

# 利妥昔单抗追加治疗对初次完全缓解的弥漫大B细胞淋巴瘤患者的疗效评估

钟慧娟 许彭鹏 赵维莅

**【摘要】 目的** 研究利妥昔单抗追加治疗对获得初次完全缓解(CR)的弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的疗效。**方法** 对2003年3月至2012年3月以标准R-CHOP21(利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱及泼尼松)方案为初始治疗的351例DLBCL患者资料进行回顾性分析,采用Kaplan-Meier方法计算国际预后指数(IPI)、修订的国际预后指数(R-IPI)及国立综合癌症网络国际预后指数(NCCN-IPI)分组和生发中心来源(GCB)和非生发中心来源(non-GCB)患者的无进展生存(PFS)和总生存(OS)率。**结果** 351例患者经标准R-CHOP21方案治疗6个疗程后,282例(80.3%)获得CR,根据患者意愿,其中132例(46.8%)继续接受2次利妥昔单抗追加治疗(追加组),150例(53.2%)进入随访(对照组)。两组患者的性别、年龄、Ann Arbor分期、ECOG评分、结外累及器官数、LDH水平、B症状及IPI、R-IPI、NCCN-IPI分组和Hans分型分布的差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。追加组与对照组患者的3年PFS率分别为80.0%和78.1%( $P=0.334$ ),3年OS率分别为89.7%和86.1%( $P=0.452$ )。亚组分析中,两组R-IPI分层低危患者的3年PFS率分别为100.0%和87.5%( $P=0.017$ ),NCCN-IPI分层低危患者分别为100.0%和87.1%( $P=0.017$ ),差异均有统计学意义。**结论** 对标准R-CHOP21方案治疗6个疗程后获得初次CR的DLBCL患者继续2个疗程利妥昔单抗追加治疗,虽未明显改善患者的总体预后,但能够使R-IPI和NCCN-IPI低危组患者的无病生存获益。

**【关键词】** 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 利妥昔单抗; 追加治疗

**基金项目:**上海交通大学晨星青年学者奖励计划;上海市青年医师培养资助计划

**Efficacy of additional two cycles of rituximab administration for patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission** Zhong Huijuan, Xu Pengpeng, Zhao Weili. Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhao Weili, Email: zhaoweili@yahoo.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the efficacy of additional two cycles of rituximab administration for Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in first complete remission (CR) after six cycles of standard 21-day rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP21). **Methods** Retrospective analysis was performed in 351 patients with DLBCL diagnosed from March 2003 to March 2012. International Prognosis Index (IPI), Revised (R)-IPI and National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-IPI were calculated for each patient. Patients were divided into GCB and non-GCB subtype according to Han's Classification. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed using Kaplan-Meier methods. **Results** 282 (80.3%) patients achieved CR and 132 (46.8%) of 282 cases received additional two rituximab therapy. The other 150 (53.2%) patients entered into observation on the intention of the patients. No significant difference was observed in baseline characteristics between the two groups. 3-year estimated PFS for additional rituximab group and observation group were 80.0% and 78.1% ( $P=0.334$ ), while 3-year estimated OS were 89.7% vs. 86.1% ( $P=0.452$ ). By subgroup analysis, prolonged PFS were observed in R-IPI low-risk and NCCN-IPI low-risk patients after additional two rituximab cycles. **Conclusion** For patients with DLBCL in first remission after standard six cycles of R-CHOP21 regimen, additional two cycles of rituximab maintenance did not significantly improve the general prognosis, but low-risk subgroups of R-IPI and NCCN-IPI could benefit from this regimen.

**【Key words】** Lymphoma, large B- cell, diffuse; Rituximab; Additional two cycles of administration

**Fund Program:** Shanghai Jiao Tong University youth scholar Morningstar Award; Shanghai young doctor training program

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 中最常见的亚型, 占西方国家 NHL 的 30%~40%<sup>[1]</sup>。R-CHOP21 (利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱及泼尼松, 21 d 为 1 个疗程) 方案已成为 DLBCL 的标准一线治疗方案<sup>[2-3]</sup>。在标准 R-CHOP21 方案治疗的基础上, 仍有 30%~40% 患者出现复发<sup>[2,4]</sup>, 增加利妥昔单抗的治疗次数已成为提高疗效的候选方案之一。目前为数不多的研究报告显示, 利妥昔单抗维持治疗在 DLBCL 中的作用及适合人群仍存在争议。并且, 国际预后指数 (IPI)、修订的国际预后指数 (R-IPI) 及国立综合癌症网络国际预后指数 (NCCN-IPI) 等预后模型及 Hans 分型在接受利妥昔单抗追加治疗患者中的意义尚不明确。我们在本研究中回顾性分析以 6 个疗程标准 R-CHOP21 方案作为初始治疗方案的 351 例 DLBCL 患者资料, 探讨获得初次完全缓解 (CR) 后继续 2 次利妥昔单抗追加治疗的临床意义。

### 病例与方法

1. 病例: 收集 2003 年 3 月至 2012 年 3 月在我院确诊的 351 例 DLBCL 患者资料。所有患者的诊断均符合世界卫生组织 (WHO) 2001 年关于淋巴组织肿瘤分类标准<sup>[5]</sup>, 并进行 IPI、R-IPI、NCCN-IPI 评分, 以及 Hans 分型区分生发中心来源 (GCB) 和非生发中心来源 (non-GCB)。

2. 治疗与疗效评估: 入选患者初治时均接受 6 个疗程 R-CHOP21 方案治疗, 评估手段包括 PET-CT 检查或颈、胸、腹、盆增强 CT, 并依照国际工作组标准<sup>[6]</sup>评定疗效。282 例 (80.3%) 患者获得 CR, 根据患者意愿, 132 例 (46.8%) 继续接受 2 个疗程利妥昔单抗追加治疗 (追加组), 间隔 21 d, 治疗剂量均按标准浓度根据体表面积计算; 150 例 (53.2%) 患者治疗结束后进入随访 (对照组)。

3. 随访及预后: 随访方式主要为电话随访和住院或门诊复查, 末次随访时间为 2015 年 1 月 1 日。无进展生存 (PFS) 时间定义为明确诊断时间至疾病进展、复发或死亡时间。总生存 (OS) 时间定义为明确诊断时间至死亡时间或末次随访时间。

4. 统计学处理: 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学

分析。采用 Kaplan-Meier 方法描绘生存曲线, 单因素分析采用 Log-rank 检验, 各分类变量之间采用  $\chi^2$  检验, 双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料: 患者的临床特征见表 1。总中位发病年龄为 55 (15~89) 岁, 追加组和对照组患者中位发病年龄分别为 55 (16~82) 岁和 55.5 (16~79) 岁, 两组在性别、年龄、Ann Arbor 分期、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状态评分、结外累及器官数、LDH 水平、B 症状及 IPI、R-IPI、NCCN-IPI 和 Hans 分型分布的差异均无统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ )。

2. 生存情况: 截至随访结束, 中位随访时间为 40.4 个月。351 例患者 CR 率为 80.3%, 复发或进展患者 114 例 (32.5%), 死亡患者 76 例 (21.7%); 282 例 CR 患者中追加组和对照组分别复发或进展 27 例和 34 例, 死亡 19 例和 22 例。351 例患者总体 3 年 PFS 和 OS 率分别为 68.4% 和 79.5%; 追加组和对照组患者的 3 年 PFS 率分别为 80.0% 和 78.1% ( $P = 0.334$ ), 3 年 OS 率分别为 89.7% 和 86.1% ( $P = 0.452$ ), 差异均无统计学意义 (图 1)。

在入组的 351 例患者中, IPI、R-IPI、NCCN-IPI 预后模型均能明显区分患者危险程度, 3 年 PFS、OS 率差异均有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.05$ ); 经标准治疗后获得初次 CR 的 DLBCL 患者, 也能较好地被上述 3 种预后模型区分危险程度, 3 年 PFS、OS 率差异均有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.05$ ) (表 2)。

3. 亚组分析: 对比性别、年龄、ECOG 评分、Ann Arbor 分期、LDH 水平、B 症状亚组中追加组与对照组患者的 PFS 和 OS 率, 结果显示差异均无统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ )。

对比 IPI、R-IPI、NCCN-IPI 各危险分层中追加组与对照组患者的 PFS 和 OS 率, 结果显示追加组与对照组 R-IPI 分层低危患者的 3 年 PFS 率分别为 100.0% 和 87.5% ( $P = 0.017$ ), NCCN-IPI 分层低危患者的 3 年 PFS 率分别为 100.0% 和 87.1% ( $P = 0.017$ ), 差异均有统计学意义; 3 年 OS 率差异均无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.284 和 0.292) (图 2)。比较 GCB 和 non-GCB 患者中追加组与对照组的 PFS 和 OS, non-

GCB分型患者3年PFS率分别为81.4%和75.0%( $P=0.116$ ),3年OS率分别为95.7%和84.6%( $P=0.081$ )。

讨 论

表1 利妥昔单抗追加治疗与否的两组弥漫大B细胞淋巴瘤患者临床特征比较[例(%)]

临床特征	追加组 (132例)	对照组 (150例)	P值
性别			0.681
男	78(59.1)	85(56.7)	
女	54(40.9)	65(43.3)	
年龄			0.418
≤40岁	24(18.2)	33(22.0)	
>40~60岁	64(48.4)	69(46.0)	
>60~75岁	40(30.3)	47(31.3)	
>75岁	4(3.0)	1(0.7)	
Ann Arbor分期			0.399
I~II期	62(47.0)	78(52.0)	
III~IV期	70(53.0)	72(48.0)	
ECOG评分			0.767
0~1分	122(92.4)	140(93.3)	
≥2分	10(7.6)	10(6.7)	
结外累及器官数			0.882
0~1处	110(83.3)	124(82.7)	
≥2处	22(16.7)	26(17.3)	
B症状			0.433
有	49(37.1)	49(32.7)	
无	83(62.9)	101(67.3)	
LDH			0.872
正常	79(59.8)	91(60.7)	
>1至≤3倍	44(33.3)	51(34.0)	
>3倍	9(6.8)	8(5.3)	
IPI			0.500
低危	70(53.0)	87(58.0)	
中-低危	32(24.2)	36(24.0)	
高-中危	23(17.4)	17(11.3)	
高危	7(5.3)	10(6.7)	
R-IPI			0.580
非常好	32(24.2)	36(24.0)	
好	70(53.0)	87(58.0)	
差	30(22.7)	27(18.0)	
NCCN-IPI			0.102
低危	31(23.5)	36(24.0)	
低-中危	66(50.0)	83(55.3)	
高-中危	30(22.7)	31(20.7)	
高危	5(3.8)	0	
Hans分型			0.747
生发中心型	29(29.0)	33(27.0)	
非生发中心型	71(71.0)	89(73.0)	

注:ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体力状态评分;B症状:发热、盗汗、体重减轻;LDH:正常值上限为192 U/L;IPI:国际预后指数;R-IPI:修订的国际预后指数;NCCN-IPI:国立综合癌症网络国际预后指数

DLBCL是一组高度异质性的疾病,根据形态学、分子生物学、临床特征等方面可将其分为不同亚型。既往年轻低危患者(MInT试验<sup>[7]</sup>)R-CHOP方案一线治疗的缓解率为86%,老年患者(LNH-98.5试验<sup>[2]</sup>)为76%。本研究包含全年龄段患者,缓解率为80.3%,总体复发或疾病进展率为32.5%,CR后复发率为21.6%,与既往文献报道相近<sup>[2-3]</sup>。

根据目前研究报道,利妥昔单抗维持治疗在DLBCL患者中的作用及适合人群存在争议。Jaeger等<sup>[8]</sup>在NHL13研究中将初次获得CR的662例DLBCL患者和21例滤泡性淋巴瘤3B级患者随机分为利妥昔单抗维持组和对照组,发现维持治疗无法改善患者的总体生存,但可显著提高男性患者的无事件生存(EFS)及PFS率,其中IPI低危男性预后最佳。Huang等<sup>[9]</sup>回顾性分析207例15~60岁的DLBCL患者,发现利妥昔单抗维持可提高总体患者的PFS及IPI≥3分患者的OS率。Jung等<sup>[10]</sup>对41例初次治疗后获得CR和部分缓解(PR)的老年DLBCL进行利妥昔单抗巩固治疗,发现PFS有所改善。然而,Habermann等<sup>[11]</sup>在GALGB 9793研究中,对318例老年DLBCL患者进行分析,并未发现维持治疗能够延长患者的无失败生存(FFS)。复发DLBCL中,Gisselbrecht等<sup>[12]</sup>在CORAL研究中,将首次复发后行自体造血干细胞移植获得成功的242例患者随机分为利妥昔单抗维持治疗组和对照组,观察两组间患者的EFS差异并无统计学意义。本研究结果显示,2个疗程利妥昔单抗追加治疗未能延长整体DLBCL患者的PFS和OS时间,与NHL13<sup>[8]</sup>或GALGB 9793<sup>[11]</sup>研究结果类似。

几项大规模的随机对照研究中利妥昔单抗维持的单次剂量均为375 mg/m<sup>2</sup>,但维持频度和持续时间均不统一:NHL13<sup>[8]</sup>研究中利妥昔单抗间隔时间为2个月,维持12次;GALGB 9793<sup>[11]</sup>研究中间隔时间为6个月,维持4次;本研究为追加2个疗程,间隔时间为21 d。患者分布比例比较:NHL13<sup>[8]</sup>研究中维持组和对照组患者的中位发病年龄分别为57(19~87)岁和58(19~88)岁,IPI低危患者各占47.6%和48.0%;GALGB 9793<sup>[11]</sup>研究中R-CHOP治疗组患者的中位发病年龄69(60~92)岁,IPI低危患者占12.0%;;本研究中患者的中位年龄为55(15~89)岁,追加组和对照组中IPI低危患者各占53.0%和58.0%。

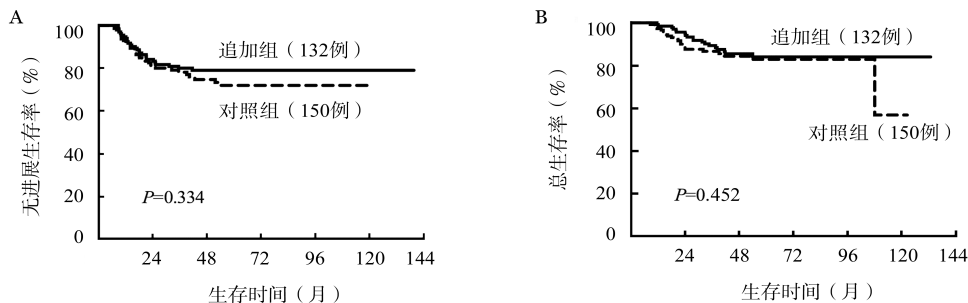


图1 利妥昔单抗追加治疗对经标准方案治疗后获得初次完全缓解的弥漫大B细胞淋巴瘤患者无进展生存(A)和总生存(B)率的影响

表2 IPI、R-IPI、NCCN-IPI不同危险分组患者的3年无进展生存(PFS)和3年总生存(OS)率比较

组别	追加组(132例)				对照组(150例)			
	PFS		OS		PFS		OS	
	率(%)	P值	率(%)	P值	率(%)	P值	率(%)	P值
IPI		<0.01		<0.01		0.017		<0.01
低危	89.5		94.0		86.5		97.2	
中-低危	87.4		100.0		76.3		81.7	
中-高危	56.2		72.3		60.6		60.3	
高危	28.6		57.1		42.0		56.0	
R-IPI		<0.01		<0.01		0.018		<0.01
非常好	100.0		100.0		87.5		96.3	
好	83.9		94.0		82.0		90.7	
差	49.8		69.0		55.1		58.9	
NCCN-IPI		<0.01		<0.01		0.026		<0.01
低危	100.0		100.0		87.1		96.3	
中-低危	81.2		92.0		82.0		91.3	
中-高危	63.3		79.6		59.3		62.5	
高危	40.0		60.0					

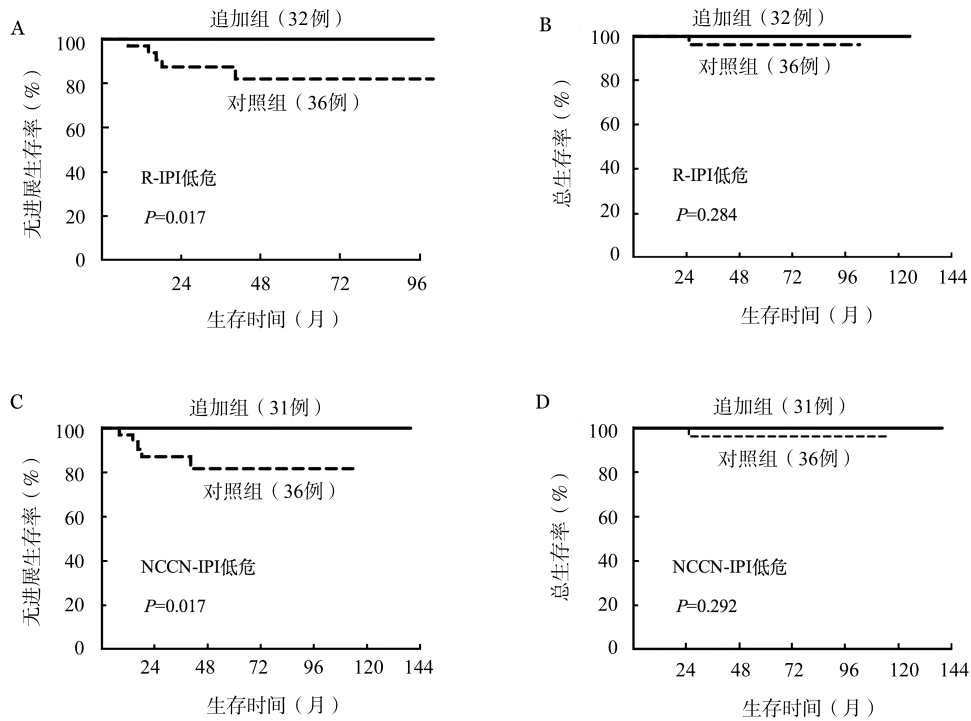
注:IPI:国际预后指数;R-IPI:修订的国际预后指数;NCCN-IPI:国立综合癌症网络国际预后指数

DLBCL患者预后差异大,亟需有效的预后模型以适应个体化分层治疗。IPI是基于年龄、Ann Arbor分期、ECOG评分、结外累及器官数目及LDH水平的预后模型,是目前最常用的预后体系<sup>[13]</sup>。2007年提出的R-IPI重新划分分数等级,被认为更有助于R-CHOP治疗的患者危险分层<sup>[14]</sup>。2013年提出的NCCN-IPI模型基于利妥昔单抗时代的DLBCL患者,细化了年龄和LDH水平,并重新定义骨髓、肝脏、消化道或肺脏等高危结外器官累及<sup>[15]</sup>。

本研究我们验证了利妥昔单抗时代IPI、R-IPI及NCCN-IPI在DLBCL中的预后作用。经过一线治疗后获得CR的患者无论维持治疗与否,这三种预后模型均具备良好的预后指导意义。此外,我们发现R-IPI低危和NCCN-IPI低危患者可获益于利妥昔单抗的追加治疗。参考NHL13等研究中对IPI≤1分及>1分的亚组分析可以发现,IPI低危患者更倾向于从维持治疗中获益(IPI≤1:HR=0.65,95%

CI=0.39~1.10, P=0.111; IPI>1: HR=0.87, 95% CI=0.58~1.30, P=0.494)。即随着危险组别升高,患者从维持治疗中的获益有下降趋势。尽管本研究为追加2个疗程治疗,但我们的观察结果与之相符,并且相比之下疗程数减少,治疗时间缩短,治疗总体费用降低,患者接受能力较强。结果提示目前通用的临床预后评分仍适用于筛选出可获益于利妥昔单抗追加治疗的群体,6次标准R-CHOP21治疗后获得初次CR的DLBCL患者,继续2个疗程利妥昔单抗追加治疗虽未明显改善总体预后,但可延长R-IPI及NCCN-IPI低危患者的PFS,为患者争取到更长时间的治疗缓解期,提高生存质量,争取更前沿的靶向治疗方法的机会。对于R-IPI及NCCN-IPI分层中的高危患者,其预后差,这一部分患者很有可能由于本身疾病原因,需要其他巩固方案或更密集的利妥昔单抗来改善预后,减少患者复发。

本研究亦针对不同细胞来源的DLBCL进行亚



A、B:R-IPI分层低危患者的无进展生存和总体生存;C、D:NCCN-IPI分层低危患者的无进展生存和总体生存  
图2 利妥昔单抗追加治疗对经标准方案治疗后获得初次完全缓解的R-IPI和NCCN-IPI分层低危患者生存的影响

组分析。Hans 分型是区分 GCB 和 non-GCB 的 DLBCL 的经典方法<sup>[16]</sup>。追加治疗组和对照组未在 GCB 和 non-GCB 患者中显示出差异有统计学意义。Saito 等<sup>[17]</sup>报道利妥昔单抗联合化疗可显著提高 non-GCB 患者的预后(2年 OS 率为 80%对 40%,  $P<0.01$ ; 2年 EFS 率为 80%对 33%,  $P<0.01$ )。在分子生物学层面上, non-GCB 亚型存在 B 细胞受体/NF- $\kappa$ B 通路异常激活, 利妥昔单抗靶向该通路<sup>[18-19]</sup>。需要更进一步的分子生物标志研究来进一步阐明利妥昔单抗在 DLBCL 各分子亚型患者中的疗效。

综上,本研究我们利用 DLBCL 患者初治前的临床资料,筛选可获益于利妥昔单抗追加 2 个疗程的亚组,以期提高患者长期预后,利于临床实践中 DLBCL 患者的个体化、差异化分层治疗。

参考文献

[1] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 [J]. Blood, 2006, 107(1): 265-276. doi: 10.1182/blood-2005-06-2508.  
[2] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized

study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. Blood, 2010, 116(12): 2040-2045. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.  
[3] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. 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 [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(11): 1013-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.  
[4] Shen Y, Yao Y, Li JM, et al. [Prognostic factors analysis for R-CHOP regimen therapy in diffuse large B cell lymphoma] [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2008, 29(4): 252-257.  
[5] Jaffe ES, Harris NL, Stein H. Pathology and genetics: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, in Kleihues P, Sobin LH (eds): WHO Classification of Tumours [M]. Lyon, France: IARC Press, 2001.  
[6] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.  
[7] 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. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.

- [8] Jaeger U, Trneny M, Melzer H, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial [J]. *Haematologica*, 2015, 100(7): 955-963. doi: 10.3324/haematol.2015.125344.
- [9] Huang BT, Zeng QC, Yu J, et al. How to determine post-RCHOP therapy for risk-tailored adult patients with diffuse large B-cell lymphoma, addition of maintenance rituximab or observation: multicenter experience [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(1): 125-132. doi: 10.1007/s00432-011-1074-1.
- [10] Jung SH, Lee JJ, Kim WS, et al. Weekly rituximab consolidation following four cycles of R-CHOP induction chemotherapy in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Consortium for improving survival of lymphoma study (CISL) [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(6): 504-510. doi: 10.1111/ejh.12459.
- [11] 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]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3121-3127.
- [12] Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20 (+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36): 4462-4469. doi: 10.1200/JCO.2012.41.9416.
- [13] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987-994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
- [14] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *Blood*, 2007, 109(5): 1857-1861. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
- [15] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. *Blood*, 2014, 123(6): 837-842. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [16] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. *Blood*, 2004, 103(1): 275-282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
- [17] Saito B, Shiozawa E, Usui T, et al. Rituximab with chemotherapy improves survival of non-germinal center type untreated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2007, 21(12): 2563-2566. doi: 10.1038/sj.leu.2404844.
- [18] Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nature*, 2010, 463(7277): 88-92. doi: 10.1038/nature08638.
- [19] Kheirallah S, Caron P, Gross E, et al. Rituximab inhibits B-cell receptor signaling [J]. *Blood*, 2010, 115(5): 985-994. doi: 10.1182/blood-2009-08-237537.

(收稿日期:2016-06-07)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

2016年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
红细胞计数	RBC	EB病毒	EBV	细胞毒性T淋巴细胞	CTL
白细胞计数	WBC	巨细胞病毒	CMV	噻唑蓝实验	MTT实验
血小板计数	PLT	乙型肝炎病毒	HBV	弥漫性血管内凝血	DIC
中性粒细胞绝对计数	ANC	丙型肝炎病毒	HCV	磁共振成像	MRI
核因子-κB	NF-κB	人类免疫缺陷病毒	HIV	正电子发射断层扫描	PET
聚合酶链反应	PCR	自然杀伤细胞	NK细胞	乙二胺四乙酸	EDTA
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	白细胞介素	IL	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
酶联免疫吸附实验	ELISA	干扰素	IFN	二甲基亚砷	DMSO
辅助性T淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	荧光原位杂交	FISH
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	美国国家综合癌症网络	NCCN
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	国际预后积分系统	IPSS
谷氨酰转氨酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	常见不良反应事件评价标准	CTCAE
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		