

兒童惡性淋巴瘤

淋巴瘤是淋巴網狀系統惡性變化所致，是一種進行性、淋巴腺或其他臟器廣泛受侵犯的疾病。分為何杰金氏病和非何杰金氏淋巴瘤兩大類。兒童淋巴瘤約佔小兒癌症的 10%，是小兒癌症中第三多的惡性腫瘤，僅次於白血病及惡性腦瘤。此病好發於 5 歲以上的兒童，男女比例約 3：1。原因仍未十分清楚，但某些因素可能扮演相當角色，例如病毒感染及免疫缺陷等。兒童淋巴瘤有許多地方與成人不同：第一、非何杰金氏淋巴瘤比何杰金氏病常見。第二、組織學上以擴散性為主，且屬於高惡性度、高分期。第三、兒童非何杰金氏淋巴瘤的組織病理分類不像成人那麼繁複，主要為三種病理型態：淋巴芽細胞型（lymphoblastic lymphoma）、小而無裂細胞型（small non-cleaved cell lymphoma）、大細胞型（large cell lymphoma）。

何杰金氏病 (Hodgkin's disease)

何杰金氏病主要侵犯淋巴結，尤其以頸部最為常見，也可能轉移到非結節部位或淋巴以外的部位，尤其是脾、肝、骨髓和肺。

臨床分期

第一期：侵犯區域局限於單一部位淋巴結，或單一之淋巴結外器官或部位。

第二期：橫膈膜同側（以上或以下）有兩個或兩個以上部位之淋巴結受到侵犯，或加上一個淋巴結部位以外的部位或器官。

第三期：橫膈膜兩側有淋巴結受侵犯或加上一個淋巴結部位以外的部位(如脾臟受到侵犯) 或兩個淋巴結部位以外的部位。

第四期：癌細胞已轉移到身體其它淋巴結以外的部位，如骨髓、肝、肺等，且有（或無）相關連之淋巴結受侵犯。

臨床表徵

何杰金氏病是無痛性的淋巴結腫大，一般常見在頸部，出現腫大、堅硬的、無痛的可移動的結節。小孩好發的結節部位位於單側或兩側頸部，這部位最先腫大，腋下及鼠蹊淋巴結腫大較不常見。由於侵犯部位及擴展部位的不同，其出現的症狀及徵候也不同，縱膈腔淋巴結病變會引起持續性乾咳；腹膜後的淋巴結腫大會產生無法解釋的腹痛；有些病患出現全身性的症狀，包括低度或間歇性的發燒、

食慾不振、噁心、體重下降、夜間出汗和搔癢、背痛、腳痛、骨痛等。

治療措施

主要方法是放射線治療和化學藥物治療，可單項治療或合併治療。在疾病的第一期放射線治療只侷限於受侵犯的部位；疾病的第二、三期則需要化學治療並擴大放射線治療區域，包括周圍地方或整個淋巴結；在疾病的第四期則以化學治療為主要方法。大約八成患者可獲成功治癒。

非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma)

臨床症狀主要視腫瘤位置而定，變化多端。大部份出現於何杰金氏病的症狀也會出現於非何杰金氏淋巴瘤，若轉移至骨髓或中樞神經系統則會出現白血病的典型症狀等，如貧血、發燒、瘀斑、骨痛、頭痛、嘔吐或神經症狀等。各原發部位所佔比例：腹部 35%，縱膈 26%，頭頸部 13%、周邊淋巴腺 14%、其他 11%。淋巴結腫大可壓迫到各器官，造成腸道、呼吸道阻塞、腦神經癱瘓、脊髓麻痺等；縱膈腔的腫瘤可能造成肋膜積水、危急的上腔靜脈症候群，有些病人則可能由於卵巢、骨盆腔或腹膜的腫瘤及腹水而表現出腹部極度腫大。兒童非何杰金氏淋巴瘤中常見的 Burkitt's 淋巴瘤（屬小細胞型，B 細胞），是一種快速生長的腫瘤，在非流行區如台灣，其腫瘤主要發生於腹部，生長速度相當快，有些病例則以白血病來表現。

病理分類

非何杰金氏淋巴瘤主要分為三種組織病理型態：

1. 淋巴芽細胞型

約佔 30%，多為 T 細胞。常以縱膈腔腫瘤，造成危急的上腔靜脈症候群來表現。與 T 細胞型急性淋巴性白血病難以區分，在組織病理、細胞病理、表面抗原免疫標記上都具有相同的特徵，可說是一種疾病不同病程的表現，所以只能用骨髓檢查中癌細胞侵犯程度有無超過 25% 來人為劃分成淋巴瘤和白血病。

2. 小而無裂細胞型

約佔 40-50%，多為 B 細胞、Burkitt's 型，可能與 EB 病毒感染有關。腫瘤的生長速度極快，易引起腫瘤溶解症候群。表面抗原免疫標記會出現 HLA-DR、CD10（common ALL antigen）、CD19、CD20 及 surface immunoglobulin（以 IgM 為主）等成熟 B 淋巴細胞表面抗原標記。腫瘤染色體變化都與 chromosome 8q24 位置相關：如 t(8;14)(q24;q32)、t(8;22)(q24;q11)、t(2;8)(p12;

q24)，因為其致病機轉與致癌基因 c-myc（位於 8q24）經轉位後與免疫球蛋白基因（14q32、22q11、2p12）相鄰，而被大量表現有關。

3. 大細胞型

約佔 25%，是一群異質性頗高的淋巴瘤，T 細胞、B 細胞都有。其中較特別的是 Ki-1 淋巴瘤，組織病理上是 anaplastic large cell lymphoma（ALCL）、表面抗原免疫標記出現 CD30、多半是 T 細胞。

近幾年來淋巴瘤分類逐漸改以表面抗原免疫標記為主，配合治療計畫的改進，因此分成 B 細胞、T 細胞、Ki-1 淋巴瘤三大類。

分期

第一期：單一腫瘤或單一淋巴結部位，但不包括原發於縱膈或腹腔者。

第二期：在橫膈膜同側有二處或二以上之腫瘤（淋巴結部位或淋巴結外）；及原發胃腸道（通常在迴盲部）可完全切除之腫瘤。

第三期：橫膈膜上下同時有二處或二處以上的腫瘤；所有原發於胸腔內之腫瘤；原發於腹腔內，且不可切除之廣泛性腫瘤；所有原發於脊柱側或硬膜外之腫瘤。

第四期：以上任何一處併有中樞神經或骨髓之侵犯者。

診斷

淋巴瘤須以活體組織檢查法確定診斷，亦即由外科醫師將可疑的結節或器官組織取下部份組織，並在顯微鏡下鏡檢，從而證實惡性細胞的存在，且分辨其外觀、種類、組織及特性等，並進行組織表面抗原免疫標記染色，以確定其分類。另外需進行分期檢查：血球檢查、肝腎功能、電解質檢查、胸部 X 光、全身電腦斷層檢查、骨髓檢查、脊髓液檢查、核子醫學之檢查。正確的分期才能選擇適當的治療計畫，獲得最佳的治療效果。

治療

兒童期之非何杰金氏淋巴瘤之治療，不論那一型或那一期，其治療皆以化學治療為主，主要因為此病在兒童期可謂乃全身性之疾病，且臨床經驗也顯示其成效，放射治療幾乎已微不足道。對第一、二期之病患加上放射線治療，其結果並不比單獨使用化學治療之結果為佳，反而更增加治療之副作用；對第三、四期病患，放射線治療之輔助性角色，現也被認為並不比化學治療更有效。目前唯一被認為可能較有使用放射線治療必要，乃淋巴芽細胞型淋巴瘤，且合併有中樞神經

侵犯時，所做之腦部放射治療。此外在一些對化學治療反應不佳或復發之病例，放射治療或可用以縮小局部之腫瘤或減輕症狀，但這些病例預後均相當差。外科手術對一些小而無裂型或大細胞型之病患有其治療之重要性，如一些腹部腫瘤可在化學治療前用外科手術完全切除者，其預後不錯。但只以手術切除部腫瘤以減少病灶，並無益於療效，大部份手術是爲了切取腫瘤以利病理診斷，或是用以治療腸內腫瘤所造成之併發症，如腸套疊、腸穿孔大量腸道出血等，而非對腫瘤本身之治療。

治療計畫的選擇視非何杰金氏淋巴瘤的種類和分期而定。一般說來對早期局部性病患（第一、二期），不論其組織型爲何種，接受化學治療之時間不用太長，強度也不用太強。淋巴芽細胞型淋巴瘤的治療與 T 細胞急性淋巴性白血病一樣，必須給予多種藥物的組合，而且是除了高強度的引導期、鞏固期、再引導期外，還需要 2 年以上的維持期化療，才能有最佳的治癒率。小而無裂細胞型淋巴瘤的治療則是投與高強度的化療，但整體化療計畫的時間不必太長。大細胞型淋巴瘤是一群異質性蠻高的淋巴瘤，其治療原則未確定，尙待進一步研究。

中華民國兒童癌症基金會委由長庚兒童醫院楊兆平醫師設計出 TPOG-NHL92 淋巴瘤治療計畫，於 1992-1999 年於全國使用，依非何杰金氏淋巴瘤的病理分類和分期分成四個治療方案；TPOG-92LD 用來治療第一、二期之各種組織亞型之非何杰金氏淋巴瘤，治療期爲 8 個月；TPOG92LB、TPOG92SNC 及 TPOG92LC 則分別用於治療第三、四期之淋巴芽細胞型淋巴瘤、小而無裂細胞型淋巴瘤及大細胞型淋巴瘤，治療期分別爲 2 年、5 個月、和 1 年。1998 年起使用新的 TPOG-NHL98 淋巴瘤治療計畫，主要是依病理組織表面抗原免疫標記分類和分期來決定使用之治療方案；TPOG98-TNHL 和 TPOG98-BNHL 分別用於 T 細胞淋巴瘤和 B 細胞、Ki-1 淋巴瘤。

預後

兒童期之非何杰金氏淋巴瘤皆必須接受化學治療，目前爲止台灣全國的治療成績，據台灣兒童研究群之報告，一般說來對早期局部性病患（第一、二期）預後較佳，TPOG92LD 的七年無復發存活率(event free survival rate)爲八成左右(78.8%)。對第三、四期之病患，對化學治療之選擇，應依其病理組織型而給予不同之合併療法且預後稍差；對淋巴芽細胞型，TPOG92LB 的 7 年無復發存活率可達六、七成(65.6%)；對小而無裂細胞型 TPOG92SNC 的 7 年無復發存活率有六成(60%)，復發之病例多在短期內復發（此種病例預後極差），如一年內無復發幾可謂痊癒；大細胞型之治療則因本身差異性較大，成效不一，預後則差不多約五、六成(52.6%)。此報告結果顯示各病理組織亞型經不同治療方案之治療後，其預後並無明顯統計學上有意義之差異，只有發病時之分期和預後有關，和國外最好的治療成績相比，仍待更多的努力來提昇國內兒童淋巴瘤治療成果。

