

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.01.014

· 临床研究 ·

利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤随机对照试验的 Meta 分析

田昱平¹, 姚亚洲¹, 彭飞² (1. 宝鸡市中心医院 血液风湿科, 陕西 宝鸡 721000; 2. 宝鸡市职业技术学院, 陕西 宝鸡 721013)

[摘要] 目的: 用 Meta 分析的方法系统评价利妥昔单抗(rituximab)联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的有效性和安全性。方法: 计算机检索 EMBASE、PUBMED、Cochrane 图书馆、VIP、CNKI、CBM 数据库, 全面收集有关利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)论文, 两名评价者单独评价纳入研究的方法学质量并提取资料, 用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 10 篇 RCT 文献, Meta 分析结果显示, 与常规化疗相比, 利妥昔单抗联合常规化疗提高了 B 细胞淋巴瘤患者的总生存时间[HR = 0.64, 95% CI (0.53, 0.77)]和总有效率[RR = 1.21, 95% CI (1.11, 1.32)]。两组的不良反应在 3/4 级感染、3/4 级血小板减少症方面差异无统计学意义, 其相对危险度(95% CI)分别为 1.15 (0.58, 2.30)、1.04 (0.71, 1.52); 而在 3/4 级粒细胞减少症、3/4 级白细胞减少症、3/4 级发热方面差异有统计学意义, 其相对危险度(95% CI)分别为 1.16 (1.02, 1.31)、1.31 (1.12, 1.53)、3.49 (1.56, 7.78)。结论: 利妥昔单抗联合常规化疗可以显著提高 B 细胞淋巴瘤患者的总生存时间和总有效率, 但 3/4 级粒细胞减少症、3/4 级白细胞减少症、3/4 级发热的发生率较高。

[关键词] B 细胞淋巴瘤; 利妥昔单抗; Meta 分析

[中图分类号] R733; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)01-0063-07

Rituximab combined with routine chemotherapy in treatment of B-cell lymphoma: A Meta analysis of randomized controlled trials

TIAN Yu-ping¹, YAO Ya-zhou¹, PENG Fei² (1. Department of Blood Rheumatology, Baoji Central Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, China; 2. Baoji Occupation Technology College, Baoji 721013, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically assess the efficacy and safety of rituximab combined with routine chemotherapy in the treatment of B-cell lymphoma by Meta-analysis. **Methods:** We searched Embase, Pubmed, the Cochrane Library, VIP, CNKI, and CBM literature databases for randomized controlled trials (RCTs) of rituximab combined with routine chemotherapy in the treatment of B-cell lymphoma. Two reviewers independently assessed the quality of the included studies and extracted the data. The data were analyzed by Review Manager software (version 5.0). **Results:** Ten RCTs were finally included in the present analysis, and the results showed that rituximab combined with routine chemotherapy improved the overall survival rate (HR = 0.64, 95% CI [0.53, 0.77]) and overall response rate (RR = 1.21, 95% CI [1.11, 1.32]) of B-cell lymphoma patients compared with routine chemotherapy. There was no statistical difference between the two groups in 3/4 grade infection, 3/4 grade thrombocytopenia, with the relative risk being 1.15 (0.58, 2.30) and 1.04 (0.71, 1.52), respectively. There was significant difference in 3/4 grade granulocytopenia, 3/4 grade leukocytopenia, and 3/4 grade fever, with the relative risk being 1.16 (1.02, 1.31), 1.31 (1.12, 1.53) and 3.49 (1.56, 7.78), respectively. **Conclusion:** Rituximab combined with routine chemotherapy can improve the overall survival rate and overall response rate of B-cell lymphoma patients, but results in a higher incidence of 3/4 grade granulocytopenia, 3/4 grade leukocytopenia, and 3/4 grade fever.

[Key words] B-cell lymphoma; rituximab; chemotherapy; Meta analysis

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(1): 63-69]

[作者简介] 田昱平(1976-), 女, 陕西宝鸡人, 硕士生, 主治医师, 主要从事血液病的诊疗工作。E-mail: tianyupingpf@163.com

[通讯作者] 姚亚洲(YAO Ya-zhou, corresponding author), E-mail: yaoyazhou001@tom.com

[网络出版] 2011-01-25; <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110125.1120.023.html>

淋巴瘤在我国常见恶性肿瘤中占第八位,在美国最常见恶性肿瘤中占第五位,且常见于白种人,近年来其发病率呈上升趋势^[1]。世界卫生组织将淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)两种。NHL的病因尚不完全清楚,其最明显的一个危险因素是原发性或是获得性的免疫缺陷,目前已逐渐认识到不同亚型的NHL预后不同,病因可能也不同^[2]。利妥昔单抗(rituximab,美罗华)是美国FDA批准用于肿瘤治疗的第一个单克隆抗体,它以B细胞表面的CD20为靶抗原。目前国内外使用利妥昔单抗联合常规化疗治疗B细胞淋巴瘤的临床研究已有大量报道^[3],但由于单个研究样本量小,各研究的干预措施、疗程、剂量及结局指标不统一,研究质量不等,效应量不一致,有必要对其效应定量评价。为此,本研究采用Cochrane系统评价的方法对利妥昔单抗联合常规化疗治疗NHL的随机对照试验进行Meta分析,综合评价其在B细胞淋巴瘤治疗中的作用,以期为临床治疗提供决策依据。

1 材料与方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 无论是否使用盲法,语种不限;(2)研究对象:细胞学或病理学证实为B细胞淋巴瘤的患者,重要器官功能基本正常,受试对象的种族、国籍、地域、年龄不限,失访率不超过20%。排除对生物制品有过敏史及过敏体质者、孕妇及哺乳期妇女;(3)干预措施:利妥昔单抗联合常规化疗对比单纯常规化疗;(4)测量指标:总生存时间(overall survival, OS)、总有效率(overall response rate)、无进展生存时间(progression free survival, PFS)、不良反应(adverse effect)。

1.2 文献检索

计算机检索了Cochrane Library(2010第2期)、PubMed(1966-01-2010-04)、EMBASE(1974-01-2010-04)、CBM(1978-10-2010-04)、中文科技期刊全文数据库(CSJD, 1989-01-2010-04)、中国期刊全文数据库(CJFD, 1994-01-2010-04)中关于利妥昔单抗治疗B细胞淋巴瘤的随机对照试验。检索全球重要的学术机构网站ASCO、ESMO、NCCN,手工检索相关领域的中文杂志,追查纳入研究的参考文献,与本领域专家、药厂、通讯作者等联系以获取以上检索未发现的相关信息。如试验报告不详或资料缺乏,通过信件与作者进行联系获取。

1.3 文献筛选及资料提取

由两位研究者独立阅读文献筛选,按照阅读题目、摘要,全文的顺序,逐层筛选。即先阅读所获文献的题目及摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,确定是否真正符合纳入标准;对有分歧而难以确定其是否纳入的文献通过讨论或由第三研究者决定其是否纳入。两位研究人员独立对符合纳入标准的试验进行资料提取,填写资料提取表格,并交叉核对,缺乏的资料通过与临床试验人负责人联系加以补充。对于重复发表的文献选取报道最新和最全面的文献。

1.4 RCT方法学质量评价

按照Cochrane 5.0系统评价手册评价纳入RCT的方法学质量,包括以下条款:随机方法、分配方案隐藏、盲法实施、结果数据的完整性、失访和退出等。基于以上标准将纳入的研究分为3个等级:A级(low risk of bias)指所用的评价指标均充分(正确);B级(moderate risk of bias)指有一项或一项以上指标不清楚;C级(high risk of bias)指有一项或一项以上指标未使用或是错误。

1.5 统计学处理

统计分析采用国际Cochrane协作网提供的RevMan 5.0统计软件。计数资料采用风险比(risk ratio, RR)、计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)或标准化均数差(standard mean difference, SMD)、总生存时间(OS)和无进展生存时间(PFS)采用Parmar等的风险比(hazard ratio, HR)方法计算^[4]。各效应量均以95%可信区间(confidence interval, CI)表示。分析临床异质性,根据可能出现的异质性因素进行亚组分析,并采用 χ^2 值检验各研究间的异质性。根据可能原因划分亚组,当亚组内各研究间有统计学同质性($P > 0.1$, $I^2 < 50%$),采用固定效应模型对各研究进行Meta分析。反之,如各研究间存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50%$),应先分析异质性来源;若无明显临床异质性且无法找到确定的统计学异质性来源时,可采用随机效应模型进行分析;若存在明显的临床和方法学异质性时,则采用描述性分析。如果存在纳入方法学研究质量不一而导致明显统计学异质性时,可去除低质量研究进行敏感性分析,根据异质性的来源做亚组分析,采用漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献的研究特征

初检获得文献328篇,然后阅读题目、摘要及全

文,通过初筛、复筛,最终纳入的 10 篇随机对照试验论文,其中英文 8 篇、中文 2 篇;2 篇来自于美国血液病学会会议摘要^[6,9],剩余 8 篇为已发表的全文。详见文献筛选流程(图 1)。纳入文献的各研究基线具有可比性,纳入文献的研究基本特征见表 1。

2.2 纳入文献的研究方法学质量评价

10 篇论文均提及“随机”,10 篇论文均描述具体的随机方法,随机方法均正确;有 2 篇论文未描述是否采用分配隐藏^[10,12];所有研究均未使用盲法;7 篇论文报道了失访或退出病例数,且采用了 ITT 分析^[5-7,9-10,13-14]。方法学质量评价见表 2。

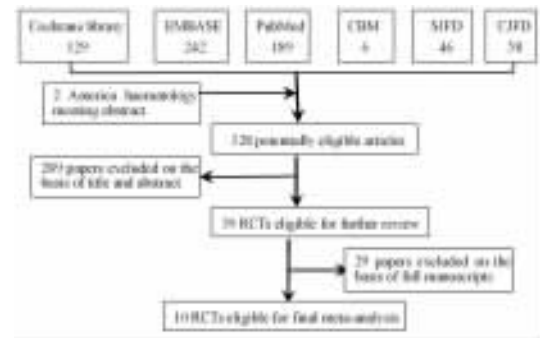


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature searching and selection

表 1 纳入文献的基本研究特征

Tab. 1 Characteristics of included literatures

Literature	Country	Sample size	Patients' characteristic	Intervention	Follow-up (t/month)
Coiffier (2002) ^[5]	Switzerland	398	Untreated diffuse large-B-cell lymphoma	8 cycles of CHOP 8 cycles of CHOP + R	24
Forstpointner (2004) ^[6]	Germany	128	Relapsed or refractory indolent and mantle cell lymphoma	4 cycles of FCM 4 cycles of FCM + R	18
Herold (2004) ^[7]	Germany	358	Untreated indolent and mantle cell lymphoma	6 cycles of MCP 6 cycles of MCP + R	36
Hiddemann (2005) ^[8]	Germany	428	Untreated indolent and mantle cell lymphoma	6-8 cycles of CHOP 6-8cycles of CHOP + R	36
Lenz(2005) ^[9]	Germany	321	Untreated mantle cell lymphoma	6 cycles of CHOP 6cycles of CHOP + R	18
Rivas-Vera (2005) ^[10]	Unclear	121	Untreated indolent lymphoma	6 cycles of CNOP 6 cycles of CNOP + R	24
Lin (2005) ^[11]	China	63	Untreated CD20 positive diffuse large B-cell NHL	6 cycles of CHOP 6 cycles of CHOP + R	Unclear
Shuang (2007) ^[12]	China	45	CD20 positive diffuse B-cell large NHL	4 cycles of CHOP 4 cycles of CHOP + R	26.5
Marcus (2008) ^[13]	UK	321	Previously untreated CD20-positive stage III/IV follicular lymphoma	8 cycles of CVP 8cycles of CVP + R	53
van Oers (2010) ^[14]	Netherland	465	Relapsed or refractory indolent lymphoma	6 cycles of CHOP 6 cycles of CHOP + R	72

FCM: Fludarabine + Cyclophosphamide + Mitoxantrone; R: Rituximab; MCP: Mitoxantrone + Chlorambucile + Prednisolone; CHOP: Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine + Prednisone; CVP: Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisone; CNOP: Cyclophosphamide + Vincristine + Mitoxantrone + Prednisone

表2 纳入文献研究的方法学质量评价
Tab. 2 Assessment quality of included literatures

Literature	Randomization	Allocation concealment	Blinding	Lost of follow up	Free of selective reporting	ITT
Coiffier (2002) ^[5]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Yes
Forstpointner (2004) ^[6]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Yes
Herold (2004) ^[7]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Yes
Hiddemann (2005) ^[8]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	No
Lenz (2005) ^[9]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Yes
Rivas-Vera(2005) ^[10]	Adequate	Unclear	Not used	Yes	Yes	Yes
Lin (2005) ^[11]	Adequate	Adequate	Not used	No	No	No
Shuang (2007) ^[12]	Adequate	Unclear	Not used	No	No	No
Marcus (2008) ^[13]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Yes
van Oers (2010) ^[14]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Yes

2.3 利妥昔单抗联合常规化疗 B 细胞淋巴瘤的总生存时间

有 8 篇研究报道了利妥昔单抗联合常规化疗 B 细胞淋巴瘤的总生存时间^[6-10,12-14]。Meta 分析结果显示:与常规化疗相比,利妥昔单抗联合常规化疗 B 细胞淋巴瘤在总生存时间方面差异有统计学意义 [HR = 0.64, 95% CI (0.53, 0.77)], 提示利妥昔单抗联合常规化疗组发生死亡的风险低于常规化疗组, 纳入研究间无异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.69$)。按照

初次治疗和复治进行亚组分析, 对于初次接受治疗的患者, 两组在总生存时间方面差异有统计学意义 [HR = 0.64, 95% CI (0.51, 0.81)], 纳入研究间无异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.88$); 对于治疗后复发或是难治的患者而言, 在总生存时间方面差异有统计学意义 [HR = 0.63, 95% CI (0.47, 0.86)], 纳入研究间无异质性 ($I^2 = 66\%$, $P = 0.08$)。因此与常规化疗相比, 利妥昔单抗联合常规化疗可以减低初治、治疗后复发或是难治的患者的死亡风险(图 2)。

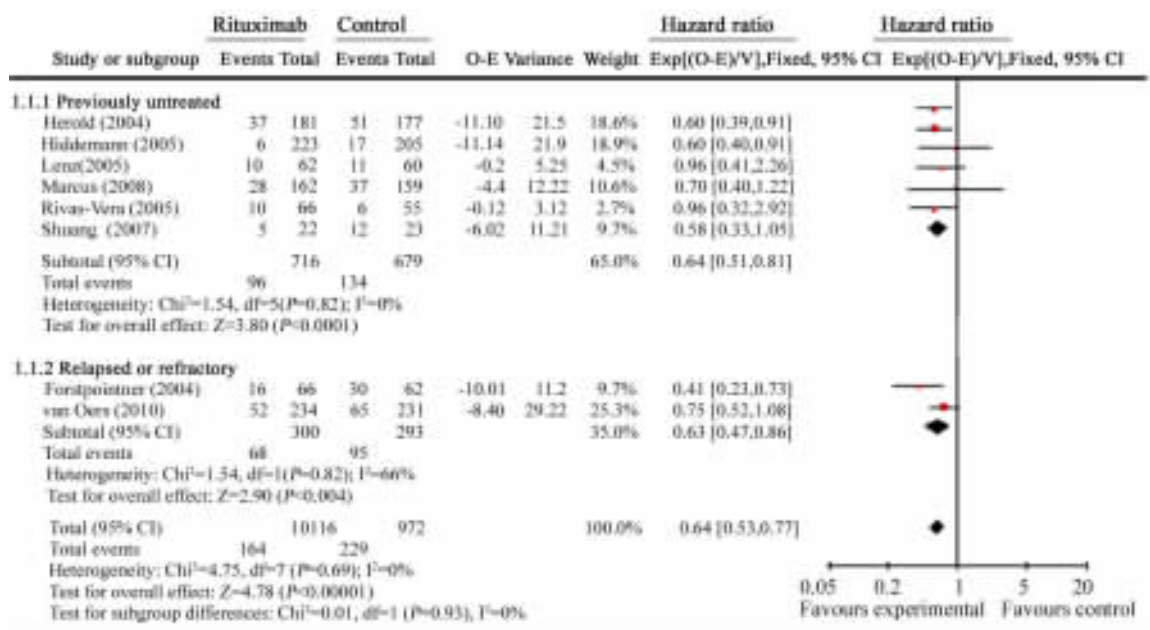


图 2 利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤患者总生存时间的 Meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of rituximab combined with routine chemotherapy on overall survival time of B-cell lymphoma patients

2.4 利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的总有效率

10 篇研究均报道了利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的总有效率^[5-14]。Meta 分析结果显示:利妥昔单抗联合常规化疗与常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤在总有效率方面差异有统计学意义 [RR = 1.21, 95% CI (1.11, 1.32)], 纳入研究间有异质性 ($I^2 = 70%$, $P = 0.001$)。提示利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的总有效率高于常规化疗。按照 NHL 的亚型分亚组, 结果显示两组在治疗滤泡型淋巴瘤 (follicular lymphoma) 方面差异有

统计学意义 [RR = 1.19, 95% CI (1.07, 1.33)], 纳入研究间有异质性 ($I^2 = 80%$, $P = 0.0001$); 在治疗套细胞型淋巴瘤 (mantle cell lymphoma) 方面差异有统计学意义 [RR = 1.24, 95% CI (1.08, 1.42)], 纳入研究间无异质性 ($I^2 = 0%$, $P = 0.73$); 在治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell NHL) 方面差异有统计学意义 [RR = 1.27, 95% CI (1.05, 1.53)], 纳入研究间无异质性 ($I^2 = 39%$, $P = 0.20$); 亚组分析均提示, 利妥昔单抗联合常规化疗对各型 B 细胞淋巴瘤的总有效率均高于常规化疗组 (图 3)。

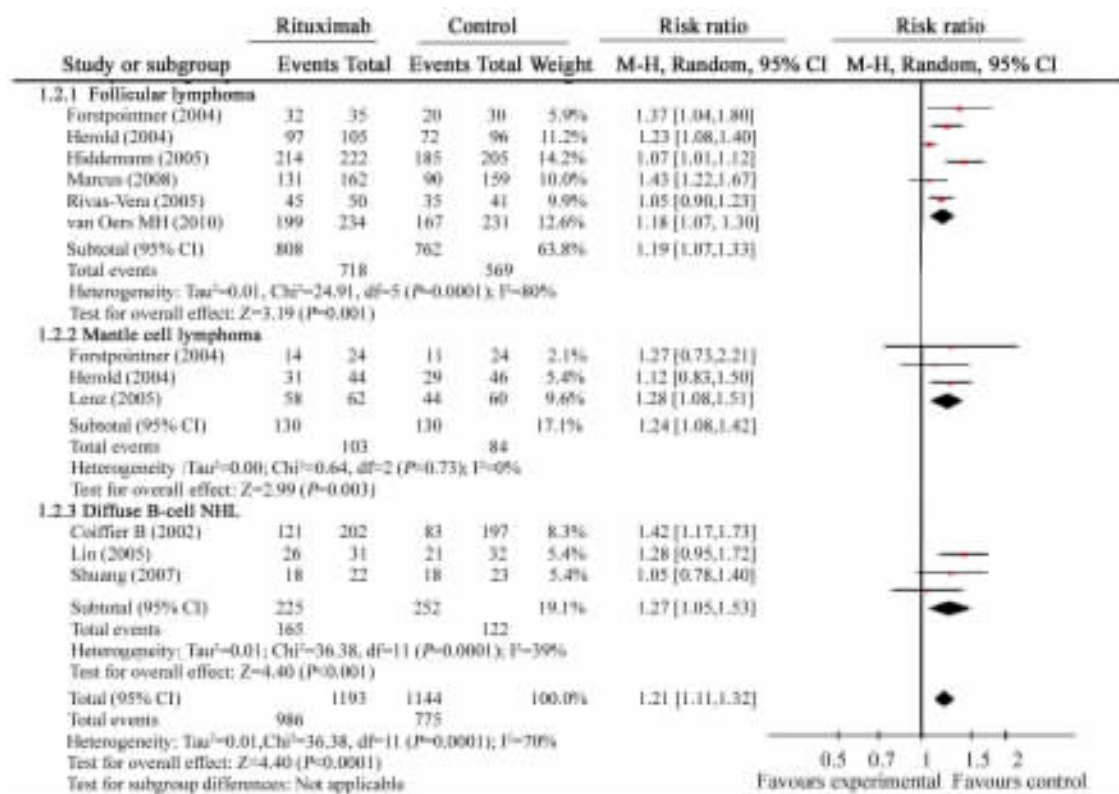


图 3 利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤患者总有效率的 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of rituximab combined with routine chemotherapy on overall response rate of B-cell lymphoma patients

2.5 利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的无进展生存时间

由于未获得个体患者资料, 且利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的无进展生存时间为偏态资料, 无法进行 Meta 分析, 故采用描述性分析。Lenz 等^[9]的研究提示, 利妥昔单抗联合常规化疗与常规化疗治疗套细胞型淋巴瘤在无进展生存时间方面差异无统计学意义 ($P = 0.31$); 而 van Oers 等^[14]

的研究却表明, 利妥昔单抗联合常规化疗治疗复发或难治滤泡型淋巴瘤在无进展生存时间方面存在优势 (3.7 年 vs 1.3 年, $P < 0.01$)。

2.6 利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的不良反应

对利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的常见不良反应进行 Meta 分析, 结果显示, 利妥昔单抗联合常规化疗与常规化疗治疗 B 细胞淋巴

瘤在 3/4 级感染、血小板减少症方面差异无统计学意义;而在 3/4 级粒细胞减少症、白细胞减少症、发热方面差异有统计学意义。不良反应 Meta 分析结

果见表 3,结果提示,利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的不良反应相对较多。

表 3 利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤不良反应的 Meta 分析

Tab. 3 Meta analysis of rituximab combined with routine chemotherapy on adverse events of B-cell lymphoma patients

Adverse event	RCT (n)	Treatment group [n(N)]	Control group [n(N)]	RR(95% CI)	Heterogeneity	
					P	I ² (%)
3/4 grade infection	6	6(909)	54(879)	1.15(0.58,2.30)	0.01	67
3/4 grade thrombocytopenia	5	51(729)	47(705)	1.04(0.71,1.52)	0.82	0
3/4 grade granulocytopenia	5	270(608)	224(588)	1.16(1.02,1.31)	0.50	0
3/4 grade leukocytopenia	3	151(376)	112(368)	1.31(1.12,1.53)	0.97	0
3/4 grade fever	4	32(473)	7(472)	3.49(1.56,7.78)	0.43	0

RCT: Randomized controlled trial; RR: Relative risk; CI: Confidence interval

3 讨论

本研究旨在用 Meta 分析方法定量评价利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的有效性和安全性。Meta 分析结果显示,利妥昔单抗联合常规化疗提高了 B 细胞淋巴瘤患者的总生存时间和总有效率,但发生 3/4 级粒细胞减少症、3/4 级白细胞减少症和发热概率较高;在 3/4 级感染和血小板减少症方面无差异。对于生存率的分析,本研究采用了时间事件相关性分析(time to event)危害比(hazards ratio, HR),Meta 分析后的 HR 为 0.64,提示利妥昔单抗联合常规化疗的死亡风险较常规化疗低,总有效率为常规化疗的 1.21 倍。Meta 分析的结果还显示,利妥昔单抗联合常规化疗组发生严重的发热反应的概率是常规化疗组的 3.49 倍,发生 3/4 粒细胞减少症和 3/4 白细胞减少症的概率分别是常规化疗组的 1.16 倍和 1.31 倍。

CD20 抗原是一种细胞表面非糖基化疏水磷酸蛋白,它几乎在所有的 B 细胞和成熟 B 细胞表面都有表达,95% 以上的 B 细胞型 NHL 都有 CD20 抗原表达^[15]。利妥昔单抗是针对 B 细胞 CD20 抗原的一种人鼠嵌合型单克隆抗体,它能特异性结合 B 细胞的 CD20 抗原,通过抗体依赖性细胞毒作用和补体介导细胞毒作用两种途径杀伤 CD20 阳性的 B 淋巴细胞^[16]。早期的临床前试验^[17]已经表明,利妥昔单抗可以增加细胞毒类药物对肿瘤细胞的敏感性。临床研究^[18]表明,利妥昔单抗对滤泡性淋巴瘤的疗效最好,套细胞淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤

疗效次之,小淋巴细胞淋巴瘤疗效稍差,但是加大治疗剂量后治疗效果明显好转。由于未获得个体患者资料,因此无法评价利妥昔单抗治疗各亚型淋巴瘤的总生存时间。但是总生存时间的亚组分析却提示,利妥昔单抗不仅对初治患者有效,而且对治疗缓解后复发的患者或是难治的患者仍然有效。由于利妥昔单抗价格昂贵,其经济性评价受到了人们的广泛关注,Deconinck 等^[19-20]通过比较利妥昔单抗联合常规化疗与常规化疗的成本-效果分析,推荐利妥昔单抗的临床应用。

本研究文献搜集全面,纳入的研究均为多中心大样本的随机对照试验,随机方法和分配隐藏方法充分,以临床相关的终点指标(如总生存时间)为主要关注的测量指标,因此选择性偏倚的可能性很小;由于无法实施盲法,所以测量偏倚和实施偏倚的可能性很大;纳入研究对失访或是退出病例数均进行了意向性分析(intention to treat, ITT),所以减员性偏倚的可能性小。

但本研究也存在潜在的缺陷:(1)虽然纳入文献质量均较高,但该 Meta 分析是二次研究,受限于原始研究固有的一些潜在偏倚;(2)纳入研究采用的化疗方案、剂量以及疗程不完全一致(具体见表 1),可能会影响 Meta 分析结果的真实性,受纳入文献数量的影响,目前尚无法评价哪种化疗方案联合利妥昔单抗效果最佳;(3)影响疗效的因素有临床分期、病理类型、治疗方法、瘤体的大小及其他临床预后因素,纳入研究患者的基本特征不全相同,可能会对合并结果造成一定影响;(4)各研究测量指

标不尽相同,评价、研究结果报道不一,建议以后的研究都能采用统一的疗效评价标准,且应按照临床试验报告统一标准(consolidated standards of reporting trials statement,CONSORT)全面报道研究结果。

本研究结果表明,利妥昔单抗联合常规化疗可以显著提高滤泡性、套细胞性、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的总生存时间和总有效率,但发生 3/4 级发热的概率较高,且其治疗相关的不良反应大多是可控的。

[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.
- [2] Morton LM, Wang SS, Cozen W, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes [J]. *Blood*, 2008, 112(13): 5150-5160.
- [3] Capietto AH, Keirallah S, Gross E, et al. Emerging concepts for the treatment of hematological malignancies with therapeutic monoclonal antibodies [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(7): 790-800.
- [4] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform Meta-analysis of the published literature for survival endpoints [J]. *Stat Med*, 1998, 17(24): 2815-2834.
- [5] 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.
- [6] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [J]. *Blood*, 2006, 108(13): 4003-4008.
- [7] Herold M, Pasold R, Srock S. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL) [J]. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2004, 104(11): 584.
- [8] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2005, 106(12): 3725-3732.
- [9] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9): 1984-1992.
- [10] Rivas-Vera S, Baez E, Sobrevilla-Calvo P. Is first line single agent rituximab the best treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma? Update of a multicentric study comparing rituximab vs cnoip vs rituximab plus cnoip [J]. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2005, 106(11): 2431.
- [11] 林桐榆, 张红雨, 黄岩, 等. R-CHOP 与 CHOP 方案治疗初治弥漫大 B 细胞型淋巴瘤在中国的多中心随机对照研究 [J]. *癌症*, 2005, 24(12): 1421-1426.
- [12] 双跃荣, 叶大茜, 吴耀华, 等. 美罗华联合 CHOP 方案治疗侵袭性 B 细胞淋巴瘤疗效分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 34(24): 1415-1417.
- [13] Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(28): 4579-4586.
- [14] van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17): 2853-2858.
- [15] Tedder TF, Engel P. CD20: A regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes [J]. *Immunol Today*, 1994, 15(9): 450-454.
- [16] Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20 [J]. *Blood*, 1994, 83(2): 435-445.
- [17] Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 1997, 12(3): 177-186.
- [18] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(8): 2165-2170.
- [19] Johnston KM, Marra CA, Connors JM, et al. Cost-effectiveness of the addition of rituximab to chop chemotherapy in first-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma in a population-based observational cohort in British Columbia, Canada [J]. *Value Health*, 2010, 13(6): 703-711.
- [20] Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, et al. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: Long-term economic evaluation [J]. *Pharmacoeconomics*, 2010, 28(1): 35-46.

[收稿日期] 2010 - 10 - 22

[修回日期] 2010 - 11 - 27

[本文编辑] 韩 丹