

弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗中若干未解决的问题

李军民

(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海 200025)

关键词: 淋巴瘤; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 治疗

中图分类号: R733 文献标识码: A 文章编号: 1673-6087(2011)01-0001-05

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是成人淋巴瘤中最常见的一种类型, 并且是一组在临床表现、组织形态和预后等多方面具有很大异质性的恶性肿瘤。在欧美国家, DLBCL 的发病率约占非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 31%^[1], 在亚洲国家占 NHL >40%^[2]。DLBCL 的治疗以化学治疗 (化疗) 为主。接受包含蒽环类药物的联合化疗后, 约半数患者可获得 5 年生存期。利妥昔单抗纳入标准治疗方案使得 DLBCL 患者的长期生存率进一步提高, 较传统化疗延长了长期生存率^[3]。

1993 年 Fisher 等^[4]比较了 CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 方案和第 2、3 代的 m-BACOD (博来霉素、多柔比星、长春新碱、环磷酰胺、地塞米松、甲氨蝶呤、亚叶酸钙)、ProMACE/CytaBOM (环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷、泼尼松、阿糖胞苷、长春新碱、博来霉素、甲氨蝶呤、亚叶酸钙) 和 MACOP-B (甲氨蝶呤、柔红霉素、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松和博来霉素) 方案。研究证实, 与第 2、3 代化疗方案相比, CHOP 方案毒性较低而疗效相似。并就此推出了针对 DLBCL 的新治疗标准——6~8 个周期的 CHOP 方案, 虽然这个方案 5 年的总生存 (OS) 率只有 30%~40%, 30% 的患者会很快复发, 但在当时仍是一个重大突破。

一些针对 CHOP 的改良方案用以改善治疗效果的尝试一直在进行, 包括剂量强度和剂量密集。由法国的成人淋巴瘤协作组 (GELA) 提出的高剂量强度的 ACVBP (多柔比星、环磷酰胺、长春地辛、博来霉素、泼尼松) 方案, 在 OS 和无事件生存 (EFS) 上显示较 CHOP 有优势^[5]。而德国高度恶性 NHL 研究组 (DSHNHL) 的 CHOEP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、泼尼松) 方案被证明在乳酸脱氢酶 (LDH) 正常的年轻患者中优于 CHOP 方案。另外该研究组还证实, 相比 CHOP21, 剂量密集的 CHOP14 方案延长了老年患者的生存期^[6]。

利妥昔单抗 (rituximab, 商品名: 美罗华) 的问

世在 B 细胞淋巴瘤的治疗中具有跨时代的地位。利妥昔单抗是针对 B 细胞 CD20 抗原的 1 种人鼠嵌合性单克隆抗体, 也是被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗肿瘤的第 1 个单抗药物。其作用靶点是 CD20 抗原, 能特异地与跨膜抗原 CD20 结合。在前 B 细胞和成熟 B 细胞以及 95% 以上的 B 细胞 NHL 细胞上均有表达。利妥昔单抗与 B 细胞上的 CD20 抗原结合后, 启动介导 B 细胞溶解的免疫反应: 补体依赖的细胞毒作用 (CDC) 和抗体依赖细胞的细胞毒作用 (ADCC)。还可能通过调节细胞膜上的钙泵来调节 B 细胞的生长与凋亡。

利妥昔单抗应用于 DLBCL 治疗上具有里程碑意义的 2 个临床研究为 GELA 的 GELA98.5 和 DSHNHL 的 MinT 试验。这 2 个临床试验分别探讨了利妥昔单抗联合 CHOP 方案 (R-CHOP 方案) 治疗老年 DLBCL 患者和预后良好的年轻 DLBCL 患者的临床疗效。GELA 98.5 试验对 399 例老年初治的 DLBCL 进行 R-CHOP 与 CHOP 方案的对照。在接受 8 个疗程治疗后, 无论是低危还是高危患者, R-CHOP 组在 EFS、无进展生存 (PFS)、无病生存 (DFS)、OS 上均优于 CHOP 组。这一结果奠定了 R-CHOP 方案在老年 DLBCL 治疗中的地位。MinT 试验针对 824 例有良好预后的年轻 DLBCL 患者, 观察利妥昔单抗的作用。接受 6 个周期的 R-CHOP 或 CHOP 治疗后, 结果显示 R-CHOP 组在 3 年的 EFS、OS 上都优于 CHOP 组^[3,7]。

2 项试验结果均显示, 接受 R-CHOP 方案治疗的患者较单用 CHOP 方案者将获得较好的预后。随后有更多的临床研究进一步证实在 DLBCL 治疗上 R-CHOP 方案优于 CHOP 方案。上海交通大学医学院附属瑞金医院单中心的临床研究显示, CHOP 治疗组 38 个月的 PFS 率为 34.6%; R-CHOP 治疗组 51 个月 PFS 率为 59.8%, 2 组比较有显著差异 ($P=0.007$)。CHOP 治疗组 47 个月的 OS 率为 38.4%, R-CHOP 组 61 个月 OS 率为 53.8%, 2 组比较有显著

差异($P=0.012$)。上海 426 例 DLBCL 的多中心研究结果也表明, R-CHOP 治疗组较 CHOP 治疗组有着更高的 OS 率($P=0.018$)。

以上各种大量证据均显示,接受 R-CHOP 方案治疗对 DLBCL 的患者能带来更大的生存受益。因此,目前 R-CHOP 成为治疗 DLBCL 的一类证据的推荐方案。但对于 R-CHOP 方案的治疗强度和密度,以及针对高危组年轻患者和复发难治患者的治疗方案,尚未有统一的标准。

初发 DLBCL 治疗中未解决的问题

在一定程度上,化疗的密度及强度关系到患者长期的预后。但增加密集的化疗所带来的临床不良反应和患者对治疗的耐受程度不得不在选择治疗方案时加以考虑。对于化疗密度的争论目前仍在继续,因而在国际上 RCHOP-14(14 d 为 1 个周期)与 RCHOP-21 对比的临床试验也正在进行中。

DSHNHL 的研究显示,标准剂量的 CHOP-14 比 CHOP-21 有更长的 OS 期。但 GELA 研究组公布了 LNH03-6B 研究的最新结果,针对年老 DLBCL 患者采用 RCHOP-21 的治疗方案更有利^[8],虽然该研究中 RCHOP-21 组与 RCHOP-14 组的结果没有统计学差异,但相对于 RCHOP-14 组而言,RCHOP-21 组有更高疗效和更低毒性的趋势。关于 RCHOP-14 和 RCHOP-21 的疗效争论还在继续,针对老年患者的 GELA LNH03-6B 以及针对所有患者的 DSHNHL 的研究都在为解决这个问题在进行研究。

对于年轻高危的患者如何提高疗效目前没有标准方案,这将是需要进一步解决的问题。对于这类患者进行大剂量化疗联合自体造血干细胞移植(ASCT)在单抗时代是否能有一席之地,研究正在进行。在利妥昔单抗使用之前,只有 GELA 和 GOELAM (Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques) 的 2 个回顾性研究发现大剂量化疗联合 ASCT 较传统化疗有一定的优势。但没有前瞻性研究表明对于预后不良的 DLBCL,大剂量化疗联合 ASCT 比传统化疗或强烈化疗有显著优势。

在使用利妥昔单抗之后,这一情况得到改善。一些研究显示,RCHOP-14 对年轻高危患者有不错的疗效,但 PFS 率不超过 60%,因此大剂量化疗联合利妥昔单抗化疗后 ASCT 的治疗进入我们视线。GIMURELL (Gruppo Italiano Multiregionale Linfomie Leucemie)^[9] 评估年轻高危患者接受利妥昔单抗加

剂量密集的 megaCEOP14 (表柔比星取代多柔比星),续以利妥昔单抗加大剂量化疗(MAD:米托蒽醌、高剂量阿糖胞苷、地塞米松)及 ASCT 的治疗效果。结果表明,利妥昔单抗、高剂量化疗联合 ASCT 是可行、有效的,CR 率达 82%,4 年的 PFS 率和 OS 率分别为 73%和 80%。与先前资料对比,包括利妥昔单抗方案被证明是显著优于无利妥昔单抗的方案。而意大利淋巴瘤研究组 (Intergruppo Italiano Linfomi) (DLCL-04)^[10]进行的临床试验将对足疗程的利妥昔单抗联合剂量密集化疗(8 个周期的 RCHOP-14 或 6 个周期的 R-megaCHOP14)与 4 个周期利妥昔单抗联合剂量密集的化疗,续以利妥昔单抗加大剂量化疗联合 ASCT 的疗效。

其他一些针对预后不良的年轻患者的临床试验也正在进行。除了 LNH03-3B 的 4 个周期 R-ACVBP、大剂量甲氨蝶呤联合 ASCT 的研究,大多数研究都在进行剂量密集的免疫化疗与前期方案利妥昔单抗、大剂量化疗联合 ASCT 的疗效比较。GITIL(Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) 试验比较 8 个周期 R-CHOP14 续以利妥昔单抗加大剂量序贯治疗的方案;而 DSHNH 是比较 8 个周期的 R-CHOEP14 与剂量逐步升级的 R-CHOEP,并进行重复 ASCT,以达到最大的剂量强度和在体内净化效果。其他第 3 阶段试验评估前期利妥昔单抗、大剂量化疗联合 ASCT 的疗效,包括美国 S9704 试验,比较 8 个周期 RCHOP-21 联合 ASCT 与 5 个周期 RCHOP-21 联合 ASCT 的效果;GOELAM 试验比较 8 个周期的 RCHOP-14 与 2 个周期的 R-CEEP (环磷酰胺、表柔比星、长春地辛、泼尼松)加大剂量甲氨蝶呤或阿糖胞苷加 ASCT 的方案。

针对复发、难治 DLBCL 的治疗

虽然 R-CHOP 方案是目前全球治疗 DLBCL 的标准方案,并对 PFS 率和 OS 率都有显著改善,但仍有一部分患者对 R-CHOP 方案治疗疗效不佳,约有 40%~60%患者会复发,对国际预后指数(IPI)为 0~1、2、3、4~5 的 DLBCL 患者,其 5 年平均 OS 率为 73%、51%、43%和 26%。所以,对于这些预后不良的患者,需要通过更科学的方法进一步提高疗效。

对于复发或难治的侵袭性恶性淋巴瘤来说,大剂量化疗加 ASCT 治疗的疗效已经获得初步的认同。然而,考虑到年龄、并发症或既往的治疗,并非所有患者都适合进行这个治疗。因此更有效、更好

耐受性和最小毒性化疗方案仍需继续研究以运用于临床。但 CORAL 研究则显示,对于 DLBCL, R-ICE 方案(利妥昔单抗、异环磷酰胺、依托泊苷、卡铂)与 R-DHAP 方案(利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷、顺铂)的疗效无显著差异(缓解率为 63.5%对 62.8%;3 年 EFS 率为 26%对 35%, $P=0.6$;3 年 OS 率为 47%对 51%, $P=0.5$)^[11]。

Gnaoui 等^[12]在 2007 年公布了一个针对难治、复发性 B 细胞淋巴瘤治疗方案的研究。方案由利妥昔单抗、吉西他滨和奥沙利铂(R-GEMOX)组成。主要目的是确定 R-GEMOX 4 个疗程后总有效率(ORR)。经过 4 个周期治疗后,ORR 为 88%。在治疗过程中加拿大国立癌症研究所(NCIC)3~4 级中性粒细胞和血小板减少分别为 50%和 21%。没有患者出现肾毒性。这项研究表明,R-GEMOX 方案是一个毒性可耐受、对疾病有积极意义的化疗方案。对于挽救性化疗方案的选择,DHAP、ACVBP 或 ICE 都是可选择的方案,并且对疾病的预后都有着积极的意义。但是,目前在二线挽救治疗方案中还未发现哪个方案更有效。因此,更多的临床试验正在进行,希望可以提高这部分无法做移植的复发、难治患者的长期预后。

DLBCL 患者维持治疗中待解决的问题

DLBCL 患者以往通常不采用维持治疗,但老年患者由于预后较差,尝试利妥昔单抗维持治疗可能有改善其生存的倾向。Morrison 等^[13]报道了一项维持治疗结果。作为国际组试验 E4494/C9793 的一部分,415 例老年 DLBCL 患者随机接受维持治疗(利妥昔单抗 375 mg/m² 1 次/周,共 4 次,每 6 个月 1 次,持续 2 年)或观察。这些患者诱导治疗期间曾接受 CHOP 或 R-CHOP。随机化维持治疗后随访了 5.5 年。维持治疗组与观察组治疗无失败生存(FFS)率分别为 46%对 36%($P=0.005$),OS 率分别为 62%和 64%($P=0.83$)。对 4 个亚组也分别进行了分析,CHOP 加维持治疗组 6 年 FFS 率为 44%,CHOP 加观察组为 35%,R-CHOP 加维持治疗组为 47%,R-CHOP 加观察组为 40%;各组 6 年 OS 率无显著差异。CHOP 化疗后维持治疗组与观察组至治疗失败时间(TTF)分别为 5.2 年对 1.6 年($P=0.000 4$);R-CHOP 治疗后 2 组无显著差异。

使用利妥昔单抗维持治疗在 CHOP 化疗后有效,可明显延长 TTF,但不能改善 OS;R-CHOP 化疗

后利妥昔单抗维持治疗似乎作用不明显,这一现象的可能原因是利妥昔单抗延迟了疾病复发。是否需要使用利妥昔单抗进行维持治疗,这方面的临床试验也正在进行。一些其他的维持治疗方案也在进行临床试验,比如一类新的抗肿瘤药物 RAD001——一种哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mTOR)抑制剂代表,其通过阻止 G₁ 期分化和增加利妥昔单抗诱导的细胞毒性,在 DLBCL 中是个前景较好的治疗策略。

对于 DLBCL 治疗的新策略

尽管传统的以蒽环类为基础的 CHOP 化疗方案使得 40%左右的 DLBCL 患者可能被治愈,然而不同患者对化疗的反应和治疗结果差异显著,这更加提示 DLBCL 是一类异质性疾病。然而依然有患者产生耐药或复发。如何更进一步改善这部分患者的预后,将是未来治疗 DLBCL 的主要研究方向。

2001 年,Davis 等^[15]应用芯片技术证实活化 B 细胞 ABC 型 DLBCL 与生发中心 B 细胞 GCB 的一个显著区别是核转录因子 κ B(NF- κ B)的异常激活。研究应用特异性抑制剂阻断 NF- κ B 通路后发现 ABC-DLBCL 组的细胞快速凋亡,而 GCB-DLBCL 组细胞不受影响,提示 NF- κ B 活化与 ABC-DLBCL 细胞的增殖和生存有关。蛋白酶体是负责降解超过 90%胞浆蛋白的细胞内途径的一个重要成分,称之为泛素-蛋白酶体途径。研究证明蛋白酶体抑制剂可通过 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)有效阻断反激活 NF- κ B 的活化,从而促进细胞凋亡。这些基础研究成果也应用于临床工作中,2007 年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议上,Leonard 等^[16]报道了 R-CHOP 加硼替佐米(蛋白酶体抑制剂)治疗 DLBCL 的一项研究,可评估患者共 31 例,ORR 达 88%,CR 率达到 43%。而研究中 non-GCB 亚型与 GCB 亚型相比,OS 率和 PFS 率均无差异,即这个方案可以使得原本生存率有差异的 ABC 型和 GCB 型的 DLBCL 患者取得相似的预后。2009 年 Dunleavy 等^[17]研究了既往接受过多柔比星为基础化疗方案治疗后复发或难治的 DLBCL 患者接受硼替佐米联合调整剂量的 EPOCH(依托泊苷、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案(DA-EPOCH)治疗 DLBCL-ABC 亚型的病例,结果表明,硼替佐米对 ABC 亚型的效果大于 GCB 亚型。这个研究也为硼替佐米方案治疗初发 DLBCL-ABC 亚型提供必要的临床依据。

一些新的方法也不断充实着 DLBCL 的治疗,

放射免疫治疗就是其中一种。⁹⁰钇(Y)-替伊莫单抗(ibrutinomab tiuxetan, 商品名 Zevalin)被证明对复发性或难治性 DLBCL 的老年患者有效, ORR 为 52%。⁹⁰Y-替伊莫单抗和 ¹³¹I-托西莫单抗(tositumomab)在临床试验中取得了长足发展^[18-20]。此外,⁹⁰Y-替伊莫单抗已被用来提高 ASCT 之前 BEAM(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑)的疗效,而大剂量 ⁹⁰Y-替伊莫单抗也被证明是可以接受的,适用于 ASCT 的清髓方案。

不同类别的新药正在进行 I 期和 II 期临床研究,包括抗血管生成药物贝伐珠单抗(bevacizumab)和来那度胺。R-CHOP 加贝伐珠单抗与单用 R-CHOP 方案疗效比较及来那度胺作为一线 R-CHOP 方案的维持方案也正进行研究。一项贝伐珠单抗联合 R-CHOP 方案治疗初治 DLBCL 的 II 期临床研究显示,13 例患者中 CR 率为 38%,ORR 为 85%,1 年 PFS 率为 77%^[21]。贝伐珠单抗和利妥昔单抗的血药浓度不受联合治疗的影响,联合治疗的毒性反应可耐受。此外,2009 年在 ASCO 会议上报道了 78 例 DLBCL 患者接受依帕珠单抗(epratuzumab)联合 RCHOP-21 方案^[22]。结果显示 CR 率为 73%,12 个月的 EFS 率为 80%;12 个月 PFS 率和 OS 率分别为 82% 和 88%。高危组患者 12 个月 EFS 率为 77%,PFS 率为 77%,OS 率为 85%。

对于初治的 DLBCL 患者,标准治疗方案 R-CHOP(每 21 d 为一周期)仍为首选方案,并将获得较满意的疗效。针对复发或难治的侵袭性恶性淋巴瘤,大剂量化疗联合 ASCT 治疗的疗效已经获得初步的认同,同时选择合适的后续化疗方案十分重要。对于没有条件进行 ASCT 的预后不良患者,选择适当的补救化疗方案,对提高整体生存率也有着积极作用。而化疗密集方案或剂量加强方案对于预后不良患者的疗效还有争议,需要进一步通过临床研究来验证。未来数年内,研究者们将在更进一步阐明作用机制的基础上,尝试多种不同的策略(包括开发工程化单克隆抗体、联合小分子物质或化疗以及联合放射免疫治疗等等),克服利妥昔单抗的耐药难题,使更多患者受益。

[参考文献]

[1] Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Oncogene*, 2004, 23(38): 6524-6534.
[2] Zhang YN, Zhou XG, Zhang SH, et al. Clinicopathologic

study of 369 B-cell non-Hodgkin lymphoma cases, with reference to the 2001 World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2005, 34(4): 193-197

- [3] Pfreundschuh M, Trümper 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[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(5): 379-391.
- [4] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(14):1002-1006.
- [5] Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1197-1205.
- [6] Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL [J]. *Blood*, 2004, 104(3): 626-633.
- [7] Coiffier B, Feugier P, Mounier N, et al. Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18 Suppl): 8009.
- [8] Bosly A, Delarue R, VanHoof A, et al. R-CHOP14 Compared to R-CHOP21 in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of the Interim Analysis of the LNH03-6B GELA Study [OL]. 2009. <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper17811.html>.
- [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 multicenter study [J]. *Haematologica*, 2009, 94(9): 1250-1258.
- [10] Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoinmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage [J]. *Blood*, 2008, 111(8): 4004-4013.
- [11] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell

- transplantation: CORAL study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (15 Suppl): 8509.
- [12] Gnaoui TEL, Joly B, Dupuis J, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin (R-GEMOX): a promising regimen for refractory/relapsed B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14 Suppl): 6592.
- [13] Morrison VA, Weller EA, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab (MR) compared to observation (OBS) after R-CHOP or CHOP in older patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): an Intergroup E4494/C9793 update[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18 Suppl): 8011.
- [14] Hainsworth JD, Flinn IW, Spigel DR, et al. Brief-duration rituximab/chemotherapy followed by maintenance rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma who are poor candidates for R-CHOP chemotherapy: a phase trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, 10 (1):44-50.
- [15] Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, et al. Constitutive nuclear factor κ B activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells[J]. *J Exp Med*, 194(12): 1861-1874.
- [16] Leonard JP, Friedberg JW, Hagemeister FB, et al. Combination treatment approaches and novel therapies for lymphoma[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2007, 5(8 Suppl 12): 4-20.
- [17] Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6069-6076.
- [18] Otte A. ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan: new drug, interesting concept, and encouraging in practice[J]. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(7): 595-596.
- [19] Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, et al. Phase trial of short-course CHOP-R followed by ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 7088-7094.
- [20] Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. Phase trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I- 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(25):4143-4149.
- [21] Mayo Clinic. Two targeted therapies likely better than one in patients with aggressive lymphoma [OL]. 2009, <http://www.mayoclinic.org/news2009-rst/5271.html>.
- [22] Ganjoo KN, An CS, Robertson MJ, et al. Rituximab, bevacizumab and CHOP (RA-CHOP) in untreated diffuse large B-cell lymphoma: safety, biomarker and pharmacokinetic analysis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(6): 998-1005.

(收稿日期:2010-12-29)

(本文编辑:王朝晖)

· 简讯 ·

《外科理论与实践》杂志 2011 年征订启事

《外科理论与实践》杂志是上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的一本外科专业刊物,国内外公开发行。

本刊以普通外科和肿瘤外科学的基础和临床研究为重点,设有述评、专家论坛、论著、新技术、综述、讲座、专题讨论及国内外大型会议报道等栏目。2000 年列入国家科技部中国科技论文统计源期刊,并被“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘)”、“中国学术期刊综合评价数据库”、“万方数据——数字化期刊群”、“中国医学文摘·外科学”等收录。

本刊为双月刊,采用全铜版纸彩色印刷,大 16 开、72 页。每期定价人民币 10 元,全年 60 元。本刊欢迎从事外科专业的临床、科研和教学人员来稿和订阅。邮发代号:4-607。

编辑部地址:上海市瑞金二路 197 号瑞金医院科教大厦 14 楼(200025)

电话:021-64374749, 021-64370045-611432

传真:021-64374749

E-mail:surgj@yahoo.com.cn