

弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗现状及展望

易树华 邱录贵

近年来,随着抗 CD20 单克隆性抗体-利妥昔单抗(rituximab R)的应用,弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的疗效取得了里程碑式的进步,患者整体长期缓解率提高 30% 以上。针对利妥昔单抗联合化疗的几项国际多中心前瞻性随机临床试验的开展,确立了 DLBCL 依据危险度、年龄等因素进行分层治疗的策略,但随着研究的深入,基于利妥昔单抗联合化疗的治疗策略中仍有不少问题亟待解决,如利妥昔单抗的最佳疗程数和最佳联合方案的确立,放疗在 DLBCL 治疗中的地位,年轻高危 DLBCL 患者的标准治疗方案等。我们就 DLBCL 的治疗现状及下一步研究方向作一介绍。

一、DLBCL 患者的一线治疗

对于 DLBCL 的一线治疗,依据患者年龄、年龄调整的国际预后指数(aalPI)危险度分为老年性 DLBCL(>60 岁),年轻低位(aalPI 0~1 分)和年轻高危(aalPI 2~3 分)3 个不同预后组进行。

1. 老年 DLBCL 患者的治疗:法国 GELA(Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte)研究组报告的 CHOP(环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和泼尼松)与 R-CHOP 随机对照Ⅲ期临床试验结果最早确立了 R-CHOP 方案在老年初治 DLBCL 患者中的一线治疗地位^[1]。该研究中,399 例年龄在 60~80 岁的老年性初治 DLBCL 患者随机进入均为 8 个疗程的标准 CHOP-21 方案(196 例)或 R-CHOP-21 方案(202 例)治疗。在 R-CHOP-21 组中,完全缓解(CR)达 76%,显著高于 CHOP-21 组的 63%($P=0.005$)。中位随访 5 年^[2],R-CHOP 组与 CHOP 组比较其无事件生存(EFS)率(47%对 29%, $P=0.00002$)、无进展生存(PFS)率(54%对 30%, $P<0.01$)、无病生存(DFS)率(66%对 45%, $P<0.01$)和总体生存(OS)率(58%对 45%, $P<0.01$)均显著优于后者;经 aalPI 进行分层分析,在低中危组(aalPI 0~1 分)和中高危组(aalPI 2~3 分)中,R-CHOP 组亦均显著优于 CHOP 组。R-CHOP 与 CHOP 两组间不良反应相当。与此同时,美国东部/西南肿瘤合作组(ECOG 4494/SWOG)和癌症与白血病工作组 B(CALGB 9793)共同开展的多中心前瞻性对照试验亦显示,R-CHOP-21 方案无论是无失败生存(FFS)率(52%对

39%, $P=0.003$)还是 OS 率(67%对 58%, $P=0.050$)均优于 CHOP 方案^[3]。

随后,德国高度恶性非霍奇金淋巴瘤研究组(DSHNHL)进一步随机比较了 6 个疗程 R-CHOP-14、CHOP-14 和 8 个疗程 R-CHOP-14、CHOP-14 的疗效(RICOVER-60 研究)^[4]。共有 1222 例年龄在 61~80 岁的初治 DLBCL 患者入组,结果显示与 CHOP-14 比较,6 个疗程和 8 个疗程 R-CHOP-14 无论是 3 年 EFS 率(47.2%对 66.5%,63.1%)还是 PFS 率(56.7%对 73.4%,68.8%)均显著提高,但仅 6 个疗程 R-CHOP-14 的 3 年 OS 率显著高于 CHOP-14(78.1%对 67.7%)。并且发现,4 个疗程化疗后评估,无论是达 CR/不确定的 CR(CRu)还是仅达部分缓解(PR)者,8 个疗程 R-CHOP-14 的 EFS 率并不优于 6 个疗程 R-CHOP-14,即在 4 个疗程时达 PR 者,增加疗程数并不能增加疗效。因此认为对于老年初治 DLBCL,6 个疗程的 R-CHOP-14 为最佳选择。

因此,对于老年初治 DLBCL,6~8 个疗程 R-CHOP 是比较公认的治疗方案。鉴于 DLBCL 疗效的提高主要得益于利妥昔单抗的应用,那么增加利妥昔单抗的应用次数是否可提高疗效?DSHNHL 研究组就此设计了 12 次利妥昔单抗联合 6 个疗程 CHOP-14 的临床试验^[5],利妥昔单抗分别在第 0、1、4、8、15、22、29、43、57、71、85 和 99 天给予,共 100 例患者入组,与 RICOVER-60 试验中的 306 例 6 个疗程 CHOP-14 联合 8 次利妥昔单抗比较,在 IPI 为 3~5 分的中高危患者中,12 次利妥昔单抗组的 CR 率(81%对 68%)和 1 年的 EFS 率(74%对 65%)优于 8 次利妥昔单抗组。这种优势有待更大样本量的随机对照试验进一步证实。

综合以上临床试验发现,R-CHOP 方案无疑是老年初治 DLBCL 患者的标准治疗方案,但仍需进一步完善,如利妥昔单抗的最佳次数是多少?6 个还是 8 个疗程 CHOP 方案?是 CHOP-14 方案还是 CHOP-21 方案?目前,GELA 研究组正在进行 8 个疗程的 R-CHOP-14 与 R-CHOP-21 的临床试验,英国癌症研究所正在进行 8 个疗程 R-CHOP-21 与 6 个疗程 R-CHOP-14 的临床试验,这两项试验结果将有助于确定 R-CHOP 方案的疗程数及化疗间隔期。

2. 年轻低危 DLBCL 患者的治疗:继利妥昔单抗联合化疗在老年 DLBCL 患者中取得令人鼓舞的疗效后,MinT(MabThera International Trial Group)试验组针对年轻低危初治 DLBCL 患者组织了一项国际多中心随机对照临床试验^[6]。共有 824 例患者入组,411 例单纯化疗,413 例为利妥昔单抗联合化疗,主要的方案为 CHOP-21(197 例)、CHOEP-21(780 例)、R-CHOP-21(199 例)、R-CHOEP-21(181 例)及其他

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.10.021

基金项目:卫生部临床学科重点项目(2007-2009);天津市科技支撑计划重点项目(09ZCGYSF01000)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:邱录贵,Email:drqiu99@medmail.com.cn

CHOP 样或 R-CHOP 样方案。中位随访 34 个月,利妥昔单抗联合化疗组 3 年 EFS 率(79% 对 59%, $P < 0.01$) 和 OS 率(93% 对 84%, $P = 0.0001$) 均显著优于单纯化疗组。R-CHOP-21 与 R-CHOEP-21 组 3 年 EFS 和 OS 率相当,因此对年轻低危初治 DLBCL 患者推荐 6 个疗程的 R-CHOP-21 方案。多因素分析发现,是否应有利妥昔单抗、巨大肿块、aaIPI 均为 EFS 的影响因素。依据巨大肿块和 aaIPI 积分将患者分为两组,在无巨大肿块且 aaIPI 0 分患者中,利妥昔单抗联合化疗的 EFS 显著优于伴有巨大肿块或 aaIPI 1 分的患者(89% 对 76%; $P = 0.0162$)^[6]。对于后者,其最佳的治疗方案还有待进一步研究。目前,德国 DSHNHL 研究组针对后者正在进行 6 个疗程 R-CHOP-14 与 R-CHOP-21 随机对照Ⅲ期临床试验(DSHNHL- UNFOLDER-21/14)。对于这部分患者,增加化疗强度是否可提高疗效? 目前 GELA 研究组针对 aaIPI 1 分的年轻患者正在进行 R-CHOP 和 R-ACVBP 的临床试验。即使对于 aaIPI 0 分且无巨大肿块的年轻患者,DSHNHL 研究组仍在进行 6 次利妥昔单抗分别联合 4 个或 6 个疗程 CHOP-21 的Ⅲ期随机临床试验(DSHNHL-FLYER-6664),以期探索最佳的治疗组合,避免过度治疗。

3. 年轻高危 DLBCL 患者的治疗:由于 aaIPI 2~3 分的患者常在治疗中或治疗后早期进展,在利妥昔单抗引入以前,对于 aaIPI 2~3 分的年轻初治 DLBCL 患者的治疗主要是基于蒽环类药物为基础的高剂量或高密度密集型化疗方案(HD-CT)联合自体造血干细胞移植(ASCT),但由于各研究组入选病例不同,结果不尽一致^[7,8]。GELA 的 LNH 87-2 临床试验中,236 例达 CR 的 aaIPI 2~3 分患者随机进入 ASCT 或序贯化疗,随访 8 年后,ASCT 组 DFS 率(55% 对 39%, $P = 0.020$) 和 OS 率(64% 对 49%; $P = 0.040$) 均优于序贯化疗组^[7]。但 Greb 等^[8]最近的大系列 meta 分析对 HD-CT 联合 ASCT 的作用也并未得出明确结论。

利妥昔单抗的引入可能会改变这种状况。最近,意大利的 GIMURELL 临床试验结果显示,94 例年轻高危初治 DLBCL 患者,经 4 个疗程 R-MegaCEOP-14 诱导缓解,2 个疗程 R-MAD 巩固,BEAM 预处理后行 ASCT,4 年 FFS 和 OS 率分别为 73% 和 80%,与 41 例匹配的不含利妥昔单抗的 HD-CT + ASCT 历史对照患者相比(44% 和 54%),前者显著优于后者($P = 0.001$ 和 $P = 0.002$),且耐受性良好^[9]。法国 GOELAMS 研究组应用 R-CEEP 方案诱导治疗年轻高危 DLBCL 患者 42 例,达 PR 以上者行 ASCT(38 例),意向性分析显示 CR 率达 67%,5 年 EFS 和 OS 分别达 55% 和 74%^[10]。以上两组研究提示,在利妥昔单抗治疗时代,高剂量化疗联合 ASCT 可显著提高年轻高危 DLBCL 患者疗效。目前 GOLAMS 研究组针对年轻高危患者正在进行 IL-DLCL04 Ⅲ期临床试验,包括 R-CHOPI4 8 个疗程、R-megaCHOPI4 6 个疗程、R-CHOPI4 4 个疗程 + R-HDCT + ASCT、R-mega-CHOPI4 4 个疗程 + R-HDCT + ASCT 的对比试验,以期明确利妥昔单抗最佳联合方案。同时,DSHNHL 研究组也正在进行 R-mega CHOEP × 4 个疗程 + ASCT 支持与 R-CHOEP14 × 8

个疗程的Ⅲ期随机对照试验(DSHNHL 2002-1),以期进一步明确利妥昔单抗联合大剂量化疗在年轻高危患者中的疗效。

4. DLBCL 患者的维持治疗:鉴于利妥昔单抗对滤泡性淋巴瘤患者的维持治疗有助于进一步清除残留病灶,减少复发,在 DLBCL 患者中是否也有同样作用? ECOG 4494 研究比较了 R-CHOP、R-CHOP + 利妥昔单抗维持(MR)、CHOP、CHOP + MR 的疗效,CHOP 方案化疗后给予利妥昔单抗维持治疗可显著提高 2 年 FFS 率(74% 对 45%; $P < 0.01$),而 R-CHOP 与 R-CHOP + MR 两组间无显著差别(77% 对 79%; $P = 0.810$)^[3]。因此,对于接受利妥昔单抗诱导化疗的患者可以不接受利妥昔单抗维持治疗,而在诱导化疗中未应用利妥昔单抗者,维持治疗可提高生存率。最近,法国的一组研究显示,接受 HD-CT(无利妥昔单抗)联合 ASCT 的年轻高危组患者亦可从利妥昔单抗的维持治疗中获益^[11]。

二、复发难治 DLBCL 患者的治疗

对于复发难治 DLBCL 患者的治疗策略主要是诱导缓解后行 ASCT。挽救性的化疗方案主要是与之前方案无交叉耐药且不影响造血干细胞采集的方案,包括 DHAP、ESHAP、ICE、MINE、GDP 等含异环磷酰胺、阿糖胞苷、铂类或吉西他滨的方案。利妥昔单抗的引入亦改善了复发难治 DLBCL 患者的疗效。在 GELA LNH 98-5 临床试验中,185 例复发难治患者接受挽救性治疗,其中 31% 包含有利妥昔单抗,在利妥昔单抗组,2 年 OS 率为 58%,显著高于未利用妥昔单抗组的 24% ($P = 0.00067$)^[12]。来自 HOVON 的前瞻性随机临床试验也证实利妥昔单抗联合化疗可显著提高复发难治患者的疗效^[12]。另一项回顾性研究表明,22 例接受 R-DHAP + ASCT 患者 2 年 OS 率显著高于历史对照组(74% 对 33%, $P = 0.0424$)^[13]。

虽然现有证据均表明,利妥昔单抗引入复发难治 DLBCL 的治疗有益于改善疗效,但其最佳的联合方案尚未确立。目前有两项Ⅲ期临床试验正在进行,一项为欧洲的 CORAL 临床试验,旨在比较 R-DHAP 和 R-ICE 在适合 ASCT 患者中疗效;另一项为加拿大的 CAN-NCIC-LY12 临床试验,旨在比较 ASCT 前 R-GDP 与 R-DHAP 的疗效。这两项临床试验均在 ASCT 后随机分为利妥昔单抗维持组与不维持组,以期明确利妥昔单抗维持治疗在复发难治侵袭性淋巴瘤中的作用。

随着利妥昔单抗广泛应用于 DLBCL 的一线治疗,对于利妥昔单抗化疗后复发难治患者的挽救治疗成为了目前研究的另一个焦点。在 GELA LNH 98-5 临床试验的复发患者中,之前接受 CHOP 化疗的患者,利妥昔单抗联合挽救化疗可显著提高 2 年生存率($P = 0.002$),但在之前接受 R-CHOP 化疗的复发患者中,利妥昔单抗联合挽救治疗并不能改善 2 年生存($P = 0.230$),但在 R-CHOP 方案复发进展的患者中,仅 9 例患者再次接受利妥昔单抗化疗,并不能认为之前应用过利妥昔单抗患者不能再次从利妥昔单抗化疗中获益^[2]。GEL/TAMO 研究组的结果显示 R-ESHAP 方案在之前未接受利妥昔单抗化疗的患者疗效显著优于接受过利妥昔单抗治疗的患者^[14]。但 Palacios 等^[15]报告 34 例之前接受过

R-CHOP 或 R-CHOP 样化疗后复发进展的淋巴瘤患者 (DLBCL 患者 25 例) 再次接受含利妥昔单抗的方案化疗后, 53% 的患者有治疗反应, 其中 38% 达 CR, 中位随访 29 个月, OS 和 EFS 分别为 53% 和 22%, 提示疗效较好。

三、放疗在 DLBCL 患者治疗中的地位

虽然 DLBCL 的主要治疗方式为系统化疗, 但放疗在控制局部症状 (如巨大肿块) 与系统化疗可起协同作用, 部分研究甚至认为, 早期患者接受受累野放疗 (IFRT) 可减少化疗次数。那么对于早期 DLBCL 患者, 在利妥昔单抗联合化疗下, 是否需要放疗? SWOG 0014 研究表明, 对于这部分患者, 3 个疗程 R-CHOP + IFRT 的 4 年 OS 率达 92%^[16], 与 MinT 研究疗效^[6] (3 年 OS 率为 100%) 相仿。因此, 在 NCCN 指南 (2010 年) 中对于早期不伴巨大肿块患者, 推荐 3 个疗程 R-CHOP + IFRT 或 6~8 个疗程 R-CHOP。那么有没有一个指标可以作为选择放疗还是多疗程化疗的可靠依据? Sehn 等^[17] 依据 3 个疗程 R-CHOP 后 PET 结果对患者进行分组治疗, PET 阴性者再接受 1 个疗程 R-CHOP, 阳性者接受 IFRT, 50 例患者入组, 37 例 PET 阴性, 13 例 PET 阳性, 阴性者 2 年 PFS 和 OS 率均为 97%, 高于阳性者的 75% 和 69% ($P = 0.090$ 和 $P = 0.100$), 差异虽未达统计学意义, 但作者仍认为 3 个疗程后 PET 阴性者可仅接受 4 疗程 R-CHOP。该研究为一小样本的初步研究, 其可行性有待进一步证实, 但提示 PET 结果是早期 DLBCL 患者一个是否接受放疗的预测因素。

综合以上研究可以发现, DLBCL 的治疗已较规范, 在强调依据危险度分层治疗的同时, 越来越强调适度治疗。在取得巨大进步的同时也引发了许多新的问题, 而这些问题的解决无疑将依赖多中心的国际前瞻性临床试验结果。另外, 这些研究结果均源自国外, 鉴于东西方人群的遗传背景差异, 有必要针对国内 DLBCL 患者开展多中心的前瞻性临床试验, 以期确立国人 DLBCL 的最佳治疗策略。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3121-3127.
- [4] 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 + B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*, 2008, 9: 105-116.
- [5] Pfreundschuh M, Zeynalova S, Poeschel V, et al. Dose-dense rituximab improves outcome of elderly patients with poor-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the DENSE-R-CHOP-14 trial of the german high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2007, 110: 789.
- [6] 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.
- [7] Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 3025-3030.
- [8] Greb A, Bohlius J, Trelle S, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma—results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2007, 33: 338-346.
- [9] Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E, et al. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica*, 2009, 94: 1250-1258.
- [10] Dillhuydy MS, Lamy T, Foussard C, et al. Front-line high-dose chemotherapy with rituximab showed excellent long-term survival in adults with aggressive large B-cell lymphoma: final results of a phase II GOELAMS study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16: 672-677.
- [11] Haioun C, Mounier N, Emile JF, et al. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2009, 20: 1985-1992.
- [12] Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20 + NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*, 2008, 111: 537-543.
- [13] Sieniawski M, Staak O, Glossmann JP, et al. Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*, 2007, 86: 107-115.
- [14] Martin A, Conde E, Arman M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica*, 2008, 93: 1829-1836.
- [15] Palacios A, Navarrete M, Gallur L, et al. Re-treatment with rituximab plus chemotherapy in patients with aggressive lymphoma treated previously with CHOP or CHOP-like combinations plus rituximab. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2006, 108: 4707.
- [16] Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2258-2263.
- [17] Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P, et al. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with a negative pet scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviated chemioimmunotherapy alone. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007, 110: 787.

(收稿日期: 2010-03-02)

作者: 易树华, 邱录贵
作者单位: 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院, 实验血液学国家重点实验室, 天津, 300020
刊名: 中华血液学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF HEMATOLOGY
年, 卷(期): 2010, 31(10)
被引用次数: 0次

参考文献(17条)

1. Greb A, Bohlius J, Trelle S High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma—results of a comprehensive meta-analysis 2007
2. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E Dose-dense and highdose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study 2009
3. Dilhuydy MS, Lamy T, Foussard C Front-line high-dose chemotherapy with rituximab showed excellent long-term survival in adults with aggressive large B-cell lymphoma: final results of a phase II GOELAMS study 2010
4. Haioun C, Mounier N, Emile JF Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma 2009
5. Coiffier B, Lepage E, Briere J CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma 2002
6. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Grouped' Etude des Lymphomes de l' Adulte 2005
7. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma 2006
8. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20 + B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60) 2008
9. Pfreundschuh M, Zeynalova S, Poeschel V Dose-dense rituximab improves outcome of elderly patients with poor-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the DENSE-RCHOP-14 trial of the german high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL) 2007
10. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A 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 2006
11. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin' s lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a grouped' Etude des lymphomes de l' Adulte study 2000

12. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20 + NHL:a prospective randomized HOVON trial 2008
13. Sieniawski M, Staak O, Glossmann JP Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma 2007
14. Martin A, Conde E, Arnan M R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma:the influence of prior exposure to rituximab on outcome.A GEL/TAMO study 2008
15. Palacios A, Navarrete M, Gallur L Re-treatment with rituximab plus chemotherapy in patients with aggressive lymphoma treated previously with CHOP or CHOP-like combinations plus rituximab 2006
16. Persky DO, Unger JM, Spier CM Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma:Southwest Oncology Group study 0014 2008
17. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)patients with a negative pet scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviated chemoimmunotherapy alone 2007

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201010021.aspx

授权使用: 华中科技大学(wfhzkjd), 授权号: 19fffc50-1264-4d15-9c34-9e72014f25a4

下载时间: 2011年1月21日