

改良 BFM-90 方案治疗儿童青少年淋巴瘤 淋巴瘤并发感染的防治

甄子俊^{1,2}, 夏奕^{1,2}, 凌家瑜^{1,2}, 童刚领^{1,2}, 林琳^{1,2}, 蔡月^{1,2}, 孙晓非^{1,2}

Prophylaxis and treatment of modified BFM-90 regimen for lymphoblastic lymphoma in children and adolescents accompanied with infection

Zi-Jun Zhen,^{1,2} Yi Xia,^{1,2} Jia-Yu Ling,^{1,2} Gang-Ling Tong,^{1,2}

Lin Lin,^{1,2} Yue Cai^{1,2} and Xiao-Fei Sun^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心内科,
广东 广州 510060

*1. State Key Laboratory of Oncology
in South China,*

*Guangzhou, Guangdong, 510060,
P.R. China*

*2. Department of Medical Oncology,
Sun Yat-sen University Cancer Center,*

*Guangzhou, Guangdong, 510060,
P.R. China*

通讯作者: 孙晓非

Correspondence to: Xiao-Fei Sun

Tel.: 86.20.87343347

Fax: 86.20.87754506

Email: gzsunxf@yahoo.com.cn

收稿日期: 2008-10-23

修回日期: 2009-02-15

[Abstract] **Background and Objective:** Modified BFM-90 regimen has significantly improved the outcome of lymphoblastic lymphoma in children and adolescents. Infection is the main side effect of this regimen, which may affect the treatment efficacy and prognosis without proper intervention. This study was to summarize the characteristics of the modified BFM-90 regimen related infection, and explore effective approaches to treat the infection.

Methods: The infection rate, site, pathogen were reviewed for the infections of 104 children and adolescents suffering from lymphoblastic lymphoma at different phases of the modified BFM-90 regimen. The relationship between chemotherapy, bone marrow suppression and infection was analyzed. The value of procalcitonin (PCT) in identifying the infection type and the outcome of anti-infection treatment was evaluated. **Results:** The infection rates in reduction phases Ia, Ib and re-reduction phases II a, II b were 52.5%, 60.7% and 48.6%, 28.2%, respectively. The infection rate in consolidation chemotherapy for patients with low to intermediate risk and high risk were 17.2% and 100%, respectively. In total 302 infections occurred. One hundred and sixty-seven cases (55.3%) had documented infection sites, most of which happened to the respiratory tract. Ninety-five cases (31.5%) had documented pathogens, most of which were Gram-negative bacteria. Infections of 262 cases (86.8%) were secondary to bone marrow suppression. The sensitivity and specificity of PCT in diagnosing sepsis were 83.3% and 70.2%, but it failed to identify the infection type. After the anti-infection treatment, 296 cases were cured, four cases gave up further treatment due to financial difficulties, two cases died of sepsis.

Conclusions: Infections caused by modified BFM-90 regimen for lymphoblastic lymphoma in children and adolescents are closely correlated to bone marrow suppression. The positive diagnosis rate of the pathogen is too low to identify most of the infection type. The treatment still mainly depends on experience.

Key words: lymphoblastic lymphoma, chemotherapy, infection, children, adolescents

【摘要】 背景与目的: 改良 BFM-90 方案明显提高儿童青少年淋巴瘤淋巴瘤 (lymphoblastic lymphoma, LBL) 的疗效, 但化疗强度大, 主要并发症是感染, 如处理不当可影响化疗及预后。本研究总结改良 BFM-90 方案化疗相关感染的特点, 同时探讨其有效防治方法。方法: 分析 104 例接受改良 BFM-90 方案化疗的儿童青少年 LBL 患者在各化疗阶段的感染发生率、感染部位、感染类型及化疗强度、骨髓抑制与感染的关系, 评价降钙素原 (procalcitonin, PCT) 鉴别发热性质的价值, 评价抗感染治疗效果。结果: 全部患者在诱导缓解 Ia 和 Ib 阶段、再诱导缓解 II a 和 II b

阶段感染发生率分别为 52.5%、60.7%、48.6%、28.2%；巩固化疗阶段低/中危患者感染发生率为 17.2%，高危患者为 100%。全组患者共发生感染 302 次，其中部位明确的感染为 167 次(55.3%)，以呼吸道感染最多，而仅有发热而部位不明的感染为 135 次(44.7%)；病原明确的感染为 95 次(31.5%)，以 G⁻细菌感染最多，而病原未明的感染为 207 次(68.5%)；同时伴有骨髓抑制的感染为 262 次(86.8%)，不伴骨髓抑制的感染为 40 次(13.2%)。PCT 诊断败血症的灵敏度和特异度分别为 83.3%和 70.2%，但未能鉴别感染性质。302 例感染经治疗后，296 例治愈，4 例感染未愈但因经济困难而放弃治疗，2 例因败血症死亡。结论：改良 BFM-90 方案治疗儿童青少年 LBL 并发感染的特征明显，与骨髓抑制密切相关。病原学诊断阳性率较低，感染性质不易鉴别，治疗上仍以经验性用药为主。

关键词：淋巴瘤；化疗；感染；儿童青少年

中图分类号：R73 文献标识码：A

文章编号：1000-467X(2009)07-0718-07

儿童青少年淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)为高度恶性淋巴瘤,常侵犯纵隔、骨髓和中枢神经系统,恶性程度高、进展快、死亡率高。采用 COMP 或 CHOP 方案治疗效果较差,长期生存率约 30%^[1,2]。LBL 生物学特性与急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)相似,治疗上常采用治疗 ALL 的方案。目前国外对儿童青少年 LBL 疗效最好的方案是德国标准的 BFM-90 方案,6 年无事件生存率达 90%^[3]。中山大学肿瘤防治中心于 1998 年开始采用改良 BFM-90 方案治疗儿童青少年 LBL,有效率和生存率获得明显提高。此方案化疗强度大,主要并发症是感染,如处理不当可影响化疗及预后,甚至死亡。本研究总结近 6 年来用改良 BFM-90 方案治疗儿童青少年 LBL 期间并发感染的特点,同时探讨对 LBL 患者治疗相关感染的有效防治方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

从 2002 年 8 月至 2008 年 8 月,中山大学肿瘤防治中心内科收治经病理确诊为 LBL 的初治患者共 112 例,其中 8 例确诊后即放弃治疗。104 例接受改良 BFM-90 方案化疗的患者中,男性 70 例,女性 34 例,年龄 2~18 岁,中位年龄 9 岁。按 St Jude 分期方法,Ⅰ期 1 例,Ⅱ期 4 例,Ⅲ期 30 例,Ⅳ期 69 例。按免疫表型分类,B 淋巴瘤 31 例,T 淋巴瘤 73 例。按危险因素分层,

低危(Ⅰ/Ⅱ期患者)5 例,中危(Ⅲ/Ⅳ期患者化疗第 33 天时达完全缓解或肿瘤较治疗前缩小达 70%以上)81 例,高危(Ⅲ/Ⅳ期患者化疗第 33 天时仅部分缓解或肿瘤较治疗前缩小未达 70%以上;或Ⅳ期患者激素试验不敏感,化疗第 8 天时外周幼稚细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$)18 例。57 例已完成全部疗程的化疗并持续完全缓解,29 例正在治疗(其中 20 例已进入维持治疗阶段),4 例治疗中因经济困难而放弃治疗,8 例治疗中死亡,6 例肿瘤进展或复发。

1.2 化疗方案

采用改良 BFM-90 方案,见表 1。中危方案包括诱导缓解Ⅰa 和Ⅰb 阶段、巩固治疗阶段、再诱导缓解Ⅱa 和Ⅱb 以及维持治疗阶段,每阶段含 2~5 个化疗药物。为方便统计,本研究定义Ⅰa、Ⅰb、巩固、Ⅱa、Ⅱb、维持等每个阶段为一个疗程,总疗程共两年。低危方案除了取消再诱导缓解化疗和维持阶段的定期强化治疗以外,其余同中危方案。高危患者预后差,其巩固治疗阶段参考 BFM 高危 ALL 巩固方案,改为短疗程、高强度的化疗共 6 个周期(见表 2),其余同中危方案。与德国标准的 BFM-90 方案相比,改良 BFM-90 方案在以下几方面略作改动:(1)HD-MTX 解救时间不同,标准 BFM-90 方案于 42 h 开始解救,改良 BFM-90 方案从 36 h 开始解救;(2)改良 BFM-90 方案部分患者在诱导缓解期加用环磷酰胺;(3)标准 BFM-90 方案中所有Ⅲ、Ⅳ期患者在进入维持治疗前均需进行头颅预防照射,改良 BFM-90 方案不做预防性头颅照射,但维持治疗期间每 2~3 个月定期强化化疗包括鞘内注射和大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)静脉滴注。从 2003 年 10 月至今,维持治疗期间不再做定期强化治疗,仅口服 6-MP 联合 MTX 和 4 次鞘内注射;Ⅳ期另加 2 次 HD-MTX 静脉滴注。

1.3 化疗相关感染的预防

嘱患者注意饮食及个人卫生,减少陪客,保持环境清洁。定期检测外周血常规:(1)初治时骨髓无肿瘤浸润患者的Ⅰa 阶段以及所有患者的Ⅱa 阶段,前两次 ADR 化疗间歇期检测一次血常规,两次 ADR 化疗后改为每 2 d 检测一次血常规;初治时如骨髓有肿瘤浸润,Ⅰa 阶段从第一次 ADR 化疗后即每 2 d 检测一次血常规。(2)Ⅰb 和Ⅱb 阶段每 2 d 检测一次血常规。(3)低危和中危患者巩固化疗阶段骨髓抑制较轻,可每周检测 1~2 次血常规;高危

表 1 改良 BFM-90 淋巴瘤母细胞淋巴瘤化疗方案
Table 1 Modified BFM-90 chemotherapy regimen for lymphoblastic lymphoma

	Low risk	Intermediate risk	High risk
Induction I a	Pred: 60 mg/m ² , po, d1-7 DEX: 6 mg/m ² , po, d8-28 ADR: 30 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 VCR: 1.5 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 L-Asp: 6000 mg/m ² , iv, qod, eight times from d12 it ^a : d1, d15, d29	Pred: 60 mg/m ² , po, d1-7 DEX: 6 mg/m ² , po, d8-28 ADR: 30 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 VCR: 1.5 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 L-Asp: 6000 mg/m ² , iv, qod, eight times from d12 it ^a : d1, d15, d29	Pred: 60 mg/m ² , po, d1-7 DEX: 6 mg/m ² , po, d8-28 ADR: 30 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 VCR: 1.5 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 L-Asp: 6000 mg/m ² , iv, qod, eight times from d12 it ^a : d1, d15, d29
Induction I b	CTX: 1000 mg/m ² , iv, d1 Ara-C: 75 mg/m ² , iv, d2-5, d9-12 6-MP: 60 mg/m ² , po, qd, d1-12 it: d9 Repeat once after a rest of 10-14 days	CTX: 1000 mg/m ² , iv, d1 Ara-C: 75 mg/m ² , iv, d2-5, d9-12 6-MP: 60 mg/m ² , po, qd, d1-12 it: d9 Repeat once after a rest of 10-14 days	CTX: 1000 mg/m ² , iv, d1 Ara-C: 75 mg/m ² , iv, d2-5, d9-12 6-MP: 60 mg/m ² , po, qd, d1-12 it: d9 Repeat once after a rest of 10-14 days
Consolidation	HD-MTX: 5 g/m ² , d1, d15, d29, d43 CF rescue from 36 h after MTX administration 6-MP: 25 mg/m ² , po, qd, d1-56 it: d1, d15, d29, d43	HD-MTX: 5 g/m ² , d1, d15, d29, d43 CF rescue from 36 h after MTX administration 6-MP: 25 mg/m ² , po, qd, d1-56 it: d1, d15, d29, d43	Transfer to high risk ALL consolidation regimen
Reinduction II a	-	Pred: 60 mg/m ² , po, d1-7 DEX: 6 mg/m ² , po, d8-28 ADR: 30 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 VCR: 1.5 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 L-Asp: 6000 mg/m ² , iv, qod, eight times from d12 it ^a : d1, d15, d29	Pred: 60 mg/m ² , po, d1-7 DEX: 6 mg/m ² , po, d8-28 ADR: 30 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 VCR: 1.5 mg/m ² , iv, d8, d15, d22, d29 L-Asp: 6000 mg/m ² , iv, qod, eight times from d12 it ^a : d1, d15, d29
Reinduction II b	-	CTX: 1000 mg/m ² , iv, d1 Ara-C: 75 mg/m ² , iv, d2-5, d9-12 6-MP: 60 mg/m ² , po, qd, d1-12 It: d2, d9	CTX: 1000 mg/m ² , iv, d1 Ara-C: 75 mg/m ² , iv, d2-5, d9-12 6-MP: 60 mg/m ² , po, qd, d1-12 It: d2, d9
Maintenance	6-MP: 50 mg/m ² , po, qd MTX: 20 mg/m ² , po, qw Maintenance to the end of the whole regimen, total two years. it: monthly, total four times.	(1)6-MP: 50 mg/m ² , po, qd MTX: 20 mg/m ² , po, qw Maintenance to the end of the whole regimen, total two years. (2)Intensification every 10 weeks: HD-MTX(3 g/m ²) +VCR (1.5 mg/m ²)+DXM(6 mg/m ²) it: once	(1)6-MP: 50 mg/m ² , po, qd MTX: 20 mg/m ² , po, qw Maintenance to the end of the whole regimen, total two years. (2)Intensification every 10 weeks: HD-MTX(3 g/m ²) +VCR (1.5 mg/m ²)+DXM(6 mg/m ²) it: once

Pred: prednisone; DEX: desamethsone; ADR: adriamycin; VCR: vincristine; L-Asp: L-asparaginase; it: intrathecal; CTX: cyclophosphamide; 6-MP: 6-mercaptopurine; MTX: methotrexate; ALL: acute lymphoblastic leukemia; -:omit; ^a:Intrathecal infusion with MTX, Ara-C plus DEX.

患者巩固方案类似于实体瘤的短疗程、高强度的化疗,从化疗第 8 天起即每 2 d 检测 1 次血常规。(4)任何时候发现外周血白细胞 (WBC)<3.0×10⁹/L,则改为每天检验一次血常规。出现粒细胞缺乏时每天用紫外线消毒病房,或置于层流床。外周血

WBC<1×10⁹/L 时暂停化疗,同时予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5~10 μg/kg 支持治疗,口服青霉素类或头孢类抗生素预防细菌感染,予氟康唑或伊曲康唑等预防真菌感染,用含抗生素的漱口水预防口腔感染。同时密切监测患者体温。

表 2 高危淋巴瘤母细胞淋巴瘤巩固治疗方案

Table 2 Intensification regimen for high risk lymphoblastic lymphoma

	Block1	Block2	Block3
Regimen	DEX: 20 mg/m ² , po/iv, d1-5 VCR: 1.5 mg/m ² , iv, d1, d6 MTX: 5 g/m ² , d1, CF rescue from 36 h after MTX administration CTX: 200 mg/m ² , iv, d1-5 Ara-C: 2 g/m ² , iv, q12h, d5 L-Asp: 10000 U/m ² , iv, d1-5 it: d1	DEX: 20 mg/m ² , po/iv, d1-5 VDS: 3 mg/m ² , iv, d1, d6 MTX: 5 g/m ² , d1, CF rescue from 36 h after MTX administration IFO: 800 mg/m ² , iv, d1-5 L-Asp: 10000 U/m ² , iv, d1-5 DNR: 30 mg/m ² , iv, d5 it: d1	DEX: 20 mg/m ² , po/iv, d1-5 Ara-C: 2 g/m ² , iv, q12h, d1-2 VP16: 100 mg/m ² , iv, d1-5 L-Asp: 10000 U/m ² , iv, d1-5 it: d1
Schedule	Chemotherapy with the sequence of Block1,2,3,1,2,3, repeated every three weeks.		

VDS: vindesine; IFO: ifosofamide; DNR: daunorubicin; VP-16: etoposide; it: intrathecal.

1.4 感染发生后的监测

观察体温的动态改变。体温>38.5℃时抽血培养加药敏试验。如有咳痰、腹泻、尿频尿痛、口腔糜烂、伤口流脓等,相应行痰液、粪便、尿液、口腔拭子、伤口分泌物等培养及药敏试验。2006 年以来我中心又开展了血清降钙素原(PCT)检测,协助判断感染性质和指导治疗。PCT 检测采用快速半定量法:应用胶体金技术,将标本(血清或血浆)加入标本孔,金标单克隆抗体与标本中的 PCT 结合,形成金标记的抗原抗体复合物;当 PCT 浓度超过 0.5 μg/L,该复合物显示红色,红色的深浅与 PCT 的浓度成正比;将反应结果与标准比色卡比较,得出 PCT 的浓度范围。结果分 4 级:<0.5 μg/L 为正常,≥0.5 μg/L、<2 μg/L 为轻度升高,≥2 μg/L、<10 μg/L 为明显升高,≥10 μg/L 为显著升高。

1.5 化疗相关感染的治疗

一旦有明确感染或有发热不能排除感染,立即予抗生素。病原学检查结果回复前根据感染部位及可能的感染类型予经验性用药,病原明确后按药敏试验结果用药。如感染发生时无粒细胞缺乏,根据感染轻重选用青霉素类或头孢类抗生素,无效时联合应用更强的抗生素,尽可能覆盖 G⁺ 和 G⁻ 细菌;如感染同时伴粒细胞缺乏,在 G-CSF 支持、丙种球蛋白增强体液免疫的同时,按“降阶梯”方法使用抗生素,即首选广谱抗生素如碳青霉烯类,病情好转后改用较低级别抗生素。如有真菌感染依据,或暂无真菌感染依据但广谱抗生素治疗 5~7 d 无效,即予广谱抗真菌药如二性霉素 B、伊曲康唑等。

1.6 统计学分析方法

以下情况均作为感染纳入本研究分析:(1)病原明确的感染;(2)病原未明但有明显临床表现的感染;(3)仅表现为发热的感染,病原和感染部位未明,排除肿瘤热、药物热、过敏、输液反应等非感染因素,抗感染治疗有效。比较各化疗阶段感染发生率、感染部位、感染类型,分析化疗强度、骨髓抑制等与感染关系,评价 PCT 鉴别肿瘤患者发热性质的价值。本研究仅分析诱导缓解阶段、巩固治疗阶段和再诱导缓解阶段发生的感染;维持治疗阶段因化疗强度较轻,感染发生较少,而且绝大部分时间在院外执行,患者之间生活环境等感染诱因不均衡,故暂不纳入本研究分析范围。两组率的比较用 χ² 检验。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各化疗阶段感染发生率

全部患者在诱导缓解阶段、巩固治疗阶段和再诱导缓解阶段已完成的化疗共 408 个疗程,其中 187 个(45.8%)疗程发生感染,共 302 次。每个有感染的疗程感染次数为 1~5 次(中位次数为 1 次)。不同化疗阶段的感染发生率见表 3。

2.2 感染部位及性质

部位明确的感染为 167 次(55.3%),按频率高低依次为呼吸道、口腔、消化道、血液、皮肤和软组织、其他部位,发生率分别为 27.8%、14.2%、9.9%、6.2%、3.3%、2.0%;而仅有发热而部位不明的感染为 135 次(44.7%)。病原明确的感染为 95 次(31.5%),其中混合感染 8.3%,G⁻ 细菌感染 7.3%、

表 3 改良 BFM-90 方案治疗 104 例儿童青少年 LBL 并发 302 次感染的特点

Table 3 Characteristics of 302 modified BFM-90 regimen related infections for the treatment of lymphoblastic lymphoma of 104 children and adolescents

Variable	I a	I b	Consolidation		II a	II b	Total
			Low/ intermediate risk	High risk			
Cycles	99	84	64	18	72	71	408
Infectious cycles[cases(%)]	52(52.5)	51(60.7)	11(17.2)	18(100)	35(48.6)	20(28.2)	187(45.8)
Infection cases	74	82	15	65	43	23	302
Infection sites(cases)							
Oral cavity	12	9	7	10	4	1	43
Respiratory tract	18	25	2	14	18	7	84
Digestive tract	7	10	2	6	4	1	30
Septicaemia	10	4	0	3	1	1	19
Skin and soft tissue	3	2	0	2	3	0	10
Other sites	3	1	0	2	0	0	6
Undetermined	34	38	4	31	15	13	135
Pathogen(cases)							
G ⁺ bacteria	3	6	1	4	2	2	18
G ⁻ bacteria	8	5	0	5	3	1	22
Fungous	4	2	2	4	6	1	19
Other agents	2	3	0	3	2	1	11
Combined infection	7	5	1	6	4	2	25
Undetermined	50	61	11	43	26	16	207

真菌感染 6.3%、G⁺细菌感染 6.0%；而病原未明的感染为 207 次(68.5%)，见表 3。检出病原共 112 株，其中细菌感染按发生率高低依次为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎克雷白杆菌、奇异变形菌、流感嗜血杆菌，发生率分别为 15.3%、13.5%、11.7%、11.2%、5.4%、3.5%、1.8%；真菌感染按发生率高低依次为酵母菌、念珠菌、曲霉菌，发生率分别为 25.0%、5.4%、3.6%；其他尚有支原体感染，发生率为 3.6%。

2.3 化疗强度、骨髓抑制与感染关系

低/中危患者巩固化疗强度最低，感染发生率为 17.2%，显著低于 I a、I b、II a、II b 阶段($P < 0.05$)。高危患者的巩固化疗强度最高，感染发生率为 100%，显著高于 I a、I b、II a、II b 阶段($P < 0.05$)。同时伴有骨髓抑制的感染为 262 次(86.8%)，其中 1~2 度骨髓抑制为 28 次，3~4 度骨髓抑制为 234 次；不伴骨髓抑制的感染为 40 次(13.2%)。

2.4 PCT 检测结果

共有 120 例次的感染患者接受 PCT 检查。59 例为病原明确的感染，其中 43 例 PCT 检查阳性，阳性率为 72.9%。59 例患者中败血症 12 例，非败

血症 47 例。12 例败血症中，PCT 阳性 11 例，阳性率 91.7%；而 47 例非败血症中，PCT 阳性 32 例，阳性率为 68.1%，两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。47 例非败血症中感染中，细菌感染 17 例，真菌感染 14 例，混合感染 16 例，PCT 阳性率分别为 64.7%、64.3%、62.5%，差异无统计学意义($P > 0.05$)。以 $PCT \geq 2 \mu\text{g/L}$ 为诊断败血症的阳性标准^[4]，PCT 诊断败血症的灵敏度和特异度分别为 83.3% 和 70.2%。

2.5 感染治疗效果

302 例感染经治疗后，296 例治愈，4 例感染未愈但因经济困难而放弃治疗，2 例死亡。死亡患者均为化疗后 IV 度骨髓抑制合并败血症、感染性休克，其中 1 例为曲霉菌败血症，另 1 例为铜绿假单胞菌败血症。

3 讨论

LBL 以儿童青少年多见，5 年生存率已达 88% 以上，远高于成人^[3,5]。我中心从 1998 年开始采用改良 BFM-90 方案治疗 LBL，3 年总生存率为 78.3%，与以往 CHOP 方案或 CHOP+MTX 方案相比疗效明显提高^[6-8]。改良 BFM-90 方案疗效好，毒

性可耐受,已成为我中心儿童青少年 LBL 近十年来的常规治疗方案,但在国内尚未普及,原因之一可能是骨髓抑制发生率较高,如处理不当可致严重感染,影响化疗。诱导和再诱导化疗长达 4 个月,每周均有化疗,骨髓抑制明显,而且大量使用类固醇激素、MTX、6-MP 等使机体免疫力降低,容易发生感染。然而,积极的预防和治疗可减少患者的感染发生率。

本研究分析 104 例接受改良 BFM-90 方案化疗的 LBL 患者相关感染的特点发现,感染在全部疗程中总的发生率为 45.8%,与国外同类方案治疗 LBL 的感染发生率相近^[9],其中 86.8% 的感染继发于骨髓抑制。在不同化疗阶段感染发生率不同,与各阶段的化疗强度和骨髓抑制发生率密切相关:高危患者的巩固阶段采用 6 周期的短疗程、高强度化疗,骨髓抑制明显,感染发生率为 100%;诱导和再诱导阶段为 3~5 个细胞毒药物的联合化疗,感染发生率为 28.2%~60.7%;中危和低危患者的巩固阶段为 MTX+6-MP 化疗,化疗强度较弱,感染发生率为 17.2%。此外,有 13.2% 的感染并非继发于骨髓抑制,可能与化疗药物对机体免疫系统的打击以及影响粘膜屏障的完整性有关^[10]。

由于骨髓抑制仍是导致本组化疗相关感染的主要因素,因此及时发现并及早干预骨髓抑制尤其重要。LBL 患者化疗后骨髓抑制有一定规律:①初治时如骨髓有肿瘤浸润,与骨髓无肿瘤浸润者相比,骨髓抑制发生较早,程度较重。可能与化疗前骨髓功能已受损有关。② I a 或 II a 阶段化疗如按时完成,与因骨髓抑制而有所延误者相比,随后的 I b 或 II b 阶段可出现较严重骨髓抑制。③当外周血 WBC $<3.0\times 10^9/L$ 时,IV 度骨髓抑制可随时发生。后两点可能与化疗对骨髓的累积毒性有关。有鉴于此,本研究制定行之有效的血象检测方法,既能及时发现骨髓抑制,又避免过分紧张而每天检查血象,增加患者痛苦及经济负担。当外周血白细胞 $<1\times 10^9/L$ 时,我们借鉴国外的经验,及时予以抗细菌和抗真菌的抗生素预防,并予 G-CSF 支持,能减少感染的发生^[10]。但尽管有充足的预防措施,本组感染发生率仍有 45.8%,如何更加有效地预防感染有待进一步的探索。

在已明确的感染中,多为口腔糜烂、支气管炎、肺炎、肠炎等,因此加强口腔护理、注意饮食及环境卫生,减少陪客等对预防感染有重要意义。病原体以 G⁻ 细菌多见,常合并真菌或为两种以上细菌的

混合感染。真菌感染以酵母菌多见。粒细胞缺乏合并感染时,因患者免疫力低下,病情凶险,发展快;如外周血 WBC $\leq 0.1\times 10^9/L$ 超过 7 d 以上,败血症发生率 10%~20%^[11];一旦出现败血症,死亡率较高,本组达 10.5%。因此,按 NCCN 肿瘤相关感染防治指南(2008 版)建议,所有肿瘤患者粒细胞缺乏伴发热时,在发热伊始即按“降阶梯”方法使用碳青霉烯类等广谱抗生素,迅速控制感染,稳定病情,使患者在白细胞回升至正常之前,不致因感染而死亡。切忌按传统的“升阶梯”方法由低级到高级依次更换抗生素,否则容易使感染迅速扩散。如抗生素治疗 5~7 d 无效,须考虑真菌感染,予广谱抗真菌药。

本研究中 44.7% 的感染自始至终仅表现为发热,而 Graubner 等^[12]报道,此类感染高达 80.8%,这种现象在肿瘤患者中普遍存在。加上有明确感染部位而病原未明者,本组病原未明的感染高达 68.5%。因病原诊断困难,治疗盲目性大,难免有大量无效用药,增加患者经济负担,部分患者因此而放弃治疗。儿童青少年 LBL 治愈率较高,如因经济困难而放弃治疗(本组达 10.7%)非常可惜。本方案组成药物价格并不昂贵,如能将辅助及支持等治疗费用降低,将挽救更多患者的生命。因此对化疗期间发热性质的早期鉴别意义重大。近两年我中心开展肿瘤患者发热时血清 PCT 水平的检测,发现 PCT 诊断败血症的灵敏度和特异度较高,分别为 83.3% 和 70.2%,对败血症的早期诊断及指导治疗有一定价值。文献报道 PCT 在系统性细菌感染时显著升高,而在非细菌感染时不升高或轻微升高,且升高程度与感染的严重程度呈正相关^[13];但对侵袭性真菌感染的意义尚有争议^[4,14]。本研究也显示,在非败血症的感染患者中,细菌和真菌感染时 PCT 均可升高,未能鉴别病原体种类,其临床应用尚有局限性。

总之,改良 BFM-90 方案治疗儿童青少年 LBL 期间并发感染有一定规律,与骨髓抑制密切相关。粒细胞缺乏合并感染须早期应用广谱抗生素以减少死亡。病原学诊断阳性率仍较低,有必要探索新方法,早期鉴别肿瘤患者感染性质以指导治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, et al. Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for

- childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group [J]. *J Clin Oncol*, 1993,11(6):1024-1032.
- [2] Kaiser U, Uebelacker I, Havemann K. Non-Hodgkin's lymphoma protocols in the treatment of patients with Burkitt's lymphoma and lymphoblastic lymphoma: a report on 58 patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 1999,36(1-2):101-108.
- [3] 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 [J]. *Blood*, 2000,95(2):416-421.
- [4] Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, et al. Procalcitonin — a marker of invasive fungal infection? [J]. *Support Care Cancer*, 2005,13(5):343-346.
- [5] 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]. *J Clin Oncol*, 2006,24(3):491-499.
- [6] 孙晓非, 甄子俊, 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.
- [7] 孙晓非, 甄子俊, 夏 奕, 等. B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤的临床特点和采用改良 BFM-90 方案治疗的结果 [J]. *中华血液学杂志*, 2006,27(10):649-652.
- [8] Sun XF, Xia ZJ, Zhen ZJ, et al. Intensive chemotherapy improved treatment outcome for Chinese children and adolescents with lymphoblastic lymphoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2008,13(5):436-441.
- [9] Millot F, Suci S, Philippe N, et al. Value of high-dose cytarabine during interval therapy of a Berlin-Frankfurt-Munster-based protocol in increased-risk children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 58881 randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2001,19(7):1935-1942.
- [10] Lex C, Körholz D, Kohlmüller B, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma — a rationale for tailored supportive care [J]. *Support Care Cancer*, 2001,9(7):514-521.
- [11] Jun HX, Zhixiang S, Chun W, et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005,26(Suppl 2):S128-S132.
- [12] Graubner UB, Porzig S, Jorch N, et al. Impact of reduction of therapy on infectious complications in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008,50(2):259-263.
- [13] Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002,20(1):1-9.
- [14] Christ-Crain M, Müller B. Calcitonin peptides — the mediators in sepsis or just another fairy tale? [J]. *Crit Care Med*, 2008,36(5):1684-1687.

[编辑:张 菊;校对:夏宁静]