

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.07.014

儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床研究

张振兴 袁晓军 谈珍 盛琦 张勤

(上海交通大学医学院附属新华医院小儿血液肿瘤科 上海 200092)

摘要 目的:探讨观察儿童朗格汉斯细胞组织增生症临床治疗方案和效果。**方法:**选取我院 2007 年 4 月-2014 年 11 月收治的儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症 65 例,按随机数字表法分为观察组(32 例)和对照组(33 例)。对照组给予朗格汉斯细胞组织细胞增生症-III(LCH-III)治疗方案,观察组给予难治性 2008 方案。观察两组患者临床疗效、复发率、并发症、生存率。**结果:**观察组完全缓解率显著高于对照组($P < 0.05$),而两组患者的复发率和总有效率之间的差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 9 个月、12 个月、24 个月生存率差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组不良反应发生率为 9.38%,对照组为 24.24%,观察组稍低于对照组,但两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**采用难治性 2008 方案治疗儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症较 LCH-III 方案疗效更佳,且远期生存率明显改善,还可减少不良反应,值得在临床治疗中推广应用。

关键词:朗格汉斯细胞组织细胞增生症;LCH-III;难治性 2008 方案;生存率

中图分类号:R725.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)07-1259-04

Clinical Study on Langerhans Cell Histiocytosis in Children

ZHANG Zhen-xing, YUAN Xiao-jun, TAN Zhen, SHENG Qi, ZHANG Qin

(Department of Pediatric Hematology and Oncology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical treatment programs and effects of Langerhans cell histiocytosis in children. **Methods:** 65 children with Langerhans cell histiocytosis who were treated in our hospital from April 2007 to November 2014 were selected, they were divided into observation group (with 32 cases) and control group (with 33 cases) according to the random number table method. The control group were given the Langerhans Cell Histiocytosis-III (LCH-III) treatment program, and the observation group were given refractory 2008 program. The clinical effects, recurrence rates, complications and survival rates of the two groups were observed. **Results:** The complete remission rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The recurrence rate and total effective rate of two groups were no significant difference ($P > 0.05$). There were no significant differences in the survival rates at 9 months, 12 months and 24 months after treatment ($P > 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 9.38%, while the control group was 24.24%, of which the observation group was slightly lower than that of the control group, but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The refractory 2008 program in the treatment of children with Langerhans cell histiocytosis is better than LCH-regimen, with the long-term survival rate improved significantly, which can reduce the adverse reactions, and it is worth popularizing and applying in clinical treatment.

Key words: Langerhans cell histiocytosis; Langerhans Cell Histiocytosis-III; Refractory 2008 program; Survival rates

Chinese Library Classification(CLC): R725.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)07-1259-04

前言

朗格汉斯细胞组织细胞增生症是临床罕见病,可发生于各个年龄段,以幼儿发病率较高。目前该病发病原因尚不清楚,属于朗格汉斯细胞克隆性增殖性疾病。据报道^[1],该病总体患者 5 年生存率约为 70%-90%,而该病患者 5 年生存率仅为 30%-60%,且较易复发。重症朗格汉斯细胞组织细胞增生症所占比例约为 30%,其中儿童占绝大部分,可累及多个脏器和系统,给身体带来严重损伤的同时也严重影响预后,不仅容易复发,也使得病死率显著升高。目前关于儿童朗格汉斯细胞组织细胞增

生症的治疗以化学疗法为主,依据病情严重程度,同时给予放疗和免疫治疗等,尽管取得一定效果,但是仍难以令人满意,无法达到预期效果^[2]。有报道称对年龄 < 3 岁的患儿可采用手术联合化疗方式,可显著降低复发率和病死率。但是此种方法对于单一局部病灶患儿具有较高应用价值,对于累及多系统、多部位病灶者仍不甚理想^[3]。朗格汉斯细胞组织细胞增生症-III(Langerhans Cell Histiocytosis-III, LCH-III)方案在泼尼松龙作用下,加入甲氨蝶呤,通过系统化治疗可以达到一定效果。我院为进一步改善疗效,自行拟定难治性 2008 方案并应用于临床中,发现该方案不仅可以延缓神经系统继续退化,还可以提高远期生存率。基于此,本研究特选取 65 例朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者行前瞻性试验,比较两种方案临床应用价值。

作者简介:张振兴(1985-),女,硕士,主治医师,从事小儿血液肿瘤方面的研究,E-mail:zhangzhenxing1609@163.com

(收稿日期:2016-09-27 接受日期:2016-10-25)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2007 年 4 月 -2014 年 11 月收治的 65 例朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者,纳入标准:①经病理学检查确诊的初治朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者,年龄≤ 12 岁;②患儿监护人签署知情同意书。排除标准:①可疑朗格汉斯细胞组织细胞增生症,但未经确诊者;②在外院治疗过的非初治患儿;③合并有其它部位严重原发性疾病者;④监护人拒绝签署同意

书,或患儿依从性较差者。按随机数字表法分为观察组(32 例)和对照组(33 例)。两组患儿性别、年龄、临床分期(参照《小儿血液学》中相关国际组织细胞协会分期标准^[4])、危险度分型、病变累及部位或系统以及并发症情况等一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。其中危险度分型标准:低危(LR):单脏器浸润(仅限于皮肤、骨、淋巴结);中危(R):软组织 + 单脏器浸润;高危(HR):多脏器浸润(≥ 3 个脏器,发热计为一个脏器)。

表 1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison of the general data of children in the two groups

General data		Observation group	Control group	/U/t	P
Gender	Male	24	19	1.493	0.222
	Female	8	14		
Age (years)		4.82± 2.15	4.77± 2.09	0.095	0.924
Clinical stages	G1	11	12	-0.007	0.994
	G2	7	6		
	G3	14	15		
Classification of danger degree	LR	11	12	0.001	0.999
	R	3	3		
	HR	18	18		
Lesions involving the site or system	Lung	1	2	0.318	0.573
	Skin	10	10	0.007	0.932
	Bone	17	19	0.130	0.718
	Lymph gland	6	5	0.150	0.699
	Soft tissue	4	6	0.403	0.526
	Liver and spleen	7	8	0.051	0.821
	Blood	1	1	0.001	0.982
	Bone marrow	1	1	0.001	0.982
Complication	Major centre	2	2	0.001	0.982
		3	8	1.606	0.205

1.2 治疗方法

对照组患儿给予 LCH-III 方案治疗,该方案分为第 1 轮治疗、第 2 轮治疗及维持治疗,详细治疗方法如下:第 1 轮治疗时间为 6 周,即第 1-6 周,前 4 周口服 PDN 40 mg/(m²·d),第 5-6 周减量,同时 6 周中每周第 1d 静脉推注 VDS 3 mg/(m²·d),于第 1、3、5 周的每周第 1d 静脉滴注 MTX500 mg/(m²·d);第 2 轮治疗时间为 6 周,即第 7-12 周,每周第 1-3d 口服 PDN40 mg/(m²·d),每周第 1d 静脉推注 VDS 3 mg/(m²·d),分别于第 7 周和第 9 周的每周第 1d 静脉滴注 MTX500 mg/(m²·d);维持治疗时间为 36 周,即第 13-48 周,分别口服和静脉推注 6-MP 和 VDS,剂量分别为 50 mg/(m²·d)和 3 mg/(m²·d),在第 13 周的 1-5d 口服 PDN40 mg/(m²·d),停药两周后,再次循环,另外每周第 1d 口服 MTX500 mg/(m²·d)。观察组患儿给予难治性 2008 方案治疗,该方案分为第 1 轮治疗、第 2 轮治疗、第 3 轮治疗及维持治疗,所有药物均采用静脉滴注的方法给药,详细治疗方法如下:第 1 轮治疗共 6 周,即第 1-6 周,前 5 周给予 PV 1 mg/(kg·d),第 6 周减量,每周给予 6 次 VCR,剂量为 1.5 mg/m²,分别于第 1 周和第 4 周给予 VM26/VP16 60-80 mg/(kg·d),

3 次/周或 2 次/周,第 2 周和第 5 周给予 VM26/VP16 60-80 mg/(kg·d),2 次/周;第 2 轮的 1-4 周的前 3 周给予 PV1 mg/(kg·d),第 4 周减量,第 1-4 周每周给予 4 次 VCR,剂量为 1.5 mg/m²,分别于第 1 周和第 3 周给予 VM26/VP16 60-80 mg/(kg·d),2 次/周;第 3 轮的治疗与第 2 轮完全相同;维持治疗中第 1-3 周给予 MTX(M)(20 mg/(m²·w)) 和 6TG/6-MP(M)(50 mg/(m²·d)),第 4 周给予 PV[首次剂量:1 mg/(kg·d),后逐渐减量],MTX(20 mg/(m²·w)),6TG/6-MP(50 mg/(m²·d)) 和 VCP(1.5 mg/(m²·w)),MM 和 PV 为序贯治疗,若患儿无法耐受,改为第 1-2 周用 MM,第 3 周用 PV 序贯治疗。

1.3 观察指标

观察两组临床疗效、不良反应、以及治疗 9 个月、12 个月和 24 个月生存率。其中临床疗效判定标准:完全缓解:临床症状消失,影像学检查、脏器功能和实验室检查结果均显示正常;好转:疾病缓解,但仍存在病变,症状、体征好转但未完全缓解,且无新病变;中间反应:某些病变好转,但出现其他新损害,或无变化;病情恶化:病变活动进展;复发:疾病缓解阶段,疾病再度发作或反复发。总有效率为完全缓解比率和好转比率相加。

1.4 统计学分析

采用医学数据专用处理工具 SPSS19.0 进行比较, 临床疗效、不良反应以及生存率均采用构成比(%)计数资料形式表示, 数据比较采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

观察组完全缓解率显著高于对照组($P < 0.05$), 而两组患者的总有效率和复发率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

Groups	n	Complete remission rate	Improved	Intermediate reaction	Deterioration of condition	Total effective rate	Recurrence rate
Observation group	32	23(71.88)	6	2	1	29(90.63)	2(6.25)
Control group	33	16(48.48)	11	3	3	27(81.82)	5(15.15)
	-	3.725	1.267	0.032	0.046	0.015	0.236
P	-	0.048	0.885	0.925	0.821	0.910	0.641

表 3 两组患者不同时刻生存率比较

Table 3 Comparison of survival rate between the two groups at different time

Groups	n	9 months	12 months	24 months
Observation group	32	32(100.00)	31(96.88)	31(96.88)
Control group	33	33(100.00)	32(96.97)	29(87.88)
	-	0.000	0.002	0.027
P	-	1.000	0.965	0.782

3 讨论

朗格汉斯细胞组织细胞增生症发病率较低, 以病理细胞增生累积, 脏器功能受损为病理特征。该病在成人中的发病率仅为 1-2/100 万, 在 8 岁以下幼儿中发病率稍高^[6]。儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症预后较差。由于受损的器官以及部位不同, 其临床表现也多种多样, 而病情严重程度不一也使得临床分型、治疗方案和疗效各不相同。目前医学水平条件下, 对该病的发病机制尚未明确, 尽管治疗方案较多, 但是疗效仍不甚理想。当前临床上针对朗格汉斯细胞组织细胞增生症患儿的治疗主要依据器官受侵犯情况和病变范围分为局部治疗和系统性治疗。其中手术刮除、小剂量放疗、局部激素注射治疗是目前常用的局部治疗手段, 化疗、激素治疗、免疫治疗和干细胞移植治疗均是常用的系统化治疗手段^[7]。但是该病临床效果并不明显, 预后较差, 结合既往相关资料, 分析造成此种现象的原因主要有^[8,9]: ① 该病发病率较低, 临床诊断时常出现漏诊和误诊情况, 因而延误最佳治疗时机; ② 不同患儿受损脏器、浸润程度和系统呈现较大差异, 主诉症状也多种多样, 并没有最佳针对性治疗方案; ③ 该病较为罕见, 临床医生缺乏经验, 且对本病病机、治疗方案疗效对比尚缺乏系统性评价, 并无太多有用参考资料。由此可知, 积极探索朗格汉斯细胞组织细胞增生症安全有效的可行性治疗方案, 对改善预后成效具有重要作用, 同时也具有较高推广应用价值。

LCH-III 是国际细胞组织协会推荐的儿童朗格汉斯细胞组

2.2 生存率比较

观察组治疗后 9 个月、12 个月、24 个月生存率均和对照组无显著差异($P > 0.05$), 见表 3。

2.3 不良反应

观察组治疗期间有 1 例反复肺部感染、肝硬化, 2 例药物性肝损伤, 不良反应发生率为 9.38%(3/32), 对照组有 4 例药物性肝损伤、2 例败血症、2 例反复感染, 不良反应发生率为 24.24%(8/33), 均给予对症支持治疗, 且两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=1.606, P=0.205$)。

组织细胞增生症的有效治疗方案, 主要通过将 PDN、VDS、MTX 和 VCR 等药物联合应用, 在诱导治疗和维持治疗中效果均较为显著, 且对预后成效有一定改善作用^[10,11]。但是其对于合并有中枢神经系统受侵犯患儿, 此种治疗方案并不能明显缓解症状, 甚至有可能发生尿崩症等神经和内分泌系统紊乱性疾病, 且无法逆转, 因此, 在临床治疗方案选择中应当谨慎, 综合考虑患儿身体素质、临床症状、病情严重程度以及病变累及范围等^[12,13]。难治性 2008 方案制订原则是通过将不同化疗药物变换组合方式和剂量, 达到最佳控制病情发展效果, 不仅可以延缓神经系统继续退化, 还可以提高远期生存率, 减少并发症^[14]。维持治疗方案既可增强患儿不良反应耐受性, 又可保证在最大程度上控制病情, 具有较高的应用价值。本研究结果中, 观察组临床疗效、复发率、总有效率、治疗后 9 个月和 12 个月生存率以及不良反应情况均优于对照组, 表明难治性 2008 方案和 LCH-III 相比较疗效更佳, 且可以显著改善远期生存率, 减少不良反应。出现这种现象的原因可能是由于肿瘤细胞耐药性, 再加上糖皮质激素类药物可诱发加重感染、导致水盐代谢和物质代谢紊乱以及其它心血管系统并发症等, 长期应用 LCH-III 治疗方案存在明显不足, 因此难治性 2008 方案可以有效改善儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症^[17,18]。

综上所述, 难治性 2008 方案在儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症患儿中不仅可以改善疗效, 提高总有效率和远期生存率, 还可以减少不良反应, 具有较高推广应用价值^[19,20]。本研究尚存在不足: ① 研究持续时间较长, 患儿用药依从性无法保证;

② 治疗过程中痛苦难忍,可能有部分患儿难以耐受延误治疗进程;③ 由于该病发病率较低,本研究所选样本较少,所得结论可能存在偏差。因此尚需临床大样本研究数据支持,且在治疗过程中应当密切观察患者体征,必要时采取适当对策减轻痛苦。总之,关于该病发病机制、诊断和治疗仍需深入探索,为临床治疗提供更为安全有效、科学合理的对策。

参考文献(References)

- [1] Zeng K, Wang Z, Ohshima K, et al. BRAF V600E mutation correlates with suppressive tumor immune microenvironment and reduced disease-free survival in Langerhans cell histiocytosis[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(7): e1185582
- [2] Skowronska-Jozwiak E, Sporny S, Szymanska-Duda J, et al. Hypopituitarism and goitre as endocrine manifestation of Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Case Report*[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2016, 37(3): 174-178
- [3] Luong TC, Scignini A, Paglia M, et al. Langerhans cell histiocytosis with vertebral involvement and soft tissue extension: clinical case[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2016, 114(4): e256-259
- [4] Yoon JY, Park BK, Yoo H, et al. A Case of Langerhans Cell Histiocytosis Manifested as a Suprasellar Mass [J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2016, 4(1): 26-29
- [5] Khoddami M, Nadji SA, Dehghanian P, et al. Cytomegalovirus and Langerhans Cell Histiocytosis: Is There a Link [J]. *Iran J Pediatr*, 2016, 26(2): e673
- [6] Ouchi T, Nakato G, Udey MC. EpCAM Expressed by Murine Epidermal Langerhans Cells Modulates Immunization to an Epicutaneously Applied Protein Antigen [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136 (8): 1627-1635
- [7] Drut R, Peral CG, Garone A, et al. Langerhans cell hyperplasia of the skin mimicking Langerhans cell histiocytosis: a report of two cases in children not associated with scabies[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2010, 29 (4): 231-238
- [8] García-Rodríguez E, Bernabeu-Wittel J, Calderón-López G, et al. Langerhans cell histiocytosis with atypical and early neonatal debut [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2016, 114(2): e104-107
- [9] Karki P, Hirano H, Yamahata H, et al. Solitary Cranial Langerhans Cell Histiocytosis: Two case reports [J]. *Hiroshima J Med Sci*, 2015, 64(4): 59-63
- [10] Zhu M, Yu BB, Zhai JL, et al. Case of Langerhans Cell Histiocytosis That Mimics Meningioma in CT and MRI [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2016, 59(2): 165-167
- [11] Roden AC, Yi ES. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: An Update From the Pathologists' Perspective [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(3): 230-240
- [12] Picarsic J, Egeler RM, Chikwava K, et al. Histologic patterns of thymic involvement in Langerhans cell proliferations: a clinicopathologic study and review of the literature [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2015, 18(2): 127-138
- [13] Sedky MS, Rahman HA, Moussa E, et al. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) in Egyptian Children: Does Reactivation Affect the Outcome[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(3): 214-219
- [14] Golai S, Nimbeni B, Patil SD, et al. Langerhans histiocytosis in a child - diagnosed by oral manifestations[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9 (4): ZD09-11
- [15] Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, et al. Merkel cell polyomavirus DNA sequences in peripheral blood and tissues from patients with Langerhans cell histiocytosis [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45 (1): 119-126
- [16] Patne SC, Dwivedi S, Katiyar R, et al. Langerhans cell histiocytosis diagnosed by FNAC of lymph nodes [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11 (4): 1028
- [17] Preto-Zamperlini M, Weerdenburg K, Zamperlini-Netto G, et al. Point-of-Care Ultrasound Findings Associated With Langerhans Cell Histiocytosis in the Pediatric Emergency Department[J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 35(2): 449-451
- [18] Yang S, Chen X, Zhang J, et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the sublingual gland in an adult [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (10): 13647-13650
- [19] Cisternino A, Asa'ad F, Fusco N, et al. Role of multidisciplinary approach in a case of Langerhans cell histiocytosis with initial periodontal manifestations [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (10): 13539-13545
- [20] Atarbashi Moghadam S, Lotfi A, Piroozhashemi B, et al. A Retrospective Analysis of Oral Langerhans Cell Histiocytosis in an Iranian Population: a 20-year Evaluation[J]. *J Dent (Shiraz)*, 2015, 16 (S1): 274-277