

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童非霍奇金淋巴瘤诊疗建议

中华医学会儿科学分会血液学组

中国抗癌协会儿科专业委员会

《中华儿科杂志》编辑委员会

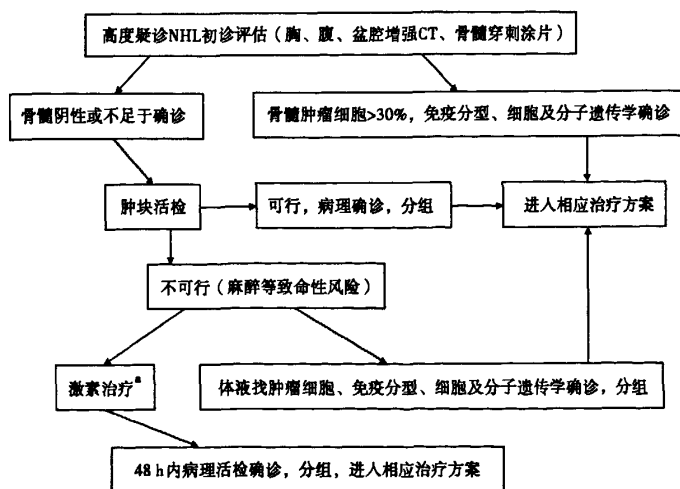
儿童非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphomas, NHL) 是源于淋巴系统器官和细胞的一系列疾病的总称, 包括所有未归类于霍奇金病的恶性淋巴瘤。北美 < 15 岁的儿童 NHL 年发病率为 8.3/百万。1992-1996 年上海市肿瘤登记系统统计结果表明 0-14 岁组儿童 NHL 发病率为 8.94/百万, 仅次于白血病和颅内肿瘤。

在淋巴细胞分化发育过程中各阶段细胞均可发生恶变, 形成不同病理亚型 NHL, 因此 NHL 的形态学、免疫学特征及临床呈现多样化表现。我国儿童 NHL 的诊断、治疗在多个方面仍与国际先进水平有较大差异, 尤其在病理分型、临床分期、分组治疗方案选择及治疗经验方面仍有欠缺, 大样本报告仍然很少。为规范我国儿童 NHL 的诊断和治疗, 改善我国儿童 NHL 预后, 对儿童 NHL 中常见类型提出诊疗建议, 供临床儿科医生参考。

诊断、分型及分期标准

一、诊断方法

拟诊 NHL 时应首选快速、简便并可能明确诊断的检查,



* 尽量避免, 如确实需要, 应事先落实激素应用 48 h 内肿块活检手术

图 1 儿童 NHL 诊断流程

首先进行骨髓涂片形态学检查及免疫分型检查排除白血病或明确诊断 NHL 骨髓浸润及其免疫亚型和病理类型^[1]。如不能明确病理类型, 尽快进行手术肿块活检, 获得足够组织标本以明确诊断及分型。不推荐肿块针吸涂片仅作细胞形态学诊断。在获得标本困难时可考虑体液 (如胸腹腔积液等) 细胞形态学检查, 但必须结合临床特征、免疫表型、分子生物学检查结果才能明确诊断。应尽量避免诊断不明时使用激素及化疗类药物。主要诊断流程见图 1。

二、病理分型、免疫分型及分子生物学检查

1. 组织病理形态学分型: 组织病理学检查是 NHL 最基本和最重要的诊断手段。有多个分类系统, 建议病理科采用已被广泛接受的 WHO 分类分型标准, 最新版 2008 年发布^[2], 儿童常见类型见表 1。免疫表型在 NHL 病理分型诊断方面具有极为重要的作用, 对病理组织石蜡切片可选用免疫组织化学染色法, 而骨髓或体液标本则可采用活细胞流式细胞术。常用组织石蜡切片标记应尽量包括 LCA (CD45)、CD79a、TdT、Ki-67、CD10、CD19、CD20、CD34、UCHL1 (CD45RO)、CD3、CD4、CD5、CD8、CD56、CD30、ALK、MPO、BCL-2、BCL-6。除上述标记外, 流式细胞术尚可进行 B 系 cyCD22、κ 轻链、λ 轻链、SmIg 和 T 系 CD1、CD2、CD7、cyCD3 检测。

2. 细胞遗传学和分子生物学检查: 有条件时应尽量进行。Burkitt's 淋巴瘤常见与 C-Myc 相关的易位如 t(8;14)、t(2;8) 和 t(8;22), 可进行细胞染色体分析或荧光原位杂交技术 (FISH) 检测。间变型大细胞性淋巴瘤常见 t(2;5) 和 ALK/NPM 融合基因。通常采用 PCR、FISH 和染色体分析方法, 三者可互补。

三、疾病分期检查

治疗前必须明确分期。常规分期检查包括以下项目:

1. 详身体格检查: 体表肿块或淋巴结 > 1 cm, 质硬并在化疗开始后短期内 (如 7 d 内) 明显消退, 应考虑为该淋巴结 (或体表肿块) 受累。

2. 骨髓涂片和 (或) 活检。

3. 胸、腹、盆腔影像学检查 (以增强 CT 检查为主); 必要时增强头颅 MRI 或 CT 检

查除外颅内转移。

4. 脑脊液检查:应采用离心甩片法寻找肿瘤细胞;有条件单位在脑脊液中细胞数增高时采用流式细胞术检查证实是否为肿瘤细胞。

5. 全身骨扫描:有条件时进行。

6. 必要时眼底检查。

通过以上检查确定肿瘤浸润范围,并据此作出临床分期诊断。

四、分期标准

建议采用 St. Jude 分期系统^[3](表 2)。

表 1 WHO-2008 淋巴系恶性肿瘤分类中儿童常见类型

前驱淋巴母细胞型
1. 前驱 B 淋巴母细胞型白血病/淋巴瘤
2. 前驱 T 淋巴母细胞型白血病/淋巴瘤
成熟 B、T/NK 淋巴细胞型
1. 成熟 B 淋巴细胞型
(1) 非霍奇金淋巴瘤
① Burkitt's 型淋巴瘤
② 弥漫大 B 细胞型
③ 纵隔(胸腺)原发大 B 细胞型
④ ALK ⁺ 大 B 细胞型
⑤ B 细胞性淋巴瘤,未能进一步分类,介于弥漫大 B 细胞型和 Burkitt's 型之间*
⑥ B 细胞性淋巴瘤,未能进一步分类,介于弥漫大 B 细胞型和经典型霍奇金淋巴瘤之间
⑦ 儿童结节性边缘区 B 细胞淋巴瘤*
⑧ 儿童滤泡型淋巴瘤*
(2) 霍奇金淋巴瘤
① 结节性淋巴瘤细胞优势型
② 经典型:分为结节坏死型、淋巴瘤细胞丰富型、淋巴瘤细胞削减型、混合细胞型
2. 成熟 T/NK 淋巴细胞型淋巴瘤
(1) ALK ⁺ T 细胞性间变大细胞型淋巴瘤
(2) ALK ⁻ T 细胞性间变大细胞型淋巴瘤*
(3) 结外 NK/T 细胞淋巴瘤-鼻咽部
(4) 儿童全身性 EBV 阳性 T 细胞型淋巴瘤组织增生性疾病(与慢性活动性 EB 感染相关)*
(5) 痘状淋巴瘤*
(6) 外周 T 细胞性淋巴瘤,未特指

注:仅列出儿童常见类型,* 为 2008 年新定义类型

表 2 St. Jude NHL 分期系统^[3]

分期	定义
I 期	除外纵隔及腹部起源的单个淋巴结外肿块或单个淋巴结解剖区受累
II 期	横膈同侧病变,≥ 单个淋巴结或淋巴结外肿块伴有区域淋巴结浸润;胃肠道原发(通常为回盲部)病变,伴或不伴系膜淋巴结浸润,手术已完全切除
III 期	横膈二侧有病变;所有原发于胸腔的病变;所有未能手术切除的广泛腹腔病变;所有脊椎旁或硬膜外肿瘤
IV 期	有中枢浸润或骨髓浸润

注:中枢神经系统浸润定义:存在以下任何一项:①CSF 标本离心发现淋巴瘤细胞;②有明确中枢神经系统受累症状和(或)体征,如颅神经瘫痪,并不能用其他原因解释;③脊髓浸润;④孤立性颅内肿瘤占位性病变。骨髓受累定义:①骨髓穿刺涂片见肿瘤细胞(通常为≥ 5% 的淋巴系幼稚细胞);②骨髓活检发现局灶性肿瘤细胞浸润

五、疾病状态评估标准

应根据原发部位及浸润部位选择相应的影像及细胞学检查进行评估。

1. 完全缓解(complete remission, CR):CT/MRI、脑脊液及体检均未发现残留肿瘤迹象,骨髓涂片 < 5% 幼稚淋巴细胞、或经病理证实残留病灶无肿瘤细胞,并维持 1 个月以上。

2. 部分缓解(partial remission, PR):肿瘤缩小 > 50%,但未达 CR,无新发或重新进展病灶,骨髓涂片 < 5% 幼淋巴细胞、脑脊液必须无肿瘤细胞,并维持在 1 个月以上。

3. 无进展(progress free, PF):所有可检测病灶减少 < 50%,无新发病灶或重新进展。

4. 进展(disease progress, DP):原有疾病状态基础上的进展或出现新病灶。

六、治疗原则及急诊处理

治疗方法以化疗为主,根据病理及免疫分型、不同临床分期及分组采用相应治疗方案。

1. 放疗:不推荐常规放疗。存在中枢浸润、脊髓肿瘤压迫症、化疗后局部残留病灶、需姑息性治疗等特殊情况下,根据临床情况由临床医生决定是否放疗。

2. 手术:主要用于下列情况:(1)手术活检:尽量争取获得足够组织标本以明确病理诊断及分型,如肿块较小并为局限性病变,可将肿块完全切除。如估计肿块不能完全切除,应进行小切口活检术,不推荐肿瘤部分或大部切除术。(2)急腹症:出现肠套叠、完全性肠梗阻、肠穿孔、严重胃肠道出血等外科急腹症时考虑急诊手术。(3)二次活检及手术:化疗 3 个疗程后仍存在稳定残留病灶时应考虑再次手术切除病灶同时进行病理评估,为进一步治疗提供依据。

3. 急诊处理:部分儿童 NHL 临床进展极快,应尽快完成各项检查明确诊断。如为巨大纵隔肿块伴有气道及上腔静脉压迫症状,无外周淋巴结肿大,细胞形态及免疫学检查(如标本为骨髓及体液)也不能明确诊断时,可选择性采取纵隔镜活检、胸骨旁切口活检或肿块切割针穿刺活检。如病情危重,且经评估全身麻醉可能危及患儿生命,临床表现及影像学检查符合 NHL,为抢救生命可予紧急低剂量化疗(如成熟 B-NHL 治疗方案中的 P 化疗)。12 ~ 24 h 后多数患儿的压迫症状可得到有效缓解。病情稍稳定后及时进行活检(化疗 24 ~ 48 h 内),应尽最大可能获得明确的病理诊断。大量胸腔积液或心包积液时可引流改善症状。对明确诊断的肿瘤负荷较大的患儿,应尽早给予 3 ~ 7 d 低强度化疗(如 B-NHL 方案中的 P 化疗),同时充分水化[3000 ml/(m² · d)],5% 碳酸氢钠[5 ml/(kg · d)]碱化尿液、别嘌醇[10 mg/(kg · d)]抑制过多的尿酸形成,密切监测并维持水电解质酸碱平衡,保证尿量不少于 3 ml/(kg · h),如有少尿给予利尿剂速尿 1 mg/(kg · 次)。预防和积极处理肿瘤细胞溶解综合征。刚开始治疗时,因输入液体多可致原有的胸腹腔积液增多,必要时可留置引流。如有肾脏浸润或肾功能不全应禁止在 CT 时使用造影剂,以免加重肾功能不全。对有椎管内硬膜外肿块压迫造成截瘫者,应及时化疗,必要时可考虑局部放疗或减压性

手术。

4. 支持治疗: (1) 治疗期间及治疗结束后 3 个月, 给予复方磺胺甲异噁唑(TMP-SMZ) 25 ~ 50 mg/(kg · d) 分二次口服, 每周连续 3 d。大剂量甲氨蝶呤前 24 h 至甲氨蝶呤血浓度降至 $<0.1 \mu\text{mol/L}$ 期间停用。(2) 酌情应用粒细胞刺激因子(G-CSF) 或粒单核细胞刺激因子(GM-CSF) 3 ~ 10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。(3) 血小板减少并有活动性出血, 或血小板 $<10 \times 10^9/\text{L}$, 或血小板 $<20 \times 10^9/\text{L}$ 并伴有发热时可酌情输注血小板。

5. 治疗方案: 对成熟 B 细胞型 NHL, 国际上主要采用欧洲德国柏林-法兰克福-蒙斯特白血病研究协作组(BFM) 和法国儿童肿瘤协会(SFOP) 成熟 B 细胞性淋巴瘤(LMB) 方案^[4,5], 国内也有类似经验。本建议推荐 BFM 和国内方案供选择; 对淋巴瘤母细胞性 NHL, 推荐改良 BFM 淋巴瘤母细胞型-NHL 方案。各单位可根据实际情况及经验选用。

6. 随访: 治疗结束时进行全面评估, 以后第一年每月随访 1 次, 第二、三年每 3 个月随访 1 次, 第四、五年每 6 个月随访 1 次。随访时进行常规体格检查、血常规及相关影像学检查。

成熟 B 淋巴细胞型 NHL 推荐治疗方案

一、方案一(B-NHL2010 国内方案)

类似方案由美国国立癌症研究所 Dr. Magrath 在 1984 年首先应用, 又称 MCP-84 方案^[6], 在 Burkitt's 型 NHL 首先获得良好疗效, 国内多家医院开始应用, 经国内改良后与本方案相似的 2001 方案总体 5 年无病生存率为 88.3%, I、II 期为 100%, III、IV 期为 79.9%^[7-8]。

1. 适应证:

(1) 未治成熟 B 细胞型 NHL (以 WHO-2008 淋巴系恶性肿瘤分类中名称为标准, 表 1)^[2]: ①Burkitt's 型 NHL; ②弥漫大 B 细胞型 NHL; ③纵隔(胸腺)原发大 B 细胞型 NHL; ④ALK⁺ 大 B 细胞型 NHL; ⑤B 细胞性 NHL, 未能进一步分类, 介于弥漫大 B 细胞型和 Burkitt's 型之间; ⑥B 细胞性 NHL, 未能进一步分类, 介于弥漫大 B 细胞型和经典霍奇金淋巴瘤之间。

(2) ALK⁺ 和 ALK⁻ 的 T 细胞性间变大细胞型 NHL 也可采用本方案^[9-10]。

(3) 各脏器功能基本正常。

(4) 无先天性免疫缺陷病、无器官移植史、非第二肿瘤。

2. 分组及治疗计划:

(1) 分组: ①G1 组: 手术已完全切除肿块的 I、II 期, 乳酸脱氢酶(LDH) 正常。②G2 组: LDH 小于正常 2 倍的 I、II 期, 手术未完全切除。③G3 组: III、IV 期, 或 LDH 大于正常 2 倍。④G4 组: 2 个疗程未获完全缓解者。

(2) 治疗计划见图 2。

3. 化疗方案: B 细胞型 NHL 治疗方案化疗剂量与时间安排见表 3, 鞘内化疗(IT) 剂量见表 4。

二、方案二(BFM-95 成熟 B 细胞型 NHL 治疗方案)

本方案来自 BFM^[4], 国内外许多医疗中心应用, BFM 报告总体 5 年无病生存率为 89.0%, I、II 期为 98%, III 期为 87%, IV 期为 81%, B 细胞型白血病为 77%。

1. 适应证: 同方案一。

2. 分组标准如下: ①R1 组: 手术已完全切除肿块的 I、II 期。②R2 组: 手术未完全切除 I、II 期。LDH $<500 \text{ U/L}$ 的 III 期。③R3 组: LDH 在 500 ~ 1000 U/L 的 III 期; IV 期和 B 细胞白血病并 LDH $<1000 \text{ U/L}$ 并中枢无浸润。④R4 组: IV 期和 B 细胞白血病并 LDH $\geq 1000 \text{ U/L}$, 和(或)中枢无浸润。

3. 治疗计划见图 3。

4. 化疗方案: 表 5 为 BFM-95 原始化疗方案, 鞘内化疗剂量见表 6。

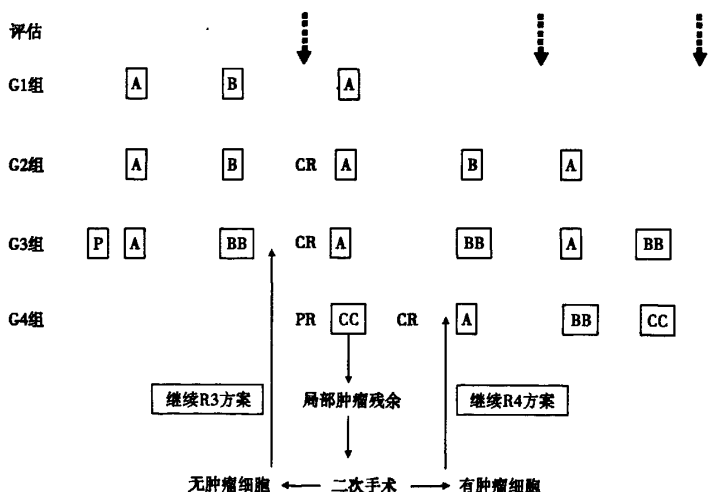
三、方案三(LMB-96 成熟 B 细胞型 NHL 治疗方案)

本方案来自 LMB 协作组^[5], 国外许多医疗中心应用, 国内报告尚少。SFOP 报告 LMB 方案总体 4 年无病生存率为 90.2%, I、II 期为 98%, III 期为 89.8%, IV 期[除外中枢神经系统(CNS) 浸润及骨髓浸润大于 25% 患者] 为 85.6%。详见参考文献[5]。

前驱淋巴瘤母细胞型 NHL 推荐治疗方案

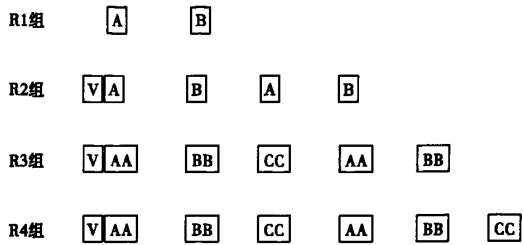
推荐改良 BFM-95 儿童淋巴瘤母细胞型 NHL 治疗方案, 原方案来自欧洲 BFM 协作组^[11-13], 国内外许多医疗中心应用, BFM 报告总体 5 年无病生存率为 82.0%, III + IV 期(除外 CNS 浸润者) 为 78%。

1. 适应证: ①前驱 B 淋巴瘤母细胞型淋巴瘤; ②前驱 T 淋



注: 方框分别为化疗方案名称, 具体方案用药安排见表 3。初诊时无 R4 组, 第一次评估 PR 者进入 R4 组; 中枢受累者在化疗结束后头颅放疗 12 Gy (年龄 24 ~ 36 个月) 或 18 Gy (年龄 >36 个月), 24 个月以下不推荐头颅放疗; 二次手术病理仍见肿瘤细胞者在化疗结束后可考虑自体造血干细胞移植。

图 2 方案一 B-NHL 治疗计划图



注：方框分别为化疗方案名称，具体方案用药安排见表 5
图 3 方案二 BFM-95 B-NHL 治疗分组及治疗计划图

巴母细胞型淋巴瘤；③骨髓幼稚细胞 < 30%；④无先天性免疫缺陷病；无器官移植史；非第二肿瘤。

2. 分组：①低危组：Ⅰ、Ⅱ期；②高危组：Ⅲ、Ⅳ期。

3. 治疗计划见图 4。

4. 化疗方案：儿童淋巴瘤细胞型 NHL 化疗药物剂量与

时间安排见表 7，鞘内化疗剂量见表 4，甲氨蝶呤化疗时 CF 解救方法及剂量见表 8。

表 4 方案一鞘内化疗剂量(mg)

年龄	甲氨蝶呤	阿糖胞苷	地塞米松
< 12 个月	6	15	2.5
12 ~ 36 个月	9	25	2.5
> 36 个月	≤12.5	35	5.0

注：脑膜肿瘤浸润者隔天鞘注直至正常，接着每周 2 次，再每周 1 次，共 8 次

结语：NHL 临床表现多样，病理分类复杂，治疗选择与病理分类、临床分期分组密切相关，在合理治疗下预后良好，但治疗选择不当时可造成不可弥补的不良后果，因此病理诊断分类和治疗更需要进展性知识和经验，本建议仅在国内外研究已有明确结论的基础上对儿童 NHL 中较为常见的类型提出建

表 3 方案一 B-NHL 治疗方案化疗剂量与时间安排

	药物	剂量	给药时间(第 X 天)
诱导治疗 P(3~7 d 接 A 方案)	环磷酰胺	300 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1
	长春新碱	1.5 mg/m ² ，静注(最大量 2 mg)	1
	泼尼松	45 mg/(m ² · d)，分 3 次口服	1,2,3,4,5,6,7
	IT ^a		1
A 方案	环磷酰胺	800 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1
		200 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	2,3,4
	长春新碱	1.5 mg/m ² ，静注(最大量 2 mg)	1,8,15
	阿霉素	20 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1,2
	阿糖胞苷 ^b	500 mg(1500 mg)/m ² ，静滴 2 h/q 12 h × 2 次	1
	泼尼松	60 mg/(m ² · d)，分 3 次口服	1,2,3,4,5,6,7
	IT ^a		1(R1 组)
			1(R2 组，第 1 疗程第 8 天加 1 次)
			1,8(R3 组)
			1,2,3,4,5
B 方案	异环磷酰胺	1200 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1,2,3,4,5
	美斯那(美安)	300 mg/m ² ，静注，0.3,6,9 h	1,2,3,4,5
	依托泊甙	60 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1,2,3
	甲氨蝶呤 ^c	300 mg/(m ² · d)，静滴 3 h	1
	长春新碱	1.5 mg/m ² ，静注(最大量 2 mg)	8
	泼尼松	60 mg/(m ² · d)，分 3 次口服	1,2,3,4,5,6,7
	IT ^a		1
			1,2,3,4,5
			1,2,3,4,5
			1,2,3
BB 方案	异环磷酰胺	1200 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1
	美斯那(美安)	300 mg/m ² ，静注，0.3,6,9 h	1,2,3,4,5
	依托泊甙	60 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1,2,3
	甲氨蝶呤 ^d	3000 mg/(m ² · d)，静滴 24 h	1
	四氢叶酸钙	15 mg/m ² ，静注，第 42 小时起 q6h × 4	
	长春新碱	1.5 mg/m ² ，静注(最大量 2 mg)	8
	泼尼松	60 mg/(m ² · d)，分 3 次口服	1,2,3,4,5,6,7
	IT ^a		1,8
			1
			1,2,3,4,5
CC 方案	顺铂	100 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1
	地塞米松	12.5 mg/(m ² · d)，分 3 次口服	1,2,3,4,5
	依托泊甙	100 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	3,4,5
	阿霉素	30 mg/(m ² · d)，静滴 2 h	1
	IT ^a		1,8

注：每疗程 21 d，并且粒细胞绝对计数达 0.8 × 10⁹/L、血小板达 100 × 10⁹/L 时可进入下一疗程。除了长春新碱类和鞘注外，所有药物剂量根据体表面积调整；^aIT：鞘内化疗剂量见表 4；^b阿糖胞苷：第 2 疗程起增加至 1500 mg/m²；^c甲氨蝶呤：42 h 甲氨蝶呤浓度检测，如 > 0.1 μmol/L 需解救，原则同上；^d甲氨蝶呤：10% 静滴 30 min，90% 23.5 h，42 h 后四氢叶酸钙(CF)解救，剂量根据甲氨蝶呤血浓度调整，42 h 甲氨蝶呤浓度应 < 1 μmol/L，1 ~ 2 μmol/L 时 CF 剂量为 30 mg/m²，Q 6 h，2 ~ 3 μmol/L 时 CF 剂量为 45 mg/m²，以此类推，总结于表 7。72 h 甲氨蝶呤浓度应 < 0.1 μmol/L，0.1 ~ 0.2 μmol/L 时 CF 剂量为 30 mg/m²，0.2 ~ 0.3 μmol/L 时 CF 剂量为 45 mg/m²，以此类推，直至 < 0.1 μmol/L

表 5 方案二 BFM-95 B-NHL 治疗方案化疗剂量与时间安排

	药物	剂量	给药时间(第 X 天)
诱导治疗 V	环磷酰胺	200 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	1,2
	长春新碱 ^a	1.5 mg/m ² , 静注	1
	地塞米松	5 mg/(m ² ·d), 分 3 次口服	1,2
		10 mg/(m ² ·d), 分 3 次口服	3,4,5
A 方案	IT ^b		1
	异环磷酰胺	800 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	1,2,3,4,5
	长春新碱 ^a	1.5 mg/m ² , 静注	1
	VP-16	100 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	4,5
	阿糖胞苷	150 mg/m ² , 静滴 1 h/q 12 h ×4 次	4,5
	地塞米松	10 mg/(m ² ·d), 分 3 次口服或静脉	1,2,3,4,5
	甲氨蝶呤 ^c	1 g/(m ² ·d), 静滴 4 h	1
	IT ^b		1
B 方案	环磷酰胺	200 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	1,2,3,4,5
	阿霉素	25 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	4,5
	甲氨蝶呤 ^c	1 g/(m ² ·d), 静滴 4 h	1
	长春新碱 ^a	1.5 mg/m ² , 静注	1
	地塞米松	10 mg/(m ² ·d), 分 3 次口服或静脉	1,2,3,4,5
	IT ^b		1
AA 方案 ^d	异环磷酰胺	800 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	1,2,3,4,5
	长春新碱 ^a	1.5 mg/m ² , 静注	1
	VP-16	100 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	4,5
	阿糖胞苷	150 mg/m ² , 静滴 1 h, q 12 h ×4	4,5
	地塞米松	10 mg/(m ² ·d), 分 3 次口服或静脉	1,2,3,4,5
	甲氨蝶呤 ^c	5 g/(m ² ·d), 静脉点滴 24 h	1
	IT ^b		1
BB 方案 ^d	环磷酰胺	200 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	1,2,3,4,5
	阿霉素	25 mg/(m ² ·d), 静滴 1 h	4,5
	甲氨蝶呤 ^c	5 g/(m ² ·d), 静滴 24 h	1
	长春新碱 ^a	1.5 mg/m ² , 静注	1
	地塞米松	10 mg/(m ² ·d), 分 3 次口服或静脉	1,2,3,4,5
	IT ^b		1
CC 方案 ^d	长春地辛 ^e	3 mg/m ² , 静注	1
	地塞米松	20 mg/(m ² ·d), 分 3 次口服或静脉	1,2,3,4,5
	依托泊甙	100 mg/m ² , 静滴, q 12 h ×5 次	3,4,5
	阿糖胞苷	3 g/m ² , 静滴 3 h, q 12 h ×4 次	1,2
	IT ^b		5

注:^a长春新碱:最大剂量为 2 mg; R1 组不用长春新碱;^bIT:鞘内注射剂量见表 6; A、B、AA 和 BB 方案中大剂量甲氨蝶呤开始后 24 h 鞘内注射;^c甲氨蝶呤:1 g/m² 时静脉 4 h 给药,甲氨蝶呤 5 g/m² 时 10% 静滴 30 min, 90% 23.5 h, 42 h CF 30 mg/m² (甲氨蝶呤 1 g/m² 时为 15 mg), 48、54 h CF 15 mg/m² 解救; CF 剂量调整同前一方案, 详见表 8;^dCNS 阳性患儿在 AA 和 BB 方案中第 2、3、4、5 天脑室内给甲氨蝶呤 3 mg + 甲泼尼龙 2.5 mg; 第 6 天给阿糖胞苷 30 mg; 在 CC 方案中第 3、4、5、6 天脑室内给甲氨蝶呤 3 mg + 甲泼尼龙 2.5 mg, 第 7 天给阿糖胞苷 30 mg; ^e长春地辛:最大剂量为 5 mg

表 6 方案二鞘内化疗剂量(mg)

年龄	甲氨蝶呤	阿糖胞苷	甲泼尼龙
<12 个月	6	15	5
12~36 个月	9	25	8
>36 个月	≤12	30	10

安全,但尚无对疗效影响的报告;PET-CT 也有用于临床分期和治疗反应评估的相关报告,但各家医疗单位对采用 PET-CT 分期及评估对预后的影响尚无定论,因此这些技术未列入本建议,可由各医疗单位根据本单位实际经验和条件考虑。

(汤静燕 唐锁勤 执笔)

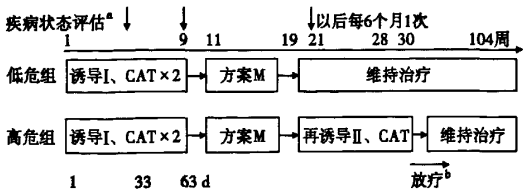
议。有些较为前沿并且昂贵的进展性技术因尚无明确的应用和评价标准而未列入本建议。美国儿童肿瘤协作组(COG)已明确在儿童B-NHL中化疗联合应用抗CD-20抗体

参加本建议审定的专家:汤静燕、唐锁勤、吴敏媛、李志光、高举、王天有、汤永民、方建培、谢晓恬

表 7 前驱淋巴瘤细胞型 NHL 化疗药物剂量与时间安排

药物	剂量	用药时间(第 X 天)
诱导方案 I		
泼尼松	60 mg/(m ² ·d),分3次口服	1~28,减停9 d
长春新碱	1.5 mg/m ² (最大量 2 mg),静注	8,15,22,29
柔红霉素 ^a	30 mg/(m ² ·d),静滴 2 h	8,15,22,(29)
左旋门冬酰胺酶	6000 U/(m ² ·d),肌注或静滴	9,12,15,18,21,24,27,30
IT		1,15,29(CNS+,加8,22)
CAT × 2 个疗程		
环磷酰胺	1000 mg/(m ² ·d),静滴 2 h	1
美斯钠	400 mg/m ² ,第0,4,8小时	1
阿糖胞苷	75 mg/(m ² ·d),皮下每日1次(qd)	3~6,10~13
6-巯基嘌呤	50 mg/(m ² ·d),睡前空腹口服	1~14
IT		10
方案 M		
6-巯基嘌呤	25 mg/(m ² ·d),睡前空腹口服	1~56
甲氨蝶呤 ^b	5 g/(m ² ·d),静滴 24 h	8,22,36,50
IT		8,22,36,50
再诱导 II (I + II 期不用)		
地塞米松	10 mg/(m ² ·d),分3次口服	1~7,15~21
长春新碱	1.5 mg/m ² (最大剂量 2 mg),静注	1,8,15,22
阿霉素 ^a	30 mg/(m ² ·d),静滴 2 h	1,8,15,(29)
左旋门冬酰胺酶	10 000 u/(m ² ·d),肌注或静滴	1,3,5,7,9,11
CAT(I + II 期不用)		
环磷酰胺	1000 mg/(m ² ·d),静滴 2 h	1
美斯钠	400 mg/m ² ,第0,4,8小时	1
阿糖胞苷	75 mg/(m ² ·d),皮下每日1次(qd)	3~6,10~13
6-巯基嘌呤	50 mg/(m ² ·d),睡前空腹口服	1~14
IT		3,10
维持治疗		
甲氨蝶呤	20 mg/m ² ,每周1次口服	连续应用
6-巯基嘌呤	50 mg/(m ² ·d),睡前空腹口服	连续应用
长春新碱	1.5 mg/m ² ,静注,每8周用1次	
地塞米松	6 mg/(m ² ·d),分3次口服,每8周用5 d	
IT		每8周1次,I、II期至总11次,III、IV期至17次,CNS+至20次

注:进入下一疗程时需粒细胞绝对计数达 $0.8 \times 10^9/L$ 、血小板达 $100 \times 10^9/L$ 。除长春新碱类和鞘注外,所有药物剂量根据体表面积调整。^a 柔红霉素:患儿条件允许第 29 天加 1 次;^b10% 静滴 30 min,90% 23.5 h,42 h 后 CF 解救 15 mg/m²,q 6 h,剂量根据甲氨蝶呤血浓度调整,42 h 甲氨蝶呤浓度应 $<1 \mu\text{mol}/L$,1~2 $\mu\text{mol}/L$ 时 CF 剂量为 30 mg/m²,q 6 h,2~3 $\mu\text{mol}/L$ 时 CF 剂量为 45 mg/m²,以此类推;72 h 甲氨蝶呤浓度应 $<0.1 \mu\text{mol}/L$,0.1~0.2 $\mu\text{mol}/L$ 时 CF 剂量为 30 mg/m²,0.2~0.3 $\mu\text{mol}/L$ 时 CF 剂量为 45 mg/m²,以此类推,直至 $<0.1 \mu\text{mol}/L$ 总结于表 8。IT:鞘内化疗剂量见表 4;门冬酰胺酶过敏时建议改用欧文菌(Erwinia carotovora)来源制剂



注:^a 诱导第 33 天评估肿瘤缩小少于 70% 时进入高危 ALL 治疗方案;第 63 天评估仍有局部残留时行再次活检,残留组织中无肿瘤细胞继续原方案,仍有肿瘤细胞进入高危 ALL 方案;^b 仅 CNS 受累的患儿再诱导后头颅放疗 1200 cGy(年龄 24~36 个月)或 1800 cGy(年龄 >36 个月);24 个月以下不推荐头颅放疗;睾丸放疗:仅用于再诱导后睾丸活检仍有肿瘤浸润者或双侧睾丸复发者,总剂量 2000 cGy;治疗总时间 24 个月,如治疗期间因特殊临床情况休疗期延长者,维持治疗时间按实际用药时间延期

图 4 前驱淋巴瘤细胞型 NHL 治疗框架图

表 8 甲氨蝶呤化疗时四氢叶酸钙(CF)解救方法及剂量

甲氨蝶呤血浓度(μmol/L)		CF 每剂(mg/m ²)
42 h	72 h	
<0.1	<0.1	停止解救
0.1~1.0	0.1~0.2	15(B-NHL-BFM 中为 30)
~2.0	~0.3	30
~3.0	~0.4	45
~4.0	~0.5	60
~5.0	~0.6	75
>5.0		甲氨蝶呤血浓度 × 体重(kg)

参 考 文 献

[1] Mann G, Attarbaschi A, Steiner M, et al. Early and reliable diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: contribution of cytomorphology and flow cytometric immunophenotyping. Pediatr Hematol Oncol, 2006, 23: 167-176.
[2] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Pathology and genetics

- of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumours (ed 4th). Lyon; International Agency for Research on Cancer Press, 2008;270-299.
- [3] Micheal P. Link and Howard Weinstein. Malignant Non-Hodgkin lymphoma in Principle and Practice of Pediatric Oncology. Philip A Pizzo, David G Poplock. 5th ed. Philadelphia. New York; LWW. com, 2006;722-747.
- [4] Woessmann W, Seidemann K, Mann G. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*, 2005, 105:948-958.
- [5] Patte C, Auperin A, Gerrard M. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*, 2007, 109:2773-2780.
- [6] Magrath IT, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol*, 1996, 14:925-932.
- [7] 汤静燕, 潘慈, 陈静, 等. CCCG97 方案治疗儿童 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤的临床观察. *中华血液学杂志*, 2001, 22:606-608.
- [8] 汤静燕, 潘慈, 薛惠良, 等. 儿童 B-NHL2001 方案临床报告. *中国循证儿科杂志*, 2009, 4:100-105.
- [9] Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol*, 2009, 27:897-903.
- [10] Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*, 2001, 97:3699-3706.
- [11] Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*, 2000, 95:416-421.
- [12] Sandlund JT, Pui CH, Zhou Y, et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia*, 2009, 23:1127-1130.
- [13] Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24:491-499.

(收稿日期:2010-07-13)

(本文编辑:关卫屏)

· 会议 · 征文 · 消息 ·

儿童细支气管炎防治学术研讨会征文通知

中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会与中华医学会儿科学分会呼吸学组拟于 2011 年 9 月在山东省烟台市举行“儿童细支气管炎防治学术研讨会”。会议将邀请儿科相关专业领域的知名专家,就细支气管炎定义和主要类型、在临床的重要性、感染性细支气管炎、细支气管炎与喘息性疾病、泛细支气管炎、闭塞性细支气管炎、嗜酸细胞性细支气管炎临床诊断要点、防治难点和临床关注的热点问题,进行全方位讲座,同时邀请临床医生共同讨论和交流,制定小儿细支气管炎诊治指南(或专家共识)。

欢迎您赐稿。稿件内容:(1)细支气管炎临床流行病学;(2)细支气管炎病原学研究;(3)细支气管炎与小儿喘息诊断和鉴别的经验、体会;(4)泛细支气管炎、闭塞性细支气管炎、嗜酸细胞性细支气管炎的病例资料和诊治体会;(5)对制定细支气管炎诊治指南(或专家共识)的意见和建议。

稿件要求:(1)来稿必须是国内外未公开发表过的学术性论文。(2)请根据会议主题撰文。全文应包括大中文摘要 1 份(600~800 字,应包括目的、对象和方法、结果、结论

四部分)和正文(4000~6000 字,应包括引言、对象和方法、结果、讨论、参考文献),合成一个文件。(3)请务必在全文开始处写清文章题目、作者姓名、作者工作单位(具体到科室)及其地址、邮政编码。以方便邮寄会议通知。

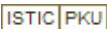
投稿方式:本次会议只接受电子邮件投稿。请将稿件以“第一作者姓名-文章题目”的文件名(示例:“张敏敏-肺间质性疾病 500 例临床研究”),word 格式保存,再以附件形式发送稿件至《中华儿科杂志》编辑部电子邮箱: w-jianglan@263.net。邮件的主题务必写明“呼吸会议征文”。编辑部收到稿件后会通过电子邮件给作者回复,切勿重复投稿!投稿后 1 周内如没有收到编辑部的回复,请电话垂询,联系人:江澜,电话 010-85158218。

投稿截止时间:2011 年 7 月 15 日。

中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会
中华医学会儿科学分会呼吸学组

作者: [中华医学会儿科学分会血液学组](#), [中国抗癌协会儿科专业委员会](#), [《中华儿科杂志》编辑委员会](#), [The Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association](#), [Pediatric Oncology Committee, Chinese Anticancer Association](#), [The Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics](#)

作者单位:

刊名: [中华儿科杂志](#) 

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF PEDIATRICS](#)

年, 卷(期): 2011, 49 (3)

参考文献(13条)

1. [Swerdlow SH; Campo E; Harris NL](#) [Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues](#) 2008
2. [Mann G; Attarbaschi A; Steiner M](#) [Early and reliable diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: contribution of cytomorphology and flow cytometric immunophenotyping](#) [外文期刊] 2006 (1/4)
3. [Micheal P. Link; Howard Weinstein; Philip A Pizzo; David G Poplock](#) [Malignant Non-Hodgkin lymphoma in Principle and Practice of Pediatric Oncology](#) 2006
4. [Brugières L; Le Deley MC; Rosolen A](#) [Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group](#) 2009
5. [Burkhardt B; Woessmann W; Zimmermann M](#) [Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma](#) [外文期刊] 2006 (3)
6. [Sandlund JT; Pui CH; Zhou Y](#) [Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study](#) 2009
7. [Reiter A; Schrappe M; Ludwig WD](#) [Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report](#) 2000
8. [Seidemann K; Tiemann M; Schrappe M](#) [Short-pulse B-non Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90](#) [外文期刊] 2001 (12)
9. [汤静燕; 潘慈; 薛惠良](#) [儿童B-NHL2001方案临床报告](#) 2009
10. [汤静燕; 潘慈; 陈静](#) [CCCG97方案治疗儿童B细胞型非霍奇金淋巴瘤的临床观察](#) 2001
11. [Magrath IT; Adde M; Shad A](#) [Adults and children with small non-cleaved cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen](#) 1996
12. [Patte C; Auperin A; Gerrard M](#) [Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients](#) 2007
13. [Woessmann W; Seidemann K; Mann G](#) [The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95](#) 2005

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhek201103006.aspx