

改良LMB 89 C组方案治疗儿童高危伯基特淋巴瘤172例临床分析

张梦¹ 金玲¹ 杨菁¹ 段彦龙¹ 黄爽¹ 周春菊² 张永红¹

¹国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心,儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室,儿科学国家重点学科,儿科重大疾病研究教育部重点实验室,北京 100045;²国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院病理科,北京 100045

通信作者:张永红,Email:yhzhang58@hotmail.com

【摘要】 目的 分析改良LMB 89 C组方案治疗高危儿童伯基特淋巴瘤的疗效。方法 对2007年1月至2017年4月接受改良LMB 89 C组方案治疗的172例初治高危伯基特淋巴瘤患儿进行回顾性分析。结果 全部172例患儿中位发病年龄6(1~14)岁,男144例(83.7%),女28例(16.3%),St.Jude分期Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期分别为2例(1.2%)、54例(31.4%)、116例(67.4%),46例(26.7%)为白血病期,52例(30.2%)存在中枢神经系统(CNS)侵犯。危险度分组:C1组(CNS1,无睾丸/卵巢侵犯)65例,C2组[CNS2和(或)睾丸/卵巢侵犯]55例,C3组(CNS3)52例。145例联合应用利妥昔单抗。10例未缓解并进展至死亡,5例复发,治疗相关死亡率为2.9%。中位随访时间36.0(0.5~119.0)个月,全组3年总生存(OS)率为(88.9±2.4)%、3年无事件生存(EFS)率为(87.9±2.6)%。C1、C2、C3组3年EFS率分别为(96.9±2.1)%、(90.9±3.9)%、(73.4±6.5)%、C3组低于C1组($\chi^2=12.939, P=0.001$)和C2组($\chi^2=6.302, P=0.036$)。C3组中利妥昔单抗联合化疗、单纯化疗患儿的3年EFS率分别为(79.3±6.8)%、(44.4±16.6)%($\chi^2=5.972, P=0.015$)。多因素分析结果显示,临床分期Ⅳ期(包括白血病期)、中期评估有瘤灶为预后不良的危险因素[$HR=4.241$ (95% CI 1.163~27.332), $P=0.026$; $HR=32.184$ (95% CI 11.441~99.996), $P<0.001$]。结论 改良LMB 89 C组方案对于高危儿童伯基特淋巴瘤具有较理想的疗效。

【关键词】 伯基特淋巴瘤; 高危; 儿童; 治疗结果; 预后

基金项目:北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项(XTZD20180204)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.002

Clinical analysis of a modified LMB89 Group C regimen in the treatment of pediatric high-risk Burkitt lymphoma

Zhang Meng¹, Jin Ling¹, Yang Jing¹, Duan Yanlong¹, Huang Shuang¹, Zhou Chunju², Zhang Yonghong¹

¹Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology; National Discipline of Pediatrics, Ministry of Education; MOE Key Laboratory of Major Diseases in Children; Hematology Oncology Center, Beijing 100045, China; ²Pathology Department, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhang Yonghong, Email: yhzhang58@hotmail.com

【Abstract】 Objective To analyze the therapeutic effect of a modified LMB89 Group C regimen in the treatment of pediatric high-risk Burkitt lymphoma. **Methods** The clinical data of 172 children with newly diagnosed high-risk Burkitt lymphoma from January 2007 to April 2017 were retrospectively analyzed. All the cases were treated with the modified LMB89 Group C regimen. **Results** The median age of the patients was 6 (1–14) years. The sex ratio was 5.1:1, 144 boys (83.7%) and 28 girls (16.3%). According to St. Jude staging classification, 2 patients (1.2%) were in stage II, 54 (31.4%) in stage III and 116 (67.4%) in stage IV. Of them, 46 patients (26.7%) had mature B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), and 52 patients had central nervous system (CNS) involvement. According to risk group, the patients can be divided into group C1 (CNS1, without testicles/ovaries involvement, $n=65$), group C2 (CNS2, testicles/ovaries involvement, $n=55$) and group C3 (CNS3, $n=52$). A total of 145 patients received rituximab combined with chemotherapy during the treatment, 10 patients suffered from

progressive disease and died, and 5 patients relapsed. Treatment-related mortality was 2.9%. With a median follow-up of 36.0(0.5–119.0) months, 3-year overall survival (OS) rate was (88.9±2.4)% and event free survival (EFS) rate was (87.9±2.6)% for all patients. 3-year EFS rates were (96.9±2.1)%, (90.9±3.9)% and (73.4±6.5)% for Group C1, C2 and C3 respectively, and that of Group C3 was significantly lower than that of Group C1 ($\chi^2 = 12.939$, $P = 0.001$) and Group C2 ($\chi^2 = 6.302$, $P = 0.036$). The 3-year EFS rates were (79.3±6.8)% and (44.4±16.6)% for patients in group C3 treated with chemotherapy combined with rituximab and chemotherapy alone ($\chi^2 = 5.972$, $P = 0.015$). Multivariable Cox regression analysis showed that Stage IV (including B-ALL), residual diseases in mid-term evaluation were independent unfavorable prognostic factors [$HR = 4.241$ (95% CI 1.163–27.332), $P = 0.026$; $HR = 32.184$ (95% CI 11.441–99.996), $P < 0.001$]. **Conclusions** The modified LMB89 Group C regimen has ideal effect for the children with high-risk Burkitt lymphoma.

【Key words】 Burkitt lymphoma; High-risk; Childhood; Comparative effectiveness research; Prognosis

Fund program: The Special Fund of the Pediatric Medical Coordinated Development Center of Beijing Hospitals Authority(XTZD20180204)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.002

伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)是一种比较常见的儿童非霍奇金淋巴瘤(NHL),具有高度侵袭性,容易侵犯中枢神经系统(CNS)和发生早期骨髓转移。近30年来随着大剂量、短疗程化疗方案的应用,中低危患儿治愈率已经超过90%,但高危患儿的治愈率仅为70%~80%^[1-9]。本研究中,我们对2007年1月至2017年4月接受改良LMB 89 C组方案^[10]治疗的172例儿童高危BL患者进行回顾性分析。

病例与方法

1. 病例:顺序收集我院2007年1月至2017年4月收治的年龄≤14岁初治高危BL患儿的临床资料。本研究通过我院伦理委员会审查(IEC-C-006-A03-V.05)。所有研究对象均由其监护人签署知情同意书。

2. 诊断及分期:取活检组织行病理切片,同时行免疫组化及荧光原位杂交等检查,要求病理资料至少经过2家三级甲等医院病理科专家会诊并且意见一致。化疗前至少进行2个部位骨髓穿刺及活检了解有无早期血行转移,并根据组织和(或)骨髓病理行MICM分型。采用儿童NHL的St.Jude分期系统^[11]进行临床分期。

CNS分层标准:①CNS1:影像学 and 首次腰穿时脑脊液均正常。②CNS2:首次腰穿时脑脊液细胞>5个并且见到个别可疑肿瘤细胞,或脑脊液形态学阴性但流式细胞术分析弱阳性;存在骨髓侵犯,首次腰穿有损伤出血;存在头面部、鼻咽部、颅骨、眼眶等CNS邻近部位瘤灶。③CNS3:首次腰穿时脑脊液细胞数升高,见到明确肿瘤细胞;影像学检查

提示肿瘤侵犯;有明确的脊髓占位。

确诊BL并且至少满足1项下述条件定义为高危BL:①未切除的Ⅲ/Ⅳ期伴有巨大瘤灶(单个瘤灶直径>10 cm)或>4个器官受累;②Ⅲ/Ⅳ期伴有CNS2、CNS3、睾丸/卵巢受累或骨髓肿瘤细胞>25%;③低危、中危组COP方案化疗第7天瘤灶缩小<25%和(或)中期评估存在残留病灶(早期治疗反应不好)。

3. 分组:C1组:CNS1且无睾丸/卵巢侵犯。C2组:CNS2和(或)睾丸/卵巢侵犯。C3组:CNS3。

4. 治疗方案:本组患儿确诊后均按照我院改良LMB 89 C组方案^[10]化疗,部分患者联合应用利妥昔单抗。药物累积剂量:利妥昔单抗2 250 mg/m²,长春新碱9 mg/m²,环磷酰胺6 800 mg/m²,泼尼松1 620 mg/m²,柔红霉素240 mg/m²,阿糖胞苷25 500 mg/m²,依托泊苷1 700 mg/m²,C1、C2、C3组甲氨蝶呤分别为18 000、26 000、29 000 mg/m²。鞘内注射(甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松)11次。第1个疗程COP方案7 d,之后每疗程化疗间隔16~21 d。CNS及邻近部位受累患儿均未放疗。

进展/复发患儿的挽救治疗:首选ICE方案(异环磷酰胺+依托泊苷+卡铂)。第1个疗程后评估疗效,有效者继续第2个疗程,无效者改为EPOCH方案(依托泊苷+长春新碱+多柔比星+泼尼松+环磷酰胺)。患儿达到第2次缓解后尽快行自体造血干细胞移植。

5. 疗效评估:所有入组患儿化疗前均通过血液检测对脏器功能、病毒感染情况进行评价,通过骨髓穿刺涂片及活检病理(骨髓中存在肿瘤细胞者行免疫组化、免疫分型、融合基因及染色体核型分

析)、脑脊液检查(常规、生化、涂片、免疫分型)、影像学检查(包括B超、CT、PET-CT、MRI)协助临床分期、危险度分层。

治疗过程中进行3次评估:①早期评估:于COP方案化疗第7天进行,通过影像学检查(B超/CT)测量瘤灶大小。瘤灶缩小>75%为极其敏感,瘤灶缩小25%~75%为敏感,瘤灶缩小<25%为不敏感。②中期评估:4个疗程后进行,包括全身瘤灶筛查、骨髓和脑脊液微小残留病检测及血清学检查。有可疑残留病灶者行活检或PET-CT,明确为瘤灶后尽快行自体造血干细胞移植;未行活检及PET-CT检查的患者继续按原方案化疗并动态观察。③后期评估:6个疗程后进行,评估内容与中期评估类似,重点检查中期评估有问题的项目。

停化疗前常规进行影像学检查、骨髓及脑脊液检查、脏器和免疫功能检查、病毒筛查。

疗效判断标准参照文献[12-13]:①完全缓解:肿瘤完全消失;②部分缓解:肿瘤缩小50%以上,但未完全缓解;③疾病稳定:肿瘤缩小不足50%或增大未超过25%;④疾病进展:肿瘤增大超过25%;⑤复发:疾病达到完全缓解后再次出现新发病灶。

6. 随访:患儿化疗结束后定期门诊复查随访,停化疗2年内每3个月复查1次,之后每6个月复查1次。每次复查时均监测血常规、脏器功能、免疫功能以及瘤灶部位影像学等。随访截至2018年4月30日。无事件生存(EFS)时间:诊断至原发病进展/复发、化疗相关死亡之日或随访终点的时间。总生存(OS)时间:诊断至死亡(任何原因)或随访终点的时间。

7. 统计学处理:应用SPSS19.0软件进行数据处理。符合正态分布的定量资料用均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的定量资料用中位数表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;分类资料采用频数(百分比)来描述,组间比较采用卡方检验。采用Kaplan-Meier方法进行生存分析。用Cox回归筛选危险因素。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:共入组172例患儿,占我院同期收治BL患儿68.5%(172/251),男144例(83.7%),女28例(16.3%),男女比例5.1:1,中位年龄6(1~14)岁。>4个器官受累100例(58.1%),存在巨大瘤灶80例(46.5%),骨髓受累86例(37.8%),46例

(26.7%)达白血病期,52例(30.2%)存在CNS侵犯。临床特点详见表1。

2. 近期疗效:早期评估:23例(13.4%)极其敏感;143例(83.1%)敏感;6例(3.5%)不敏感(C1组4例,C2组1例,C3组1例)。中期评估:15例(8.7%)明确存在瘤灶(C1组4例,C2组5例,C3组6例),2例活检病理证实,13例PET-CT证实。全组患儿治疗中进展10例(5.8%),化疗相关死亡5例(2.9%),化疗结束时157例(91.3%)完全缓解。

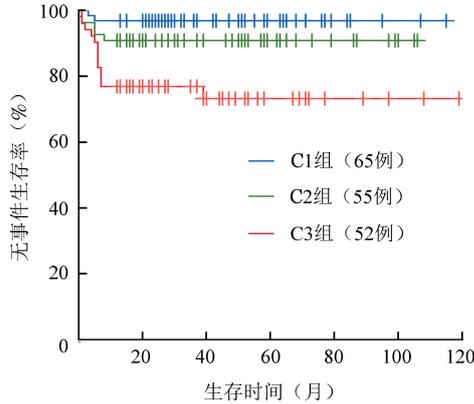
3. 远期疗效:中位随访时间36.0(0.5~119.0)个月,随访率100%。停化疗后复发5例。43例患儿随访超过5年,未见严重化疗药物相关不良反应及第二肿瘤。全组3年OS率为(88.9±2.4)%,3年EFS率为(87.9±2.6)%。C1、C2、C3组3年EFS率分别为

表1 172例高危伯基特淋巴瘤患儿临床特征

临床特征	C1组 (65例)	C2组 (55例)	C3组 (52例)
性别[例(%)]			
男	52(30.2)	48(27.9)	44(25.6)
女	13(7.6)	7(4.1)	8(4.6)
发病年龄[岁,M(范围)]	7(1~13)	6(1~13)	5(1~14)
主要瘤灶部位[例(%)]			
腹腔	57(33.1)	21(12.2)	16(9.3)
头颈部	3(1.7)	30(17.4)	24(14.0)
其他	5(2.9)	4(2.3)	12(7.0)
受累器官[例(%)]			
≤4个	41(23.8)	22(12.8)	9(5.2)
>4个	24(14.0)	33(19.1)	43(25.0)
巨大瘤灶[例(%)]			
有	49(28.4)	7(4.1)	24(14.0)
无	16(9.3)	48(27.9)	28(16.3)
临床分期[例(%)]			
II期	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)
III期	36(20.9)	17(9.9)	1(0.6)
IV期	28(16.2)	37(21.5)	51(29.7)
骨髓受累[例(%)]	21(12.2)	43(25.0)	22(12.8)
CNS受累[例(%)]	0(0.0)	0(0.0)	52(30.2)
利妥昔单抗治疗[例(%)]			
是	58(33.7)	44(25.6)	43(25.0)
否	7(4.1)	11(6.4)	9(5.2)

注:CNS:中枢神经系统;巨大瘤灶:瘤灶直径>10 cm。C1组:CNS1(影像学及首次腰穿时脑脊液均正常)且无睾丸/卵巢侵犯。C2组:CNS2(首次腰穿时脑脊液细胞>5个并且见到个别可疑肿瘤细胞,或脑脊液形态学阴性但流式细胞术分析弱阳性);存在骨髓侵犯,首次腰穿有损伤出血;存在头面部、鼻咽部、颅骨、眼眶等CNS邻近部位瘤灶)和(或)睾丸/卵巢侵犯。C3组:CNS3(首次腰穿时脑脊液细胞数升高,见到明确肿瘤细胞;影像学检查提示肿瘤侵犯;有明确的脊髓占位)

(96.9±2.1)%、(90.9±3.9)%、(73.4±6.5)% (图1)。C3组与C1、C2组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 12.939, P = 0.001; \chi^2 = 6.302, P = 0.036$), C1组与C2组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.355, P = 0.569$)。



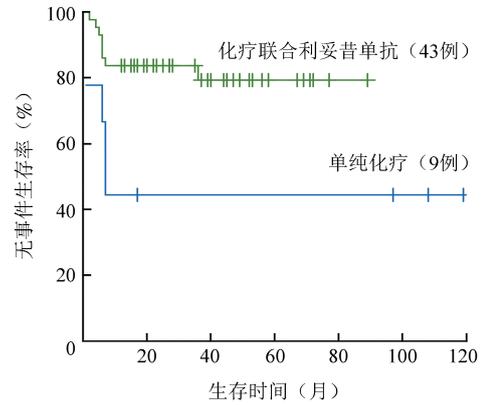
C1组: CNS1(影像学 and 首次腰穿时脑脊液均正常)且无睾丸/卵巢侵犯。C2组: CNS2(首次腰穿时脑脊液细胞 > 5个并且见到个别可疑肿瘤细胞,或脑脊液形态学阴性但流式细胞术分析弱阳性;存在骨髓侵犯,首次腰穿有损伤出血;存在头面部、鼻咽部、颅骨、眼眶等 CNS 邻近部位瘤灶)和(或)睾丸/卵巢侵犯。C3组: CNS3(首次腰穿时脑脊液细胞数升高,见到明确肿瘤细胞;影像学检查提示肿瘤侵犯;有明确的脊髓占位)

图1 不同危险度分组高危伯基特淋巴瘤患儿的无事件生存曲线

4. 利妥昔单抗对疗效的影响:全组患儿中单纯化疗27例(C1组7例,C2组11例,C3组9例),化疗联合利妥昔单抗145例(C1组58例,C2组44例,C3组43例)。C1组单纯化疗(7例)、化疗联合利妥昔单抗(58例)患儿的3年EFS率分别为100%、(96.6±2.4)% ($\chi^2 = 0.244, P = 0.622$); C2组单纯化疗(11例)、化疗联合利妥昔单抗(44例)患儿的3年EFS率分别为(81.8±11.6)%、(93.2±3.8)% ($\chi^2 = 1.488, P = 0.223$); C3组中,单纯化疗(9例)、化疗联合利妥昔单抗(43例)患儿的3年EFS率分别为(44.4±16.6)%、(79.3±6.8)% ($\chi^2 = 5.972, P = 0.015$)(图2)。

5. 疾病进展/复发:治疗中进展10例(C1组2例,C2组3例,C3组5例),均为局部瘤灶进展。其中3例接受挽救性治疗,分别给予ICE方案1个疗程、ICE方案1个疗程+EPOCH方案1个疗程、ICE方案3个疗程+EPOCH方案1个疗程,但原发病均持续进展并死亡;1例因个人原因要求继续按原方案治疗,持续进展至死亡;6例进展后放弃治疗死亡。

停化疗后复发5例(C2组1例,C3组4例),C3组2例骨髓复发(诊断时无骨髓受累),其余3例为局部瘤灶复发,无CNS复发。其中4例(C2组1例、C3组3例)为早期复发(停化疗后6个月内),患儿均



C3组:首次腰穿时脑脊液细胞数升高,见到明确肿瘤细胞;影像学检查提示肿瘤侵犯;有明确的脊髓占位

图2 C3组单纯化疗和利妥昔单抗联合化疗患儿的无事件生存曲线

死于疾病进展:1例给予ICE方案3个疗程+EPOCH方案4个疗程未缓解,行自体造血干细胞移植,但移植后疾病继续进展;1例给予ICE方案2个疗程+EPOCH方案1个疗程后持续进展;2例复发后放弃治疗。另外1例C3组患儿停化疗后30个月盆腔局部瘤灶复发,手术完全切除瘤灶,并予以利妥昔单抗+EPOCH方案2个疗程、利妥昔单抗+ICE方案1个疗程,之后行自体造血干细胞移植,2015年12月停止治疗,存活至今。

6. 化疗相关死亡:共5例(2.9%)患儿发生化疗相关死亡。C2组1例(肿瘤溶解综合征合并血流感染、颅内出血)。C3组4例(高甲氨蝶呤血症合并肝功能衰竭、消化道出血1例;高甲氨蝶呤血症合并血流感染1例;IV度骨髓抑制合并铜绿假单胞菌血流感染、化脓性脑膜炎、肺炎、颅内出血、肺出血1例;IV度骨髓抑制合并大肠埃希菌血流感染、颅内出血、消化道出血、肺出血1例)。

7. 预后相关因素分析:对年龄、性别、颌面部侵犯、CNS侵犯、单个瘤灶直径大于10 cm、>4个器官侵犯、血清LDH > 正常值4倍、骨髓肿瘤细胞占比 > 25%、临床分期、早期化疗不敏感、中期评估有瘤灶这些可能影响高危BL患儿预后的因素进行多因素分析,结果显示临床分期IV期(包括白血病期)、中期评估有瘤灶为预后不良的危险因素[HR = 4.241 (95% CI 1.163 ~ 27.332), P = 0.026; HR = 32.184 (95% CI 11.441 ~ 99.996), P < 0.001]。

讨论

BL约占儿童及青少年NHL的30%,男性明显

多于女性^[8,14-18]。BL恶性程度高,进展快,容易侵犯CNS及早期骨髓转移^[8,18]。本组患儿占我院同期收治BL患儿68.5% (172/251),Ⅲ/Ⅳ期患者比例达98.8%,就诊时26.7%已达白血病阶段,30.2%存在CNS侵犯,明显高于国内外其他中心的结果^[1-7,14,19],提示本组患儿诊断较晚,就诊时病情危重。分析原因:①既往大部分研究纳入的病例是成熟B细胞淋巴瘤,而BL的恶性程度更高、病情进展更快。②国内很多医生对BL认识不足,早期诊断率有待提高。

BL的治疗经历了长期探索过程,既往即使在欧美国家晚期患儿的生存率也不足40%^[20-21]。近30年来,随着大剂量、短疗程、多药联合和CNS预防策略的广泛应用,高危患儿的长期生存率明显提高,但仍有20%~30%的治疗失败率^[1-7,19-20,22-23]。在BL治疗方案中,以LMB89方案疗效最佳,CNS受累或骨髓肿瘤细胞>70%的高危患儿5年EFS率达84%^[1]。改良LMB89 C组方案在LMB89方案的基础上根据CNS状态以及睾丸/卵巢是否受累对高危BL患儿实行精细化分层治疗,取消了颅脑放疗,部分患儿在化疗的基础上联合应用利妥昔单抗。本组172例高危BL患儿采用改良LMB89 C组方案治疗,停化疗时完全缓解率91.3%,治疗相关死亡率为2.9%,进展/复发率为8.7%,3年OS率为(88.9±2.4)%,3年EFS率为(87.9±2.6)%,整体疗效显著。取消颅脑放疗后未见CNS进展/复发病例,随访超过5年的患儿未见严重远期不良反应及第二肿瘤。

以往多项研究结果均显示,治疗中进展和早期复发的BL患儿预后差、治疗难度大^[24-26]。本组患儿中有14例治疗中进展/早期复发,占到有事件患儿(包括疾病进展/复发、化疗相关死亡)的70% (14/20),其中5例接受了挽救性治疗,1例继续按原方案治疗,其余8例放弃治疗,均死亡,提示治疗中进展及早期复发是本组患儿治疗失败的主要原因,今后需要寻找更好的治疗方法以改善这部分患儿的预后。危险度分组比较繁琐可能是本方案的缺陷,部分无巨大瘤灶Ⅱ/Ⅲ期患儿因CNS2而归入化疗强度偏大的C2组,增加了化疗相关不良反应风险。

近年利妥昔单抗在国际多中心方案中已用于治疗高危组BL,疗效优于单纯化疗^[2]。虽然利妥昔单抗不能透过血脑屏障,但本研究中C3组利妥昔单抗联合化疗患儿的3年EFS率明显高于单纯化疗患儿[(79.3±6.8)%对(44.4±16.6)%],分析原因可能是利妥昔单抗弥补了CNS受累患儿化疗强度的不足,在治疗早期联合其他化疗药物快速、密集应用

可使CNS以外的肿瘤细胞被迅速消除,从而降低了原发病进展/复发的风险。虽然C2组单纯化疗患儿和利妥昔单抗联合化疗患儿的3年EFS率差异无统计学意义,但是后者较前者提高超过10%,因此为了改善CNS2和(或)睾丸/卵巢侵犯患儿的预后,建议在化疗的基础上联合应用利妥昔单抗。C1组单纯化疗和利妥昔单抗联合化疗患儿的3年EFS率分别为100%、(96.6±2.4)%,差异无统计学意义,提示对于CNS1并且无睾丸/卵巢侵犯的高危BL患儿单纯化疗已经足够,加用利妥昔单抗并不能改善疗效。

在以往研究中,BL患儿预后不良的危险因素主要包括St. Jude分期、CNS受累、骨髓肿瘤细胞比例、血清LDH水平以及患儿对化疗的反应,年龄、性别的预后判断价值在不同研究中不一致^[1-7,14,17,19]。本研究对年龄、性别、单个瘤灶直径大于10 cm、颌面部侵犯、CNS侵犯、>4个器官侵犯、血清LDH>正常值4倍、骨髓肿瘤细胞>25%、临床分期、早期化疗不敏感、中期评估有瘤灶这些可能影响高危BL患儿预后的因素进行了多因素分析,结果显示只有St. Jude分期Ⅳ期(包括白血病期)、中期评估有瘤灶为本组患儿预后不良的危险因素,可能与以下因素有关:①应用大剂量甲氨蝶呤和鞘内注射替代颅脑放疗可有效预防CNS复发;②联合应用利妥昔单抗可以弥补部分高危BL患儿化疗强度的不足;③血液净化技术、尿酸氧化酶等的应用以及专业团队的丰富临床经验使治疗相关死亡率明显下降;④化疗衔接紧密是治疗成功的关键。

本研究结果显示,改良LMB89 C组方案对高危BL患儿具有较为理想的疗效,无CNS、睾丸/卵巢侵犯的患儿可单纯化疗,联合应用利妥昔单抗可明显改善睾丸/卵巢侵犯、CNS2和CNS3患儿的生存。上述结论需要进一步验证。

参考文献

- [1] Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia [J]. *Blood*, 2001, 97 (11): 3370-3379. DOI: 10.1182/blood.V97.11.3370.
- [2] Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. 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 [J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2773-2780. DOI: 10.1182/blood-2006-07-036673.

- [3] Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. 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 [J]. *Blood*, 2005, 105(3): 948-958. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0973.
- [4] Magrath I, 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]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(3): 925-934. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.3.925.
- [5] Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, et al. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92) [J]. *Cancer*, 2004, 101(2): 385-394. DOI: 10.1002/cncr.20382.
- [6] Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study [J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(6): 840-847. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07144.x.
- [7] Fujita N, Kobayashi R, Takimoto T, et al. Results of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) NHL-98 protocol for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(2): 223-229. DOI: 10.3109/10428194.2010.537794.
- [8] 张永红, 段彦龙, 杨菁, 等. 儿童伯基特和伯基特样淋巴瘤40例的临床研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(3): 209-214. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.03.012.
- [9] 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. 中国儿童成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤多中心诊治报告 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 649-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.003.
- [10] 张梦, 金玲, 杨菁, 等. 儿童伯基特淋巴瘤186例临床特征及疗效分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(8): 605-610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.08.010.
- [11] Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults [J]. *Semin Oncol*, 1980, 7(3): 332-339.
- [12] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(4): 1244. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
- [13] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 119-121.
- [14] Atra A, Imeson JD, Hobson R, et al. Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol [J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(8): 1396-1402. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1083.
- [15] 孟建华, 高怡瑾, 陆凤娟, 等. CCG-97和BFM-90方案治疗45例儿童成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(3): 222-227. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.03.014.
- [16] 叶启东, 潘慈, 薛惠良, 等. 104例B细胞非霍奇金淋巴瘤患儿疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5): 399-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.005.
- [17] 高怡瑾. 儿童和青少年成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤临床诊治探讨 [J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(5): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.05.001.
- [18] 郭佳, 朱易萍, 高举, 等. 儿童成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病43例临床及预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1): 72-79. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.01.014.
- [19] Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90 [J]. *Blood*, 1999, 94(10): 3294-3306.
- [20] 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. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.6.1024.
- [21] Hvizdala EV, Berard C, Callihan T, et al. Nonlymphoblastic lymphoma in children--histology and stage-related response to therapy: a Pediatric Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(7): 1189-1195. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.7.1189.
- [22] 孙晓非, 苏义顺, 刘冬耕, 等. BFM-90、CHOP和CHOP/HD-MTX方案治疗儿童青少年B细胞非霍奇金淋巴瘤的生存率比较 [J]. *癌症*, 2004, 23(8): 933-938. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467X.2004.08.015.
- [23] 孙晓非, 甄子俊, 夏奕, 等. 改良NHL-BFM-90方案治疗儿童及青少年伯基特淋巴瘤和弥漫大B细胞淋巴瘤的远期疗效 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(12): 1032-1037. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.12.008.
- [24] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4184-4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- [25] Kim H, Park ES, Lee SH, et al. Clinical outcome of relapsed or refractory burkitt lymphoma and mature B-cell lymphoblastic leukemia in children and adolescents [J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46(4): 358-365. DOI: 10.4143/crt.2013.047.
- [26] 黄爽, 金玲, 杨菁, 等. 复发儿童B细胞淋巴瘤19例临床病理特征及治疗预后分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(10): 748-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.10.007.

(收稿日期:2018-11-26)

(本文编辑:徐茂强)