

利妥昔单抗治疗儿童及青少年成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤疗效及安全性的Meta分析

李碧云¹ 韩亚辉² 殷楚云¹ 杜伟闯¹ 李远方¹ 王颖超¹

(1. 郑州大学第一附属医院儿童血液肿瘤科, 河南郑州 450052;

2. 郑州大学第一附属医院小儿外科, 河南郑州 450052)

[摘要] **目的** 通过Meta分析探讨在儿童及青少年成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤治疗中应用利妥昔单抗联合化疗的疗效与安全性, 为更加合理地应用利妥昔单抗提供理论依据。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、Web of Science、中国知网、万方、维普数据库的文献, 共筛选出从建库至2022年6月公开发表的利妥昔单抗治疗儿童及青少年成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤的10篇文献, 共计886例患儿。以3年无事件生存率、3年总生存率、完全缓解率、病死率和不良反应发生率作为结局指标, 采用RevMan 5.4软件进行Meta分析、亚组分析、敏感性分析和发表偏倚分析。**结果** 与单纯化疗组相比, 利妥昔单抗联合化疗组3年无事件生存率显著提高 ($HR=0.38$, 95%CI: 0.25~0.59, $P<0.001$), 3年总生存率显著提高 ($HR=0.29$, 95%CI: 0.14~0.61, $P=0.001$), 完全缓解率显著提高 ($OR=3.72$, 95%CI: 1.89~7.33, $P<0.001$), 病死率显著降低 ($OR=0.31$, 95%CI: 0.17~0.57, $P<0.001$)。而两组的不良反应发生率差异无统计学意义 ($OR=1.28$, 95%CI: 0.85~1.92, $P=0.24$)。**结论** 在儿童及青少年成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤治疗方案中添加利妥昔单抗可带来明显的生存益处, 且不会增加不良反应的发生。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (1): 51-59]

[关键词] 非霍奇金淋巴瘤; 利妥昔单抗; 化疗; Meta分析; 儿童; 青少年

Efficacy and safety of rituximab in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a Meta analysis

LI Bi-Yun, HAN Ya-Hui, YIN Chu-Yun, DU Wei-Chuang, LI Yuan-Fang, WANG Ying-Chao. Department of Children's Hematology and Oncology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Wang Y-C, Email: 13838520369@163.com)

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of rituximab combined with chemotherapy in the treatment of children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) through a Meta analysis. **Methods** The databases including PubMed, Embase, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data, and Weipu were searched to obtain 10 articles on rituximab in the treatment of mature B-NHL in children and adolescents published up to June 2022, with 886 children in total. With 3-year event-free survival (EFS) rate, 3-year overall survival (OS) rate, complete remission rate, mortality rate, and incidence rate of adverse reactions as outcome measures, RevMan 5.4 software was used for Meta analysis, subgroup analysis, sensitivity analysis, and publication bias analysis. **Results** The rituximab+chemotherapy group showed significant increases in the 3-year EFS rate ($HR=0.38$, 95%CI: 0.25-0.59, $P<0.001$), 3-year OS rate ($HR=0.29$, 95%CI: 0.14-0.61, $P=0.001$), and complete remission rate ($OR=3.72$, 95%CI: 1.89-7.33, $P<0.001$) as well as a significant reduction in the mortality rate ($OR=0.31$, 95%CI: 0.17-0.57, $P<0.001$), as compared with the chemotherapy group without rituximab. There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($OR=1.28$, 95%CI: 0.85-1.92, $P=0.24$). **Conclusions** The addition of rituximab to the treatment regimen for children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma can bring significant survival benefits without increasing the incidence of adverse reactions. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(1): 51-59]

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma; Rituximab; Chemotherapy; Meta analysis; Child; Adolescent

[收稿日期] 2022-08-04; [接受日期] 2022-11-21

[作者简介] 李碧云, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 王颖超, 男, 主任医师。Email: 13838520369@163.com。

成熟B细胞淋巴瘤约占儿童和青少年非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的60%,包括伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL)和其他较为罕见的组织学亚型^[1]。不同亚型所占比例因年龄而异,在15岁以下儿童中,BL占80%以上。法国儿童肿瘤协会的LMB系列方案和柏林-富兰克林-明斯特BFM系列方案是目前国际公认的一线治疗方案,可以获得较好的疗效,但治疗相关不良反应也是不可忽视的^[2]。因此利用通过免疫治疗替代细胞毒性药物成为临床研究趋势。100%的儿童BL和98%的儿童DLBCL都表达CD20,利妥昔单抗(rituximab)是一种嵌合小鼠/人类单克隆抗体,对B细胞的CD20具有很高的亲和力,通过补体介导的溶解和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性发挥作用^[3]。利妥昔单抗联合化疗可以延长成人成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)患者的生存时间,且已经被列入了成人DLBCL的标准疗法^[4]。但与成人患者不同,成熟B-NHL患儿采用LMB和BFM系列治疗方案已经可以获得较好的治疗效果,5年无事件生存(event-free survival, EFS)率约80%^[5]。所以,通过临床研究证实在传统治疗方案中增加利妥昔单抗对儿童及青少年成熟B-NHL疗效的影响至关重要,这也是过去10年的研究重点^[6]。Inter-B-NHL Ritux 2010(NCT01516580)是一项全球、多中心、开放标签、随机(1:1)研究,该研究认为在传统化疗中加入利妥昔单抗能提高成熟B-NHL患儿的EFS和总生存(overall survival, OS)时间^[7]。尽管还有一些回顾性比较单独化疗与利妥昔单抗联合化疗的研究倾向于增加利妥昔单抗,但这些研究的大多数结果差异无统计学意义^[8-9]。本研究通过Meta分析的方法,评价利妥昔单抗联合化疗与单纯化疗的疗效与安全性,为更加合理、高效地在儿童及青少年成熟B-NHL患儿中应用利妥昔单抗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机全面检索PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、Web of Science、中国知网、万方、维普数据库中有关利妥昔单抗治疗儿

童及青少年成熟B-NHL的研究,检索时间自建库至2022年6月。英文检索词为:“non-Hodgkin lymphoma”“Burkitt lymphoma”“diffuse large B cell lymphoma”“rituximab”“mabthera”“CD20 antibody”“rituximab”“child”“adolescent”“clinical trial”“random”等;中文检索词为:“非霍奇金淋巴瘤”“伯基特淋巴瘤”“弥漫性大B细胞淋巴瘤”“利妥昔单抗”“美罗华”“CD20单抗”“儿童”“青少年”“临床试验”“随机”等。同时追溯纳入研究的参考文献,进行二次检索以保证全面获取数据。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型:国内外公开发表的关于利妥昔单抗治疗儿童及青少年成熟B-NHL的临床研究;(2)研究对象:患者年龄小于18岁,且根据世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类^[10]诊断为成熟B-NHL,包括BL、PMBCL、DLBCL等;(3)干预措施:试验组为利妥昔单抗联合化疗,对照组为单独化疗;(4)主要结局指标:3年EFS率、3年OS率;(5)次要结局指标:完全缓解(complete remission, CR)率、病死率、三级及以上不良反应发生率。

排除标准:(1)无可利用的结局指标,没有给出EFS率或OS率的风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)或没有给出生存曲线;(2)综述、个案报道、基础实验或动物实验;(3)干预措施不明确;(4)研究设计未分组或研究方向为护理相关。

1.3 文献筛选和数据提取

由两名独立研究员按照纳入及排除标准对文献进行筛选,当有意见分歧时由第三名研究员参与判断。两名研究员根据预先设定的表格独立提取文献数据,包括文献作者及发表年份、研究类型、样本量及样本基本信息、干预措施、结局指标等。对于结局指标中的3年EFS率及3年OS率,如果文章中未进行文字叙述,则利用周支瑞等^[11]报道的生存曲线数据提取方式,并采用Tierney等^[12]开发的方法计算HR和相应的标准误。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane手册5.1.0版^[13]推荐的偏倚风险评估工具对本研究所纳入的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行质量评价,包括随机方法、分配隐藏、盲法实施、数据完整性、选择性报告和其他偏倚,每个方面均分为高

偏倚风险、低偏倚风险和不清楚。采用纽卡斯尔-渥太华量表^[14]对纳入的队列研究进行质量评价，具体包括研究对象选择（0~4分）、组间可比性（0~2分）、结果测量（0~3分），总分1~3分为低质量，4~9分为高质量。

1.5 统计学分析

本研究已在PROSPERO网站（<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>）注册，编号为CRD42022340172。采用RevMan 5.4软件进行统计分析。生存分析资料采用HR及其95%CI表示，定性资料采用比值比（odds ratio, OR）及其95%CI表示。异质性结果采用Q检验和I²检验进行判断，若P>0.1且I²<50%，认为各研究间无明显异质性，采用固定效应模型进行分析；若P≤0.1或I²≥50%则认为各研究间存在显著异质性，需进一步分析异

质性来源，在排除明显的异质性后，采用随机效应模型进行分析。对纳入的文献采用漏斗图进行发表偏倚评价。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 文献筛选结果及基本特征

经检索共获得相关文献1 952篇，按照纳入和排除标准进行筛选后，共纳入10篇文献^[7, 15-23]，其中1篇^[7]为RCT，1篇^[15]为前瞻性队列研究，8篇^[16-23]为回顾性队列研究。10篇文献共计1 047例患儿，其中纳入Meta分析共计886例患儿，包括试验组523例，对照组363例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究的基本特征

文献	研究类型	研究对象	治疗方案	总例数 ^a	研究例数 ^b		性别(男/女,例)		随访时间(月)		年龄(岁)		结局指标 [*]	质量评价
					利妥昔单抗联合化疗组	单独化疗组	利妥昔单抗联合化疗组	单独化疗组	利妥昔单抗联合化疗组	单独化疗组	利妥昔单抗联合化疗组	单独化疗组		
Minard-Colin 2020 ^[7]	随机对照试验	B细胞非霍奇金淋巴瘤(Ⅲ/Ⅳ期)	LMB96	328	164	164	135/29	137/27	40.9 (35.1, 48.9) ^e	39.1 (34.3, 49.0) ^e	9.2 ± 4.0 ^e	8.6 ± 4.4 ^e	①② ③④ ⑤	高
Dourthe 2022 ^[15]	前瞻性队列	原发性纵隔B细胞淋巴瘤	LMB96	42	21	21	9/12	9/12	76.8 ^d	127.2 ^d	15.0 (10.0~18.0)	14.0 (8.0~17.0)	①② ③	高
Fu 2019 ^[16]	回顾性队列	B细胞非霍奇金淋巴瘤(Ⅲ/Ⅳ期)	BFM-95/ BFM-90	69	46	23	35/11	18/5	39.6 (1.0~88.8)	106.8 (1.0~142.8)	6.9 (0.8~14.3)	7.2 (2.8~14.1)	①③ ④⑤	高
Huang 2021 ^[17]	回顾性队列	伯基特淋巴瘤	LMB96	78	69	9	65/13		34.0(1.0~72.0)		5.7(1.0~14.0) ^f		①③	高
Zhen 2020 ^[18]	回顾性队列	伯基特淋巴瘤	BFM-95	106	57	49	49/8	38/11	36.0(1.0~96.0)		7.0(2.0~17.0)		①② ④	高
李红 2021 ^[19]	回顾性队列	伯基特淋巴瘤	BFM-95+ B-NHL2015	61	25	11	50/11		74.5 (5.0~127.0)		7.9 (1.8~15.5)		①②	高
李永新 2019 ^[20]	回顾性队列	伯基特淋巴瘤	BFM-90	67	55	12	58/9		44.0(3.0~89.0)		8.0(3.0~18.0)		②④	高
王颖超 2022 ^[21]	回顾性队列	伯基特淋巴瘤	BFM-95+ B-NHL2010	62	16	30	58/4		29.0 ^d		5.0(1.0~14.0)		①②	高
张梦 2019 ^[22]	回顾性队列	伯基特淋巴瘤	LMB89	172	43	9	144/28		36.0 (0.5~119.0)		6.0(1.0~14.0)		①	高
周令 2022 ^[23]	回顾性队列	B细胞非霍奇金淋巴瘤(Ⅲ/Ⅳ期)	LMB89	62	27	35	22/5	26/9	41.2(6.0~57.0)		8.1 ± 3.9 ^e	7.8 ± 3.4 ^e	①② ③④ ⑤	高

注：^a总例数为引用研究内所有分组的总患儿例数；^b研究例数为可以纳入本Meta分析中的患儿例数，部分患儿由于不符合分组或无可利用的结局指标数据而未纳入。随访时间和年龄中，“用中位数（四分位数间距）表示”；^d用中位数表示；^e用均值±标准差表示；^f用均值（范围）表示；余下用中位数（范围）表示。“结局指标中，①示EFS率，②示OS率，③示CR率，④示病死率，⑤示三级以上不良反应率。

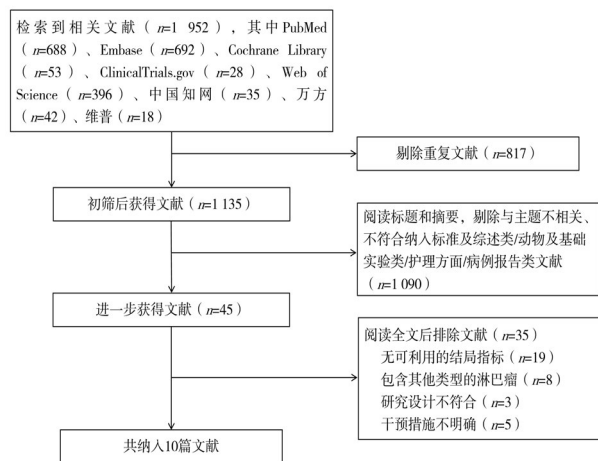


图 1 文献筛选流程图

2.2 文献质量评价

1 篇^[7] RCT 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行质量评价, 评价结果见图 2。9 篇^[15-23] 队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表评分, 其中 2 篇^[15, 23] 8 分, 2 篇^[16, 18] 7 分, 3 篇^[17, 20-21] 6 分, 2

篇^[19, 22] 5 分, 均为高质量文献, 见表 2。

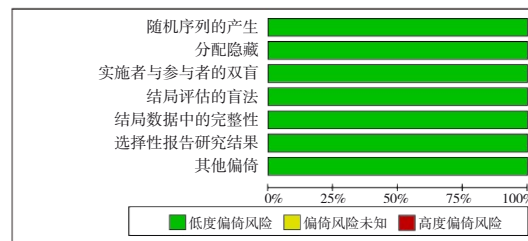


图 2 纳入 RCT 研究的质量评价结果

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 3 年 EFS 率 9 项研究^[7, 15-19, 21-23] 报道了 EFS 率, 包括 1 项^[7] RCT 和 8 项^[15-19, 21-23] 观察性研究, 其中利妥昔单抗联合化疗组各研究间异质性无统计学意义 ($P=1.0$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 利妥昔单抗联合化疗组 3 年 EFS 率高于单独化疗组, 差异有统计学意义 ($HR=0.38$, 95%CI: 0.25~0.59, $P<0.001$), 见图 3。

表 2 纳入队列研究的质量评价结果

文献	研究对象的选择				组间可比性	结果测量			总分
	暴露组代表性	非暴露组选择	暴露的确定	研究开始前是否有结局事件		结局事件评估	随访是否充分	随访的完整性	
Dourthe 2022 ^[15]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Fu 2019 ^[16]	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Huang 2021 ^[17]	1	0	1	1	0	1	1	1	6
Zhen 2020 ^[18]	1	1	1	1	1	0	1	1	7
李红 2021 ^[19]	1	0	1	1	0	1	0	1	5
李永新 2019 ^[20]	1	0	1	1	0	1	1	1	6
王颖超 2022 ^[21]	1	0	1	1	0	1	1	1	6
张梦 2019 ^[22]	1	0	1	1	0	1	1	0	5
周令 2022 ^[23]	1	1	1	1	1	1	1	1	8

注: 采用纽卡斯尔-渥太华量表评分, “组间可比性”一栏最高得分为 2 分, 其余最高得分均为 1 分。

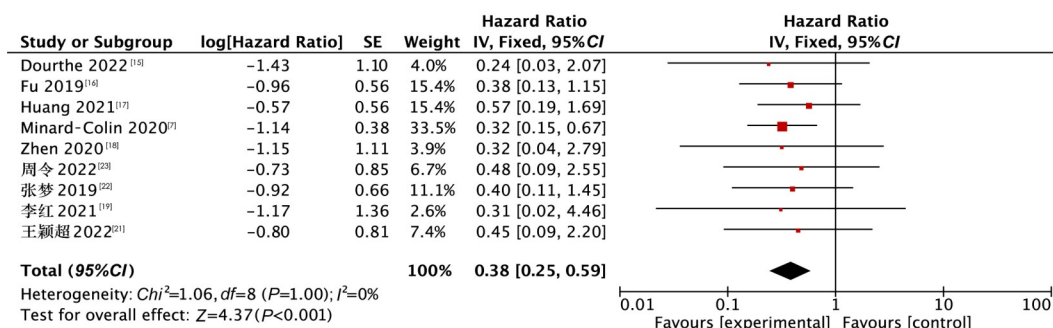


图 3 两组患儿 EFS 率的森林图

2.3.2 3 年 OS 率 7 项研究^[7, 15, 18-21, 23]报道了 OS 率, 包括 1 项^[7] RCT 和 6 项^[15, 18-21, 23] 观察性研究。各研究间异质性无统计学意义 ($P=0.99$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 利

妥昔单抗联合化疗组 3 年 OS 率高于单独化疗组, 差异有统计学意义 ($HR=0.29$, $95\%CI: 0.14\sim 0.61$, $P=0.001$), 见图 4。

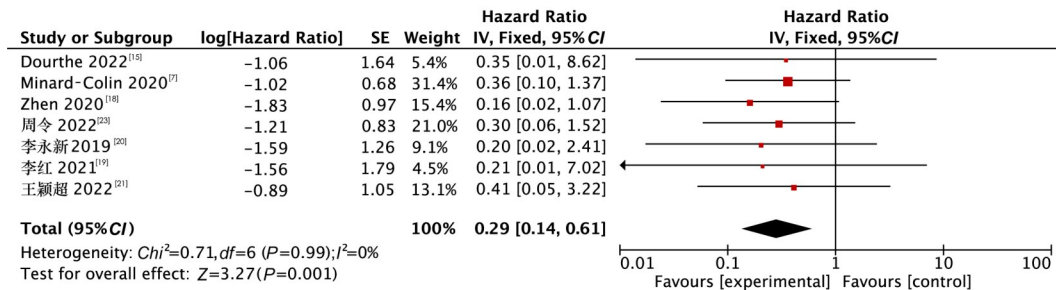


图 4 两组患儿 OS 率的森林图

2.3.3 CR 率 5 项研究^[7, 15-17, 23]报道了 CR 率, 包括 1 项 RCT^[7] 和 4 项观察性研究^[15-17, 23]。各研究间异质性无统计学意义 ($P=0.8$, $I^2=0$), 采用固定效应

模型进行分析。结果显示, 利妥昔单抗联合化疗组的 CR 率高于单独化疗组, 差异有统计学意义 ($OR=3.72$, $95\%CI: 1.89\sim 7.33$, $P<0.001$), 见图 5。

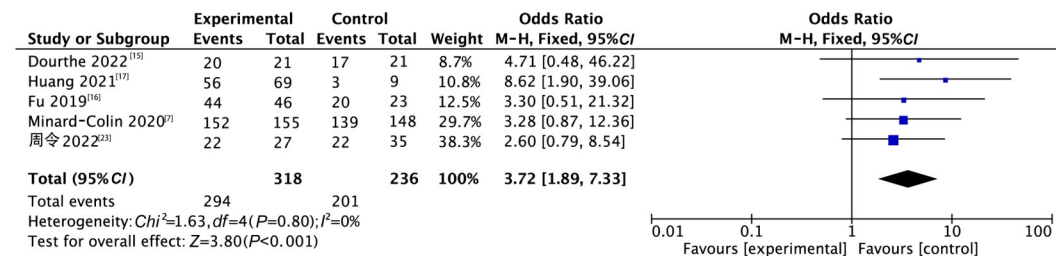


图 5 两组患儿完全缓解率的森林图

2.3.4 病死率 5 项研究^[7, 16, 18, 20, 23]报道了两组的病死率, 包括 1 项 RCT^[7] 和 4 项观察性研究^[16, 18, 20, 23]。各研究间异质性无统计学意义 ($P=$

0.46 , $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 利妥昔单抗联合化疗组的病死率低于单独化疗组 ($OR=0.31$, $95\%CI: 0.17\sim 0.57$, $P<0.001$), 见图 6。

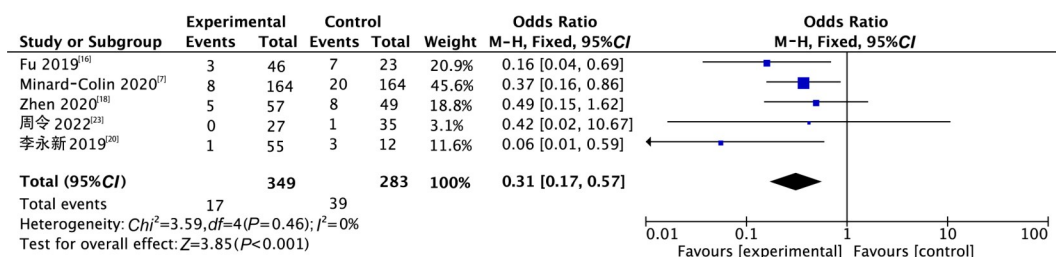


图 6 两组患儿病死率的森林图

2.3.5 三级以上不良反应率 3 项研究^[7, 16, 23]报道了两组三级以上的不良反应率, 包括 1 项 RCT^[7] 和 2 项观察性研究^[16, 23]。各研究间异质性无统计学意义 ($P=0.95$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行

分析。结果显示, 两组间不良反应率差异无统计学意义 ($OR=1.28$, $95\%CI=0.85\sim 1.92$, $P=0.24$), 见图 7。

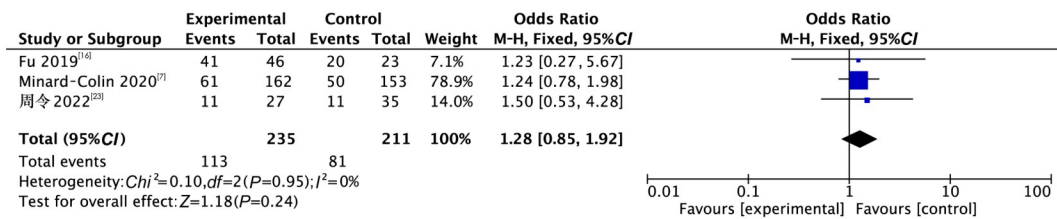


图7 两组患儿不良反应率的森林图

2.4 亚组分析

2.4.1 疾病种类 以3年EFS率和3年OS率为结局指标,按照纳入研究的疾病种类进行分组,有5项研究^[17-22]报道了BL,3项研究^[7, 16, 23]报道了Ⅲ/Ⅳ期B-NHL。结果显示,在BL中,利妥昔单抗联合组3年EFS率高于单独化疗组($HR=0.45$, $95\%CI: 0.23\sim0.88$, $P=0.02$),3年OS率亦高于单独化疗组($HR=0.23$, $95\%CI: 0.07\sim0.74$, $P=0.01$);在Ⅲ/Ⅳ期B-NHL中,利妥昔单抗联合组3年EFS率高于单独化疗组($HR=0.35$, $95\%CI: 0.20\sim0.63$, $P<0.001$),3年OS率亦高于单独化疗组($HR=0.33$, $95\%CI: 0.12\sim0.94$, $P=0.04$)。

2.4.2 化疗方案 以3年EFS率为结局指标,按照化疗方案的不同进行分组,有5项研究^[7, 15, 17, 22-23]使用了LMB系列治疗方案,2项研究^[16, 18]采用了BFM系列治疗方案,2项研究^[19, 21]采用了BFM联合NHL系列治疗方案。结果显示,

在LMB系列治疗方案中,利妥昔单抗联合组3年EFS率高于单独化疗组($HR=0.38$, $95\%CI: 0.23\sim0.64$, $P<0.001$);在BFM系列治疗方案中,利妥昔单抗联合组3年EFS率亦高于单独化疗组($HR=0.37$, $95\%CI: 0.14\sim0.98$, $P=0.046$);在BFM联合NHL系列治疗方案中,利妥昔单抗联合组和单纯化疗组3年EFS率比较差异无统计学意义($HR=0.41$, $95\%CI: 0.10\sim1.60$, $P=0.20$)。

2.5 敏感性分析

采用逐一剔除单个文献的方法对研究结局行敏感性分析,结果如表3所示,剔除前后结果未发生明显改变,提示Meta分析合并结果基本稳定。

2.6 发表偏倚

以3年EFS率为指标(纳入文献数最多)绘制漏斗图。结果如图8所示,各研究散点在漏斗图内对称分布,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

表3 敏感性分析结果

结局指标	排除前			排除后 [*]		
	HR/OR	95%CI	P	HR/OR	95%CI	P
无事件生存率	0.38 ^a	0.25~0.59	<0.001	0.36~0.42 ^a	0.22~0.71	<0.001~0.001
总生存率	0.29 ^a	0.14~0.61	0.001	0.26~0.32 ^a	0.11~0.72	0.001~0.006
完全缓解率	3.72 ^b	1.89~7.33	<0.001	3.13~5.35 ^b	1.47~10.12	<0.001~0.003
病死率	0.31 ^b	0.17~0.57	<0.001	0.27~0.35 ^b	0.12~0.68	<0.001~0.002
不良反应发生率	1.28 ^b	0.85~1.92	0.24	1.24~1.41 ^b	0.59~3.34	0.24~0.44

注: a 示 HR 值; b 示 OR 值; * 示排除后的统计学指标为最小值与最大值区间。

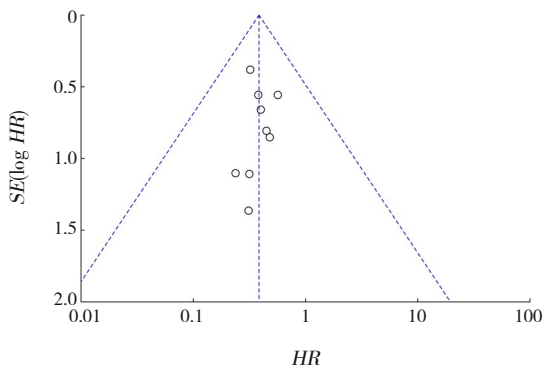


图8 3年无事件生存率的漏斗图

3 讨论

儿童和青少年成熟B-NHL根据不同危险因素给予不同强度的短程联合化疗是基本治疗策略,在过去15~20年里,大多数患有成熟B-NHL儿童都接受了为BL设计的治疗方案,5年治愈率为70%~90%^[24]。在儿童成熟B-NHL中最常见的亚型为BL,约占儿童和青少年成熟B-NHL的80%^[25]。BL患儿对化疗非常敏感,自1980年,欧美等一系列脉冲式短程强化疗方案极大改善了患儿的预后^[26]。

虽然传统化疗方案对儿童成熟B-NHL的疗效较好,但对于Ⅲ/Ⅳ期的患儿在化疗后出现复发或进展后的生存率不足30%,利妥昔单抗的加入或能改善这一难题^[27]。

本研究共涉及三种不同的基础化疗方案,即BFM系列、LMB系列和NHL系列治疗方案。其中LMB方案和BFM方案的疗效均通过了多中心、前瞻性随机研究的验证,是目前国际上公认的标准方案^[28]。LMB89方案的强度高、疗程短,其用药包括长春新碱、环磷酰胺、泼尼松、柔红霉素等,具体方案根据危险度分组A组、B组和C组而有所不同。BFM95方案的用药主要为地塞米松、氨甲蝶呤、依托泊苷、异环磷酰胺等,具体疗程方案根据BFM危险度分组R1~R4组而有所不同^[29]。一项关于成人BL患者的研究认为这两种治疗方案的有效性与安全性几乎相同^[30]。B-NHL系列研究为日本儿童白血病/淋巴瘤协作组的多中心前瞻性非随机研究,该方案的疗效也与LMB89/96和BFM95方案相似^[31]。在本研究Meta亚组分析中,以不同治疗方案分组结果提示,在LMB系列治疗方案和BFM系列治疗方案中,加入利妥昔单抗可以提高3年EFS率。但在BFM联合NHL系列治疗方案中,利妥昔单抗联合化疗组和单纯化疗组3年EFS率比较差异无统计学意义,其原因可能与纳入研究的病例数较少有关。

本研究Meta分析结果显示,相比于单纯化疗,成熟B-NHL患儿应用利妥昔单抗联合化疗的3年EFS率、3年OS率、CR率均有所提高,且病死率明显下降。这与Maschan等^[32]研究结果一致,该结果提示在传统化疗中加入利妥昔单抗可以带来明显的生存益处。在不良反应方面,本研究结果显示,加入利妥昔单抗前后,三级以上不良反应差异并无统计学意义。这与McAtee等^[33]研究结果一致,提示利妥昔单抗在年轻人中耐受性良好,与很少的不良事件有关。输液相关反应是利妥昔单抗治疗过程中最常见的不良反应,其他常见的不良反应有感染、细胞减少症、心血管事件等^[34]。也有研究称利妥昔单抗的应用会增加不良反应,并与中毒性死亡有关^[35]。未来仍需要更多的临床试验来探讨利妥昔单抗联合化疗在儿童和青少年成熟B-NHL的安全性。

2021年12月,美国食品和药品监督管理局批准利妥昔单抗联合化疗用于既往未经治疗、晚期、CD20阳性DLBCL、BL患儿^[36]。在我国的相关诊

疗指南中也提及利妥昔单抗的加入可以提高晚期B-NHL患儿的EFS率和OS率,但仍需要更高级别的证据^[37]。迄今为止,本研究是国内外第一项针对利妥昔单抗治疗儿童成熟B-NHL的Meta分析研究,可以为今后的诊疗提供更高级别的证据。但本研究也存在着一些局限性:(1)本研究选取的疾病对象为成熟B-NHL,该疾病包含有多种亚型,但由于部分肿瘤亚型中利妥昔单抗联合化疗和单纯化疗相对应的相关临床实验较少,故无法对多种不同的肿瘤亚型分别进行亚组分析,可能会对研究结果造成一定影响;(2)本研究纳入的多为回顾性临床研究,患儿的基线信息如样本量、随访时间、基础化疗方案、结局指标的评判方法等可能存在差异,这种临床异质性可能会影响Meta分析的结果;(3)纳入的部分研究并未直接给出本研究所需的结局指标,如两组EFS率的HR及95%CI。从生存曲线中提取结局指标有一定的误差,可能会对本研究结果造成影响。

综上所述,当前证据表明,成熟B-NHL患儿应用利妥昔单抗联合化疗可提高3年EFS率、3年OS率、CR率,降低病死率,但使用利妥昔单抗治疗时要注意不良反应的发生。目前还有很多针对不同靶点的生物制剂正处在临床试验阶段,同时嵌合抗原受体T细胞也开始被用于儿童成熟B-NHL^[38]。笔者将持续追踪儿童和青少年成熟B-NHL治疗的最新进展,为更加合理地使用利妥昔单抗提供理论依据。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Harker-Murray PD, Pommert L, Barth MJ. Novel therapies potentially available for pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(8): 1125-1134. PMID: 32755987. DOI: 10.6004/jncn.2020.7608.
- [2] Egan G, Goldman S, Alexander S. Mature B-NHL in children, adolescents and young adults: current therapeutic approach and emerging treatment strategies[J]. Br J Haematol, 2019, 185(6): 1071-1085. PMID: 30613948. DOI: 10.1111/bjh.15734.
- [3] Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience[J]. Adv Ther, 2017, 34(10): 2232-2273. PMID: 28983798. PMCID: PMC5656728. DOI: 10.1007/s12325-017-0612-x.
- [4] Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy

- plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1076-1088. PMID: 28668386. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
- [5] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390. PMID: 26980727. PMCID: PMC4874220. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [6] Moleti ML, Testi AM, Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(5): 826-843. PMID: 32141616. DOI: 10.1111/bjh.16461.
- [7] Minard-Colin V, Aupérin A, Pillon M, et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(23): 2207-2219. PMID: 32492302. PMCID: PMC7720281. DOI: 10.1056/NEJMoa1915315.
- [8] 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. PMID: 30078243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.08.010.
- [9] Rigaud C, Auperin A, Jourdain A, et al. Outcome of relapse in children and adolescents with B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature acute leukemia: a report from the French LMB study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(9): e27873. PMID: 31207026. DOI: 10.1002/pbc.27873.
- [10] Sabattini E, Bacci F, Sagromoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87. PMID: 21171509.
- [11] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中Meta分析适宜数据的提取与转换[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(3): 243-247. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2014.03.02.
- [12] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2007, 8: 16. PMID: 17555582. PMCID: PMC1920534. DOI: 10.1186/1745-6215-8-16.
- [13] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: version 5.1.0[EB/OL]*. (2011-03-20) [2020-10-06]. <http://handbook-5-1.cochrane.org>.
- [14] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605. PMID: 20652370. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [15] Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study[J]. *Haematologica*, 2022, 107(9): 2173-2182. PMID: 35236054. PMCID: PMC9425314. DOI: 10.3324/haematol.2021.280257.
- [16] Fu Y, Wang H, Zhai X, et al. Improved outcome of newly diagnosed childhood mature B-cell lymphoma/leukemia with high tumor burden treated with BFM95-based protocol combining rituximab: a report from Shanghai, China[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(3): 170-174. PMID: 30664102. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001419.
- [17] Huang S, Jin L, Yang J, et al. Treatment outcome in children with central nervous system-positive Burkitt lymphoma using only intrathecal and systemic chemotherapy combined with rituximab[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(11): 1329-1334. PMID: 33734131. PMCID: PMC8183724. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001386.
- [18] Zhen Z, Zhu J, Wang J, et al. Rituximab is highly effective in children and adolescents with Burkitt lymphoma in risk groups R2 to R4[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 37(6): 489-499. PMID: 32364412. DOI: 10.1080/08880018.2020.1759741.
- [19] 李红, 邵静波, 杨静薇, 等. 儿童Burkitt淋巴瘤远期疗效分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2021, 26(5): 278-284. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2021.05.005.
- [20] 李永新, 尹青松, 艾昊, 等. 利妥昔单抗联合改良NHL-BFM-90方案对儿童及青少年伯基特淋巴瘤的远期疗效[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(8): 605-610. PMID: 30818930. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.08.008.
- [21] 王颖超, 杜伟闯, 殷楚云, 等. 儿童伯基特淋巴瘤62例临床特征及预后分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(5): 561-565. PMID: 35644197. PMCID: PMC9154366. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2111064.
- [22] 张梦, 金玲, 杨菁, 等. 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[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(8): 633-638. PMID: 31495128. PMCID: PMC7342876. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.002.
- [23] 周令, 李战华, 李运玲. 利妥昔单抗对儿童高分期成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效研究[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(1): 146-149. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2022.01.043.
- [24] Barth MJ, Minard-Colin V. Novel targeted therapeutic agents for the treatment of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(6): 1111-1124. PMID: 30701541. DOI: 10.1111/bjh.15783.
- [25] Giulino-Roth L, Goldman S. Recent molecular and therapeutic advances in B-cell non-Hodgkin lymphoma in children[J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(4): 531-544. PMID: 26996160. DOI: 10.1111/bjh.13969.
- [26] Gopal S, Gross TG. How I treat Burkitt lymphoma in children, adolescents, and young adults in sub-Saharan Africa[J]. *Blood*, 2018, 132(3): 254-263. PMID: 29769263. PMCID: PMC6053950. DOI: 10.1182/blood-2018-04-844472.
- [27] Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(6): 1021-1042. PMID: 30729513. PMCID: PMC6897376. DOI: 10.1111/bjh.15764.
- [28] Thacker N, Bakhshi S, Chinnaswamy G, et al. Management of non-Hodgkin lymphoma: ICMR consensus document[J]. *Indian J Pediatr*, 2017, 84(5): 382-392. PMID: 28378140. DOI: 10.1007/s12098-017-2318-0.
- [29] 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. PMID:

21575366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.03.006.
- [30] Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(2): 255-266. PMID: 29209924. PMCID: PMC5754407. DOI: 10.1007/s00277-017-3167-7.
- [31] Cairo M, Auperin A, Perkins SL, et al. Overall survival of children and adolescents with mature B cell non-Hodgkin lymphoma who had refractory or relapsed disease during or after treatment with FAB/LMB 96: a report from the FAB/LMB 96 study group[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(6): 859-869. PMID: 29984828. PMCID: PMC6128751. DOI: 10.1111/bjh.15491.
- [32] Maschan A, Myakova N, Aleinikova O, et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B-NHL-2010M[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(3): 477-483. PMID: 31069789. DOI: 10.1111/bjh.15944.
- [33] McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, et al. Association of rituximab use with adverse events in children, adolescents, and young adults[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(2): e2036321. PMID: 33533931. PMCID: PMC7859842. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36321.
- [34] Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(4): 383-389. PMID: 30580638. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1562905.
- [35] Srinivasan S, Roy Moulik N, Kc A, et al. Increased toxicities in children with Burkitt lymphoma treated with rituximab: experience from a tertiary cancer center in India[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(11): e28682. PMID: 32865865. DOI: 10.1002/pbc.28682.
- [36] FDA. FDA approves rituximab plus chemotherapy for pediatric cancer indications[EB/OL]. (2021-12-03) [2022-08-02]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-rituximab-plus-chemotherapy-pediatric-cancer-indications>.
- [37] 中华医学会儿科学分会肿瘤学组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会, 等. 儿童和青少年侵袭性成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤诊疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(10): 790-795. PMID: 32987456. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200723-00745.
- [38] Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 259-275. PMID: 34923107. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.

(本文编辑: 王颖)