和 B 方案 40 例次, 鞘内注射 34 例次, 具体资料见表 1。

1.2 改良 Hyper-CVAD/MA 方案

改良 Hyper-CVAD/MA 方案分为 A、B 两个方案交替进行, 其中 A 方案为环磷酰胺 300 mg/m² 每 12 h 一次, 静脉滴注, d1~d3, 美司钠预防出血性膀胱炎; 长春新碱 1 mg, 静脉推注, d4 和 d11; 表阿霉素 60~80 mg/m², 静脉滴注, d4; 地塞米松 (dexamethasone, Dex) 20 mg/d, 静脉滴注, d1~d4 和 d11~d14, 28 d 为一疗程。B 方案为甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 1 000 mg/m², 静脉滴注持续 24 h, 结束 12 h 起予亚叶酸钙解救; 阿糖胞苷 (cytosine arabinoside, Ara-C) 1 g/m² 每 12 h 一次, 静脉滴注, d2~d3, 28 天为一疗程。化疗前给予 MTX 10 mg + Dex 5 mg 鞘内注射。中性粒细胞 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 时开始应用粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 3~5 $\mu g/(kg \cdot d)$, 血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 或有出血倾向时输注血小板, 有感染征象时经验性或根据药敏选择抗生素治疗, 常规应用保肝镇吐、水化碱化和营养支持治疗。

1.3 随访与疗效评价

所有患者随访至 2011 年 5 月 31 日, 生存时间定义为确诊至死亡或随访结束。临床疗效评价按照 NHL 国际疗效判断标准分为完全缓解 (CR)、不确定的完全缓解 (CRU)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和疾病进展 (PD), 化疗相关不良反应分级按 WHO 标准。

1.4 统计学方法

数据采用 $\bar{x} \pm s$, SPSS17.0 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 化疗相关不良反应

血液学不良反应为骨髓抑制, 其发生率 100% (81/81), 其中 II 度 32.1% (26/81), III 度 48.1% (39/81), IV 度 19.8% (16/81), A 方案骨髓抑制主要为 II~III 度, B 方案骨髓抑制均为 III~IV 度, 予 G-CSF 升白细胞后平均 (10.0 \pm 2.8) 天恢复正常, 细菌感染发生率 33.3% (27/81), 予抗感染治疗后控制。非血液学不良反应主要为胃肠道反应 39.5% (32/81)、I~II 级肝损害 14.8% (12/81) 等, 予保肝、止吐后好转, 均未影响化疗进程。

2.2 临床疗效

1~2 疗程化疗后, CR 27.3% (3/11), PR 45.4% (5/11), SD 27.3% (3/11); 3~4 疗程后, CR 72.7% (8/11), PR 18.2% (2/11), SD 9.1% (1/11); 6~8 疗程后, CR 81.8% (9/11), PR 9.1% (1/11), PD 9.1% (1/11), 总体缓解率为 90.9%, 见表 1。

2.3 生存情况

患者全部疗程结束后每 3~6 月门诊或入院随访一次。中位随访时间 19 月, 平均 (23.6 \pm 15.4) 月, 81.8% (9/11) 无病生存, 1 例反复出现双侧颈部、腋窝淋巴结肿大及外周白细胞计数升高, 予姑息性治疗, 1 例患者于确诊后 5 月死于疾病广泛播散。

3 讨论

LBL 好发于儿童及青少年, 男性明显多于女性, 纵隔、骨髓和中枢神经系统等部位易受累, 侵袭性 NHL 常用的一线 CHOP 方案 (环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松) 通常疗效不佳^[4]。研究证明 LBL 和急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 形态学、免疫表型和遗传学等特征存

表 1 改良 Hyper-CVAD/MA 方案初始治疗 11 例儿童 LBL 患者的临床资料

Table 1 The clinical data of 11 children LBL patients received modified Hype-CVAD/MA regimen as a initial treatment

No.	Genders	Age (years)	Pathological type	General symptoms	Organs involved					Treatment cycles	Clinical efficacy			Survival time (month)
					Lymph node	Spleen	Bone	Bone marrow	CNS		1~2 cycles	3~4 cycles	6~8 cycles	
1	M	5	T	-	+	-	-	-	-	6	CR	CR	CR	29
2	M	6	T	-	+	+	-	+	-	8	PR	PR	CR	12
3	M	12	T	+	+	+	-	+	-	8	SD	PR	PR	33
4	M	9	T	+	+	-	-	-	-	8	PR	CR	CR	11
5	M	9	T	+	+	-	-	-	-	7	PR	CR	CR	9
6	M	11	B	-	+	+	+	-	-	8	PR	CR	CR	43
7	M	7	T	+	+	+	-	+	+	8	SD	SD	PD	5
8	F	5	T	-	+	-	-	-	-	6	CR	CR	CR	25
9	M	6	T	-	+	+	-	-	-	6	CR	CR	CR	58
10	M	7	T	+	+	-	-	+	-	8	SD	CR	CR	19
11	F	8	T	+	+	+	-	-	-	8	PR	CR	CR	16

Note: M; male, F; female, T; T cell, B; B cell, CNS; central nervous system, CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progression disease

在诸多相似,因此目前认为 LBL 和 ALL 是一种疾病的两个阶段。本病临床进展迅速,常在短期内转变为 ALL,中位生存期短。近年来国内外越来越多地采用 ALL 方案,如 Hyper-CVAD/MA 方案、BMF 方案等治疗 LBL,并证实其临床疗效优于 CHOP 等传统方案。Hyper-CVAD/MA 方案是由美国 MD Anderson 癌症中心设计并采用,其研究结果显示应用 Hyper-CVAD/MA 方案治疗 LBL 取得了 91% 的完全缓解率^[5],因此美国国家癌症综合网络指南中推荐 Hyper-CVAD/MA 方案作为治疗 LBL 及 PCTL 等高度恶性 NHL 的一线方案。研究表明 Hyper-CVAD/MA 方案 IV 度骨髓抑制发生率高达 100%, III ~ IV 度肝功能损害可达到 10% 以上^[5],表明该方案具有明显且严重的不良反应。目前国内常采用改良 Hyper-CVAD/MA 方案治疗 LBL 等高度侵袭性 NHL,同样取得较为满意的疗效^[6]。近 5 年来我们诊治了 11 例初诊 LBL 患者,均为儿童、男性多见、T 细胞性为主、临床 III ~ IV 期为主等临床特征,与文献报道相一致^[1,6]。本研究中改良 Hyper-CVAD/MA 方案与原方案不同之处在于减少 MTX 和 Ara-C 剂量和延长化疗间歇期以便患者体力和免疫造血功能的充分恢复。改良 Hyper-CVAD/MA 方案主要血液学不良反应为骨髓抑制,以 III ~ IV 度粒细胞减少为主,细菌感染发生率 33.5%,予 G-CSF 升白细胞和抗感染后短期内恢复正常。本研究中未采用 G-CSF 预激和预防性应用抗生素治疗,只在出现 II 度或以上骨髓抑制时应用 G-CSF 以及有感染征象时应用抗生素,有效减轻了患者的经济压力。改良 Hyper-CVAD/MA 方案非血液学不良反应包括胃肠道反应、轻度肝损害等,经对症支持治疗后均能恢复正常,无治疗相关死亡病例且未对化疗进程产生明显影响,体现了本改良方

案良好的耐受性和安全性。经改良 Hyper-CVAD/MA 方案化疗 3~4 疗程后完全缓解率为 72.7%,总体缓解率达 90.9%,虽低于 MD Anderson 癌症中心的 91% 完全缓解率^[5],但从长期随访看患者仍能取得较高无病生存率,临床疗效良好。

参考文献:

- [1] Sun XF, Zeng ZJ, Liu DG, et al. Modified BFM-90 regimen greatly improves treatment outcomes of Chinese childhood and adolescent lymphoblastic lymphoma[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2007, 29(1): 58-61. [孙晓非,甄晓俊,刘冬耕,等.改良 BFM-90 方案明显改善儿童青少年淋巴瘤母细胞型淋巴瘤的疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(1): 58-61.]
- [2] Shi W, Shi YK, He XH, et al. A Clinical report on modified Hyper-CVAD regimen in patients with lymphoblastic lymphoma[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2010, 90(14): 978-81. [施薇,石远凯,何小慧,等.改良 Hyper-CVAD 方案治疗前体淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者的临床分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(14): 978-81.]
- [3] Zhang ZN, Shan YD, Li RS, et al. Union Hematology[M]. Peking Union Medical College Press, 2004: 475. [张之南,单渊东,李蓉生,等.协和血液病学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2004: 475.]
- [4] Pan Y, Liu WP, Li JF, et al. A clinicopathological study of 96 cases of lymphoblastic lymphoma[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2005, 26(4): 218-22. [潘云,刘卫平,李金范,等.96 例淋巴瘤母细胞淋巴瘤临床病理分析[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(4): 218-22.]
- [5] Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma[J]. Blood, 2004, 104(6): 1624-30.
- [6] Shi W, Shi YK, He XH, et al. Efficacy of modified Hyper-CVAD regimen on non-Hodgkin's lymphoma and safety evaluation[J]. Ai Zheng, 2009, 28(10): 1083-7. [施薇,石远凯,何小慧,等.改良 Hyper-CVAD 方案治疗恶性淋巴瘤患者的安全性和疗效评价[J]. 癌症, 2009, 28(10): 1083-7.]

[编辑:安 凤;校对:黄园玲]