

儿童头颈部非霍奇金淋巴瘤 21 例临床分析

李萍 黄东生 张谊 张伟令 梅妍妍 韩涛 周燕 朱霞 张品伟

【摘要】目的 分析儿童头颈部非霍奇金淋巴瘤(NHL)的临床资料,探讨儿童的发病特点、诊断、治疗及预后。**方法** 回顾性分析 2005 年 5 月-2013 年 5 月我院儿科收治的 21 例经病理确诊的 NHL 患儿临床资料。男 13 例,女 8 例,中位年龄 72 个月。分析临床发病特点、疗效及预后。**结果** (1)原发部位:头颈部结外淋巴组织 19 例,占 90%,其中咽淋巴环及眼眶内各 8 例,分别占 38%;原发于咽淋巴环 8 例患儿中,鼻咽部 4 例,扁桃体 1 例,会厌 1 例,咽旁间隙 1 例,上颌 1 例。(2)临床分期:Ⅱ期 7 例(33%),Ⅲ期 6 例(29%),Ⅳ期 8 例(38%)。(3)疗效及预后:21 例患儿中 19 例规律治疗并获随访。中位化疗疗程 11 个疗程,首次治疗后化疗有效率 95%,无效率 5%。3 年总生存率和无进展生存率分别是 90% 和 80%。**结论** 儿童头颈部 NHL 对化疗敏感,即使晚期行综合治疗仍具有较高的临床缓解率及生存期,但应注意起病特点增加确诊率。

【关键词】 头颈部; 非霍奇金淋巴瘤; 儿童; 预后

Clinical analysis of 21 children with non Hodgkin's lymphoma originated from head and neck Li Ping, HUANG Dongsheng, ZHANG Yi, ZHANG Weiling, MEI Yanyan, HAN Tao, ZHOU Yan, ZHU Xia, ZHANG Pinwei. Department of Pediatrics, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100176, China

Corresponding author: HUANG Dongsheng, Email: hds5180@sina.com

【Abstract】Objective We studied the clinical data of children with non Hodgkin's lymphoma (NHL) originated from head and neck, investigated the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data in 21 pathologically confirmed cases of head and neck NHL between May 2005 and May 2013, including 13 males and 8 females, with a median age of 72 months. The clinical characteristics, clinical efficacy and prognosis were analyzed by statistical methods. **Results** (1) the primary site: extranodal accounted for 90%, of which Waldeyer ring and the orbit of 38% each, in children with the first episode in Waldeyer ring, nasopharyngeal involvement accounted for 50%. (2) clinical stage: Ⅱ 7 cases (33%), Ⅲ 6 cases (29%), Ⅳ 8 cases (38%). (3) the clinical efficacy and prognosis: the media chemotherapy was consisted of 11 courses, effective rate after the first stage of chemotherapy was 95%, and 5% with chemotherapy resistance. The 3-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were 90% and 80%, respectively. **Conclusions** Children with head and neck NHL, with a feature of sensitive to chemotherapy, have higher rate of clinical remission and survival even for patients in advanced stage after comprehensive therapy. More attention should be paid to the onset characteristics to improve the early diagnosis.

【Key words】 Head and neck; Non-Hodgkin's lymphoma; Child; Chemotherapy;

恶性淋巴瘤(malignant lymphoma, ML)是原发于淋巴结和结外淋巴组织的恶性肿瘤。ML 约占儿

童恶性肿瘤的 15%，发病率约为 1.63/10 万^[1]，仅次于白血病及脑瘤，居第 3 位^[2-3]。淋巴瘤可发生于全身多种组织和器官，头颈部为好发部位之一。近年来，原发于头颈部的 ML 发病率有增高的趋势。儿童头颈部 ML 以高度恶性、高侵袭性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 为主，临床表现不典型，容易误诊。本研究通过 21 例头颈部 NHL 患儿病例分析，探讨儿童头颈部 NHL 发病特点、总结治疗经验，提供早期诊断线索，为标准化治疗提供参考，以利改善儿童原发于头颈部的 ML 的预后、提高患儿的生存率和生存质量。

资料与方法

1 研究对象 收集 2005 年 5 月-2013 年 5 月北京同仁医院儿科收治的原发于头颈部 NHL 患儿 21 例，其中男 13 例，女 8 例，男:女为 1.63:1。中位发病年龄 6 岁(1 岁 8 个月-15 岁 10 个月)。所有病

例均经病理确诊。见表 1。

2 方法

2.1 诊断及分型标准 所有病例均经我院病理科及 2 家三甲医院病理专家会诊，参照 2008 年 WHO^[4]造血和淋巴组织肿瘤分类确立诊断并分型。

2.2 分期标准 NHL 分期标准采用 St. Jude 分期系统^[5]，HL 分期标准采用 Ann Arbor 分期系统^[6]，分期均分为 I ~ IV 期。

2.3 治疗方案 B-NHL 2004 国内方案采用改良 MCP-84 方案^[7]。T-NHL 2004 国内方案采用改良欧洲德国柏林-法兰克福·蒙斯特白血病研究协作组 (BFM) LBL 方案^[8]。利妥昔单抗靶向治疗:用于治疗病理组织免疫组化染色 CD20 抗体阳性的 B-NHL。CHOP 方案化疗前应用美罗华 375 mg/m²，静脉滴注，每周 1 次，共 4 周。免疫治疗:化疗后应用白介素-2 (IL-2) 注射液 100 ~ 200 万单位/次，静脉滴注，7 ~ 10 d。

表 1 21 例头颈部 NHL 患儿临床资料

序号	性别	年龄	原发部位	临床分期	病理分型	治疗方法	疗效
1	女	8 岁 5 个月	右扁桃体	IV	BL	手术 + 化疗 + 靶向	CR
2	男	1 岁 8 个月	左眼眶	III	B-LBL	手术 + 化疗	CR
3	男	6 岁 1 个月	鼻咽部	II	BL	手术 + 化疗	CR
4	男	10 岁 8 个月	会厌	IV ^a	B-LBL	手术 + 化疗 + 免疫 + 靶向	PR
5	男	7 岁 3 个月	鼻咽部	II	BL	手术 + 化疗 + 免疫 + 靶向 + CIK	PR
6	男	2 岁 3 个月	右眶内	IV	外周 T/非特殊型	活检 + 化疗	PR
7	男	15 岁 10 个月	左眶内	II	NK/T	手术 + 化疗	PR
8	男	5 岁 2 个月	颈部淋巴结	IV	T-LBL	活检 + 化疗 + 免疫	PR
9	男	9 岁 3 个月	颈部淋巴结	III	T-LBL	活检 + 化疗	PR
10	女	5 岁 10 个月	右鼻腔	III	DLBCL	活检 + 化疗	PD
11	女	6 岁	左眶内	II	T-LBL	手术 + 化疗	CR
12	男	8 岁 4 个月	左鼻腔	III	NK/T	活检 + 化疗 + 免疫	CR
13	女	2 岁 8 个月	左眶内	II	NK/T	活检 + 化疗	PR
14	男	9 岁 9 个月	鼻咽部	III	DLBCL	活检 + 化疗 + 免疫	PR
15	女	3 岁 8 个月	右眶内	IV	B-LBL	活检 + 化疗 + 免疫	PR
16	男	11 岁	上颌	IV	NK/T	活检 + 化疗 ^b	PR
17	女	2 岁	右眶内	IV	B-LBL	手术	PD
18	男	5 岁 1 个月	鼻咽部	II	BL	活检 + 化疗	PR
19	女	12 岁 4 个月	鼻腔	II	NK/T	活检 + 化疗	PR
20	男	1 岁 5 个月	左眶内	III	BL	手术 + 化疗	PR
21	女	3 岁 5 个月	右侧咽旁间隙	IV	BL	活检 + 化疗 + 靶向	PR

注:^a II 期进展为 IV 期;^b 因经济原因未行规范化疗;BL:Burkitt 淋巴瘤;LBL:淋巴母细胞淋巴瘤;DLBCL:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;CIK:细胞因子诱导的杀伤细胞;CR:完全缓解;PR:部分缓解;PD:疾病进展

2.4 临床疗效评价标准 按照国际工作组^[9]1999年提出的淋巴瘤疗效评价标准(IWC)进行评价。完全缓解(complete remission, CR)及部分缓解(partial remission, PR)化疗有效,稳定(stable disease, SD)及进展(progression disease, PD)化疗无效。

2.5 随访要求 所有患儿采用电话随访,随访时间截止到2013年5月。

3 统计学分析 采用SPSS 17.0软件进行分析,计数资料采用中位数表示,比较采用 χ^2 检验,非正态分布采用秩和检验,生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线分析法,预后单因素分析采用Log-Rank方法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

结 果

1 原发部位 21例患儿发生于颈部淋巴结2例(10%),头颈部结外19例(90%),其中咽淋巴环8例(38%),眼眶内8例(38%),鼻腔3例(14%)。原发于咽淋巴环8例患儿中鼻咽部4例,扁桃体1例,会厌1例,咽旁间隙1例,上颚1例。

2 临床分期及转移部位 21例患儿中II期7例(33%),III期6例(29%),IV期8例(38%)。8例IV期病例中骨转移7例,副鼻窦转移5例,骨髓转移4例,口咽转移4例,颅内转移3例,鼻咽转移2例,舌根转移2例,腮腺转移2例,鼻腔、软腭、甲状腺、胸腺、肺、脾、睾丸转移各1例。

3 病理分型 Burkitt's型6例(28%),NK/T细胞型5例(24%),前驱B淋巴母细胞型4例(19%),前驱T淋巴母细胞型3例(14%),弥漫大B细胞型2例(10%),周围T细胞型/非特异性1例(5%)。

4 综合诊疗方案 本组病例局部活检+化疗7例,局部活检+化疗+免疫治疗4例,局部活检+化疗+靶向治疗1例;手术1例,手术+化疗5例,手术+化疗+靶向治疗1例,手术+化疗+免疫治疗+靶向治疗1例,手术+化疗+免疫治疗+CIK+靶向治疗1例。见表1。19例完成规范化疗疗程患儿中,中位化疗疗程11(6~15)个疗程。21例患儿均未行放疗。其中2例行自体外周血造血干细胞采集、冻存(例1,5)。

4.1 利妥昔单抗(美罗华)治疗 4例患儿均按照“B-NHL2004国内方案”化疗。例1:临床分期为IV期,化疗13个疗程,化疗过程中加用“美罗华”靶向治疗3个疗程,随访7年5个月达到完全缓解。例5:II期,化疗7个疗程,“美罗华”靶向治疗4个疗

程,随访5年8个月达无事件生存。例3:II期进展为IV期,化疗12个疗程,“美罗华”靶向治疗1个疗程,随访1年1个月死亡。例4:IV期,化疗9个疗程,“美罗华”靶向治疗2个疗程,随访9个月达无事件生存。

5 随访与预后 随访至2013年5月,21例患儿中,20例患儿(病例17手术后未行规律化疗)获随访,中位随访时间45个月。19例患儿(病例17及病例16未规范化疗)首次治疗后化疗有效率95%(18/19)。20例患儿(除病例17)1年总生存率(overall survival, OS)和无进展生存率(progression-free survival, PFS)分别是95%和80%,3年OS和PFS分别是90%和80%,5年OS和PFS分别是90%和80%,见图1。预后的多因素分析:患儿的性别、年龄、临床分期、病理类型、原发部位、手术、化疗疗程对预后影响差异均无显著性($P > 0.05$)。

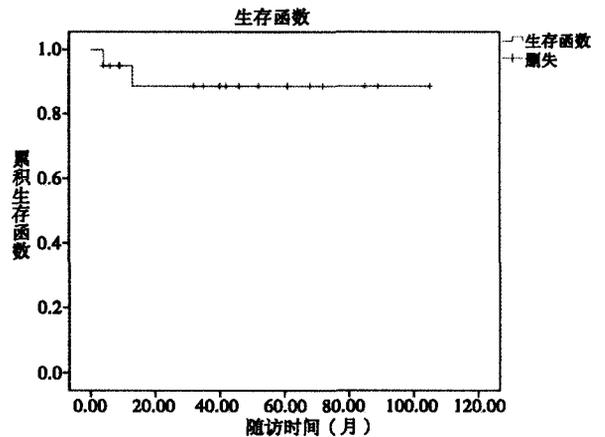


图1 20例头颈部NHL患儿总体生存曲线

讨 论

ML目前病因仍不清楚,病毒感染和免疫异常或缺陷可能为发病因素。本组头颈部NHL病例男:女比例1.63:1,年龄分布以5~9岁年龄段比例最高,性别、年龄发病特点与文献报道基本一致^[10]。

头颈部是NHL常见的发病部位,主要的发病部位包括颈部淋巴结、结外淋巴组织或正常情况下不含淋巴组织的头颈部器官。国外报道,Waldeyer's环(Waldeyer's环包括鼻咽、口咽、舌根、扁桃体等,咽淋巴环中扁桃体最易受侵)是原发于头颈部的结外型ML最常见的发病部位,其次是鼻腔^[11-14]。但在亚洲,鼻腔是头颈部最常见的发病部位,其次才是

Waldeyer's 环。与成人相比,儿童原发于咽扁桃体 ML 很少见,为数不多的国外文献报道也只是个例^[15-16]。本组病例中结外型患儿发病率最高部位为咽淋巴环及眼眶内,各占 38% (8/21);其次为鼻腔,占 14% (3/21),基本与文献报道一致。

国外报道全年龄组原发部位为头颈部 NHL 占 ML 的 75.6%^[17-19]。NHL 具有高度异质性,因其细胞生物学特性,病情发展较快,易于泛化,故 NHL 大多就诊时已是晚期,伴有转移,本组患儿临床分期以高危晚期患儿多见(Ⅲ、Ⅳ期 14 例,分别占 29% 和 38%),符合文献报道^[20]。本组 21 例儿童头颈部 NHL 的病理组织分型中,以 LBL 最多见(7/21),其次为 BL、DLBCL,与文献报道儿童 NHL 常见病理类型基本一致,仅排序略有差别^[21-24]。

儿童 NHL 对化疗敏感,化疗方案应根据不同病理分型及临床分期而采用不同治疗方案。本研究中 21 例患儿均未行放疗,主要采用单纯化疗,手术、化疗、免疫、靶向等联合治疗,预后较好。放疗对儿童骨骼发育造成不可逆性损伤,且 NHL 对化疗敏感,即使有局部病灶对全身化疗效果仍然很好,同时 NHL 具有泛化性,是全身性疾病,放疗很难实施,故儿童 NHL 不推荐使用放疗。经统计学分析手术与否与预后无统计学差异,且大手术可能推迟患儿开始化疗的时间影响预后,手术本身对患儿损伤较大,影响美观,长远来看影响患儿正常心理发展,故建议头颈部的 NHL 可经病理穿刺活检确定诊断者无需立即进行手术切除病灶,可先行化疗,经化疗敏感性评估后以决定下一步治疗。本组经规范化疗患儿中位化疗疗程 11 个疗程。经统计学分析,不同疗程对预后的影响暂未见显著性差异,考虑化疗药物存在较多副作用,有可能对患儿今后的生活造成影响,有诱发第二肿瘤的危险,故化疗周期应达到既要有效的控制肿瘤,达到最好的疗效,提高生存率,又要将化疗药物的副作用控制在最低的目的。

单克隆抗体于 1975 年由 Köhler 等^[25]首次提出,之后越来越多地应用于恶性肿瘤的诊断和治疗。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 CD20 单克隆抗体安全,但尚无对疗效影响的报告。本组研究中对 4 例 CD20 抗体阳性 B-NHL 患儿化疗联合使用利妥昔单抗治疗,其中例 3 因经济原因仅于肿瘤进展期使用 1 个疗程利妥昔单抗。4 例患儿中,除例 3 因病情进展死亡外,其余 3 例目前生活质量较好。其中例 5 结合 CIK 细

胞免疫治疗,国内外学者初步研究表明,CIK 细胞在治疗多种晚期实体瘤、复发进展淋巴瘤及造血干细胞移植后清除微小残留病显示出了一定疗效。CIK 是目前抗肿瘤过继细胞免疫治疗最有效的方案之一^[26]。但因经济原因目前此治疗方法运用较少。本组患儿中 2 例进行了自体外周血干细胞采集、冻存。自体外周血造血干细胞移植对复发及难治性患儿为标准挽救治疗方案,对高危患儿可作为一线治疗以利改善预后。故建议 NHL 患儿在无骨髓浸润情况下进行自体外周血干细胞采集、冻存备用。

综上所述,本组患儿采用联合治疗模式,治疗顺应性及转归较好,与文献报道相仿^[27]。治疗中发现,有些患儿家长医从性差,化疗疗程不规范;因经济原因美罗华、CIK、自体外周血造血干细胞移植应用受限。故应该加强健康教育,宣传有关科普知识,转变人们对恶性肿瘤性疾病的认识。坚持治疗及选择适宜的治疗方案是进一步提高恶性淋巴瘤患儿治疗率、提高治疗疗效,以期达到长期无瘤生存的关键。

参 考 文 献

1. Percy CL, Smith MA, Tong T, *et al.* Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. Cancer incidence and survival among children and adolescent. United States SEER program 1975-1995. NIH, 1999, 99-4649: 35-49.
2. 朱月琴,戴文森. 41 例儿童恶性淋巴瘤临床病理学和免疫表型分析. 中国校医, 2009, 23: 463-464.
3. 高解春,王耀平. 现代小儿肿瘤学. 上海: 复旦大学出版社, 2003, 437-438.
4. Takeuchi M, Sato Y, Yoshino T. The frequency of malignant lymphoma subtypes based on World Health Organization (WHO) classification Nihon Rinsho, 2014, 72: 436-440.
5. Tamaru J. Pathological diagnosis of Hodgkin lymphoma. Nihon Rinsho, 2014, 72: 450-455.
6. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, *et al.* Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. Haematologica, 2009, 94: 550-565.
7. Magrath IT, Adde M, Shad A, *et al.* Adults and children with small non-cleaved cell lymphoma have a similar event-free outcome when treated with the Saline chemotherapy regimen. J Clin Oncol, 1996, 14: 925-934.
8. 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.
9. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, *et al.* Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. Clin Onc, 1999, 17: 1244-1253.

10. Hernandez-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, *et al.* 18F-FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol*, 2006, 36: 524-531.
11. 纪小龙, 申明识. 我国结外淋巴瘤的临床特点. *癌症*, 1999, 18: 570-572.
12. 王奇璐. 恶性淋巴瘤的诊断与治疗. 北京: 北京医科大学. 中国协和医科大学联合出版社, 1997, 306-309.
13. Etemad-Moghadam S, Tirgary F, Keshavarz S, *et al.* Head and neck non-Hodgkin's lymphoma: A 20-year demographic study of 381 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 39: 869-872.
14. 李月敏, 张伟京. 咽淋巴环淋巴瘤临床研究进展. *白血病·淋巴瘤*, 2002, 11: 48-50.
15. Tewfik TL, Bond M, Ghamdi K, *et al.* Burkitt's lymphoma of the tonsillar children. *Otolaryngol*, 1996, 25: 205-208.
16. García-Ortega FP, Bonnín Otal J, Durán R, *et al.* Burkitt's lymphoma of a palatine tonsil. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 1999, 50: 579-582.
17. Djavanmardi L, Oprean N, Alantar A, *et al.* Malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of the jaws: a review of 16 cases. *Craniofacial Surg*, 2008, 36: 410-414.
18. 姚兆友, 王安训, 丁学强, 等. 口腔颌面部淋巴瘤的临床特征及诊断. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2008, 12: 603-607.
19. Boulaadas M, Benazzou S. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity. *J Craniofac Surg*, 2008, 19: 1183-1185.
20. Al-Samawi AS, Aulaji SM, Al-Thobhani AK. Childhood lymphomas in Yemen Clinicopathological study. *Saudi Med*, 2009, 30: 1192-1196.
21. Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, *et al.* Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: State of the science. *Br J Haematol*, 2009, 144: 24-40.
22. Carbone A, Spina M, Gloghini A, *et al.* Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. *Am J Hematol*, 2011, 86: 170-179.
23. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Clin Pathol*, 2007, 60: 1342-1349.
24. 韦永豪, 肖红俊. 头颈部结外淋巴瘤. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23: 285-288.
25. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cell secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, 256: 495-497.
26. Schmidt-Wolf IG, Finke S, Trojaneck B, *et al.* Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal Cancer, colorectal Cancer and lymphoma. *Br J Cancer*, 1999, 81: 1009-1016.
27. 高怡瑾. 儿童非霍奇金淋巴瘤的诊断与治疗. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27: 160-162.

(收稿日期:2014-05-03;修回日期:2014-08-21)

(本文编辑:司英健)

读者·作者·编者

怎样标注文内参考文献

本刊参考文献的著录格式,参照执行 GB/T7714-2005《文后参考文献著录规则》,采用顺序编码制。

1. 文内引用参考文献的标注:按文献出现的先后顺序用阿拉伯数字连续编码,并将序号置于方括号中。根据文中的具体情况分别按下述 3 种格式之一标注:

例

(1) 王敏等^[1]指出棉酚从体内排泄缓慢。

(2) 麦胶敏感性肠病的发病有 3 种机制参与^[1,2-4]。

(3) 间质细胞 cAMP 含量测定方法见文献[7]。

正文指明原始文献作者姓名时,序号标注于作者姓名之后(例(1));正文未指明作者或非原始文献作者时,序号标注于句末(例(2));正文直接述及文献序号时不用角码标注。(例(3))

标注应尽可能靠近有关引文,写在标点符号之前。在同一处引用几条文献时,文献序号应排放在 1 个方括号内,文献序号不连续时,用逗号分隔,连续时用[x-x]的形式(如^[2-6])。文内若引用文献中的某段文字,则文献角码应标注于有关引文的右上角,若引文在全句之末,其中引文句号在引号之内,文献角码应标注在引号之外(“……。”^[1])

2. 文献作者为两位时文内引用处应列出 2 位作者的姓名,之间用“和”连接,在第二位作者姓名处右上角标注文献角码。

3. 图中引用参考文献,按其在全文中出现的先后顺序编码,标注写在图的说明或注释中,图中不要出现引文标注。表中如有参考文献,按其在全文中出现的顺序编码,在表注中依次标注;或在表中单列一栏目说明文献来源,该栏应列出文献第一作者姓名,在右上角标注文献角码。