

# IPI、NCCN-IPI 及年龄调整的 IPI 评分系统在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中的预后价值比较

宋佳琳 魏小磊 张元坤 郝晓晓 黄伟民 韦祁 魏永强 冯茹

**【摘要】目的** 比较 IPI、美国国家综合癌症网络 IPI(NCCN-IPI)及年龄调整的 IPI(aa-IPI)三种预后分层模型在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中的预后分层能力。**方法** 回顾性分析 2003 年 1 月至 2012 年 12 月 311 例初治 DLBCL 患者资料,根据治疗方案将患者分为 CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案及利妥昔单抗(R)-CHOP 方案组,分别采用 IPI、NCCN-IPI 及 aa-IPI 对 DLBCL 患者进行危险度分层。采用 Harrell's C 统计评价不同模型的预后分层能力。**结果** ①311 例患者中接受 CHOP 方案治疗者 128 例,接受 R-CHOP 方案治疗者 183 例。②CHOP 方案组患者的 5 年总生存(OS)率结果显示,aa-IPI(71.0%对 25.0%, $P < 0.001$ )、NCCN-IPI(59.7%对 26.8%, $P < 0.001$ )和 IPI(47.6%对 36.6%, $P = 0.003$ )均能区分中低危和中高危组患者,但前两者区分效果似乎更佳;而 R-CHOP 方案组,NCCN-IPI 拥有更好的预后分层能力,其低危、中低危、中高危患者的 5 年 OS 率分别为 96.0%、83.0%、66.5%( $P = 0.009$ )。③Harrell's C 分析结果显示,IPI、NCCN-IPI 及 aa-IPI 预测接受 CHOP 方案者 OS 的一致性指数(C-index)分别为 0.546、0.667、0.698;预测接受 R-CHOP 方案者 OS 的 C-index 分别为 0.611、0.654、0.695。④在  $\leq 60$  岁患者中,IPI、NCCN-IPI、aa-IPI 预测接受 CHOP 方案者 OS 的 C-index 分别为 0.534、0.675、0.698;预测接受 R-CHOP 方案者 OS 的 C-index 分别为 0.584、0.648、0.695。**结论** NCCN-IPI 对于接受利妥昔单抗联合化疗的 DLBCL 患者有较好的预后分层能力,而 aa-IPI 对于较年轻的 DLBCL 患者预后分层能力可能更佳。

**【关键词】** 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性; 预后指数; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金(81600165、81670183)

**The prognostic value of the international prognostic index, the national comprehensive cancer network IPI and the age-adjusted IPI in diffuse large B cell lymphoma** Song Jialin, Wei Xiaolei, Zhang Yuankun, Hao Xiaoxiao, Huang Weimin, Wei Qi, Wei Yongqiang, Feng Ru. Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China  
Corresponding author: Feng Ru, Email: ruth1626@hotmail.com

**【Abstract】Objective** To explore the prognostic value of the international prognostic index (IPI), the national comprehensive cancer network IPI(NCCN-IPI)and the age-adjusted IPI (aa-IPI) in diffuse large B cell lymphoma. **Methods** A total of 311 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) diagnosed from 2003 to 2012 in Nanfang hospital were included. All patients were divided into CHOP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone) and R-CHOP (rituximab, CHOP) groups. Survival analysis was compared among IPI, NCCN-IPI and aa-IPI models. Discrimination of three different prognostic models was assessed using the Harrell's C statistic. **Results** A total of 311 patients were analyzed. Among them, 128 patients were treated with CHOP regimen and other 183 patients were treated with R-CHOP regimen. In CHOP groups, both NCCN-IPI (5-year OS: 59.7% vs 26.8%,  $P < 0.001$ ) and aa-IPI (5-year OS: 71.0% vs 25.0%,  $P < 0.001$ ) showed better risk stratification for low-intermediate and high-intermediate group than the IPI (5-year OS: 47.6% vs 36.6%,  $P = 0.003$ ). However, in the patients treated with R-CHOP, NCCN-IPI showed better risk stratification in low, low-intermediate, high-intermediate groups (5-year OS: 96.0% vs 83.0% vs 66.5%,  $P = 0.009$ ). According to the Harrell's C statistic, C-index of IPI, NCCN-IPI and aa-IPI for overall survival (OS) were 0.546, 0.667, 0.698 in CHOP group and 0.611,

0.654, 0.695 in R-CHOP group respectively. In patients younger than 60 years old, C-index of IPI, NCCN-IPI and aa-IPI for OS were 0.534, 0.675, 0.698 in CHOP group and 0.584, 0.648, 0.695 in R-CHOP respectively. **Conclusion** The NCCN-IPI is more powerful than IPI and aa-IPI in DLBCL patients receiving R-CHOP. aa-IPI is a preferable model in predicting prognosis than IPI and NCCN-IPI in anthracycline-based chemotherapy without rituximab.

**【Key words】** Lymphoma, large B-cell, diffuse; Prognostic index; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81600165, 81670183)

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)中最常见的亚型<sup>[1]</sup>。我国DLBCL的发病率较国外更高,约占NHL的45.8%,占有淋巴瘤的40.1%<sup>[2]</sup>。利妥昔单抗联合化疗的广泛应用在显著改善DLBCL预后的同时,也影响了DLBCL的预后分层指标<sup>[3-6]</sup>。IPI作为DLBCL最常用的预后分层指标,在利妥昔单抗时代,其甄别危险分层的能力明显受限<sup>[7]</sup>。为此在IPI的基础上,逐渐发展出年龄调整的IPI(Age adjusted IPI, aa-IPI)和美国国家综合癌症网络IPI(National comprehensive cancer network-IPI, NCCN-IPI)用于DLBCL的预后分层。然而对于IPI、aa-IPI和NCCN-IPI三种预后分层模型哪种更适合于我国DLBCL患者尚无报道。在本研究中我们回顾性分析了本院收治的311例初治DLBCL患者的临床资料,评价IPI、aa-IPI及NCCN-IPI的预后分层能力。

### 病例与方法

1. 病例:本研究纳入2003年1月至2012年12月本院诊治的311例初发DLBCL患者,所有患者均经淋巴结或淋巴结外侵犯部位病理组织活检确诊为DLBCL,并依据WHO 2008年淋巴造血系统肿瘤分类标准进行诊断<sup>[8]</sup>,排除HIV感染、特殊类型的DLBCL(包括原发纵隔、中枢神经系统、血管内或睾丸淋巴瘤)、转化的NHL及移植后淋巴细胞增殖性疾病等。

2. 方法:收集患者的年龄、性别、生化指标、病理组织学特征、免疫组化、影像学及骨髓检查等资料。根据患者接受的治疗方案分为CHOP和R-CHOP方案组。所有患者均接受6~8个疗程化疗。CHOP方案具体为:环磷酰胺750 mg/m<sup>2</sup>,第1天;多柔比星40~50 mg/m<sup>2</sup>或吡柔比星40~50 mg/m<sup>2</sup>或脂质体多柔比星25~30 mg/m<sup>2</sup>,第1天;长春新碱1.4 mg/m<sup>2</sup>(最大剂量2 mg)或长春地辛2.8 mg/m<sup>2</sup>,第1天;泼尼松100 mg/m<sup>2</sup>,第1~5天。

R-CHOP方案是在CHOP方案基础上联合利妥昔单抗(375 mg/m<sup>2</sup>,第0天)。

3. 预后分层模型:临床分期参照Ann Arbor分期标准<sup>[9]</sup>。所有患者分别采用IPI、NCCN-IPI、aa-IPI对预后进行判断<sup>[10-11]</sup>,其评分下的危险分层详见表1。

表1 IPI、美国国家综合癌症网络IPI(NCCN-IPI)及年龄调整的IPI(aa-IPI)评分下的危险分层

组别	IPI评分	NCCN-IPI评分	aa-IPI评分
低危组	0~1分	0~1分	0分
中危组	2分	2~3分	1分
中高危组	3分	4~5分	2分
高危组	4~5分	6~8分	3分

4. 统计学处理:应用SPSS17.0软件进行统计学分析。非正态分布计量资料用中位数表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。生存分析采用Kaplan-Meier曲线法,生存率的比较采用Log-rank检验;总生存(OS)期定义为确诊日至患者死亡或未次随访的间隔时间。无事件生存(EFS)期定义为确诊日至疾病进展、复发、死亡或未次随访的间隔时间。采用Harrell's C统计评价模型的预后分层能力。以P<0.05(双侧)为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 临床特征:311例患者中,男199例,女112例,男女比例1.77:1,中位年龄49(13~81)岁。≤60岁者241例(77.5%);Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ期者191例(61.4%);LDH升高者161例(51.8%);ECOG评分≥2分者94例(30.2%);结外累及>1处者151例(48.6%)。性别、年龄、Ann Arbor分期、ECOG评分、LDH水平及结外累及数在CHOP组及R-CHOP组差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表2)。

2. 治疗与疗效:在311例患者中,128例接受CHOP治疗、183例接受R-CHOP治疗。R-CHOP组中13例患者接受了造血干细胞移植一线巩固治

表 2 311 例初治弥漫大 B 淋巴瘤患者的临床特征 [例(%)]

临床特征	总体 (311 例)	CHOP 组 (128 例)	R-CHOP 组 (183 例)	Z 值	P 值
性别				-1.415	0.157
男	199(64.0)	76(59.4)	123(67.2)		
女	112(36.0)	52(40.6)	60(33.8)		
年龄(岁)				-0.499	0.618
≤60	241(77.5)	101(78.9)	140(76.5)		
>60	70(22.5)	27(21.1)	43(23.5)		
Ann Arbor 分期				-1.799	0.072
I~II	120(38.6)	57(44.5)	63(34.4)		
III~IV	191(61.4)	71(55.5)	120(65.6)		
LDH 比值				-0.061	0.952
≤1	150(48.2)	62(48.4)	88(48.1)		
>1	161(51.8)	66(51.6)	95(51.9)		
ECOG 评分				-0.203	0.863
<2	217(69.8)	90(70.3)	127(69.4)		
≥2	94(30.2)	38(29.7)	56(30.6)		
结外累及数				-1.117	0.264
<2	160(51.4)	61(47.7)	99(54.1)		
≥2	151(48.6)	67(52.3)	84(45.9)		
IPI 评分				-0.622	0.534
低危	94(30.2)	41(32.0)	53(29.0)		
中低危	96(30.9)	42(32.8)	54(29.5)		
中高危	74(23.8)	23(18.0)	51(27.9)		
高危	47(15.1)	22(17.2)	15(13.7)		
NCCN-IPI 评分				-0.757	0.449
低危	55(17.7)	24(18.8)	31(16.9)		
中低危	139(44.7)	59(46.1)	80(43.7)		
中高危	106(34.1)	41(32.0)	65(35.5)		
高危	11(3.5)	4(3.1)	7(3.8)		
aa-IPI 评分				-1.407	0.159
低危	52(21.6)	25(24.8)	27(19.3)		
中低危	72(29.9)	34(33.7)	28(27.1)		
中高危	82(34.9)	27(26.7)	55(39.3)		
高危	35(14.5)	15(14.9)	20(14.3)		

注: ECOG 评分: 美国东部肿瘤协作组体力状态评分; NCCN-IPI: 美国国家癌症网络 IPI; aa-IPI: 年龄调整的 IPI; CHOP 方案: 环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松; R-CHOP 方案: 利妥昔单抗+CHOP 方案

疗。CHOP 组和 R-CHOP 组患者的 5 年 OS 率 (54.3% 对 79.3%,  $\chi^2 = 21.604, P < 0.001$ ) 及 EFS 率 (44.7% 对 66.9%,  $\chi^2 = 15.105, P < 0.001$ ) 差异有统计学意义。

3. 不同预后分层模型的患者分布: 在 CHOP、R-CHOP 组患者中, 根据 IPI、NCCN-IPI、aa-IPI 评分各危险组患者的分布差异均未见统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ ) (表 2)。

4. 预后分析: CHOP 方案组患者的 5 年 OS 率统计结果显示, aa-IPI (71.0% 对 25.0%,  $P < 0.001$ )、NCCN-IPI (59.7% 对 26.8%,  $P < 0.001$ ) 和 IPI (0.47.6% 对 36.6%,  $P = 0.003$ ) 均能较好地地区分中低危和中高危组患者, 但前两者区分效果似乎更佳 (图 1)。在 R-CHOP 方案组中, NCCN-IPI 较 IPI、aa-IPI 拥有更好的预后分层能力, 其低危组、中低危组、中高危组患者的 5 年 OS 率分别为 96.0%、83.0%、66.5% ( $P = 0.009$ ) (图 2)。

5. 不同模型的预后分层能力比较: Harrell's C 分析结果显示, 在所有患者中, 无论是接受 CHOP 方案还是接受 R-CHOP 方案, NCCN-IPI 预测 OS、EFS 的一致性指数 (C-index) 均高于 IPI (表 3)。在 ≤60 岁患者中, 针对接受 CHOP 方案者, IPI、NCCN-IPI、aa-IPI 预测 OS 的 C-index 分别为 0.534、0.675、0.698, 预测 EFS 的 C-index 分别为 0.678、0.557、0.704; 针对接受 R-CHOP 方案者, 预测 OS 的 C-index 分别为 0.584、0.648、0.695, 预测 EFS 的 C-index 分别为 0.570、0.667、0.664; aa-IPI 的危险评估能力可能较 IPI、NCCN-IPI 更佳。

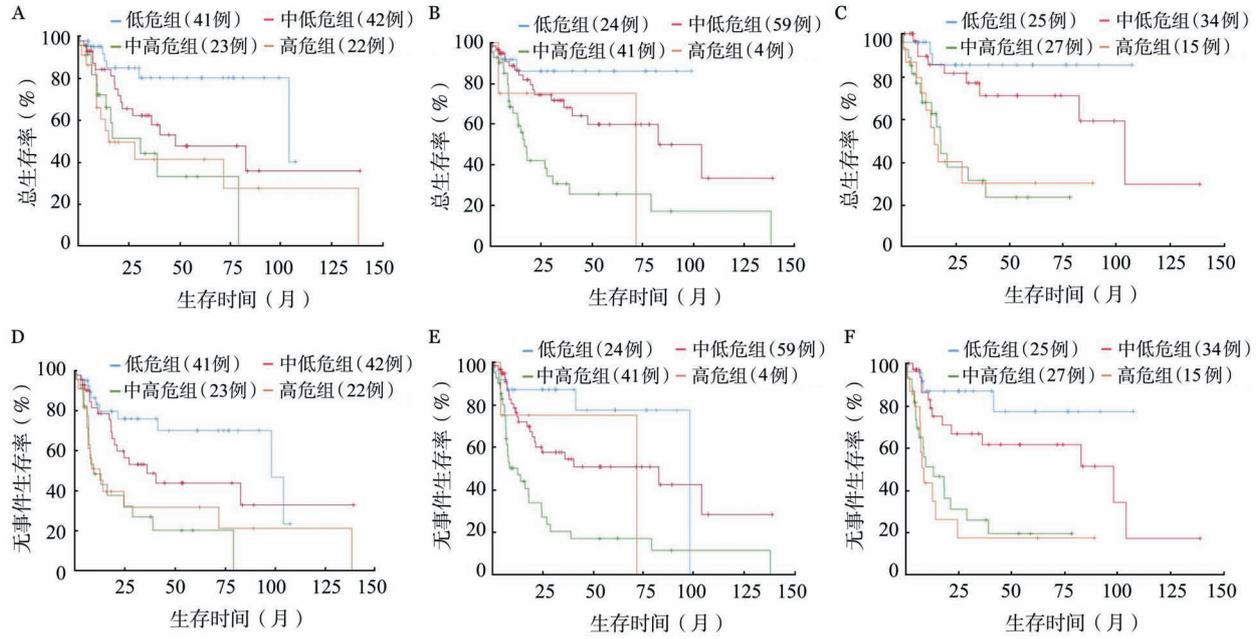
### 讨 论

利妥昔单抗联合化疗的广泛应用对 IPI 在 DLBCL 中的预后分层能力提出了极大的挑战, 为此

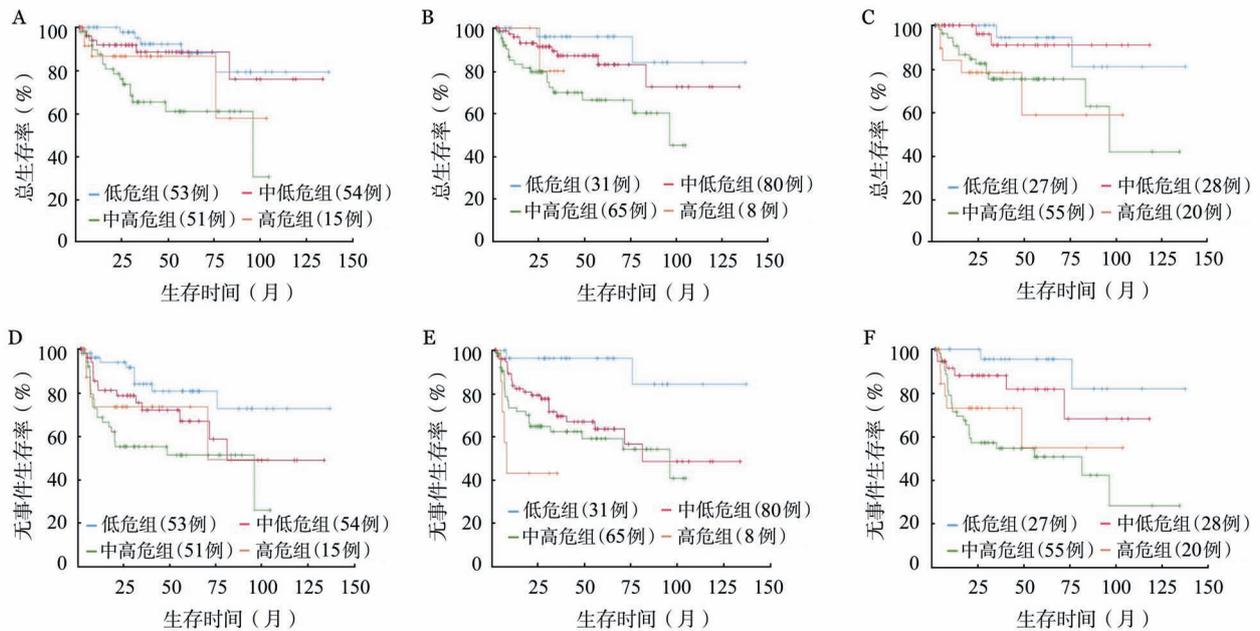
表 3 不同预后模型根据 Harrell's C 统计的生存预测比较

预后模型	CHOP 方案			R-CHOP 方案		
	C-index	95% CI	P 值	C-index	95% CI	P 值
总生存						
IPI 评分	0.546	0.457 ~ 0.635	< 0.001	0.611	0.506 ~ 0.716	< 0.001
NCCN-IPI 评分	0.667	0.582 ~ 0.752	< 0.001	0.654	0.552 ~ 0.755	< 0.001
aa-IPI	0.698	0.598 ~ 0.798	< 0.001	0.695	0.572 ~ 0.817	< 0.001
无事件生存						
IPI 评分	0.564	0.486 ~ 0.643	< 0.001	0.573	0.495 ~ 0.652	< 0.001
NCCN-IPI 评分	0.667	0.591 ~ 0.742	< 0.001	0.648	0.572 ~ 0.724	< 0.001
aa-IPI 评分	0.704	0.615 ~ 0.793	< 0.001	0.664	0.572 ~ 0.756	< 0.001

注: C-index: 一致性指数; NCCN-IPI: 美国国家癌症网络 IPI; aa-IPI: 年龄调整的 IPI; CHOP 方案: 环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松; R-CHOP 方案: 利妥昔单抗+CHOP 方案



IPI评分(A,D);美国国家癌症网络IPI评分(B,E);年龄调整的IPI评分(C,F)  
**图1** 接受CHOP方案治疗患者不同预后分层模型危险分层后的总生存(A~C)和无事件生存(D~F)曲线



IPI评分(A,D);美国国家癌症网络IPI评分(B,E);年龄调整的IPI评分(C,F)  
**图2** 接受R-CHOP方案治疗患者不同预后分层模型危险分层后的总生存(A~C)和无事件生存(D~F)曲线

先后发展出 aa-IPI 及 NCCN-IPI。但是目前国内尚无关于三者 在 DLBCL 中预后分析能力的评价。

自 1993 年正式提出以来, IPI 广泛应用于评价 DLBCL 的危险分层已有 20 余年。其通过年龄、LDH、ECOG 评分、Ann Arbor 分期、结外累及数目 5 个指标将患者分为低危、中低危、中高危及高危 4 个危险组, 5 年 OS 率分别为 84.5%、70.1%、53.1%

和 64.2%<sup>[10]</sup>。在本研究中我们采用 IPI 分层方法对 R-CHOP 方案组患者的预后情况进行分析, 低危组与中低危组、中高危组与高危组的 5 年 OS 率差异无统计学意义, 与 Ngo 等<sup>[12]</sup>的研究结果一致。提示利妥昔单抗时代, IPI 并不足以将预后不同的 DLBCL 区分开来。

针对≤60 岁的年轻患者, 欧美工作组同时还提

出了 aa-IPI 评分系统<sup>[10]</sup>, 仅纳入 LDH、ECOG 评分、Ann Arbor 分期三个因素进行危险分层。我们根据 aa-IPI 评分系统对接受 CHOP 方案治疗的患者进行危险分层, 低危、中低危、中高危及高危患者的 5 年 OS 率分别为 85.3%、71.0%、25.0% 和 30.0%, 与上述结果大致相同。国内目前尚无 aa-IPI 评分用于 DLBCL 预后分层的报道。我们的研究结果显示, 对于接受 CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者, aa-IPI 能够很好地区分低危、中低危及中高危及高危患者, 结果与 Ngo 等<sup>[12]</sup>的报道相似。Harrell's C 统计显示, 针对接受 CHOP 方案者, aa-IPI 预后分层能力优于 IPI 及 NCCN-IPI, 与生存分析结果一致。GELA 和 MInT 试验均证实利妥昔单抗可明显改善老年和年轻低危患者的预后。对于接受 R-CHOP 方案者, 尽管 Harrell's C 统计显示 aa-IPI 的危险评估能力可能较 IPI、NCCN-IPI 更佳, 但根据 aa-IPI 评分的低危、中低危、中高危及高危患者的 5 年 OS 率分别为 94.1%、88.2%、76.7% 和 58.5%, 提示利妥昔单抗的应用使 aa-IPI 对危险分层的甄别能力受限。

Zhou 等<sup>[11]</sup>于 2014 年在原有 IPI 的基础上, 进一步改进提出 NCCN-IPI 模型, 其特点为: ①年龄细化。研究显示随着年龄的增长, DLBCL 基因变异(例如: MYC、Bcl-2、Bcl-6 等)也随之累积。Zhou 等<sup>[11]</sup>的研究数据显示年龄与生存呈一定的线性关系, 且以年龄 ≤40 岁为基线, 15~20 岁为增幅拟合的模型最佳。②LDH 标准化。仅将 LDH 分为正常及升高, 无法精确反映患者的肿瘤负荷。有研究结果显示 LDH 升高倍数与生存明显相关<sup>[13]</sup>。③结外部位具体化, 主要包括骨髓、中枢神经系统、胃肠道及肺等重要器官对生存影响较大。在本研究中我们采用 NCCN-IPI 评分, 各危险组患者的分布比例为 17.7%、44.7%、34.1%、3.5%。R-CHOP 方案治疗组中, 基于 NCCN-IPI 划分的低危、中低危及中高危及高危患者 5 年 OS 率分别为 92.0%、85.0%、67.0% (高危组因例数过少难以得出结果), 与 Zhou 等<sup>[11]</sup>报道的研究结果相似。

Harrell's C 统计由 Harrell 等<sup>[14]</sup>于 1982 年提出, 用于有删失情况下比例风险回归模型的风险预测能力评价。该值范围由 0 到 1, 其值越大说明模型的预测能力越强。该方法自提出以来, 在肿瘤预后、基因等领域被广泛应用<sup>[15-16]</sup>。Harrell's C 统计中 C-index 0.50~0.70 为较低准确度, 0.71~0.90 为中等准确度, 高于 0.9 为高准确度。本研究中我们使用 Harrell's C 统计进一步评价 IPI、NCCN-IPI、

aa-IPI 在 DLBCL 中预后分层能力, 尽管在 CHOP 及 R-CHOP 方案组 NCCN-IPI、IPI 的 C-index 基本均低于 0.70, 准确度较低, 但两组 NCCN-IPI 及 aa-IPI 预测 OS 及 EFS 的 C-index 均明显高于 IPI, 其结果与生存分析结果一致。

综上, NCCN-IPI 对于接受利妥昔单抗联合化疗的 DLBCL 患者具有更好的预后分层能力, 而对于单纯化疗的较年轻 DLBCL 患者, aa-IPI 的预后分层能力更佳。但是我们必须注意到, 不同 IPI 分层仅仅基于不同临床特征来评价患者的预后, 并不能反应 DLBCL 的分子生物学特征<sup>[12]</sup>。综合宿主、肿瘤分子生物学特性及其治疗反应等多种综合指标才能更好的对 DLBCL 进行预后分层。年轻高危的患者目前尚无标准治疗方案, 如何精准地识别这部分群体是指导治疗方案选择的关键。

#### 参考文献

- [1] Sehn LH, Gascoyne RD. Diff use large B- cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity [J]. *Blood*, 2015, 125 (1): 22-32. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577189.
- [2] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10002 例分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, (2): 111-115. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2012.02.006.
- [3] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d' Etudes des Lymphomes de l' Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116 (12): 2040-2045. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276246.
- [4] Seki R, Ohshima K, Nagafuji K, et al. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan: a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group [J]. *Int J Hematol*, 2010, 91 (2): 258-266. DOI: 10.1007/s12185-009-0475-2.
- [5] Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large- B- cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (4): 235-242. DOI: 10.1056/NEJMoa011795.
- [6] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large- B- cell lymphoma: 6- year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (11): 1013-1022. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
- [7] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (14): 2373-2380. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2493.
- [8] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important

- changes[J]. Blood, 2009,114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [9] Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification [J]. Cancer Res, 1971, 31(11): 1860-1861.
- [10] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 987-994. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
- [11] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. Blood, 2014, 123(6): 837-842. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [12] Ngo L, Hee SW, Lim LC, et al. Prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma: Before and after the introduction of rituximab [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(3): 462-469. DOI: 10.1080/10428190701809156.
- [13] Gordon LI, Andersen J, Colgan J, et al. Advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. Analysis of prognostic factors by the international index and by lactic dehydrogenase in an intergroup study [J]. Cancer, 1995, 75(3): 865-873.
- [14] Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, et al. Evaluating the yield of medical tests [J]. JAMA, 1982,247(18):2543-2546.
- [15] Bollen L, van der Linden YM, Pondaag W, et al. Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients [J]. Neuro Oncol, 2014, 16(7): 991-998. DOI: 10.1093/neuonc/not318.
- [16] Xiao W, Liu S, Tian Y, et al. Prognostic significance of tumor volume in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity-modulated radiotherapy [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0125351. DOI: 10.1371/journal.pone.0125351.

(收稿日期:2018-02-28)

(本文编辑:刘志红)

## ·病例报告·

## 急性淋巴细胞白血病手部根霉菌属感染一例

王朝荣 王亚峰 刘炜 管玉洁 宋丽丽

**Clinical features of cutaneous infection by Rhizopus with childhood acute lymphoblastic leukemia: a case report**

Wang Chaorong, Wang Yafeng, Liu Wei, Guan Yujie, Song Lili  
Corresponding author: Liu Wei, Children's Hospital Affiliated Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Medical Key Laboratory of Pediatrics Hematology, Zhengzhou 450000, China. Email: liuweixinxiang123@163.com

患儿,女,4岁5个月,以“咳喘伴发热4 d,皮肤瘀斑3 d”为代主诉入院;初诊时血常规示WBC  $30.63 \times 10^9/L$ , RBC  $3.07 \times 10^{12}/L$ , HGB 81 g/L, 红细胞比容 24.50%, PLT  $8 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞比例 0.08, 淋巴细胞比例 0.88。外周血涂片示幼稚淋巴细胞占 0.60。骨髓象示原始及幼稚淋巴细胞占 0.908。免疫分型示骨髓中约有 44.1% 的 B 系来源异常细胞,考虑急性 B 淋巴细胞白血病,表达 CD10、CD19、CD22、CD34、CD38、CD58、CD81、HLA-DR、cCD22、TDT、cCD79a,部分表达 CD20。染色体核型:46,XX。荧光原位杂交检测均阴性,43 种白血病基因筛查均阴性。诊断:急性 B 淋巴细胞白血病。2017 年 9 月 9 日起给予 VDLP 方案[长春新碱  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (第 8、15、22 天),柔红霉素  $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (第 8、15 天),左旋门冬酰胺酶(L-ASP)  $10\ 000 \text{ U} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (第 9 天

起隔日 1 次,共 7 次),泼尼松  $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (第 1~7 天)、 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (第 8~25 天)、第 26~29 天逐步减停]化疗。治疗第 15 天达形态学完全缓解,治疗第 19 天达免疫表型完全缓解。化疗第 19 天患儿左手背部粘贴医用胶带处出现过敏,表现为片状红肿,未见渗液,无疼痛感(图 1A),体温  $37.5 \text{ }^\circ\text{C}$ ,血常规检查示:WBC  $1.64 \times 10^9/L$ , RBC  $2.81 \times 10^{12}/L$ , HGB 77 g/L, 红细胞比容 22.40%, PLT  $19 \times 10^9/L$ , ANC  $0.15 \times 10^9/L$ , 给予亚胺培南西司他丁联合伏立康唑抗感染、局部贴敷等治疗后红肿面积呈进行性扩大,化疗第 22 天起出现红肿处颜色发黑(图 1B),考虑真菌感染导致的局部坏死,停用化疗药物,MRI 示左手掌及左尺桡骨远端周围软组织广泛水肿,考虑坏死性筋膜炎,给予联合应用万古霉素、G-CSF、静脉丙种球蛋白、输血等治疗,坏死范围仍向手腕扩大。行左手、左手腕切开减压术,手部坏死组织表面出现灰白色膜状物,创面分泌物培养示根霉菌属,更换为两性霉素 B 联合泊沙康唑抗真菌治疗,后每日换药,坏死范围未再扩大,但仍有黄白色脓液渗出,愈合不良。10 月 16 日转手外科行手部坏死组织彻底清创及后期植皮治疗,患儿伤口现已基本愈合,继续规律化疗中。



图1 诱导化疗第19天皮肤红肿(A)和第22天皮肤发黑(B)

(收稿日期:2018-05-06)

(本文编辑:刘爽)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.008

基金项目:河南省医学科技攻关计划(201702320)

作者单位:450000 郑州大学附属儿童医院,河南省儿童医院,郑州儿童医院,河南省小儿血液医学重点实验室

通信作者:刘炜,Email:liuweixinxiang123@163.com