

论著·临床研究

## 儿童成熟 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 临床特点及预后分析

陈再生<sup>1</sup> 郑湧智<sup>1</sup> 陈以乔<sup>1</sup> 高琴丽<sup>1</sup> 李健<sup>1</sup> 沈建箴<sup>2</sup>

(福建省血液病研究所 / 福建省血液病学重点实验室 / 福建医科大学附属协和医院)

1. 小儿血液科; 2. 血液科, 福建 福州 350001)

**[摘要]** **目的** 了解儿童成熟 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 的临床特征和治疗结局。**方法** 28 例患儿均以 CCCG-B-NHL 2010 方案化疗, 其中 20 例联合美罗华治疗, 随访 31 (4~70) 个月。回顾性分析患儿的临床特征, 以 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 并且进行预后因素的单因素分析。**结果** 28 例患儿中伯基特淋巴瘤 (BL) 17 例 (61%), 弥漫大 B 细胞型淋巴瘤 (DLBCL) 8 例 (29%), 3 例 (11%) 未能进一步分类。首发表现为颈部肿物的 13 例 (46%), 颌面部肿物 10 例 (36%), 肝脾大 9 例 (32%), 腹部包块 5 例 (18%), 突眼 5 例 (18%)。LDH < 500 IU/L 者 14 例, 500~1000 IU/L 者 3 例,  $\geq 1000$  IU/L 者 11 例。化疗 2 疗程后, 21 例完全缓解、7 例部分缓解, 截至随访末期, 24 例持续完全缓解、4 例复发。2 年无事件生存率为  $85.7 \pm 6.6\%$ 。骨髓活检提示骨髓浸润、LDH  $\geq 500$  IU/L、骨髓肿瘤细胞  $>25\%$  的成熟 B-NHL 患儿 2 年累积生存率较低。**结论** CCCG-B-NHL 2010 方案联合美罗华治疗儿童 B-NHL 疗效满意, 骨髓活检发现的骨髓浸润与不良预后相关。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(6): 470-474]

**[关键词]** 成熟 B 细胞非霍奇金淋巴瘤; 美罗华; 无事件生存率; 预后; 儿童

### Clinical features and prognosis of children with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 28 cases

CHEN Zai-Sheng, ZHENG Yong-Zhi, CHEN Yi-Qiao, GAO Qin-Li, LI Jian, SHEN Jian-Zhen. Fujian Institute of Hematology/Fujian Provincial Key Laboratory on Hematology/Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China (Shen J-Z, Email: 732280153@qq.com)

**Abstract: Objective** To study the clinical features and treatment outcome of children with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). **Methods** A total of 28 previously untreated children with mature B-NHL were enrolled and given the chemotherapy regimen of CCCG-B-NHL-2010. Among them, 20 were given rituximab in addition to chemotherapy. The children were followed up for 31 months (ranged 4-70 months). A retrospective analysis was performed for the clinical features of these children. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. A univariate analysis was performed to investigate the prognostic factors. **Results** Among the 28 children, 17 (61%) had Burkitt lymphoma, 8 (29%) had diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and 3 (11%) had unclassifiable B-cell lymphoma. As for the initial symptom, 13 (46%) had cervical mass, 10 (36%) had maxillofacial mass, 9 (32%) had hepatosplenomegaly, 5 (18%) had abdominal mass, and 5 (18%) had exophthalmos. Of all children, 14 had a lactate dehydrogenase (LDH) level of  $<500$  IU/L, 3 had a level of 500-1000 IU/L, and 11 had a level of  $\geq 1000$  IU/L. After two courses of chemotherapy, 21 children achieved complete remission and 7 achieved partial remission. At the end of follow-up, 24 achieved continuous complete remission and 4 experienced recurrence. The 2-year event-free survival rate was  $(85.7 \pm 6.6)\%$ . The children with bone marrow infiltration suggested by bone marrow biopsy, serum LDH  $\geq 500$  IU/L, and bone marrow tumor cells  $>25\%$  had a low 2-year cumulative survival rate. **Conclusions** The CCCG-B-NHL 2010 chemotherapy regimen combined with rituximab has a satisfactory effect in the treatment of children with B-NHL. Bone marrow infiltration on bone marrow biopsy is associated with poor prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(6): 470-474]

**Key words:** Mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma; Rituximab; Event-free survival rate; Prognosis; Child

[收稿日期] 2018-01-04; [接受日期] 2018-04-12

[基金项目] 福建省血液医学中心建设项目资助 (闽政办 (2017) 4 号)。国家和福建省临床重点专科建设项目资助。

[作者简介] 陈再生, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 沈建箴, 男, 主任医师, 教授。

儿童成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤(mature B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)呈高度侵袭性,肿瘤负荷大,易侵犯全身多脏器,可早期转移至骨髓以及中枢神经系统,虽然合理的治疗可使其无事件生存率(event-free survival, EFS)达90%<sup>[1]</sup>。但仍有部分患儿出现诱导失败、复发等情况。因此筛选出影响儿童成熟B-NHL的预后指标,有益于改进化疗方案、提高长期生存率。本研究对28例儿童成熟B-NHL的临床资料包括疗效、长期生存率和预后影响因素进行回顾性分析,以期为提高成熟B-NHL的远期疗效提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2011年1月至2016年12月福建医科大学附属协和医院小儿血液科收治的37例14岁以下的初治成熟B-NHL和成熟B细胞型急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphocytic leukemia, B-ALL)患儿进行研究,其中6例诊断后即放弃治疗,31例按照CCCG-B-NHL 2010方案接受治疗,2013年6月之后入组的20例采用化疗联合利妥昔单抗方案(化疗前1天给予美罗华375 mg/m<sup>2</sup>,连续6个疗程)。31例中2例因化疗1疗程后疾病进展放弃治疗,1例化疗2疗程后(缓解状态)失访,共28例(成熟B-NHL 17例,成熟B-ALL 11例)进入研究。28例中男性23例(82%)、女性5例(18%),中位年龄6(1~12)岁,>10岁的6例(21%)。

成熟B-NHL和成熟B-ALL的诊断、临床分期、化疗及疗效评价均参照CCCG-B-NHL 2010方案<sup>[2]</sup>进行。所有入组病例均完善血常规、血生化、病毒DNA检查,以及组织病理、骨髓活检、骨髓细胞学MICM分析,脑脊液常规和离心涂片查肿瘤细胞,影像学检查(以PET-CT为主,条件不允许时行增强CT或MRI)等。

骨髓浸润<sup>[3]</sup>定义为骨髓活检(bone marrow biopsy, BMB)发现局灶性肿瘤细胞浸润,或PET-CT显示骨髓局灶性氟脱氧葡萄糖(fluoro-2-deoxy-D-glucose, FDG)浓聚和/或弥漫性代谢增高。

### 1.2 随访

随访截止至2017年12月,中位随访时间31(4~70)个月。事件指2个疗程后的未缓解、复发、

死亡、第二肿瘤、放弃治疗等。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据处理。PET-CT诊断骨髓浸润效率的评价采用诊断试验的四格表法;以Kaplan-Meier法分析无事件生存率和总生存率,并行log-rank检验进行生存率的比较。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特点和病理类型

前5位的首发表现为颈部肿物(13例,46%),颌面部肿物(10例,36%),肝脾大(9例,32%),腹部包块(5例,18%),突眼(5例,18%)。血清乳酸脱氢酶(LDH)<500 U/L者14例,500~1000 IU/L者3例,≥1000 IU/L者11例。28例中3例(11%)为Ⅱ期,9例(32%)Ⅲ期,5例(18%)Ⅳ期,11例(39%)瘤性白血病。28例中Burkitt淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)/B-ALL 17例(61%),其中11例为成熟B-ALL;弥漫大B细胞型淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)8例(29%),3例(11%)未能进一步分类。

### 2.2 PET-CT对骨髓浸润的诊断评价

对16例初诊患儿行PET-CT检查判断有无骨髓浸润,并与骨髓活检的骨髓浸润诊断价值进行比较,显示PET-CT有较高的敏感性及阴性预测价值,但阳性预测价值中等。见表1。

表1 PET-CT对骨髓浸润诊断价值的评价 (例)

影像学诊断	骨髓活检		合计
	阳性	阴性	
PET-CT 阳性	4(a)	4(b)	8
PET-CT 阴性	0(c)	8(d)	8
合计	4	12	16

注:灵敏度= $a/(a+c)=100%$ ,特异度= $d/(b+d)=66.67%$ ,漏诊率= $c/(a+c)=0$ ,误诊率= $b/(b+d)=33.33%$ ,正确诊断指数=灵敏度+特异度-1=0.67,阳性预测值= $a/(a+b)=50%$ ,阴性预测值= $d/(c+d)=100%$ ,阳性似然比=灵敏度/误诊率=3,阴性似然比=漏诊率/特异度=0。

### 2.3 肿块组织病理检查

28例中有14例接受肿块组织病理检查,标本为颈部肿物的4例,腹腔肿物3例,下颌部肿物2例,胃组织2例,鼻腔肿物1例,腋窝肿物1例,

回盲末段1例。14例患儿有CD20、CD10、BCL-6表达；进行Ki-67表达检测的9例中有7例阳性率 $\geq 90\%$ ，2例阳性率为80%~90%；检测EBER的3例中有2例阳性；采用FISH方法检测3例肿块组织MYC基因重排，结果阳性。

#### 2.4 骨髓MICM分析

所有患儿均行骨髓涂片及活检，11例患儿的骨髓涂片肿瘤细胞比例 $>25\%$ ，5例肿瘤细胞 $<25\%$ （均为弥漫大B细胞型），12例未检出肿瘤细胞。骨髓免疫分型除有CD20、CD10、CD79a等表达，可见kappa、Lambda、cIgM、FMC7、sIgM、Ki-67等表达。骨髓肿瘤细胞 $>25\%$ 的11例患儿均行染色体核型分析，6例为t(8;14)(q24;q32)，2例为正常核型，1例为t(8;15;14)(q23;q13;q32)，1例为dup(1)(q21q32)，1例未见分裂相；7例患儿行骨髓细胞MYC基因检测，4例阳性。

#### 2.5 治疗结局

28例患儿按照CCCG-B-NHL 2010方案治疗（进入G2、G3和G4组的患儿分别为3、18和7

例），其中20例联合美罗华治疗。2疗程后CR、PR例数分别为21例和7例。4例复发，均为成熟B-ALL，复发后均放弃治疗，其中1例为完成全部化疗后骨髓复发，1例为完成全部化疗后于病程8个月时中枢神经系统复发。

3例患儿在引导化疗（P方案）时出现肿瘤溶解综合征，其中1例因化疗前存在浮肿、少尿、肾脏重度弥漫性肿大、肾功能衰竭，化疗后肾功能恶化，血钾升至7.45 mmol/L，行体外血液净化后血尿素氮、血肌酐、血钾下降至正常；另2例经过水化、碱化尿液，别嘌醇降低尿酸和支持治疗，高尿酸、高钾、高磷、低钙血症均有效控制。第一疗程化疗后2例出现急性胰腺炎，3例出现消化道出血。

#### 2.6 生存分析及预后影响因素分析

28例患儿2年EFS为 $(85.7 \pm 6.6)\%$ ，BMB提示骨髓浸润、LDH $\geq 500$  IU/L、存在瘤性白血病的成熟B-NHL患儿2年EFS和累积生存率较低（ $P<0.05$ ）。见图1、表2。

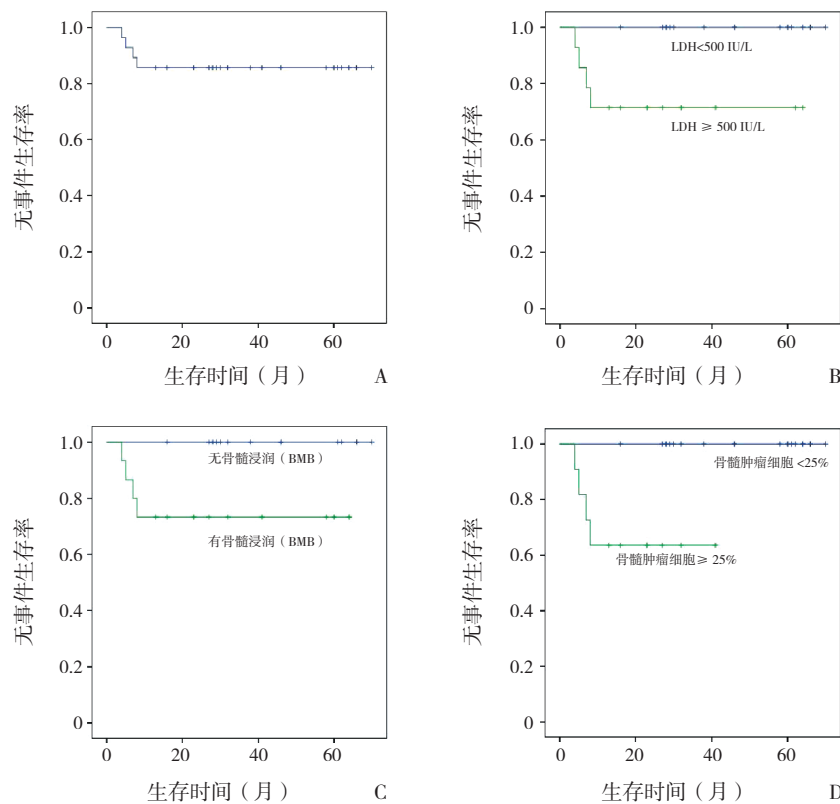


图1 28例成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤患儿的2年无事件生存率 A: 28例患儿的2年EFS; B: 不同LDH水平患儿的2年EFS比较; C: 有或无骨髓浸润(BMB)患儿的2年EFS比较; D: 有或无瘤性白血病患儿的2年EFS比较。

表2 28例 B-NHL 患儿 2 年累积生存率的影响因素分析

影响因素	2 年累积生存率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
性别			
男	82.6	0.933	0.334
女	100		
年龄			
<10 岁	81.8	1.174	0.279
≥ 10 岁	100		
病理类型			
Burkitt 淋巴瘤	82.4	2.206	0.138
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	100		
不能分类	66.7		
LDH(IU/L)			
≥ 500	71.4	4.506	0.034
<500	100		
BMB 提示骨髓浸润			
有	73.3	3.872	0.049
无	100		
PET-CT 提示骨髓浸润			
有	87.5	1.052	0.317
无	100		
骨髓肿瘤细胞 ≥ 25%			
否	100	7.217	0.007
是	63.6		
是否联合美罗华			
否	87.5	0.021	0.884
是	85		

注: [LDH] 乳酸脱氢酶; [BMB] 骨髓活检。

### 3 讨论

近三十年来儿童成熟 B-NHL 的长期生存率取得了显著提高, 国外多中心数据显示其治愈率已达到 90%, Lee 等报道 61 例 (BL 46, DLBCL 15) 儿童成熟 B-NHL 的 5 年 EFS 为 95%, 日本儿童白血病 / 淋巴瘤研究组报道其 4 年 EFS 为 87.3%<sup>[4-5]</sup>。而我国儿童成熟 B-NHL 的长期生存率相对于发达国家仍有一定的差距。

儿童成熟 B-NHL 男性患病率高于女性, 而 BL 的男性比例更高<sup>[6]</sup>。本组资料男 / 女比为 4.6:1, BL 的男 / 女比高达 5.3:1, 与文献相符。腹部肿块、颈部淋巴结肿大及扁桃体受累为儿童成熟 B-NHL 最常见的临床特点<sup>[7]</sup>。本组患儿首发表现也以颈部、颌面部肿物最多, 但初诊时处于晚期 (III 期 + IV 期) 的比例较发达国家高<sup>[8-12]</sup>, 需要加强医生和患儿家

属对该病的认识。

BL 和 DLBCL 的临床和生物学特点有部分重叠, 治疗方案和疗效基本相似<sup>[1]</sup>。但 DLBCL 很少累及骨髓和中枢神经系统、LDH 很少升高; 而 BL 中 III、IV 期占 70% 左右, 近半数患者 LDH 显著升高<sup>[7,13]</sup>。本组资料显示, DLBCL 只有 25% 存在骨髓浸润, 所有患者 LDH 均小于 2 倍正常值, 而 BL 骨髓浸润的达 76.5%、71% 的 LDH 大于 2 倍正常值。

骨髓浸润是成熟 B-NHL 分期判断和预后提示的重要指标, BMB 仍然是判断骨髓浸润的“金标准”。新的影像学技术 PET-CT 可以无创、敏感地检测初诊时骨髓浸润。Cheson<sup>[14]</sup> 报道骨髓浸润在 PET-CT 可能表现为局灶性的 FDG 摄取增高, 或整个骨髓腔均匀的 FDG 摄取升高。Chen<sup>[15]</sup> 认为与 BMB 相比, PET-CT 检测儿童非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润的敏感度为 95% vs 56%, 特异度为 98% vs 100%。但也有研究<sup>[16-17]</sup> 表明, 经 PET-CT 提示有或者无骨髓浸润的成人 DLBCL 患者的 EFS 差异无统计学意义, 而 BMB 提示有或者无骨髓浸润患者的 EFS 差异具有统计学意义。Bhojwani 等<sup>[18]</sup> 研究表明 PET-CT 对于儿童淋巴瘤患者骨髓浸润的敏感性及阴性预测值为 100%, 特异性 60%, 阳性预测价值 25%。本组资料显示 PET-CT 诊断骨髓浸润的敏感度 100%, 但特异度仅 66.67%, 而且经 PET-CT 提示有或者无骨髓浸润患者的 EFS 差异无统计学意义, BMB 提示骨髓浸润的 EFS 则较低。说明 BMB 对骨髓浸润的诊断更具有特异性, 预后判断价值更大。PET-CT 诊断儿童 NHL 骨髓浸润的假阳性率可达 50%~70%, 可能与骨髓局灶性纤维化、坏死、炎症、创伤有关。

中国抗癌协会儿童肿瘤协作组参考 BFM 95 方案制定了 CCCG-B-NHL-2010 方案<sup>[8]</sup>。使用此方案治疗成熟 B-NHL 患儿, 四川大学华西第二医院报道 2 年 EFS 为 74.1%<sup>[9]</sup>, 青岛大学附属医院的 5 年 EFS 为 72.8%<sup>[10]</sup>, 上海儿童医学中心的 5 年 EFS 86.7%<sup>[12]</sup>。而本组患儿 2 年 EFS 为 85.7 ± 6.6%。

DLBCL 的长期 EFS 不低于 BL<sup>[5]</sup>。本研究 DLBCL 与 BL 采用相同的高强度短疗程化疗方案, 两者生存率的差异无统计学意义, 但 DLBCL 无一例复发, 而 BL 有 3 例复发, 因此 BL 是否需要更强烈的化疗有待进一步研究。

关于联用利妥昔单抗治疗能否改善儿童成

熟 B-NHL 的预后正在开展多中心临床试验, 如 NCT01595048<sup>[19]</sup>。本研究中 20 例 (71.4%) 患儿加用利妥昔单抗治疗, 其累积生存率与单纯化疗组比较, 差异无统计学意义。但本研究单纯化疗例数较少, 还有待进一步扩大样本进行观察。

本组检测了 MYC 基因重排的 10 例中, 2 例 MYC 基因重排阴性的患儿复发, 7 例 MYC 基因重排阳性和 1 例重排阴性患儿均持续缓解, 提示 MYC 基因重排与预后的关系无明显规律, 与 Szczepanowski 报道<sup>[20]</sup>一致。新一代测序技术<sup>[21]</sup>发现大多数儿童成熟 B-NHL 可检测到 ID3-TCF3-CCND3 通路的基因突变, 此类突变是否有预后判断价值仍需进一步证实。

CCCG-B-NHL 2010 方案联合利妥昔单抗治疗儿童 B-NHL 疗效满意, PET-CT 对于骨髓浸润判断的敏感性及阴性预测价值较高, 但预后价值低于骨髓活检。骨髓活检发现的骨髓浸润与不良预后相关, 对这类患者需要寻求新的治疗方法以提高长期生存率。

#### [参 考 文 献]

- [1] El-Mallawany NK, Cairo MS. Advances in the diagnosis and treatment of childhood and adolescent B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2015, 13(2): 113-123.
- [2] 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, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童非霍奇金淋巴瘤诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(3): 186-192.
- [3] Cerci JJ, Györke T, Fanti S, et al. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Nucl Med, 2014, 55(10): 1591-1597.
- [4] Lee SH, Yoo KH, Sung KW, et al. Should children with non-Hodgkin lymphoma be treated with different protocols according to histopathologic subtype?[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(11): 1842-1847.
- [5] Masahito T, Tetsuya M, Akira K, et al. Improved treatment results of children with B-Cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 Study[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(11): 1215-1221.
- [6] Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence[J]. Br J Haematol, 2005, 131(1): 39-49.
- [7] Worch J, Rohde M, Burkhardt B. Mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents-review of standard chemotherapy regimen and perspectives[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2013, 30(6): 465-483.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 姜健, 宋学文, 徐慧娟, 等. 儿童非霍奇金淋巴瘤 78 例临床及预后分析 [J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(8): 715-719.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children[J]. Br J Haematol, 2008, 142(3): 329-347.
- [14] Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14): 1844-1854.
- [15] Chen S, Wang S, He K, et al. PET/CT predicts bone marrow involvement in paediatric non-Hodgkin lymphoma and may preclude the need for bone marrow biopsy in selected patients[J]. Eur Radiol, 2018 Jan 30. doi: 10.1007/s00330-018-5306-5. [Epub ahead of print].
- [16] Khan AB, Barrington SF, Mikhael NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement[J]. Blood, 2013, 122(1): 61-67.
- [17] Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, et al. Bone marrow 18 F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography cannot replace bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Am J Hematol, 2014, 89(7): 726-731.
- [18] Bhojwani D, McCarville MB, Choi JK, et al. The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma[J]. Br J Haematol, 2015, 168(6): 845-853.
- [19] Sandlund JT. Non-Hodgkin Lymphoma in Children[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2015, 10(3): 237-243.
- [20] Szczepanowski M, Lange J, Kohler CW, et al. Cell-of-origin classification by gene expression and MYC-rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma of children and adolescents[J]. Br J Haematol, 2017, 179(1): 116-119.
- [21] Rohde M, Bonn BR, Zimmermann M, et al. Relevance of ID3-TCF3-CCND3 pathway mutations in pediatric aggressive B-cell lymphoma treated according to the NHL-BFM protocols[J]. Haematologica, 2017, 102(6): 1091-1098.

( 本文编辑: 俞燕 )