

## • 综述 •

## 利妥昔单抗在淋巴瘤中的应用进展

任燕珍 韩艳秋

抗 CD20 抗体利妥昔单抗 (IDEC-C2B8, Rituximab, 商品名美罗华) 是由鼠抗 CD20 单克隆抗体 2B8 的可变区和人源 IgG1 $\gamma$ 1 重链及  $\kappa$  轻链的恒定区组成的人鼠嵌合型单克隆抗体。CD20 抗原是非结合性单抗疗法的一个理想靶点, 该抗原具有克隆特异性, 仅表达于所有的前 B 细胞和成熟 B 细胞中, 而不表达于造血干细胞、浆细胞和其他造血细胞系。目前已知的美罗华抗肿瘤机制主要有以下三点: (1) 补体依赖性细胞毒作用和抗体依赖的细胞毒作用; (2) 直接诱导细胞凋亡; (3) 增加肿瘤细胞对药物的敏感性。由于 CD20 是一种泛 B 细胞抗原, 因此美罗华对许多 B 细胞淋巴瘤有良好的应用前景。本文就美罗华在淋巴瘤方面的应用作一综述。

## 一、非霍奇金淋巴瘤

## (一) 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)

DLBCL 是恶性淋巴瘤中最常见的发病类型, 国外约占非霍奇金淋巴瘤的 30%<sup>[1]</sup>, 国内约占 56.9%<sup>[2]</sup>。在西方国家, 大约 90% 侵袭性成熟 B 细胞淋巴瘤是 DLBCL, 如果不及时治疗, 它的平均生存期不到一年<sup>[3]</sup>。2006 年 MInT 随机试验<sup>[4]</sup> 表明, 对于年龄在 18~60 岁的低危 DLBCL 患者, 6 个周期的美罗华联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松方案 (R-CHOP-like) 较单独的 CHOP-like 方案明显增加了 3 年无事件生存率 (EFS, 79% vs. 59%;  $P < 0.0001$ ) 和 3 年总生存率 (OS, 93% vs. 84%;  $P = 0.0001$ )。2011 年 Pfreundschuh 等<sup>[5]</sup> 更新上述研究数据显示, R-CHOP-like 组较单独 CHOP-like 组 6 年 EFS (74.3% vs. 55.8%;  $P < 0.0001$ )、PFS (79.9% vs. 63.8%;  $P < 0.0001$ ) 和 OS (89.8% vs. 80%;  $P = 0.001$ ) 均得到了改善, 多变量分析其治疗方案影响无病生存率, 美罗华的加入明显改善了低危 DLBCL 年轻患者的生存期。对于老年 DLBCL 患者, 2002 年 Coiffier 等<sup>[6]</sup> 报道了 GELA LN98-5 临床研究, R-CHOP 治疗老年 DLBCL 患者明显增加了 CR 和 CRu (76% vs. 63%,  $P = 0.005$ ); 中位随访 5 年, 其 EFS (47% vs. 29%;  $P = 0.0002$ )、PFS (54% vs. 30%;  $P < 0.0001$ ) 和 OS (58% vs. 45%;  $P < 0.0073$ ) 都得到了明显的改善<sup>[7]</sup>, 而美罗华的加入并没有增加其药物毒性<sup>[6-7]</sup>。2008 年更大的 RICOVER-60 随机对照试验<sup>[8]</sup> 将 1222 例老年 DLBCL 患者 (61~80 岁) 随机分配到含或不含美罗华的 6 或 8 个周期的 CHOP-14 方案组, 结果显示无论是 6 或 8 个周期的 R-CHOP 方案都明显改善了老年 DLBCL 患者的 EFS 和 OS, 其中 6 个周期的 R-CHOP-14 改善更明显, 成为了老年 DLBCL 的首选治疗方法。虽然美罗华的加入明显改善了老年 DLBCL 的生存和预后, 但是将美罗华作为老年 DLBCL 的维持治疗尚存在争议。ASH2010 年底会第三次中期分析<sup>[9]</sup> 指出, 经 R-CHOP 方案治疗的老年 DLBCL 患者,

美罗华维持治疗并不能改善其 FFS 和 OS (MR 36% vs. OBS 38%)。对于复发的侵袭性 NHL 并不存在“金标准”, 挽救治疗的目的是使侵袭性 NHL 达 CR。2009 年 Fenske 等<sup>[10]</sup> 对含/不含美罗华方案作为 AuHCT 前的一线治疗或挽救治疗的 994 例 DLBCL 患者进行研究分析指出, 含有美罗华组的 3 年 PFS (50% vs. 38%,  $P = 0.003$ ) 和 OS (57% vs. 45%,  $P = 0.006$ ) 均优于不含美罗华组, 而美罗华的加入并不影响血小板和中性粒细胞的移植成活率, 也不会增加疾病的死亡率。由于美罗华联合化疗作为一线治疗方案治疗恶性 B 细胞淋巴瘤取得了令人鼓舞的结果, 这也使得越来越多的医师更愿意将含有美罗华的化疗方案作为挽救治疗的一部分。

## (二) 套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)

MCL 兼有惰性淋巴瘤的不可治愈性和侵袭性淋巴瘤的侵袭性, 预后差, 中位生存时间约为 3~5 年。2000 年 Foran 等<sup>[11]</sup> 研究指出标准剂量的美罗华单药治疗 MCL 4 周, 反应率为 38%, CR 率为 13.5%。延长美罗华治疗疗程并不能改善其反应率、反应持续时间和 EFS<sup>[12]</sup>。对于进展期 MCL 患者, R-CHOP 较 CHOP 方案提高了其 CR 率和 TTS, 分别为 34% 和 7%, 21 个月和 14 个月, 差异有统计学意义, 但并不能延长其 PFS<sup>[13]</sup>。但是, 2008 年 Inwards 等<sup>[14]</sup> 研究克拉屈滨 + 美罗华治疗中位年龄 70 岁的 MCL 患者, 52% 达 CR, 中位反应持续时间 > 中位随访的 21.5 个月, 仅有 3 例达 CR 的患者复发, 美罗华的加入可延长其反应的持续时间。一项前瞻性 II 期试验<sup>[15]</sup> 美罗华加异环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松 (高剂量 CVAD) 与美罗华联合大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷交替治疗, 共 6~8 个周期, 反应率为 97%, 部分治愈 (CR) + 不确定治愈 (CRu) 为 87%, 中位随访 40 个月, 3 年 EFS 和 OS 分别为 64% 和 83%。此方案用于初治的侵袭性 MCL 有效, 毒副作用显著, 但可预见, 但对于年龄 > 65 岁的患者, 无失败生存率较短, 不主张应用此治疗方案。

## (三) 惰性淋巴瘤

1. 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL): FL 约占惰性淋巴瘤的 70%, 占有非霍奇金淋巴瘤的 20%~25%, 多数诊断为 III 期或 IV 期的晚期疾病患者接受目前可用的治疗方案, 基本都不能被治愈, 中位生存期为 6~10 年, 多数患者最终死于这种疾病经过多次缓解后的复发。Czuczman 等<sup>[16]</sup> 研究 R-CHOP 方案治疗初治的或低度恶性滤泡淋巴瘤, 客观有效率 (ORR) 为 95%, CR 率为 55%。对于进展期 FL, R-CHOP 不仅可以延长其治疗失败时间, 提高 ORR, 同时也可延长其持续反应时间<sup>[17]</sup>。鉴于上述结果, 2005 年 Marcus 等<sup>[18]</sup> 予未经治疗的 III、IV 期 FL 初治患者接受 8 个周期的 R-CVP ( $n = 162$ ) 或 CVP ( $n = 159$ ), ORR 和 CR 率分别为 81% 和 41%; 57% 和 10% ( $P < 0.0001$ ), 中位随访 30 个月, R-CVP 组较 CVP 组明显延长了疾病进展时间 (32 个月 vs. 15 个月) 和中位治疗失败时间 (27 个月 vs. 7 个月), 差异有统计学意义, 且美罗华没有增加 CVP 的毒性。2008 年 Salles 等<sup>[19]</sup> 对美罗华联合化疗和干扰素治疗 FL (GELA-GOEL-AMS FL2000) 研究结果显示, 中位随访 5 年, R-CHVP + I 组明显

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.10.046

作者单位: 010050 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院血液科 [任燕珍 (在读研究生)、韩艳秋]

通讯作者: 韩艳秋, Email: qyh1016@sina.com

延长了无事件发生率(95% vs. 53%,  $P < 0.001$ ), 5年 OS 率无明显统计学差异。综上所述,在多种化疗方案中加入美罗华均能提高总缓解率、延长缓解持续时间和无进展生存期。

## 2. 慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL)

CLL 是一种以小淋巴细胞克隆性增生为特征的恶性 B 细胞淋巴瘤,病程长短不一,长者可达 10 年余,短为 1~2 年。2002 年 Hainsworth 等<sup>[20]</sup>进行了标准美罗华剂量单药治疗 60 例惰性淋巴瘤,6 周后其客观反应率是 47%,45% 的患者病情稳定,58% 患者接受了 4 次每隔 6 个月一次的标准剂量美罗华维持治疗,总反应率增加到 73% (FL 和 SLL 的反应率相似,分别为 76% 和 70%),其中 37% 达完全缓解,中位无进展生存期为 34 个月。2010 年 Robak 等<sup>[21]</sup>对包括 552 例 CLL 患者进行了研究分析,中位随访 25 个月,美罗华明显改善了 CLL 患者的 PFS (中位 R-FC 30.6 个月 vs. FC 20.6 个月),其 EFS、反应率、CR 和缓解持续时间也都得到了改善,R-FC 方案一般耐受性良好,并未产生对生活质量的不良影响。随后,2011 年 Fischer 等<sup>[22]</sup>对 78 例复发或难治的 CLL 患者进行苯达莫司汀联合美罗华 (ER) 治疗,试验包含 22 例对氟达拉滨耐药的患者和 14 例 17p 缺失的患者,所有患者均接受苯达莫司汀 70 mg/m<sup>2</sup> d1~2 + 美罗华。第 1 疗程:美罗华 375 mg/m<sup>2</sup> d0;第 2~6 疗程:美罗华 500 mg/m<sup>2</sup> d1, ORR 为 59% (其中氟达拉滨耐药组 ORR 为 45.5%,氟达拉滨敏感组 ORR 为 60.5%),CR 和 PR 分别为 9.0% 和 47.4%,中位随访 24 个月,其中位 EFS 为 14.7 个月,研究得出 BR 化疗方案对于复发的 CLL 患者安全有效,特别是对氟达拉滨耐药的患者有显著的疗效。

## 3. 脾脏边缘区淋巴瘤 (splenic marginal zone lymphoma, SMZL): SMZL 是原发于脾脏的 B 细胞淋巴瘤,甚为少见,主要表现为中、重度脾大,与结外和结内边缘区 B 细胞淋巴瘤有相同的形态学和免疫表型特征,不同的是临床上更易有骨髓和外周血侵犯。脾切除是血细胞减少和巨脾患者的首选治疗方法,脾切除后血常规可迅速恢复正常,并且可延长其无症状的窗口期。脾切除治疗 SMZL, ORR 为 75%,但容易出现复发。烷化剂为主的化疗,5 年生存率达 64%,但是 TTF 仅 6 个月。2007 年 Kalpadakis 等<sup>[23]</sup>对 16 例美罗华作为一线治疗 SMZL 的回顾性研究分析,69% 获得了 CR,19% 达 CRu 和 12% 达 PR;其中达 CR 的患者中,7 例获得了分子学缓解,12 例接受美罗华维持治疗患者中,中位随访 28.5 个月后,11 例患者无疾病进展。最近,2012 年 Else 等<sup>[24]</sup>回顾性分析单独使用美罗华或美罗华联合化疗治疗 SMZL 的 43 例患者,其中美罗华联合化疗组 79% (单独美罗华治疗组 30%) 的患者达到了 CR;脾切除患者较无脾切除患者更容易达 CR (100% vs. 67%);美罗华治疗的 3 年无疾病进展生存率优于单独脾切除组 (79% vs. 29%),同时优于无美罗华化疗组 (25%)。美罗华单独或联合化疗明显改善了其完全缓解率和无疾病进展生存期,且毒副作用较轻。对于不愿意接受手术治疗或者脾切除术后的患者,含有美罗华的化疗方案不失为一个很好的选择方案。

## 4. 淋巴浆细胞淋巴瘤/Waldenström 巨球蛋白血症 (lymphoplasmacytic lymphoma, LPL/waldenström macroglobulinemia, WM): LPL/WM 是一种罕见的惰性淋巴瘤,占非霍奇金淋巴瘤的比例不足 5%,好发于老年男性,有症状患者的中位生存时间约 5~6 年。其主要特征为骨髓中有浆细胞样淋巴细胞浸润,并合成单克隆 IgM。烷化剂是最早用于治疗 WM 的药物,其总反应

率为 32%~92%;核酸类似物的总反应率约为 40%~100%;这两类药物都对 LPL/WM 有作用,但不良反应较多,且难以控制。美罗华单药用于治疗 WM 反应率仅有 20%~50%,且治疗反应发生较晚。然而,美罗华联合化疗治疗 LPL/WM 不仅提高了其反应率,且毒副作用较轻,患者受益较多。许多研究表明含有美罗华的化疗方案,如 R-CP 或 R-CD 治疗 WM,特别是年轻的、有移植条件的患者效果较好,ORR 为 70%~80%,2 年无疾病进展生存率为 70%<sup>[25-26]</sup>。2009 年 Buske 等<sup>[27]</sup>对 69 例初治的 LPL/WM 患者随机进行 R-CHOP 和 CHOP 治疗,中位随访 42 个月,R-CHOP 组的中位治疗失败时间明显高于 CHOP 组 (63 个月 vs. 22 个月)。同年,Treon 等<sup>[28]</sup>研究使用 RF (美罗华 + 氟达拉滨) 方案治疗 LPL 患者,总反应率为 96%,中位无疾病进展期为 51.2 个月,对于获得部分缓解以上患者,中位无疾病进展生存期超过 88 个月。这些数据都表明含有美罗华的一线化疗方案可明显改善 LPL/WM 的治疗结果。

## 二、霍奇金淋巴瘤

### (一) 经典型霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin lymphomas, cHL)

cHL 是常见的恶性淋巴瘤,约占所有霍奇金淋巴瘤的 95%,多发于青年人。Doerr 等<sup>[29-30]</sup>利用单细胞 PCR 和微切割技术,证实了 HRS 细胞来源于 B 细胞。随后美国约翰霍普金斯小组<sup>[31]</sup>研究也证实了 CHL 细胞株内具有记忆 B 细胞表型,并可强化干细胞标志物乙酰脱氢酶并促进和维持 HRS 细胞的生长。正常淋巴细胞在前体 B 淋巴细胞至活化 B 淋巴细胞阶段表达抗原 CD20,CHL 中的 HRS 细胞部分表达 CD20。这些发现都解释了美罗华在 CHL 中发挥作用的原因,提高了美罗华成为治疗本病的新方法的可能性。

2003 年 GHSG 进行的一项 II 期临床试验<sup>[32]</sup>,对符合表达 CD20 的淋巴细胞 > 30%,至少接受过 1 个方案的化学治疗的 HL 患者,使用美罗华 375 mg/m<sup>2</sup> 治疗,每周 1 次,共 4 次,结果显示 8 例达 CR,4 例 PR,2 例进展;中位随访 12 个月,12 例缓解的患者中 9 例仍保持缓解。同年,Younes 等<sup>[33]</sup>对美罗华用于治疗复发的 cHL 患者的一项小型研究显示:经 6 个周期的美罗华治疗,22 例结节硬化型 HL 患者中,5 例 (22%) 达到了 CR/PR,其中位反应时间为 7.8 个月;缓解仅发生于淋巴结或脾脏受累的患者,而不发生于结外受累;22 例 cHL 患者 (6 例表达 CD20+) 经美罗华治疗后,总反应率为 22%,与 CD20 表达无关;美罗华治疗复发的 cHL 可改变血清 IL-6 水平、改善 B 症状和获得临床缓解;美罗华用于治疗 cHL 患者可获得一个较高的 3 年无病生存率和总生存率,其治疗反应率与 CD20 是否表达无关。2012 年,Kasamon 等<sup>[34]</sup>进行的美罗华联合 ABVD (阿霉素,博来霉素,长春新碱,氮烯咪胺) 治疗 cHL 的 II 期试验研究显示,经过 6 个周期的治疗,49 例中有 39 例 (81%) 达 CR,7 例 (15%) 达 PR,1 例病情稳定,2 例疾病进展;中位随访 33 个月 (11~56 个月),有 42 例生存并持续缓解;3 年无病生存率为 83%,总生存率为 98%。同年,Younes 等<sup>[35]</sup>对初治的 cHL 患者进行 R + ABVD 方案治疗研究,疗效显示,其 5 年 EFS 和 OS 率分别为 83% 和 96%,其中 III/IV 期 cHL 的 5 年 EFS 为 82%,IPS 评分 > 2 的患者 5 年 EFS 为 73%。美罗华联合 ABVD 方案化疗安全有效,特别是在复发的或难治的 cHL 患者中获得了显著的疗效。

### (二) 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (nodular lymphocyte-predominant, NLPHL)

NLPHL 较少见,约占所有霍奇金淋巴瘤的 4%。其组织学

特征为散在的大的肿瘤细胞呈结节样生长,这些细胞又称为爆米花样或淋巴细胞样细胞,不断地表达B细胞抗原CD20。1999年首例报道美罗华治疗复发NPHL:1例IV期患者经标准剂量的美罗华治疗6个月后就达到了CR。随后,1999~2004年GHSH开始对美罗华治疗复发或难治的NPLHL进行II期研究,于2002年,中位随访12个月,对其中14例患者进行评价疗效显示,ORR为86%,中位反应时间大于20个月,患者可很好地耐受此方案<sup>[36]</sup>。一直到2007年,15例患者接受评估(9例I/II期,6例III/IV期),中位随访63个月,ORR为94%(I/II期:100%,III/IV期:83%),中位进展时间为33个月<sup>[37]</sup>。2003年Stanford大学<sup>[38]</sup>对22例初治或复发的NPLHL患者进行4周标准剂量的美罗华治疗,中位随访13个月,总反应率为100%(CR+CRu:45%;PR:54%)。2007年Schulz等<sup>[37]</sup>对复发或难治的21例患者进行4个疗程的标准美罗华治疗,ORR为94%,8例患者达CR,6例达PR;中位随访63个月,中位疾病进展时间为33个月,中位OS大于中位随访时间。2011年Eichenauer等<sup>[39]</sup>研究,新诊断的IA期NPLHL患者接受标准美罗华治疗4周后,ORR为100%,85.7%达CR,14.3%达PR;中位随访43个月,OS为100%,12个月、24个月和36个月的EFS分别为96.4%、85.3%和81.4%。综上可见,美罗华用于治疗NPLHL疗效显著,尽管其反应率没有放疗高,但其毒性较轻,远期受益较多。特别是对于复发或难治的NPLHL,美罗华是一个较好的选择方法。

### 三、结语

美罗华的问世,为治疗淋巴瘤开创了一个崭新的治疗模式。由于美罗华具有影响免疫功能的作用<sup>[40]</sup>,且不增加化疗药物毒副作用,其单药或联合化疗被广泛用于治疗淋巴瘤和其他免疫相关的疾病。美罗华作用机制、与何种化疗方案联合、与放疗联合顺序,以及与干细胞移植的结合方法等仍在不断研究中,因此,美罗华的应用依然是一个研究的热点,仍存在潜在的应用价值及广泛的应用前景。

### 参 考 文 献

- [1] Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 6351-6357.
- [2] 黄慧强,彭玉龙,蔡清清,等. 含吡柔比星联合化疗方案治疗392例非霍奇金淋巴瘤患者长期随访结果分析. *中华血液学*, 2005, 26: 577-580.
- [3] Coiffier B. Monoclonal antibody as therapy for malignant lymphomas. *Comptes Rendus Biologies*, 2006, 329: 241-254.
- [4] Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 379-391.
- [5] Pfreundschuh M, Kuhnt E. 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. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 1013-1022.
- [6] 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. *N Engl J Med*, 2002, 346: 235-242.
- [7] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4117-4126.
- [8] Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20<sup>+</sup> B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*, 2008, 9: 105-116.
- [9] Tefferi A. ASH 2010 meeting report-top 10 clinically oriented abstracts in lymphoma. *Am J Hematol*, 2011, 86: 446-449.
- [10] Fenske TS, Hari PN, Carreras J, et al. Impact of pre-transplant rituximab on survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15: 1455-1464.
- [11] Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 317-324.
- [12] Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients With Mantle Cell Lymphoma: A Study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol*, 2005, 23: 705-711.
- [13] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not longterm outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1984-1992.
- [14] Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*, 2008, 113: 108-116.
- [15] Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Clin Oncol*, 2005, 23: 7013-7023.
- [16] Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti CD-20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 268-276.
- [17] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 2005, 106: 3725-3732.
- [18] Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*, 2005, 105: 1417-1423.
- [19] Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood*, 2008, 112: 4824-4831.
- [20] Hainsworth JD, Litchy S, Burris III HA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 4261-4267.
- [21] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Clin Oncol*, 2010, 28: 1756-1765.
- [22] Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chron-

- ic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Clinical Oncology*, 2011, 29: 3559-3566.
- [23] Kalpadakis C, Pangalis G, Dimopoulou M, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol*, 2007, 25: 127-131.
- [24] Else M, Marín-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*, 2012, 159: 322-328.
- [25] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3344-3349.
- [26] Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9: 62-66.
- [27] Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*, 2009, 23: 153-161.
- [28] Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood*, 2009, 113: 3673-3678.
- [29] Malec M, Soderqvist M, Sirsjo A, et al. Real time polymerase chain reaction determination of cytokine mRNA expression profiles in Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 2004, 89: 679-685.
- [30] Valsami S, Pappa V, Rontogianni D, et al. A clinicopathological study of B-cell differentiation markers and transcription factors in classical Hodgkin's lymphoma: a potential prognostic role of MUM1/IRF4. *Haematologica*, 2007, 92: 1343-1350.
- [31] Jones RJ, Gocke CD, Kasamon YL, et al. Circulating clonotypic B cells in classic Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2009, 113: 5920-5926.
- [32] Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20 + Hodgkinlymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma study Group. *Blood*, 2003, 101: 420-424.
- [33] Younes A, Romaguera J, Hagemester F, et al. A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer*, 2003, 98: 310-314.
- [34] Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2012, 119: 4129-4132.
- [35] Younes A, Oki Y, McLaughlin P, et al. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2012, 119: 4123-4128.
- [36] Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20+Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 2003, 101: 420-424.
- [37] Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lympho-cyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GH-SG). *Blood*, 2008, 111: 109-111.
- [38] Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte-pre-dominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*, 2003, 101: 4285-4289.
- [39] Eichenauer DA, Fuchs M, Plutschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*, 2011, 118: 4363-4365.
- [40] 周泽平, 杨仁池. B细胞清除治疗(美罗华)在ITP中的临床应用进展. *国际输血及血液学杂志*, 2006(6): 495-498.

(收稿日期: 2013-01-28)

(本文编辑: 梁雷)

任燕珍, 韩艳秋. 利妥昔单抗在淋巴瘤中的应用进展[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(10): 4409-4412.