

• 临床研究 •

NHL-2010 方案治疗儿童淋巴瘤母细胞淋巴瘤临床疗效及安全性分析*

蔡雯雯, 高举[△], 郭霞, 沈成奇, 朱易萍, 彭秋雨, 唐冰怡

610041 成都, 四川大学华西第二医院/出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室 儿科

[摘要] 目的: 探讨非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)-2010 方案治疗儿童淋巴瘤母细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)的疗效及安全性。方法: 回顾性分析 2009 年 8 月至 2013 年 12 月四川大学华西第二医院确诊的 20 例 LBL 患儿的临床和实验室资料, 按照儿童 LBL 化疗方案(NHL-2010)进行治疗。LBL 患儿总体生存率(overall survival, OS)及无事件生存率(event-free survival, EFS)的计算采用 Kaplan-Meier 方法计算。结果: 20 例患儿入组, 男 17 例, 女 3 例, 男女比例为 5.7:1; 中位发病年龄 8.8 岁(2.3~14.3 岁)。T 细胞型 12 例(60.0%), B 细胞型 8 例(40.0%)。I 期 2 例(10.0%, 2/20), II 期 1 例(5.0%, 1/20), III 期 12 例(60.0%, 12/20), IV 期 5 例(25.0%, 5/20)。随访至 2015 年 6 月 30 日, 中位随访时间为 34.8 月(2.4~67.4 月), 3 年 OS 为 85.0%, EFS 为 80.0%。3 例发生死亡, 其中 2 例复发, 均为骨髓复发; 1 例发生脓毒血症, 病原菌为坐皮肤球菌, 治疗相关死亡率 5.0%。结论: 本组患儿采用 NHL-2010 方案治疗, 疗效接近国内报道最佳水平, 而治疗相关死亡 1 例, 安全性较高。由于我国儿童 LBL 的诊治水平仍落后于国际水平, 因此, 仍有待进一步完善医疗体制, 加强疾病宣教, 以及提高患儿及其家属治疗依从性, 并且增强国内各治疗中心间的协作。

[关键词] 非霍奇金淋巴瘤; 淋巴瘤母细胞淋巴瘤; 化疗方案; 预后; 儿童

[中图分类号] R733.1; R730.53 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.10.004

引文格式: Cai WW, Gao J, Guo Xia, et al. Efficacy and safety of NHL-2010 protocol in treating lymphoblastic lymphoma in children[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(10): 836-842. [蔡雯雯, 高举, 郭霞, 等. NHL-2010 方案治疗儿童淋巴瘤母细胞淋巴瘤临床疗效及安全性分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(10): 836-842.]

Efficacy and Safety of NHL-2010 Protocol in Treating Lymphoblastic Lymphoma in Children

Cai Wenwen, Gao Ju, Guo Xia, Shen Chengqi, Zhu Yiping, Peng Qiuyu, Tang Bingyi

Department of Pediatrics, Key Laboratory of Birth Defects and Related Disease of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Gao Ju, E-mail: gaoju651220@126.com

This study was supported by grants from Ministry of Education of the People's Republic of China (NO. 20120181120050), Science & Technology Department of Sichuan Province (NO. 2020YFS0253) and Chengdu Science and Technology Bureau (NO. 2019-YF05-01140-SN).

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of non-Hodgkin's lymphoma (NHL)-2010 protocol in treating lymphoblastic lymphoma (LBL) in children. **Methods:** Clinical data of 20 newly diagnosed children with LBL from August

2009 to December 2013 in our hospital was retrospectively analyzed. Patients were treated with NHL-2010, a chemotherapy protocol. Kaplan-Meier method was used to estimate overall survival (OS) and event-free survival (EFS) of patients. **Results:** A total of 20 cases were recruited, with 17 males and 3 females (M:F = 5.7:1), and 12 (60.0%) T-cell LBL and 8 (40.0%) B-cell LBL, respectively. The me-

[收稿日期] 2020-03-03 [修回日期] 2020-05-29

[基金项目] *教育部博士点基金新教师类(编号:20120181120050);四川省科技厅重点研发项目(编号:2020YFS0253);成都市科技局重点研发支撑计划(编号:2019-YF05-01140-SN)

[通讯作者] [△]高举, E-mail: gaoju651220@126.com

dian age at diagnosis was 8.8(2.3 - 14.3) years. According to St. Jude staging classification, 2 patients(10.0%) were in stage I, 1(5.0%) in stage II, 12(60.0%) in stage III and 5(25%) in stage IV. 3-year OS was 85.0% ± 8.0%, and EFS was 80.0% ± 8.9% (follow-up up until June 30, 2015). Within the 3 dead cases, 2 died of relapse, while 1 died of severe sepsis (pathogen: *Kocuria kristinae*; mortality 5.0%). **Conclusion:** The NHL-2010 protocol adopted in our study achieved domestically optimal efficacy with only 1 dead case, which is verified to be a relatively safe therapy. However, the diagnosis and treatment of children with LBL still lags behind the international level. Therefore, it is still necessary to further modify treatment protocols, promote disease-related education, improve the compliance of children and their family members, and enhance the collaboration between treatment centers in China.

[Key words] Non-Hodgkin lymphoma; Lymphoblastic lymphoma; Chemotherapy protocol; Prognosis; Children

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)发病率占儿童期恶性肿瘤第3位,仅次于急性白血病和中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤。其中,淋巴母细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)是儿童、青少年 NHL 中最常见的病理类型,约占儿童 NHL 的 30% ~ 35%。经过近半个世纪的探索,目前国际上儿童 LBL 的 5 年无事件生存率(event free survival, EFS)为 70% ~ 90%^[1], 而我国 LBL 5 年 EFS 为 60% ~ 85%, 水平仍稍落后于发达国家^[2-4]。为了解我国西部地区 LBL 的临床特点和预后,本文回顾性分析我院近 5 年收治的 20 例 LBL 患儿的病历资料,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 8 月 1 日至 2013 年 12 月 30 日于四川大学华西第二医院儿童血液肿瘤科收治的初治诊断明确的 20 例 LBL 患儿为研究对象。纳入标准:1)经病理学活检及免疫组化检查确诊 LBL;2)年龄 ≤ 18 岁;3)既往未接受过抗肿瘤治疗;4)病例资料完整,配合随访。排除标准:1)前期接受过抗肿瘤治疗;2)病例资料不完整;3)拒绝随访。

1.2 诊断及分期标准

本研究诊断标准参照 WHO-2008 诊断分型标准,患儿组织病理学活检及免疫组化结果确诊为 LBL,或者细胞学(骨髓/体液)检查结果提示淋巴系肿瘤且免疫表型结果示 LBL。LBL 免疫组化结果常显示末端脱氧核苷酸转移酶, TdT、白细胞分化抗原 99(CD99)呈阳性。其中,急性 T 淋巴母细胞白血病(T lymphoblastic lymphoma, T-LBL)可不同程度表达 CD1a、CD2 ~ 5、CD7 ~ 8; B 淋巴母细胞白血病(B lymphoblastic lymphoma, B-LBL)常表达 HLA-DR、CD19 ~ 21,而分泌型免疫球蛋白 SIg 常呈阴性。

本研究 LBL 临床分期标准参照 NHL 分期系统^[5]。其评估方法包括患儿临床症状、体格检查结

果、血常规、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平、脑脊液检查、骨髓涂片或活检,以及 X 线、超声、CT 和(或)MRI 等影像学检查。其中,合并骨髓浸润的 IV 期 LBL 患儿骨髓幼稚细胞比例 ≤ 25%。

LBL 患儿 CNS 累及诊断标准如下(符合以下任何一项)^[6]:1)患儿脑脊液细胞学检查发现幼稚淋巴细胞;2)体格检查显示,患儿出现其他原因无法解释的颅神经受累症状和(或)体征;3)影像学结果显示颅内占位,或者脊髓内占位性病变。

1.3 治疗方法

本研究 LBL 患儿治疗方法根据中国儿童 NHL-2010 方案^[6]制定,并且按照临床分期将患儿分为低危组(I 期 + II 期)和高危组(III 期 + IV 期),其化疗流程见图 1。NHL-2010 方案参考柏林-法兰克福-蒙斯特(Berlin-Frankfurt-Münster, BFM)90/95 方案进行相应修改(表 1)。

1.4 治疗相关严重并发症的定义

治疗相关严重并发症定义为出现已确诊的传染病、重症肺炎、脓毒血症/败血症,合并呼吸、循环系统功能衰竭,需依靠辅助通气治疗,或者出现昏迷、颅内出血表现,以及由于其他原因需要转入重症监护病房治疗者^[6]。

1.5 疗效评估标准

本研究疗效评估标准^[5-6]为:若患儿体格检查、骨髓涂片、脑脊液细胞学及影像学检查等各项指征均提示肿瘤完全消失,则视为完全缓解(complete remission, CR);若患儿肿瘤体积缩小 > 50%,但未达 CR 标准,则视为部分缓解(partial remission, PR);若患儿原肿瘤病灶增大,或者病理检查提示新病灶出现,则视为疾病进展/复发。

1.6 随访及预后评价方法

本研究采用门诊、电话、微信等随访方式,随访频率前半年每月 1 次,半年后每 3 月 1 次。随访时间截至 2015 年 6 月 30 日。随访内容包括患儿一般

状况,以及血常规、生化、骨髓检查等。失访定义为完成化疗后 1 年内无任何形式随访记录,以末次随访时间和疾病状态统计。EFS 定义为自确诊之日起

事件发生的间隔时间,包括疾病进展/复发、任何原因所致死亡、放弃治疗或者第二肿瘤发生。

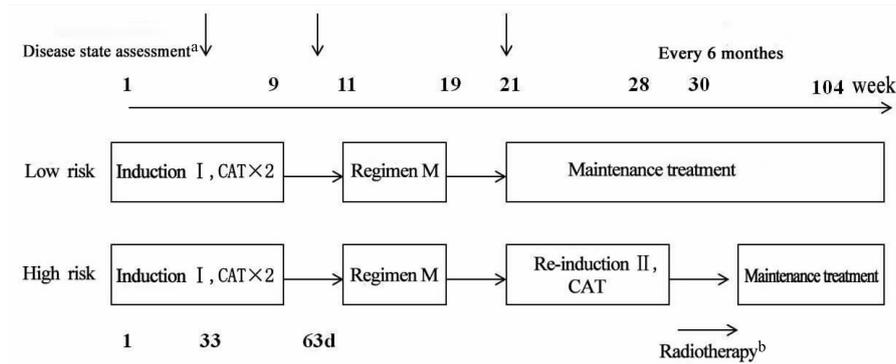


图 1 中国儿童 NHL-2010 方案^[6]化疗流程图

Figure 1. Flow of Chemotherapy Regimen of NHL-2010 for Chinese Children^[6]

^a On the 33rd day of induction therapy, if the tumor volume is reduced by $\leq 70\%$, the high-risk acute lymphocytic leukemia (ALL) protocol will be adopted; on the 63rd day of induction therapy, if the patient has local residuals for biopsy, and the biopsy results indicate that no tumor cells are found in the residual tissue, the original protocol is continued. If the biopsy results indicate that tumor cells are still present, the high-risk ALL protocol is then adopted.

^b After re-induction therapy, only central nervous system-affected children received cranial radiotherapy. The dose of radiotherapy for children aged 24 – 36 months is 1 200 cGy. For those aged > 36 months, the dose is 1 800 cGy. Cranial radiotherapy is not recommended for children younger than 24 months. For those who still have tumor infiltration or bilateral testicular recurrence after re-induction therapy, radiotherapy is used, and the total radiation dose is 2 000 cGy.

Induction I regimen = prednisone + vincristine + daunorubicin + L-asparaginase + intrathecal chemotherapy; CAT regimen = cyclinamide + mes sodium + cytarabine + 6 mercaptopurine + intrathecal chemotherapy; Regimen M = 6 mercaptopurine + methotrexate + intrathecal chemotherapy; Re-induction II = dexamethasone + vincristine + adriamycin + L-asparaginase.

表 1 NHL-2010 和 BFM90、95 化疗方案不同化疗药物累积剂量累计剂量比较

Table 1. Cumulative Dose of Different Chemotherapy Drugs Used in NHL-2010 Regimen and BFM90/95 Regimen

Chemotherapy regimen	Total course of treatment (week)	Methotrexate (g/m ²)	Cyclophosphamide (g/m ²)	Daunorubicin (mg/m ²)	Cytarabine (mg/m ²)	L-asparaginase (IU/m ²)	Vincristine (mg/m ²)	Etoposide (mg/m ²)	Intrathecal chemotherapy (times)
BFM-90/95									
Stage I + II	104	20	2	120	1,200	80,000	6	-	9
Stage III + IV	104	20	3	240	1,800	120,000	12	-	11
NHL-2010									
Stage I + II	104	20	2	120	1,200	80,000	6	-	12
Stage III + IV	104	20	3	240	1,800	140,000	12	-	16

NHL: Non-Hodgkin's lymphoma; BFM: Berlin-Frankfurt-Münster.

1.7 统计学方法

本研究采用 Ssize 软件,确定满足统计检验的最小样本量。采用 SPSS 19.0 统计学软件包进行数据处理,样本平均数用中位数表示,计量样本比较用秩和检验,两组率的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。以 Kaplan-Meier 方法计算 LBL 患儿总体生存率 (overall survival, OS) 及 EFS,并行 Log-rank 检

验。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

本研究入组患儿共 20 例,其中,男性 17 例,女性 3 例,男女性别构成比为 5.7:1;患儿中位发病年龄为 8.8 岁 (2.3 ~ 14.3 岁),其中,男性中位发病

年龄为 8.7 岁 (2.5 ~ 14.3 岁), 女性为 9.0 岁 (2.3 ~ 13.0 岁), 男、女性患儿发病年龄比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.586$)。

2.2 临床资料

2.2.1 临床分型及分期 20 例 LBL 患儿中, T 细胞型患儿 12 例 (60.0%), B 细胞型 8 例 (40.0%)。其中, I 期 2 例 (10.0%, 2/20), II 期 1 例 (5.0%, 1/20), III 期 12 例 (60.0%, 12/20), IV 期 5 例 (25.0%, 5/20)。低危组: 3 例 (15.0%, 3/20); 高危组: 17 例 (85.0%, 17/20)。

2.2.2 原发部位 12 例 T 细胞型 LBL 患儿常常以纵隔包块或外周淋巴结肿大为首发临床表现, 其中, 原发于外周淋巴结肿大者 8 例 (40.0%, 8/20), 原发于纵隔者 4 例 (20.0%, 4/20); 8 例 B 细胞型 LBL 患儿常以皮肤包块、外周淋巴结肿大为主要首发症状, 其中, 原发于外周淋巴结者 3 例 (15.0%, 3/20), 原发于皮肤者 2 例 (10.0%, 2/20), 腹盆腔 2 例 (10.0%, 2/20), 此外, 还可累及睾丸 (5.0%, 1/20)。

2.3 不良反应

本组 3 例患儿发生死亡, 其中 2 例复发, 均为骨

髓复发; 1 例发生脓毒血症, 病原菌为坐皮肤球菌 (*kytocosus sedentarius*)。治疗相关死亡率为 5.0% (1/20)。1 例诱导治疗第 33 天评估疾病为 PR, 后于诊断 6 个月后评估病情仍未达 CR 放弃治疗。

2.4 预后分析

2.4.1 LBL 患儿的 OS 和 EFS 本研究中, 至末次随访时仍呈无病生存患儿为 16 例, 其中位随访时间为 34.8 月 (2.4 ~ 67.4 月), 3 年 OS 为 85.0%, EFS 为 80.0% (图 2)。

2.4.2 不同临床因素与 LBL 患儿的 OS 和 EFS 关系分析 根据患儿年龄、性别、LDH 水平增高、免疫分型、是否发生纵膈浸润及临床分期等临床因素分别对 LBL 患儿进行分组, 各组患儿累积生存曲线分布与各临床因素的关系见表 2。其中, 男性、LDH > 2N (正常参考值上限的 2 倍) 及临床分期为 III、IV 期的患儿 3 年 EFS 明显低于女性、LDH ≤ 2N 及临床分期为 I、II 期患儿的趋势, 但是差异尚无统计学意义 ($P > 0.05$), 而患儿年龄、免疫表型、是否发生纵膈浸润对 EFS 亦无显著影响 ($P > 0.05$)。

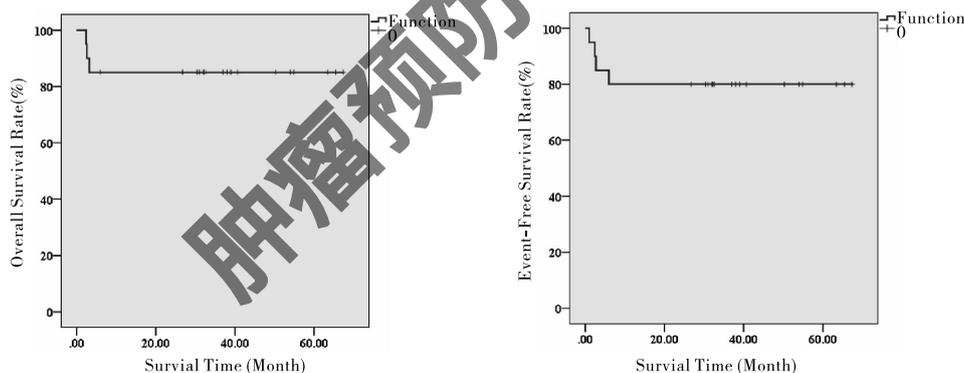


图 2 LBL 患儿 3 年 OS 和 EFS

Figure 2. 3-Year Overall Survival and Event Free Survival in Children with Lymphoblastic Lymphoma

表 2 不同临床因素与 NHL 患儿累积生存曲线分布的关系

Table 2. Relationship between Different Clinical Parameters and Cumulative Survival of NHL Children

Clinical parameter	N	3 year-OS	χ^2	P	3 year-EFS	χ^2	P
Age							
>10 years old	11	88.9%	0.240	0.624	77.8%	0.011	0.916
≤10 years old	9	81.8%			81.8%		
Gender							
Male	17	82.4%	0.564	0.453	76.5%	0.778	0.378
Female	3	100%			100%		
Immunophenotyping							
T cell type	12	91.7%	0.794	0.317	83.3%	0.223	0.654

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Clinical parameter	N	3 year-OS	χ^2	P	3 year-EFS	χ^2	P
B cell type	8	75.0%			75.0%		
LDH							
>2N	8	50.0%	0.201	0.199	50.0%	1.652	0.283
≤2N	12	88.9%			83.3%		
Mediastinal infiltration							
Yes	13	85.7%	0.004	0.950	71.4%	0.470	0.493
No	7	84.6%			84.6%		
Stage							
I + II	3	100%	0.564	0.453	100%	0.778	0.378
III + IV	17	82.4%			76.5%		

NHL: Non-Hodgkin's lymphoma; OS: Overall survival; EFS: Event-free survival; LDH: Lactate dehydrogenase; 2N: Twice of the upper limit of the normal reference value.

3 讨论

LBL 多见于儿童及青少年,以男性患儿多见,约占儿童 NHL 的 30%~35%。LBL 具有儿童 NHL 共有的多中心起源和远距离播散及结外侵犯等特点,亦具有临床表现特异性和高度侵袭性。儿童 LBL 疾病进展迅速,常见累及部位包括骨髓、纵膈及 CNS,易转化为急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL),因此,多数 LBL 患儿在初诊时即为 III~IV 期,通常预后较差。其中,T-LBL 占 85%~90%,多见于青少年,起源于胸腺,常侵犯纵膈,引起上腔静脉压迫综合征,并易累及骨髓和 CNS;而 B-LBL 约占 10%,易发生皮肤和骨髓浸润。本组 LBL 患儿中,原发于纵膈(4 例)及伴有纵膈受累(4 例)者约占 40.0%,略低于国内其它单位报道的 50%~70%^[24],这可能与该类患儿就诊时压迫症状重不能及时手术明确诊断而丧失治疗机会有关。

目前国际上儿童 NHL 治疗方法主要根据其组织亚型进行分层治疗,并根据患儿分期调整治疗强度。其中,LBL 的治疗经过了一个长期探索过程,多种化疗方案曾被尝试用于 LBL 的治疗中,曾经先后采用过以下几种方案:NHL 传统化疗方案(即 CHOP 方案)、NHL 改良化疗方案(即加用门冬酰胺酶的 CHOP 样方案)及 ALL 样化疗方案。早在 70 年代,CHOP 方案的缓解率及 EFS 均不高。Murphy 等^[7]对 III 期及 IV 期 LBL 患儿在 CHOP 方案基础上联合颅脑预防性放疗,其 2 年的 EFS 也仅为 38.8%。随后,研究发现 ALL 和 NK-T 细胞淋巴瘤的肿瘤细胞,

其门冬酰胺合成酶活性比正常细胞低,必需依赖细胞外门冬酰胺(aspara-ginase, Asn)的供应^[8-10]。而左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)能特异性耗竭血浆中 Asn,逐渐应用于 ALL、LBL 及 NK-T 细胞淋巴瘤治疗中。在采用含有 L-Asp 的 LSA2-L2(环磷酰胺+长春新碱+甲氨蝶呤+多柔比星+泼尼松+阿糖胞苷+硫鸟嘌呤+L-ASP+卡莫司汀)方案时,LBL 预后明显提高,其 5 年 EFS 为 64%,而在 COMP(环磷酰胺+长春新碱+甲氨蝶呤+顺铂)方案中 LBL 预后差,其 5 年 EFS 仅 35%^[11]。即使在 COMP 基础上联用柔红霉素及 L-Asp 也不能获得比 LSA2-L2 方案更好的治疗效果^[12]。因此,有学者认识到各种组织学类型 NHL 采用同一种方案时,不同组织学类型 NHL 患儿其预后存在明显差异。随着对 NHL 的生物学表现、细胞遗传学及分子生物学研究的不断深入,发现虽然 LBL 发生基础及临床表现与 ALL 有所差别,但是都起源于原始淋巴细胞,从而确认了 LBL 与 ALL 之间的紧密关系,因此,欧美发达国家多数协作组逐渐采用类似 ALL 的含有高剂量 L-Asp 和甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)的长疗程强烈化疗方案,LBL 患儿远期生存率得到明显提高,5 年 EFS 可达 75%~90%^[1,13-14],其中,BFM-90-LBL 方案是目前报道过的治疗儿童及青少年 LBL 疗效最高的方案,5 年 EFS 高达 90%。高剂量 MTX 治疗时,血药浓度高,可以使 MTX 通过血脑屏障和血睾屏障,从而达到髓外清扫,减少复发的目的。因此,BFM-90 方案中,MTX 累积使用剂量达到了 20g,同时,III 期及 IV 期的患儿加用了预防性颅脑放疗(cranial radiation therapy, CRT)放疗,CNS 复发率仅

0.95%。但是,研究发现 CRT 可引起白质脑病、内分泌异常及二次肿瘤等严重的后遗症,因此,BFM-95 方案尝试对无 CNS 受累的晚期 LBL 患儿不进行常规 CRT 预防治疗,其 5 年 EFS 为 88%,CNS 复发率为 1.90%,与 BFM90 无明显差异^[15]。因此,目前国际上预防性 CRT 治疗已逐渐减少。

国内各单位多数借鉴 BFM90/95 方案,在其基础上根据我国国情进行相应的修改,均取消了预防性 CRT,所报道的 OS 和 EFS 高低不一。其中,北京儿童医院采用改良 BFM-90 方案的 BCH-2003-LBL 方案,3 年 EFS 为 85.4%^[2],广州地区则报道其 3 年总体生存率为 78.3%^[3],而上海儿童医学中心报道其 LBL 患儿的 5 年 EFS 为 64.1%^[4]。本研究采用 NHL-2010 方案以及微调的 BFM-90 方案(增加 L-Asp 的累积剂量和鞘注次数)治疗 LBL 患儿,结果显示,3 年 OS 为 85.0%,EFS 为 80.0%。该结果接近国内报道的最佳疗效,但是仍然低于 BFM-90 方案(5 年 EFS 达到了 90%)。这提示,虽然采用同样的 LBL 治疗方案,但我国儿童 LBL 治疗效果仍未能达到与发达国家一致的疗效,生存率略低于后者。究其原因,可能主要与以下两个因素有关:1) 虽然我国医疗体系仍在不断改进中,但全国各地的文化、经济发展仍不一致,西部地区相对落后,部分患儿家庭经济能力低下,无法承担长期化疗所需费用,因此无法按方案要求进行规律强化治疗,使化疗间期延长,影响患儿疗效及预后;2) 与 ALL 相似,LBL 维持治疗的持续时间较长,因此,维持治疗的有效性和患者依从性可以直接影响治疗有效性。研究显示,口服硫嘌呤的维持治疗期间,当 ALL 患儿依从率低于 90% 时,其复发风险增高^[16]。而本研究中,部分 LBL 患儿家庭文化程度较低,可造成维持治疗期间患儿依从性差、无法定期就诊,或者在口服硫嘌呤的维持治疗过程中,患儿骨髓未达轻度抑制或肝功能轻度受损时即自行停药,造成疗效即预后不佳。

目前,儿童 LBL 仍缺少公认的危险度分层因子。一方面,与儿童 LBL 预后相关的临床因素国内外研究报道不一。BFM90 方案未发现明确与预后相关的因素^[1]。也有部分国内外研究显示性别、年龄、原发纵隔肿瘤、免疫表型、巨大瘤块、临床分期、早期缓解情况等与其预后密切相关^[2,4,17-18]。本研究发现,男性、LDH > 2N 及临床分期为 III 期和 IV 期的患儿 3 年 EFS 呈明显低于女性、LDH ≤ 2N 及临床分期为 I、II 期患儿的趋势,但是差异无统计学意义,而患儿年龄、是否有纵隔浸润及免疫表型对本

组患儿的 EFS 影响不大。但本组患儿样本量小,还有待于进一步扩大样本量进行研究。另一方面,随着对 LBL 发病机制、治疗和预后的深入研究,许多与预后直接相关的细胞遗传学和分子生物学因素逐渐被发现,但是由于缺乏大样本的临床研究,导致所发现的大多数遗传学异常的临床意义尚不明确且存在争议。那么,早期治疗反应不佳或复发的患者在分子生物学特征上是否具有预后不良的因素或其它独特的特点? 解决该问题,可通过不断探索、发现与 LBL 预后相关遗传学改变,或者通过 LBL 患儿体内微小弥漫病变检测结果以判断其预后,可能是今后 LBL 的临床研究方向。

对儿童及青少年 LBL 患儿采用高强度、长疗程、类似 ALL 的化疗方案,以及采用积极的中枢预防治疗方案,可以显著提高其远期生存率。但是,我国 LBL 治疗水平仍未达到国际先进水平,因此,如何进一步提高我国 LBL 患儿的 OS,减少疾病复发,仍有待于进一步加强疾病宣教,以及提高患儿及其家属治疗依从性,并增强国内各治疗中心间的协作。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: A BFM group report[J]. *Blood*, 2000, 95(2):416-421.
- [2] 金玲, 张蕊, 黄爽, 等. 儿童淋巴瘤细胞淋巴瘤的临床特点和预后分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(2):138-142.
- [3] 孙晓非, 甄子俊, 刘冬耕, 等. 改良 BFM-90 方案明显改善儿童青少年淋巴瘤细胞淋巴瘤的疗效[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(1):58-61.
- [4] 徐舟, 潘慈, 陈静, 等. 70 例儿童淋巴瘤细胞淋巴瘤远期疗效评估[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(12):1044-1049.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Murphy SB, Hustu HO. A randomized trial of combined modality therapy of childhood non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Cancer*, 1980, 45(4):630-637.
- [8] Carrie LL, Jacob TA, Robert M, *et al*. Asparagine synthetase: Function, structure, and role in disease[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(49):19952-19958.
- [9] Pokrovsky VS, Vinnikov D. L-Asparaginase for newly diagnosed extra-nodal NK/T-cell lymphoma: Systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(8):759-768.
- [10] 权小英, 雷蕾, 汪品嘉, 等. 不同治疗模式治疗早期结外 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效对比[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(1):43-53.
- [11] Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, *et al*. Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA212 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: A report of CCG-551 from the Childrens Cancer Group[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(6):1024-1032.
- [12] Tubergen DG, Krailo MD, Meadows AT, *et al*. Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: A Children's Cancer Group study[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(6):1368-1376.
- [13] Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, *et al*. Prognostic impact of intensified maintenance therapy on children with advanced lymphoblastic lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(3):451-457.
- [14] Sandlund JT, Pui CH, Zhou Y, *et al*. Results of treatment of advanced-stage lymphoblastic lymphoma at St Jude Children's Research Hospital from 1962 to 2002[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9):2425-2429.
- [15] Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, *et al*. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):491-499.
- [16] Bhatia S, Landier W, Hageman L, *et al*. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study[J]. *Blood*, 2014, 124(15):2345-2353.
- [17] Amol P, Akash T, Bivas B, *et al*. Clinical predictors and prognostic model for pediatric lymphoblastic lymphoma treated with Uniform BFM90 Protocol: A single-center experience of 65 patients from Asia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(6):e291-e298.
- [18] Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: Current perspectives[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(6):1021-1042.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读:中国肿瘤健康教育现状与对策分析

恶性肿瘤已成为严重威胁我国居民健康的重大疾病。由于我国居民应对肿瘤的能力较弱,如何科学有效、可持续地开展肿瘤健康教育以提高居民应对肿瘤的能力将是未来肿瘤防治工作的重点。随着肿瘤健康教育工作的不断开展,居民的肿瘤防治知识和意识有所提高,某些危险行为也有所改善。《中国肿瘤健康教育现状与对策分析》回顾分析了我国肿瘤健康教育工作的开展现状及存在的问题,并提出相应的对策和建议,以期为从事肿瘤健康教育的相关从业人员提供指导。

阅读该文请登陆本刊网站 www.zlyfyzl.cn,或点击推荐文章链接 http://125.71.214.100:801/Jwk_zlyf/CN/Y2019/V32/I11/955 查看。

本刊编辑部