

利妥昔单抗联合二线方案治疗七例 复发难治性霍奇金淋巴瘤患者疗效观察

刘慧敏 李姮 熊文婕 易树华 邹德慧 邱录贵

【摘要】目的 探讨利妥昔单抗联合二线方案治疗复发难治性霍奇金淋巴瘤(HL)患者的疗效及安全性。**方法** 7例复发难治性HL患者中2例接受R-GDP(E)[利妥昔单抗、吉西他滨、顺铂、地塞米松、(依托泊苷)]方案治疗,2例接受R-IGVP(利妥昔单抗、异环磷酰胺、吉西他滨、长春瑞滨、泼尼松)方案治疗,3例接受R-BEACOPP(利妥昔单抗、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松)方案治疗。观察患者治疗过程中及其后的不良反应和疗效。**结果** 7例患者中男3例,女4例,发病时中位年龄21(12~36)岁;结节性淋巴细胞为主型HL(NLPHL)1例,经典型HL6例(包括4例结节硬化型,1例淋巴细胞为主型和1例混合细胞型)。中位疗程数为4(1~4)个,中位随访时间为29(24~58)个月。7例患者中4例达完全缓解,2例达疾病稳定,1例死亡。2年总生存率为85.7%。不良反应均可耐受,以骨髓抑制为主。5例患者化疗后行外周血自体造血干细胞移植治疗。**结论** 利妥昔单抗联合二线方案治疗复发难治性HL患者安全、有效。

【关键词】 复发; 霍奇金病; 外周血干细胞移植; 利妥昔单抗

Rituximab combined with second line regimens for treatment of seven relapsed and refractory Hodgkin lymphoma patients Liu Huimin, Li Heng, Xiong Wenjie, Yi Shuhua, Zou Dehui, Qiu Lugui. State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Qiu Lugui, Email: drqiu99@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of Rituximab combined with second line regimen for treatment of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. **Methods** Seven patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma were treated with Rituximab combined with second line regimen. Among them, two patients were treated with R- GDP (E) [rituximab, gemcitabine, cisplatin, dexamethasone (etoposide)] regimen, another two patients with R- IGVP (rituximab, ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine, prednisone) regimen, and the left three patients with R-BEACOPP (rituximab, bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) regimen. The efficacy and safety were evaluated during and after chemotherapy. **Results** There're three male and four female patients, whose median age was 21 years (range 12-36 years) old. One patient was diagnosed as nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL), and the other six patients as classical HL (four nodular sclerosis HL, one lymphocyte-rich classical HL and one hmixed cellularity HL). The median cycles of salvage therapy were 4(1-4), and the median follow-up was 29 months (24-58 months). Among these 7 patients, the complete remission was observed in 4 patients, stable disease in 2 patients, but one patient died during salvage therapy. The two-year survival rates were 85.7% and the major toxic effects were bone marrow suppression. **Conclusion** These results indicate that the Rituximab combined with second line regimen is an effective therapy for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.

【Key words】 Recurrence; Hodgkin Disease; Peripheral blood stem cell transplantation; Rituximab

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.011

基金项目: 国家科技支撑计划(2014BAI09B12); 国家自然科学基金(81370632、81200395); 天津市科技支撑计划(重大科技专项)(12ZCDZSY17600)

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

霍奇金淋巴瘤(HL)是青年人中最常见的恶性肿瘤之一,在西方国家年发病率约2.7/10万人,在我国及其他亚洲国家相对少见。随着化疗方案的改进,特别是ABVD(多柔比星、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪)方案的引入,使得80%的HL患者可获得长期生存,但其疗效存在一定的异质性,特别是晚期患者,仍然有30%~40%患者出现进展,另外10%~15%的患者存在原发耐药^[1]。对于复发/耐药患者的治疗,目前尚无有效的统一治疗方案,探索这部分患者的有效治疗方法成为HL的研究热点。利妥昔单抗是一种抗CD20单克隆抗体,在B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)治疗中已显示其良好的疗效和安全性。有文献报道利妥昔单抗可应用于表达或不表达CD20的经典型HL(cHL)患者的治疗^[2-7]。现报道我院收治的7例复发难治性HL患者接受利妥昔单抗联合二线方案治疗的结果。

病例和方法

1. 病例:对2010年2月至2012年7月我院诊治的7例复发/难治性HL患者临床资料进行回顾性分析,所有患者均行淋巴结切除检查及免疫组织化学检查以确诊。所有患者均接受全面体检以及血常规、肝肾功能、红细胞沉降率、血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白检测,同时进行胸、腹和盆腔CT, PET-CT, 超声检查,骨髓穿刺和活检等。本研究经我院伦理委员会批准并获得患者知情同意。

2. 治疗方法:7例患者中2例接受R-GDP(E)[利妥昔单抗375 mg/m²第0天,吉西他滨1 g/m²第1、8天,顺铂75 mg/m²第1天,地塞米松30 mg第1~4天,(依托泊苷60 mg/m²第1~4天)]方案治疗,21 d为1个疗程;2例接受R-IGVP[利妥昔单抗375 mg/m²第0天,异环磷酰胺2 g/m²第1~4天,吉西他滨800 mg/m²第1、4天,长春瑞滨20 mg/m²第1天,泼尼松100 mg第1~4天]方案治疗,21 d为1个疗程;3例接受R-BEACOPP[利妥昔单抗375 mg/m²第0天,博来霉素10 mg/m²第8天,依托泊苷200 mg/m²第1~3天,多柔比星35 mg/m²第1天,环磷酰胺1.2 g/m²第1天,长春新碱1.4 mg/m²第8天,甲基苄肼100 mg/m²第1~7天,泼尼松40 mg/m²第1~14天]方案治疗,22 d为1个疗程。根据患者缓解及自身情况,选择行外周血自体造血干细胞移植(ASCT)治疗或接受利妥昔单抗维持治疗、局部放射治疗等。

3. 近期疗效和不良反应评价:按照文献[8]的标准评价所有患者的治疗疗效,包括完全缓解(CR)/未被确认的完全缓解(CRu)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),CR/CRu+PR所占比率为总有效率。化疗2个疗程后开始评价疗效,按照WHO抗癌药物急性与亚急性不良反应分度标准对不良反应进行评价。

4. 生存评价:总生存(OS)时间为从诊断复发难治之日起至任何原因导致的死亡或随访终点的间隔时间。无进展生存(PFS)时间为从诊断复发难治之日起至首次发现PD、患者死亡或随访终点的间隔时间。

结 果

1. 一般临床特征:7例患者中男3例,女4例;发病时中位年龄21(12~36)岁;结节性淋巴细胞为主型HL(NLPHL)1例,cHL 6例(包括4例结节硬化型,1例淋巴细胞为主型和1例混合细胞型);按照Ann Arbor分期标准,I期1例,IV期6例;有B症状(发热、盗汗、体重减轻)者4例,其中发热4例、盗汗2例、体重下降1例;进展期HL的国际预后评分(International Prognostic Score, IPS)^[9] 0~2分者4例,≥3分者3例;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0分者3例,1、2分者各2例。

2. 治疗情况:7例患者的基本治疗情况见表1。利妥昔单抗治疗前已完成化疗疗程的中位数为10(3~15)个,3例既往行局部放射治疗,1例既往行局部肿物切除术。复发后利妥昔单抗联合二线方案化疗的中位疗程数为4(1~4)个。化疗后5例患者行ASCT治疗,1例患者(例4)接受利妥昔单抗维持治疗,2例患者进行局部放射治疗,1例NLPHL IV期B患者(例3)行ASCT后1个月内PD。

3. 近期疗效:7例患者中位起效时间为2个月,中位起效时的疗程数为2个。7例患者中有4例获得CR/CRu,1例SD,2例PD,总有效率为57.1%。5例复发患者中有3例获得CR/CRu,1例SD,1例PD;2例原发难治性患者中1例获得CRu,1例PD。免疫组织化学检查结果示6例患者不表达CD20,其中4例获得CR/CRu,1例SD,1例PD;1例患者表达CD20,治疗后发生PD(表1)。

4. 生存情况:所有患者均随访至2015年1月,无失访病例,中位随访时间为29(24~58)个月。7例

表1 7例复发难治性霍奇金淋巴瘤(HL)患者的基本治疗及疗效

例号	性别	年龄	诊断	免疫组化结果	挽救治疗之前治疗方案	治疗前状态	挽救治疗方案	疗效	随访及转归
1	男	19	复发性经典型HL(结节硬化型)IV期B	CD30 ⁺ CD15 ⁺	BEACOP×6+ICE×4+ASCT+局部放疗+罗莫司汀×3	PD	R-IGVP×2	SD	30个月 SD
2	女	21	难治性经典型HL(淋巴细胞为主型)IV期B	CD30 ⁺ CD3 ⁺	BEACOPP×4	PR	R-IGVP×2+局部放疗	CRu	58个月 CRu
3	女	36	复发性HL结节性淋巴细胞为主型IV期B	CD20 ⁺	ABVD×9+BCEOP×1+ABVD×1	PD	R-GDP×3+R-GDPE×1+ASCT+BEACOPP×2+中药	PD	40个月 SD
4	男	12	复发性经典型HL(混合细胞型)IV期A	CD30 ⁺ PAX ⁺	CVDAP×15+后腹膜肿块切除术+多部位放疗	PD	R-IGVP+R-GDPE×2+R-GDP+ASCT+利妥昔单抗维持治疗	CR	28个月 CRu
5	男	23	复发性经典型HL(结节硬化型)IV期A	CD30 ⁺ CD15 ⁺ PAX ⁺	CHOP×4+Hyper-CVAD×2+ ABVD×4	PD	R-BEACOPP×4+ASCT	CR	29个月 CR
6	女	22	复发性经典型HL(结节硬化型)I期A	CD30 ⁺ CD15 ⁺	ABVD×3	PD	R-BEACOPP×4+ASCT	CR	24个月 CR
7	女	21	难治性经典型HL(结节硬化型)IV期A	CD30 ⁺ PAX ⁺	ABVD×7+局部放疗+EAVP×3+IGVE×2+ BECOPP×1	PR	R-BEACOPP×2+ASCT×2+局部放疗	PD	死亡

注:免疫组化:包括CD30、CD15、CD20、CD3、PAX抗原检查;BEACOP方案:博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼;ICE方案:异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷;ASCT:自体造血干细胞移植;BEACOPP方案:BEACOP+泼尼松;ABVD方案:多柔比星、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪;BCEOP方案:博来霉素、环磷酰胺、依托泊苷、长春瑞滨、泼尼松;CVDAP方案:环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、阿糖胞苷、泼尼松;CHOP方案:环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松;Hyper-CVAD方案:环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松;EAVP方案:依托泊苷、表柔比星、长春地辛、泼尼松;IGVE方案:异环磷酰胺、吉西他滨、长春瑞滨、泼尼松;BECOPP方案:博来霉素、依托泊苷、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松;R-IGVP方案:利妥昔单抗、异环磷酰胺、吉西他滨、长春瑞滨、泼尼松;R-GDP方案:利妥昔单抗、吉西他滨、顺铂、地塞米松;R-GDPE方案:R-GDP+依托泊苷;PD:疾病进展;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;CRu:未被确认的完全缓解;CR:完全缓解

患者中有1例(例7)死亡,该患者为难治性结节硬化型cHL IV期A,化疗后发生PD,之后行两次ASCT后均发生PD,最终因本病浸润所致多脏器衰竭而死亡。4例CR/CRu患者中3例行ASCT治疗,1例接受利妥昔单抗维持治疗,至随访结束均未发生肿瘤复发。1例SD患者行中药治疗,目前随访30个月仍维持SD。1例PD患者个人拒绝进一步化疗,出院后行中药治疗(具体药物和剂量不详),目前随访40个月达SD,此为本人研究中免疫组化检查唯一表达CD20的患者。7例患者2年的OS率和PFS率分别为85.7%和85.7%。

5. 不良反应:治疗期间,所有患者均出现了3级以上不良反应,主要表现为骨髓抑制,其中Ⅲ~Ⅳ度白细胞计数下降6例,Ⅲ~Ⅳ度粒细胞计数下降5例,Ⅲ~Ⅳ度血红蛋白计数下降3例,Ⅲ~Ⅳ度血小板计数下降5例。发生肝功能损害者6例,其中Ⅰ度3例,Ⅱ度2例,Ⅲ度1例,无Ⅳ度肝功能损害发生。6例患者出现消化系统反应,主要表现为恶心、呕吐,其中Ⅰ度2例,Ⅱ度3例,Ⅲ度1例。2例患者发生腹泻,分别为Ⅰ度和Ⅲ度。2例患者发生口腔溃疡,均为Ⅱ度。1例患者出现皮疹。4例患者出现心脏毒性,其中2例为Ⅰ度窦性心动过速,2例为Ⅰ度偶发

房性早搏。4例患者出现感染,其中2例均为Ⅱ度肺炎感染,1例为Ⅰ度牙龈感染和Ⅱ度肛周感染,1例为Ⅲ度肺、皮肤和口腔感染。接受化疗前,常规筛查HBVsAg,7例患者均为阴性,治疗期间定期复查感染标志物,未出现HBV激活,均未予以拉米夫定、恩替卡韦、阿德福韦等进行抗病毒药物预防性用药。

讨 论

虽然复发难治性HL的治疗尚没有标准统一方案,但一些临床研究结果已提示大剂量化疗联合ASCT可提高疗效。Schmitz等^[10]报道的Ⅲ期随机对照临床试验显示,共入组161例复发HL患者,接受2个疗程Dexa-BEAM方案化疗后,随机分为两组:一组继续给予2个疗程Dexa-BEAM方案,另一组给予大剂量化疗+ASCT。尽管两组患者的OS差异未显示出统计学意义,但ASCT组的3年治疗无失败生存率较前者显著提高(55%对34%, $P=0.020$)。正是这一结果奠定了更为强烈的二线方案在复发难治性HL患者治疗中的地位。Linch等^[11]将40例复发HL患者随机分为两组,一组给予大剂量BEAM方案联合骨髓ASCT,另一组仅给予小剂量BEAM方案治疗。结果发现,前者的无事件生存

率(EFS)和PFS显著高于后者,但两者的OS差异未显示出统计学意义。根据以上2个大规模随机临床试验的结果,Eichenauer等^[12-13]推荐大剂量化疗联合ASCT作为大部分复发难治性HL患者的标准治疗方案。目前针对难治复发HL二线方案的金标准尚没有统一意见,几个常用的二线方案包括BEACOPP、Dexa-BEAM、Mini-BEAM、ICE、DHAP q2wk、GDP、GVD、IEV、MINE、IV。这些二线方案在相应临床试验中患者的OS率介于60%~87%,但尚未见有研究者比较其任意两者间的有效率和不良反应率。

自1997年美国食品和药品管理局批准将利妥昔单抗应用于CD20阳性B细胞NHL的治疗以来,利妥昔单抗已显示出卓越的疗效。同时,也为HL患者的治疗带来了新的曙光。利妥昔单抗首先应用在表达CD20的NLPHL患者治疗中。虽然NLPHL仅占有HL的5%,但其肿瘤细胞L&H细胞均表达CD20,近年有研究者报道采用利妥昔单抗治疗NLPHL患者获得良好疗效。Schulz等^[2]进行的GHSII期临床试验,采用利妥昔单抗治疗15例复发难治性NLPHL患者,总反应率达94%,CR率达53%,中位进展时间为33个月。Ekstrand等^[3]采用利妥昔单抗治疗22例初治及复发难治性NLPHL患者,总反应率达100%,CR率达41%,但反应持续时间短,中位进展时间为10.2个月。研究者还发现,利妥昔单抗治疗NLPHL后可能引起CD20⁺B细胞淋巴瘤的复发^[14],因此对于采用利妥昔单抗治疗NLPHL患者的长期疗效尚待进一步研究。

随后人们把利妥昔单抗的应用扩展到常不表达CD20的cHL治疗上。Younes等^[4]应用利妥昔单抗单药治疗复发的22例结节硬化型HL患者,每周给予利妥昔单抗375 mg/m²,共6周。评价疗效显示:总反应率为22%,其中PR率为18%,CR率为4%,中位反应持续时间为7.8个月。同时在研究中还发现,6例H/RS(Hodgkin/Reed-stenberg)细胞表达CD20的患者总反应率为33%;16例H/RS细胞不表达CD20的患者总反应率为19%。可见,无论H/RS细胞是否表达CD20,利妥昔单抗对于复发的cHL患者均有效。Okie等^[5]采用利妥昔单抗联合吉西他滨治疗33例复发难治性HL患者,总反应率达48%,其中PR率为33%,CR+CRu率为15%,3~4级不良反应主要为中性粒细胞减少(36%)和血小板减少(15%)。基于利妥昔单抗在复发难治性HL患者中良好的疗效,研究者开始将其应用于初治HL

中。Younes等^[6]采用利妥昔单抗联合ABVD方案治疗78例初治高危组cHL患者,CR率为67%,CRu率为26%,PR率为5%。5年EFS和OS率分别为83%和96%。主要的化疗相关不良反应为3~4级的中性粒细胞缺乏、乏力及恶心。此结果在Kasamon等^[7]进行的II期临床试验中得到验证,该研究中49例初治II~IV期cHL患者经利妥昔单抗联合ABVD方案治疗6~8个疗程后,CR率达81%,3年EFS和OS率分别为83%和98%。

以上临床试验结果提示利妥昔单抗对cHL亦有一定的疗效。究其原因,可能是因为cHL约30%的肿瘤细胞可表达CD20,利妥昔单抗可针对这些肿瘤细胞发挥抗肿瘤疗效。而对于肿瘤细胞不表达CD20的HL,利妥昔单抗发挥疗效的机制有以下几种假设^[15-17]:①利妥昔单抗可消灭HL肿瘤微环境中的活性B淋巴细胞,从而减弱其支持肿瘤细胞生长和生存的能力,使肿瘤细胞对化疗更为敏感;②减少活性B淋巴细胞或许能增强机体抗淋巴瘤的免疫反应;③HL肿瘤干细胞或许能分泌CD20,利妥昔单抗可在干细胞水平抑制HL肿瘤细胞的生成。本研究中,免疫组化不表达CD20的患者有6例,其中4例获得CR/CRu,1例SD,1例PD。免疫组化表达CD20的患者有1例,随访40个月达SD。尽管病例数较少,但6例免疫组化不表达CD20的患者的总反应率高达83.3%,也进一步证实了利妥昔单抗可在肿瘤细胞不表达CD20的HL中发挥作用,但具体的作用机制是介入肿瘤微环境,抑或是调节免疫反应,还是作用于肿瘤干细胞水平,仍需进一步的基础研究予以证实。免疫组化表达CD20的1例患者,在我院经利妥昔单抗联合二线方案化疗后发生PD,后行中药治疗后长期获得SD,中药的具体药物和剂量不详,且无法得知前期的化疗是否在后期发挥作用,故无法得出利妥昔单抗在NLPHL中的疗效。

本研究为单中心研究且例数较少,影响了对治疗方案疗效的评估。但研究结果仍可提示利妥昔单抗联合二线方案治疗复发难治性HL患者疗效较好,且患者的耐受性良好,主要的化疗相关不良反应为III~IV度白细胞、粒细胞、血红蛋白和血小板下降。依据本研究结果,同时结合相关的临床试验结果,我们认为,对于复发难治性HL而言,利妥昔单抗联合二线方案的治疗方案是一种可行的有效方法,CR率高且不良反应小,随后行ASCT或可进一步巩固疗效。今后尚需开展前瞻性大样本随机对

照临床研究以证实其安全性及确切疗效。

参考文献

- [1] Ramchandren R. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *Oncologist*, 2012, 17(3): 367-376.
- [2] Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG) [J]. *Blood*, 2008, 111(1): 109-111.
- [3] Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial [J]. *Blood*, 2003, 101(11): 4285-4289.
- [4] Younes A, Romaguera J, Hagemester F, et al. A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease [J]. *Cancer*, 2003, 98(2): 310-314.
- [5] Oki Y, Pro B, Fayad LE, et al. Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer*, 2008, 112(4): 831-836.
- [6] Younes A, Oki Y, McLaughlin P, et al. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 119(18): 4123-4128.
- [7] Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 119(18): 4129-4132.
- [8] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [9] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(21): 1506-1514.
- [10] Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9323): 2065-2071.
- [11] Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial [J]. *Lancet*, 1993, 341(8852): 1051-1054.
- [12] Eichenauer DA, Engert A. Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(5): 535-543.
- [13] Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 Suppl 6: vi55-58.
- [14] Pijuan L, Vicioso L, Bellosillo B, et al. CD20-negative T-cell-rich B-cell lymphoma as a progression of a nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma treated with rituximab: a molecular analysis using laser capture microdissection [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(10): 1399-1403.
- [15] Clodi K, Asgari Z, Younes M, et al. Expression of CD40 ligand (CD154) in B and T lymphocytes of Hodgkin disease: potential therapeutic significance [J]. *Cancer*, 2002, 94(1): 1-5.
- [16] Jones RJ, Gocke CD, Kasamon YL, et al. Circulating clonotypic B cells in classic Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2009, 113(23): 5920-5926.
- [17] Kim S, Fridlender ZG, Dunn R, et al. B-cell depletion using an anti-CD20 antibody augments antitumor immune responses and immunotherapy in nonhematopoietic murine tumor models [J]. *J Immunother*, 2008, 31(5): 446-457.

(收稿日期:2015-01-18)

(本文编辑:刘志红)

第七届国际血液高峰论坛暨第二届协和国际淋巴瘤研讨会通知

由中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)、哈佛大学 Dana-Farber 癌症中心、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会联合主办的第七届国际血液高峰论坛暨第二届协和国际淋巴瘤研讨会及第八届全国淋巴瘤诊治进展研讨会定于2015年10月15—18日在美丽的滨海之城——天津举办。

本届高峰论坛将聚焦多发性骨髓瘤和淋巴瘤的基础研究和临床诊治的进展、热点问题和发展趋势。主办方已邀请到来自美国、法国、意大利、西班牙及新加坡近20位多发性骨髓瘤和淋巴瘤领域的著名专家学者出席会议进行专题报告,同时也将邀请国内淋巴瘤领域的一线权威专家就我国这一领域的现状和挑战进行专题研讨。会议主办单位诚挚邀请来自全国各地从事血液学基础与临床的相关人员光临本届高峰论坛。参会人员将可获得国家 I 类医学继续教育(CME)学分10分。