

# 聚乙二醇化重组人G-CSF在以CHOP为基础方案的非霍奇金淋巴瘤中的应用

李春艳, 薛 恺, 张群岭, 夏祖光, 吕方芳, 沈维娜,  
季冬梅, 曹军宁, 洪小南, 郭 晔

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** **背景与目的:** 由环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和泼尼松组成的CHOP方案是侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的标准化疗方案, 其发生粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)的风险为10%~20%。近年来聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor, PEG-rhG-CSF)在临床中逐渐广泛应用。该研究旨在明确PEG-rhG-CSF在接受CHOP方案为基础化疗的非霍奇金淋巴瘤患者中预防性应用的疗效和安全性。**方法:** 该研究回顾性分析了75例患者, 其中36例接受了初级预防, 39例接受了次级预防, 所有患者均完成所有治疗并纳入数据分析。**结果:** 在初级预防组中, 52.8%的患者未再发生4度中性粒细胞缺乏或FN, 63.9%未导致化疗减量。在次级预防组, 61.5%的患者未再发生4度中性粒细胞缺乏或FN, 66.7%未导致化疗减量。多因素分析显示, 高龄(大于等于65岁)和3/4期是预防后仍然出现严重中性粒细胞缺乏并导致化疗减量的独立高危因素。安全性方面, 短暂的腰骶部1~2级疼痛是主要的不良反应。**结论:** PEG-rhG-CSF的预防性应用不但使用方便, 并且显示了良好的预防效果和耐受性, 值得临床推荐。

**[关键词]** 聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子; 非霍奇金淋巴瘤; CHOP方案; 中性粒细胞缺乏; 粒细胞减少性发热

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.12.009

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)12-0970-06

**Use of pegylated G-CSF in non-Hodgkin lymphoma with CHOP-based chemotherapy** LI Chunyan, XUE Kai, ZHANG Qunling, XIA Zuguang, LÜ Fangfang, SHEN Weina, JI Dongmei, CAO Junning, HONG Xiaonan, GUO Ye (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GUO Ye Email: patrickguo@gmail.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** CHOP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone) is the standard chemotherapy regimen for aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL), which has a 10%-20% rate of febrile neutropenia (FN). Recently, pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) is frequently used in clinical practice. Our study aimed to investigate the efficacy and safety of prophylactic PEG-rhG-CSF in patients with non-Hodgkin lymphoma on CHOP-based chemotherapy. **Methods:** In this study, we retrospectively analyzed the clinical data of 75 patients, of whom 36 received primary prophylaxis, 39 received secondary prophylaxis. All patients completed their treatment and were included in data analysis. **Results:** In primary prophylaxis group, 52.8% patients did not have grade 4 or FN and 63.9% completed their treatment without dose reduction. In secondary prophylaxis group, 61.5% patients did not have grade 4 or FN and 66.7% completed their treatment without dose reduction. Multivariate analysis showed that old age ( $\geq 65$  years) and stage 3/4 were independent factors for serious neutropenia and dose reduction. In regard to the safety profiles, transient grade 1-2 lumbosacral pain was the main adverse effect. **Conclusion:** Prophylactic use of PEG-rhG-CSF is not only convenient but also efficacious and well tolerated. Therefore, its routine clinical application is recommended.

[Key words] Pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor; Non-Hodgkin's lymphoma; CHOP; Neutropenia; Febrile neutropenia

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是临床常见的肿瘤, CHOP是针对侵袭性NHL如弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)等的标准化疗方案, 而联合抗CD20单抗显著改善了疗效<sup>[1-2]</sup>。中性粒细胞缺乏是CHOP方案主要的不良反应, 其中10%~20%的患者会发生粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)<sup>[3-5]</sup>。作为肿瘤治疗的急症, FN往往需要住院接受广谱抗生索的治疗, 并导致化疗推迟和后续减量, 严重时由于并发感染导致患者死亡<sup>[6]</sup>。

为了降低FN的发生率, 国际上多部权威指南推荐根据化疗的强度采用聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor, PEG-rhG-CSF)进行预防应用<sup>[7-8]</sup>。对于FN发生风险大于20%的化疗方案, 推荐在化疗第1个周期预防性应用G-CSF(初级预防); 而对于风险介于10%~20%的方案如CHOP, 则建议综合评价患者其他因素, 如年龄、骨髓造血功能、营养状况等, 来决定是否需要初级预防。对于化疗后出现严重中性粒细胞缺乏或FN的患者, 为避免药物减量则推荐在后续的化疗周期预防性应用G-CSF(次级预防)。然而传统的G-CSF由于半衰期短, 进行预防性应用时需要连续7~10 d的注射, 限制了其临床使用。PEG-rhG-CSF具有半衰期长和使用方便的优点, 每个周期只需要进行1次注射。为了明确PEG-rhG-CSF在接受CHOP方案为基础化疗的NHL患者之一特定人群中预防性应用的疗效, 我们开展了一项单中心回顾性研究。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

本研究回顾性分析了2013年3月—2017年5

月在复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科接受至少6个周期标准剂量CHOP(环磷酰胺、多柔比星/表柔比星、长春新碱/长春地辛和泼尼松)化疗方案(联合或不联合抗CD20单抗靶向治疗)并预防性使用PEG-rhG-CSF的NHL患者共75例。其中36例接受了初级预防(年龄15~76岁, 中位年龄60岁), 39例接受了次级预防(年龄22~68岁, 中位年龄52岁), 所有患者均已完成治疗并纳入数据分析, 且开始使用PEG-rhG-CSF后未中断预防或更改预防药物。所有患者的基线资料见表1。

### 1.2 病理类型

入组的淋巴瘤病理类型包括DLBCL、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤和灰区淋巴瘤、诊断参考2008年WHO标准<sup>[9]</sup>。

### 1.3 PEG-rhG-CSF使用方法

化疗结束后24~48 h给予PEG-rhG-CSF 6 mg, 皮下注射。

### 1.4 不良反应评价

根据CTCAE 4.0标准评价不良反应<sup>[10]</sup>, FN的定义参照美国感染协会指南<sup>[11]</sup>。

### 1.5 随访及主要观察终点

分别分析初级和次级预防性使用PEG-rhG-CSF后4度中性粒细胞缺乏和FN的发生率(终点事件)、化疗减量的发生率及PEG-rhG-CSF导致的不良反应。

### 1.6 统计学处理

利用SPSS 19.0软件进行统计学分析。通过文献检索, 纳入影响化疗后中性粒细胞缺乏的因素包括年龄、性别、肿瘤分期、骨髓侵犯、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血红蛋白、白蛋白、直接胆红素和肌酐清除率。利用二元logistic回归进行单因素及多因素分析, 用向后筛选法行logistic多因素分析, 分析发生终点事件或化疗减量的可能危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 患者基线资料

Tab. 1 Baseline information of patients

Item	Primary prophylaxis (N=36)	Secondary prophylaxis (N=39)
[n(%)]		
Gender		
Male	18(50.0)	20(51.3)
Female	18(50.0)	19(48.7)
Age/year		
<65	23(63.9)	35(89.7)
≥65	13(36.1)	4(10.3)
Histology		
DLBCL	28(77.8)	35(89.7)
FL	4(11.1)	4(10.3)
SLL	1(2.8)	0(0)
MCL	2(5.6)	0(0)
Gray zone lymphoma	1(2.8)	0(0)
Regimen		
CHOP	0(0)	1(2.6)
CHOP + anti-CD20	36(100)	38(97.4)
Stage		
I - II	15(41.7)	22(56.4)
III - IV	21(58.3)	17(43.6)
ECOG PS		
0	6(16.7)	9(23.1)
1	30(83.3)	30(76.9)
LDH level $\alpha_B/(U \cdot L^{-1})$		
≤250	25(69.4)	23(59.0)
>250	11(30.6)	16(41.0)
Bone marrow invasion		
Positive	4(11.1)	1(2.6)
Negative	32(88.9)	38(97.4)
Albumin level $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$		
>35	31(86.1)	39(100)
≤35	5(13.9)	0(0)
Bilirubin direct level $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$		
<2.0	6(16.7)	1(2.6)
≥2.0	30(83.3)	38(97.4)
CCR/(mL·min <sup>-1</sup> )		
≥50	33(91.7)	39(100)
<50	3(8.3)	0(0)
Hemoglobin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$		
≥120	23(63.9)	31(79.5)
<120	13(36.1)	8(20.5)
Cycles of prophylaxis		
3	0(0)	3(7.7)
4	0(0)	7(17.9)
5	0(0)	26(66.7)
6	33(91.7)	1(2.6)
7	0(0)	2(5.1)
8	3(8.3)	0(0)
Neutropenia/FN after prophylaxis		
Grade 0	4(11.1)	11(28.2)
Grade 1-3	15(41.7)	13(33.3)
Grade 4	14(38.9)	12(30.8)
FN	3(8.3)	3(7.7)
Dose reduction		
Yes	13(36.1)	13(33.3)
No	23(63.9)	26(66.7)

PS: Performance status; CCR: Creatinine clearance rate

## 2 结 果

### 2.1 初级预防

36例初级预防的患者中,中位年龄为60岁,男性和女性患者各18例。最常见的病理类型为DLBCL(77.8%),所有患者均接受CHOP方案联合抗CD20单抗治疗,其中33例接受6个周期,3例接受8个周期,而PEG-rhG-CSF全程给予预防。结果显示,4例(11.1%)患者化疗全程没有发生中性粒细胞缺乏,4度中性粒细胞缺乏和FN的发生率分别为38.9%和8.3%,有13例(36.1%)患者因此导致化疗减量。分析发现,高龄(大于等于65岁)似乎是导致预防失败和化疗减量的主要因素。与低龄组相比,高龄组更容易出现4度中性粒细胞缺乏和FN(69.2% vs 34.8%,  $P=0.053$ ),且更易出现化疗减量(53.8% vs 26.1%,  $P=0.102$ )。

### 2.2 次级预防

39例次级预防的患者中,中位年龄为52岁,男性略多(51.3%)。最常见的病理类型仍为DLBCL(89.7%)。除了1例患者仅接受CHOP方案外,其余38例均联合抗CD20单抗治疗。所有患者在出现3/4度中性粒细胞缺乏(32例,占82.1%)和FN(7例,占17.9%)后接受预防治疗,其中87.2%的患者出现在第1个周期,而患者接受次级预防的中位周期数为5(3~7)。结果显示,11例(28.2%)患者后续化疗全程没有发生中性粒细胞缺乏,4度中性粒细胞缺乏和FN的发生率分别为30.8%和7.7%,有13例(33.3%)患者因此导致化疗减量。

### 2.3 多因素分析

通过合并初级和次级预防的数据,分析显示,患者接受预防后仍然出现4度中性粒细胞缺乏或FN的危险因素为高龄( $OR=6.775$ , 95%CI: 1.843~24.903,  $P=0.004$ )和3/4期( $OR=3.534$ , 95%CI: 1.200~10.409,  $P=0.022$ );化疗减量的危险因素为高龄( $OR=4.990$ , 95%CI: 1.471~16.928,  $P=0.01$ ),而3/4期则属于临界可能( $OR=2.756$ , 95%CI: 0.932~8.147,

$P=0.067$ )。考虑到样本中有多种病理类型,我们对DLBCL的病理类型单独进行了多因素分析,也得出了相同的结论。高龄和3/4期依然是患者接受预防后仍然出现4度中性粒细胞缺乏或FN的危险因素( $P=0.005$ 和 $P=0.036$ );而高龄依然是化疗减量的危险因素( $P=0.01$ )。

### 2.4 不良反应

在所有接受PEG-rhG-CSF预防应用的75例患者中,27例(36.0%)出现1~2级药物相关性的局部骨骼疼痛,以腰骶部为主。疼痛大多发生于预防后的4~8 d,能够被非甾体类镇痛药有效控制。本研究未观察到其他药物相关性不良反应。

## 3 讨 论

NHL特别是DLBCL作为一种有可能治愈的淋巴瘤类型,CHOP至今仍是临床上最常用的化疗方案,而联合抗CD20单抗如利妥昔单抗的R-CHOP方案显著改善了预后。DLBCL作为化疗高度敏感性肿瘤,即便在联合分子靶向药物的情况下,化疗的剂量强度仍然十分重要并且与预后密切相关。在一项来自日本的研究中,152例DLBCL患者接受了标准R-CHOP方案的治疗,结果显示,相对剂量强度高于70%的患者预后显著优于低于70%的患者,并且高龄和FN是影响剂量强度的主要因素<sup>[12]</sup>。因此,如何有效降低严重中性粒细胞缺乏和FN的发生率,是保证CHOP方案治疗有效率的重要因素。

G-CSF作为临床上用于治疗中性粒细胞缺乏的常用药物,其预防性应用也被多个指南所推荐。PEG-rhG-CSF作为一种长效制剂,与常规的短效G-CSF相比,除了应用方便以外,在预防FN方面似乎更有优势。Chao等<sup>[13]</sup>报道了合并慢性病的NHL患者在首次化疗后未采用G-CSF预防情况下FN的发生率,其中60%的患者采用CHOP或RCHOP方案治疗, FN发生率达9.5%。本研究显示首次化疗预防后FN发生率仅为2.8%,明显低于该报道。Lyman等<sup>[14]</sup>报道了1991—1999年经CHOP方案化疗的患者FN的发生率,该研究发现,首次化疗未采用CSF预防的患

者其后续FN发生率为29.4%; Lee等<sup>[15]</sup>报道了经CHOP-21治疗后NHL患者采用初级预防与不预防FN的发生率分别为5%和60% ( $P < 0.0001$ ), 本研究初级预防患者全程FN发生率为8.3%, 与上述结果接近。Pettengell等<sup>[16]</sup>对3项采用PEG-rhG-CSF初级预防的研究进行了综合分析, 其中87%的患者经CHOP-21方案治疗, FN全程发生率为16%(95%CI: 12%~20%), 超过3 d的化疗延迟发生率为26%(95%CI: 20%~31%), 大于等于10%的化疗减量率为43%(95%CI: 37%~49%), 而其预防后FN发生率及化疗减量率较本研究偏高的原因可能与其他化疗方案(CHOEP、DHAP和ESHAP等)强度较大有关。在一项汇集了30项随机研究的Meta分析中, 与不进行G-CSF预防相比, PEG-rhG-CSF降低了75%的FN风险; 即便与短效G-CSF相比, PEG-rhG-CSF仍然降低了40%的预防风险<sup>[17]</sup>。在我们的研究中, 无论是初级还是次级预防, FN的发生率均小于10%, 仅有大约1/3的患者出现化疗减量, 因此PEG-rhG-CSF的预防达到了良好的效果。

CHOP作为FN发生风险介于10%~20%的方案, 指南推荐根据患者具有的危险因素来决定是否进行初级预防。通常的危险因素包括年龄、营养状况、肝肾功能、行为状态(performance status, PS)、肿瘤分期、骨髓侵犯、合并症以及既往的治疗情况等, 而其中高龄(大于等于65岁)是最重要的高危因素。针对高龄淋巴瘤患者, 一项前瞻性随机对照研究显示了初级预防的优越性<sup>[18]</sup>。该研究入组了146例接受CHOP方案为基础化疗的NHL患者, 对比采用PEG-rhG-CSF进行初级和次级预防的疗效。结果显示, 虽然初级预防组出现4度中性粒细胞缺乏的发生率为75%, 但FN的发生率为15%, 而次级预防则高达37% ( $P = 0.004$ )。在我们的研究中, 接受初级预防的患者中有36.1%的患者年龄大于等于65岁, 这部分患者预防后出现4度中性粒细胞缺乏和FN的发生率为69.2%, 这一结果与前述研究类似。但通过初级预防, 46.2%的患者在未减量的情况下完成了全部治疗, 显示了预防的效果。

本研究多因素分析提示, 高龄和3/4期是预防后仍然出现严重中性粒细胞缺乏并导致化疗减量的高危因素。这一结果提示我们, 对于高龄(大于等于65岁)NHL患者, 即便给予了G-CSF预防, 在整个治疗过程中仍然要密切监测中性粒细胞水平, 一旦出现严重的中性粒细胞缺乏或FN应及时对症处理, 并且在后续的治疗中调整剂量水平以保证化疗的安全性。而对于超高龄(大于等于80岁)患者, 我们可以给予R-miniCHOP联合初级预防的治疗方案<sup>[19]</sup>。此外, 3/4期是另一个高危因素。对于DLBCL而言, 疾病分期晚往往与PS评分差、具有B症状、LDH升高、营养状况不佳等其他不良因素相关。针对这部分患者, 除了考虑预防性应用G-CSF以外, 在常规化疗前还可以给予所谓的“预处理”方案, 这一方案通常以糖皮质激素为主, 可以联合长春碱类药物。研究显示, 该方案可以明显改善患者的PS评分, 减少肿瘤负荷并降低常规化疗前2个周期的中性粒细胞缺乏和治疗相关性死亡<sup>[20]</sup>。

本研究回顾性分析了使用PEG-rhG-CSF对接受CHOP方案为基础化疗的NHL患者进行预防性应用的疗效及安全性, 无论是初级还是次级预防, 超过50%的患者未再发生4度中性粒细胞缺乏或FN, 大约2/3的患者未导致化疗减量, 显示了良好的预防效果。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] PFREUNDSCHUH M, KUHN T E, TRUMPER 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.
- [3] RECHER C, COIFFIER B, HAIOUN C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNHO3-2B): an open-label randomised phase 3

- trial [ J ] . Lancet, 2011, 378(9806): 1858–1867.
- [ 4 ] DELARUE R, TILLY H, MOUNIER N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2013, 14(6): 525–533.
- [ 5 ] CUNNINGHAM D, HAWKES E A, JACK A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles [ J ] . Lancet, 2013, 381(9880): 1817–1826.
- [ 6 ] LYMAN G H, PONIEWIERSKI M S, CULAKOVA E. Risk of chemotherapy-induced neutropenic complications when treating patients with non-Hodgkin lymphoma [ J ] . Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(4): 483–492.
- [ 7 ] AAPRO M S, BOHLIUS J, CAMERON D A, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours [ J ] . Eur J Cancer, 2011, 47(1): 8–32.
- [ 8 ] SMITH T J, BOHLKE K, LYMAN G H, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [ J ] . J Clin Oncol, 2015, 33(28): 3199–3212.
- [ 9 ] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [ M ] . 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- [ 10 ] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4. 0 (CTCAE v4. 0). [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm) [ EB/OL ] . Accessed June 18, 2017.
- [ 11 ] FREIFELD A G, BOW E J, SEPKOWITZ K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [ J ] . Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 427–431.
- [ 12 ] HIRAKAWA T, YAMAGUCHI H, YOKOSE N, et al. Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma [ J ] . Ann Hematol, 2010, 89(9): 897–904.
- [ 13 ] CHAO C, PAGE J H, YANG S J, et al. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis [ J ] . Ann Oncol, 2014, 25(9): 1821–1829.
- [ 14 ] LYMAN G H, MORRISON V A, DALE D C, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy [ J ] . Leuk Lymphoma, 2011, 44(12): 2069–2076.
- [ 15 ] LEE S, KNOX A, ZENG I S, et al. Primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) reduces the incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) receiving CHOP chemotherapy treatment without adversely affecting their quality of life: cost-benefit and quality of life analysis [ J ] . Support Care Cancer, 2013, 21(3): 841–846.
- [ 16 ] PETTENGELE R, SCHWENKLENKS M, BACON P, et al. Pegfilgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin lymphoma: results from an integrated analysis [ J ] . Hematological Oncol, 2011, 29(4): 177–184.
- [ 17 ] WANG L, BASER O, KUTIKOVA L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [ J ] . Support Care Cancer, 2015, 23(11): 3131–3140.
- [ 18 ] BALDUCCI L, AL-HALAWANI H, CHARU V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim [ J ] . Oncologist, 2007, 12(12): 1416–1424.
- [ 19 ] PEYRADE F, JARDIN F, THIEBLEMONT C, et al. Attenuated immunochemotherapy 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.
- [ 20 ] PFREUNDSCHUH M, TRUMPER L, KLOESS M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL [ J ] . Blood, 2004, 104(3): 634–641.

( 收稿日期: 2017-06-12 修回日期: 2017-10-11 )