

## 二线方案治疗 98 例复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及预后分析

张慕晨 钱樱 郝杰 刘振宇 赵维莅 王黎

**【摘要】** 目的 研究二线方案治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的有效性及相关预后因素。方法 回顾性 2004 年 7 月至 2016 年 6 月收治的 98 例复发难治性 DLBCL 患者的临床资料,评估化疗结束后缓解率,采用 Kaplan-Meier 方法计算总生存期(OS),并采用 Cox 回归法进行多因素分析,寻找影响患者 OS 的独立预后因素。结果 98 例患者中男 60 例,女 38 例,中位年龄 55.5(15~77)岁。48 例(49.0%)获得缓解,其中完全缓解 32 例(32.7%),部分缓解 16 例。难治 DLBCL(早期进展或复发 < 12 个月)( $\chi^2=5.878, P=0.015$ )、IPI 中高危/高危( $\chi^2=5.930, P=0.015$ )和 NCCN-IPI 中高危/高危( $\chi^2=4.961, P=0.026$ )是影响化疗缓解率的不良因素,生发中心来源型(GCB)与非生发中心来源型(non-GCB)患者的化疗缓解率差异无统计学意义[ $\chi^2=0.660, P=0.417$ ]。1 年 OS 率为 51.0%, 2 年 OS 率为 31.5%,中位 OS 时间为 13.17 个月。多因素分析显示,NCCN-IPI 中高危/高危[HR=2.176(95%CI 1.338~3.538),  $P=0.002$ ]是影响患者生存的独立危险因素,化疗后缓解是提高患者 OS 率的独立预后因素[HR=0.273(95%CI 0.165~0.452),  $P<0.001$ ]。结论 NCCN-IPI 可作为复发难治性 DLBCL 患者的一个强有力的预后评价手段,化疗后缓解是患者获得较长 OS 的独立预后因素。

**【关键词】** 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性; 抗肿瘤联合化疗方案; 预后

**基金项目:** 国家自然科学基金(81325003、81520108003、81670716);上海市科委课题(14430723400、14140903100、16JC1405800);上海市杰出青年医学人才培养计划;上海市教委高原高峰计划(20152206、20152208);上海市静安区卫生科研课题(2016MS11)

**Efficacy and prognostic analysis of 98 cases of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with second-line regimens** Zhang Muchen\*, Qian Ying, Hao Jie, Liu Zhenyu, Zhao Weili, Wang Li\*. \*State Key Laboratory of Medical Genomics; Shanghai Institute of Hematology, Shanghai Rui Jin Hospital, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Wang Li, Email: wl\_wangdong@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and prognostic factors of second-line regimens for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A retrospective analysis was performed in 98 patients with relapsed/refractory DLBCL who were treated with salvage regimens in Rui Jin Hospital from July 2004 to June 2016. Overall response rate (ORR) was evaluated after all treatment finished. Overall survival (OS) was analyzed by Kaplan-Meier method and multivariate by Cox proportional hazards models. **Results** There were 60 males and 38 females with a median age of 55.5 (15–77) years. 48 (49.0%) patients responded to chemotherapy, and 32 (32.7%) patients achieved complete remission (CR). Factors affecting ORR were progression disease or refractory/relapse status less than 12 months after diagnosis ( $\chi^2=5.878, P=0.015$ ), IPI intermediate-high/high risk ( $\chi^2=5.930, P=0.015$ ) and NCCN-IPI intermediate-high/high risk ( $\chi^2=4.961, P=0.026$ ). No significance difference was observed in ORR between germinal-center B-cell type (GCB) and non-GCB ( $\chi^2=0.660, P=0.417$ ). One-year and 2-year OS rates were 51.0% and 31.5%, with median OS at 13.17 months, respectively. Multivariate analysis indicated NCCN-IPI intermediate-high/high risk [HR=2.176 (95% CI 1.338–3.538),  $P=0.002$ ] and response to chemotherapy [HR=0.273 (95% CI 0.165–0.452),  $P<0.001$ ] were independent prognostic

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.009

作者单位: 200025 上海,医学基因组学国家重点实验室、上海血液学研究所、上海交通大学医学院附属瑞金医院(张慕晨、钱樱、赵维莅、王黎);上海市北站医院(郝杰、刘振宇)

通信作者:王黎,Email: wl\_wangdong@126.com

factors for survival. **Conclusion** NCCN-IPI is a valid predictor of outcome for patients with relapse/refractory DLBCL. Response to chemotherapy is an independent prognostic factor for better survival.

**【Key words】** Lymphoma, large B-Cell, diffuse; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Prognosis;

**Fund program:** Supported by the National Natural Science Foundation of China (81325003, 81520108003, 81670716); Shanghai Science and Technology Commission (14430723400, 14140903100, 16JC1405800); Shanghai Distinguished Young Medical Scholars Training Program; Shanghai Municipal Education Commission-Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20152206, 20152208); Shanghai Jing'an District Health Research Project (2016MS11)

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,占有NHL的30%~40%<sup>[1]</sup>,是一组具有高度异质性的恶性肿瘤。标准一线治疗方案R-CHOP-21(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松,21 d为1个疗程)治疗DLBCL的完全缓解(CR)率达75%~80%,然而仍有30%~40%患者出现复发<sup>[2-5]</sup>。自体造血干细胞移植(auto-HSCT)能够提高复发难治性DLBCL的缓解率和生存,然而由于患者个体异质性、体能状况、年龄等情况,并非所有患者均适合auto-HSCT。移植前疾病处于CR状态或者肿瘤负荷小的患者移植后疗效较好<sup>[6]</sup>。挽救治疗旨在争取达到疾病缓解、延长生存期、提高患者的生活质量,也是auto-HSCT前的桥梁。DHAP(地塞米松+阿糖胞苷+顺铂)、ICE(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)等均是可选择的二线治疗方案。本研究回顾性分析98例接受挽救性化疗的复发难治性DLBCL患者的临床资料及生存状况,探讨相关预后因素。

### 病例与方法

1. 病例:收集2004年7月至2016年6月我院收治的98例复发难治性DLBCL患者资料。所有患者的诊断均符合世界卫生组织(WHO)2008年关于淋巴瘤组织肿瘤分类标准,采用国际预后指数(IPI)、国家综合癌症网络国际预后指数(NCCN-IPI)评分进行预后评估。

2. 治疗方案与疗效评估:84例给予R-ICE(利妥昔单抗+异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)方案化疗,19例给予GDP(吉西他滨+地塞米松+顺铂)±V(硼替佐米)方案化疗,14例给予R-Hyper-CVAD(A方案:环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+地塞米松;B方案:甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松)方案化疗,12例给予R-DHAP方案(利妥昔单抗+地塞米松+阿糖胞苷+顺铂)化疗,13例给予其他方案化疗。化疗结束后进行评估,评估手段包括PET-CT检查或颈部、胸

部、腹部、盆腔增强CT,并按照2007年国际工作组标准<sup>[7]</sup>评定疗效。

3. 随访:采用电话随访和查阅住院或门诊病历方式进行随访。末次随访时间为2016年11月1日。总生存(OS)期:进展或复发至死亡、auto-HSCT或末次随访时间。

4. 统计学处理:采用SPSS 23.0进行统计学分析,采用Kaplan-Meier法描绘生存曲线,采用Log-rank检验比较不同生存曲线是否有差异,各分类变量间采用 $\chi^2$ 检验,采用Cox回归模型进行单因素和多因素分析。以双侧 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料:98例患者中男60例,女38例,中位年龄55.5(15~77)岁。有B症状(发热、盗汗、体重减轻)34例(34.7%)。Ann Arbor分期Ⅲ/Ⅳ期70例(71.4%)。美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分 $\geq 2$ 分19例(19.4%)。累及 $\geq 2$ 个结外器官44例(44.9%)。存在特定结外病变部位[骨髓、中枢神经系统(CNS)、肝脏/胃肠道或肺部]52例(53.1%),其中骨髓受累42例(42.9%),消化道受累33例(33.7%),骨骼受累8例(8.2%),肾上腺受累7例(7.1%),肺部受累5例(5.1%)。血清乳酸脱氢酶(LDH)水平升高67例(68.4%), $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)升高22例(24.4%),贫血52例(53.1%),白蛋白降低36例(37.9%)。进展或复发距初诊诊断时间 $< 12$ 个月57例(58.2%)。IPI中高危/高危47例(48.0%),NCCN-IPI中高危/高危48例(49.0%)。69例患者行Hans分型:生发中心来源(GCB)16(23.2%),非生发中心来源(non-GCB)53例(76.8%)。Ki-67 $\geq 70\%$ 47例(72.3%)。详见表1。

2. 疗效:全组98例患者中32例达CR,16例达部分缓解(PR),客观缓解率(ORR)为49.0%(48/98)。84例接受R-ICE方案治疗患者中位的疗

表1 98例复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征

指标	例数(%)
性别	
男	60(61.2)
女	38(38.8)
年龄	
≤60岁	61(62.2)
>60岁	37(37.8)
B症状	
有	34(34.7)
无	64(65.3)
Ann Arbor分期	
I/II期	28(28.6)
III/IV期	70(71.4)
ECOG评分	
0/1分	79(80.6)
≥2分	19(19.4)
累及结外器官数	
0/1处	54(55.1)
≥2处	44(44.9)
特定结外病变	
无	46(46.9)
有	52(53.1)
LDH	
正常	31(31.6)
升高	67(68.4)
血红蛋白	
正常	46(46.9)
降低	52(53.1)
β <sub>2</sub> -MG(n=90)	
正常	68(75.6)
升高	22(24.4)
血清白蛋白(n=95)	
正常	59(62.1)
降低	36(37.9)
进展或复发时间	
<12个月	57(58.2)
≥12个月	41(41.8)
IPI	
低危/低中危	51(52.0)
中高危/高危	47(48.0)
NCCN-IPI	
低危/低中危	50(51.0)
中高危/高危	48(49.0)
Hans分型(n=69)	
生发中心型	16(23.2)
非生发中心型	53(76.8)
Ki-67(n=65)	
<70%	18(27.7)
≥70%	47(72.3)
疗效	
CR/PR	48(49.0)
NR	50(51.0)

注: ECOG评分: 美国东部肿瘤协作组体力状态评分; IPI: 国际预后指数; NCCN-IPI: 国家综合癌症网络国际预后指数; B症状: 发热、盗汗、体重减轻; 特定结外病变: 骨髓、中枢神经系统、肝脏/胃肠道或肺; LDH升高: >192 U/L; 血红蛋白降低: <120 g/L; β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)升高: >3.0 mg/L; 白蛋白降低: <35 g/L; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; NR: 未缓解

程数为3(1~6), 获得缓解(CR/PR)所需中位疗程数为3(1~6); GDP±V组19例患者中位疗程数为3(1~6), 获得缓解所需中位疗程数为3(2~6); R-Hyper-CVAD组14例患者中位疗程数为2(1~4), 获得缓解所需中位疗程数为2(1~4); R-DHAP组12例患者中位疗程数为2(1~4), 获得缓解所需中位疗程数为2(2~4)。R-ICE、GDP±V、R-Hyper-CVAD、R-DHAP方案组ORR分别为43.5%(37/84)、47.4%(9/19)、35.7%(5/14)、25.0%(3/12), 其他方案组ORR为23.1%(3/13)。难治DLBCL(早期进展或复发<12个月)( $\chi^2=5.878, P=0.015$ )、IPI中高危/高危( $\chi^2=5.930, P=0.015$ )和NCCN-IPI中高危/高危( $\chi^2=4.961, P=0.026$ )为影响化疗缓解率的不良因素, GCB型与non-GCB型患者的ORR差异无统计学意义( $\chi^2=0.660, P=0.417$ )。详见表2。

表2 影响复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者疗效的因素分析

影响因素	例数	化疗后缓解 [例(%)]	$\chi^2$ 值	P值
进展或复发时间	98		5.878	0.015
<12个月	57	22(38.6)		
≥12个月	41	26(63.4)		
IPI	98		5.930	0.015
低危/低中危	51	31(60.8)		
中高危/高危	47	17(36.2)		
NCCN-IPI	98		4.961	0.026
低危/低中危	50	30(60.0)		
中高危/高危	48	18(37.5)		
Hans分型	69		0.660	0.417
生发中心型	16	6(37.0)		
非生发中心型	53	26(49.1)		

注: IPI: 国际预后指数; NCCN-IPI: 国家综合癌症网络国际预后指数

3. 生存情况: 截至随访结束, 中位随访时间为12(1~113)个月。1年OS率为51.0%, 2年OS率为31.5%。中位OS时间为13.17个月。

4. 影响患者生存的预后因素分析: ①单因素分析: 分析性别、年龄、B症状、Ann Arbor分期、ECOG评分、结外累及部位数目、特定的结外病变部位、血清LDH、β<sub>2</sub>-MG、血红蛋白水平、血清白蛋白水平、进展或复发时间、病理类型、Ki-67、IPI、NCCN-IPI评分、化疗后缓解对患者预后的影响。结果显示, 血清LDH升高( $P=0.004$ )、白蛋白降低( $P=0.017$ )、早期(<12个月)进展或复发( $P=0.032$ )、IPI中高危或

高危( $P=0.019$ )、NCCN-IPI中高危或高危( $P=0.001$ )是影响患者OS的不良因素,化疗后缓解与OS延长有关( $P<0.001$ )(表3)。**②多因素分析:**将上述6项因素纳入Cox比例风险模型进行多因素分析,结果显示NCCN-IPI中高危/高危 [ $HR=2.176$  (95%  $CI$  1.338~3.538),  $P=0.002$ ]是影响患者生存的独立危险因素,化疗后缓解 [ $HR=0.273$  (95%  $CI$  0.165~0.452),  $P<0.001$ ]是提高患者OS率的独立预后指标(表3)。

### 讨 论

DLBCL作为成人恶性淋巴瘤中最常见的一种类型,在临床表现、组织病理形态、分子免疫表型、遗传特征及预后等多方面具有很高的异质性。利妥昔单抗联合化疗明显提高了DLBCL患者的缓解率和生存,但仍有部分患者对R-CHOP方案不敏感。大剂量化疗联合auto-HSCT能够提高患者的CR率和OS率<sup>[8]</sup>。然而由于患者个体异质性、体能状况、年龄、诱导阶段的治疗等情况的差异,对于在复发和进展之初并不适合直接做auto-HSCT的患者,采用二线方案进行挽救性治疗仍是复发、难治性DLBCL患者的第一选择<sup>[6]</sup>。

IPI一直是DLBCL公认的预后评价标准,包括

年龄、ECOG评分、Ann Arbor分期、LDH水平和结外受累数目5个临床指标<sup>[9]</sup>,即使在利妥昔单抗时代,IPI仍是一个强有力的预后评价指标<sup>[10]</sup>,并衍生出许多优化的评分方法,如修正的IPI(R-IPI)<sup>[11]</sup>、包含淋巴细胞计数的IPI(ALC/R-IPI)<sup>[12]</sup>。2014年Zhou等<sup>[13]</sup>构建了NCCN-IPI,危险因素与IPI相同,但细化了年龄和LDH两个变量的预后作用,并突出了特定的结外受累部位对患者预后的影响。国外多项研究证实NCCN-IPI较IPI在DLBCL患者中具有更强的预后判断作用<sup>[13-16]</sup>。NCCN-IPI也同样适用于国内DLBCL患者,且预后评价能力较IPI更强<sup>[17]</sup>。本组患者单因素分析结果显示,IPI中高危/高危与NCCN-IPI中高危/高危均是影响患者生存的不良因素,然而在随后的多因素分析中,仅NCCN-IPI中高危或高危为影响患者OS的独立不良预后因素。这提示了NCCN-IPI可能较IPI更适用于接受挽救治疗的复发难治性DLBCL患者的预后评估。

2015年Melchardt等<sup>[15]</sup>发现,治疗前血清白蛋白 $<35$  g/L和 $\beta_2$ -MG $>3.0$  mg/L可作为R-CHOP方案影响DLBCL患者预后的独立危险因素,将血清白蛋白加入到NCCN-IPI评分中,有更多的患者被纳入低危组,且预后良好。近来,Bairey等<sup>[16]</sup>对治疗

表3 影响复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者总生存期的预后分析

危险因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
男性	1.049(0.660~1.667)	0.840		
年龄>60岁	0.993(0.623~1.582)	0.977		
B症状	0.830(0.514~1.338)	0.442		
AnnArbor III/IV期	1.298(0.764~2.207)	0.333		
ECOG评分 $\geq 2$	1.636(0.932~2.870)	0.083		
累及结外 $\geq 2$ 处	0.959(0.610~1.508)	0.855		
特定结外病变	1.098(0.699~1.725)	0.684		
LDH升高	2.126(1.263~3.581)	0.004		0.215
贫血	1.273(0.804~2.014)	0.301		
$\beta_2$ -MG升高	0.950(0.559~1.616)	0.850		
血清白蛋白降低	1.753(1.097~2.802)	0.017		0.368
早期进展或复发	1.663(1.039~2.662)	0.032		0.418
IPI中高危/高危	1.735(1.090~2.764)	0.019		0.905
NCCN-IPI中高危/高危	2.218(1.383~3.559)	0.001	2.176(1.338~3.538)	0.002
生发中心型	1.223(0.635~2.357)	0.545		
Ki-67 $\geq 70\%$	0.696(0.386~1.225)	0.224		
化疗后缓解	0.262(0.160~0.429)	$<0.001$	0.273(0.165~0.452)	$<0.001$

注:ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体力状态评分;IPI:国际预后指数;NCCN-IPI:国家综合癌症网络国际预后指数;B症状:发热、盗汗、体重减轻;特定结外病变:骨髓、中枢神经系统、肝脏/胃肠道或肺;LDH升高: $>192$  U/L;血红蛋白降低: $<120$  g/L; $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)升高: $>3.0$  mg/L;白蛋白降低: $<35$  g/L

前实验室检查指标的预后作用进行研究,单因素分析发现治疗前血红蛋白水平(以 120 g/L 为界)及血清白蛋白水平(以 3.5 g/L 为界)与患者的生存相关;采用 Cox 模型进行多因素分析,治疗前血清白蛋白水平是影响患者 OS 的独立预后因素。在另一项 R-miniCHOP(利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>、环磷酰胺 400 mg/m<sup>2</sup>、阿霉素 25 mg/m<sup>2</sup>、长春新碱 1 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;泼尼松 40 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,第 1~5 天)治疗 80 岁以上 DLBCL 患者的研究中,只有治疗前血清白蛋白≤35 g/L 是影响患者 OS 的独立危险因素<sup>[18]</sup>。单因素分析提示本组患者血清白蛋白水平与患者生存相关,而在随后的多因素分析中其对患者 OS 的影响作用没有体现,未来需扩充病例数以明确治疗前血清白蛋白、β<sub>2</sub>-MG 和血红蛋白水平对患者预后的判断价值。

PARMA 研究对 188 例首次复发的中高级别 NHL 患者进行分析发现,早期复发是影响患者预后的不良因素,首次复发距初次确诊时间(<12 个月)(*P*<0.001)、距首次达到 CR 时间(<6 个月)(*P*<0.001)或距初治结束时间(<5 个月)(*P*<0.001)均可区分不同预后的患者<sup>[19]</sup>。CORAL 研究对首次复发或对一线治疗方案不敏感的 CD20<sup>+</sup>DLBCL 患者进行分析,发现早期复发(距初诊<12 个月)、IPI 中高危或高危及既往未接受利妥昔单抗治疗是影响缓解率、无事件生存(EFS)及 OS 的独立危险因素<sup>[20]</sup>。本组患者中,早期进展或复发(距确诊<12 个月)、IPI 中高危或高危及 NCCN-IPI 中高危或高危是影响患者疗效的不良因素,与 COREL 研究类似。本组患者单因素及多因素分析结果表明,NCCN-IPI 中高危或高危是影响患者 OS 的独立危险因素,化疗后缓解是延长患者 OS 的独立预后因素。NCCN-IPI 对于接受二线方案治疗的复发难治 DLBCL 患者的疗效及生存预测均有意义,进一步支持了 NCCN-IPI 可作为复发难治 DLBCL 患者强有力的预后评价手段。

CORAL 研究对 R-ICE 和 R-DHAP 两种方案治疗首次复发或对一线治疗方案不敏感的 CD20<sup>+</sup>DLBCL 患者的疗效和预后进行对比,发现二者预后相仿,ORR 分别为 63.5%和 62.8%,两组患者的 3 年 EFS、PFS 和 OS 率差异均无统计学意义,但 R-DHAP 组血小板降低和肾脏毒性的发生率较高<sup>[20]</sup>。对于中国曾接受利妥昔单抗联合化疗的复发 DLBCL 患者,R-ICE 仍然是有效的挽救方案,且不良反应易于控制<sup>[21]</sup>。本组患者中接受 R-ICE 方案治疗的患者

ORR 为 43.5%,这可能与部分患者为复发难治性以及未接受利妥昔单抗治疗有关。2015 年,Kuruville 等<sup>[22]</sup>开展了 GDP 与 DHAP 方案治疗复发难治性 DLBCL 患者的 III 期临床研究,两组患者的缓解率相仿,对于预后的影响无显著差异。本组 GDP±V 方案化疗组 19 例患者的 ORR 为 47.4%,未来需增加病例数以客观评价 GDP 方案的疗效。来那度胺等靶向药物有望进一步改善复发难治性 DLBCL 患者的预后<sup>[23-24]</sup>。

综上所述,NCCN-IPI 可作为复发难治性 DLBCL 患者强有力的预后判断工具,挽救治疗获得缓解后能延长患者生存。未来需要在更大样本量(包括接受 auto-HSCT)的患者中进一步评价 NCCN-IPI 评分体系的作用并联合临床病理学特点对分子生物学标记物进行综合分析,以实现更精确的预后评价。

#### 参考文献

- [1] Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity [J]. *Blood*, 2015, 125 (1):22-32. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577189.
- [2] 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 [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(4): 235-242. DOI: 10.1056/NEJMoa011795.
- [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] 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.
- [5] 沈杨,姚钰,李军民,等. R-CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(4): 252-257. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.04.009.
- [6] Thieblemont C, Gisselbrecht C. Second-line treatment paradigms for diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Curr Oncol Rep*, 2009, 11(5):386-393.
- [7] 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.
- [8] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy

- in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23):1540-1545. DOI: 10.1056/nejm199512073332305.
- [9] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. 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.
- [10] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20 + B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2373-2380. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2493.
- [11] 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.
- [12] Cox MC, Nofroni I, Ruco L, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(9):1745-1751. DOI: 10.1080/10428190802226425.
- [13] 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.
- [14] Huang CE, Chen YY, Lu CH, et al. Validation of an enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) in an Asian cohort of patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(6):1063-1065. DOI: 10.1007/s00277-014-2293-8.
- [15] Melchardt T, Troppan K, Weiss L, et al. A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and  $\beta 2$ -microglobulin [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(2):239-245. DOI: 10.1111/bjh.13116.
- [16] Bairey O, Shacham-Abulafia A, Shpilberg O, et al. Serum albumin level at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: an important simple prognostic factor [J]. *Hematol Oncol*, 2016, 34(4):184-192. DOI: 10.1002/hon.2233.
- [17] 宋腾, 王华庆, 张会来, 等. 改良国际预后指数(NCCN-IPI)对R-CHOP方案治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的预后评估(附168例临床分析) [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(21):1050-1055. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.21.977.
- [18] Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5):460-468. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70069-9.
- [19] Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(10):3264-3269.
- [20] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27):4184-4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- [21] 郭晔, 陈瑜, 洪小南, 等. R-ICE挽救方案治疗复发弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床Ⅱ期多中心研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):314-317. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.014.
- [22] Kuruvilla J, MacDonald DA, Kouroukis CT, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: a subset analysis of NCIC CTG LY12 [J]. *Blood*, 2015, 126(6):733-738. DOI: 10.1182/blood-2015-01-622084.
- [23] Habermann TM. New developments in the management of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematology*, 2012, 17 Suppl 1:S93-97. DOI: 10.1179/102453312X13336169156014.
- [24] Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, et al. Lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: is it a valid treatment option? [J]. *Oncologist*, 2016, 21(9):1107-1112. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0103.

(收稿日期:2017-03-02)

(本文编辑:徐茂强)

## ·读者·作者·编者·

## 关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部