

· 综述 ·

淋巴瘤的单克隆抗体治疗

朱平

淋巴瘤的抗淋巴细胞表面抗原单克隆抗体(单抗)靶向治疗是近年肿瘤特异性免疫治疗研究中进展较快并取得较大成功的一个领域。其中抗 B 淋巴细胞(B 细胞)表面 CD20 抗原的利妥昔单抗(rituximab, 美罗华)用于人类治疗已有 10 年之久, 是治疗各种 B 细胞淋巴瘤的关键药物之一。单抗对淋巴瘤有高度敏感性且毒副作用较小, 现正用于成千上万的淋巴瘤患者。它对免疫系统的调理作用使得它也被应用于其他血液系统疾病(如血小板减少性紫癜和冷球蛋白血症)以及非血液系统疾病(如风湿性关节炎和其他自身免疫病)。但关于其使用的最佳治疗方案, 以及是否要与其他治疗方法联合使用, 还没有定论。本文对抗治疗淋巴瘤的原理和临床治疗方案的研究现状做一综述。

1 抗CD20的单克隆抗体

单抗治疗淋巴瘤的设计依据是, 淋巴瘤细胞和正常淋巴细胞一样, 会出现一些淋巴细胞特有的表面蛋白, 识别这些表面蛋白的单抗可以破坏相应的细胞。CD20 是表达在人类 B 细胞表面的相对分子质量为 33 000~35 000 的非糖基化蛋白。在 B 细胞发育的前 B 细胞期就开始出现, 在整个 B 细胞成熟过程中表达, 在向浆细胞发展的成熟末期消失。B 细胞淋巴瘤是淋巴瘤中最常见的类型, 瘤细胞表面往往表达 CD20。抗 CD20 的抗体可以杀灭这些瘤细胞。淋巴瘤患者临床出现症状的时候, 淋巴瘤细胞已经成为体内的优势细胞, 抗 CD20 的单抗首先杀灭的就是这些细胞。这种疗法虽然也会伤及正常的 B 细胞, 导致免疫功能受损, 但较之淋巴瘤的侵袭性恶性进展, 对人体的损害相对较轻; 而与可能损害所有生长较快的体细胞的化疗相比, 这些损害就更微不足道了。

目前最常用的抗 CD20 的利妥昔单抗是利用基因重组技术生产的, 是将鼠源单抗 2B8 轻链和重链可变区与人的 κ 轻链和 $\gamma 1$ 重链恒定区融合后合成的, 可特异性地结合人类 B 细胞表面 CD20 抗原^[1]。研究表明, 利妥昔单抗具有调节 B 细胞的细胞周期、诱导主要组织相容性复合体(MHC) II 表达增加、CD23 表达丧失、B 细胞受体下调和凋亡等生物学效应, 系通过一系列免疫机制杀灭 B 淋巴瘤细胞, 包括抗体依赖细胞的细胞毒作用(ADCC), 补体依赖的细胞毒作用(CDC), 释放细胞因子白细胞介素 2(IL-2)及肿瘤坏死因子(TNF)激活调节 T 细胞, 诱导 B 细胞凋亡, 以及作用于抗独特型免疫网络等^[2]。近年一些体外或体内实验证实, 干扰素 α (IFN- α)、粒细胞-巨噬细胞系集落刺激因子(GM-CSF)、IL-4 和 TNF- α 可上调 CD20 在淋巴细胞的表达, 因此可增强利妥昔单抗的治疗作用。

2 利妥昔单抗治疗淋巴瘤的临床方案

利妥昔单抗主要用于治疗滤泡性和侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL), 是肿瘤学领域中第 1 个被认可的靶向治疗药物^[3]。经过利妥昔单抗常规治疗 4 个疗程后, B 细胞通常会在 9~12 个月内恢复到正常水平。O'Brien 等^[4]的研究证实经小剂量利妥昔单抗治疗的慢性 B 细胞性白血病(B-CLL)患者体内有细胞通路半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspases)-9 和 caspases-3 的活化, 从而可有效地清除 B 细胞。

1997 年美国 FDA 批准的利妥昔单抗治疗方案是每次输注 375 mg/m²、每周 1 次、连续 4 周。这一治疗方案的设计原则主要基于经验以及推理。由于当时没有其他治疗手段可用作对比, 而且其治疗确实安全并有效, 因此作为标准方案被执行了好几年, 至今我国有不少单位仍沿用这一方案。后来许多国际协作组开始尝试对治疗方案进行改进, 对单一剂量、输注次数、输注速度、治疗时间、治疗间隔等各方面都作了研究。临床前体外实验 ADCC、CDC、诱导凋亡等结果均显示, 利妥昔单抗疗效达到阈值的浓度范围是 10~25 μ g/ml^[5], 超过 25 μ g/ml 后曲线就进入平台期, 可能是受体饱和造成的。有试验证明, 利妥昔单抗的治疗效果与其血液浓度持续 3 个月都达到 25 μ g/ml 有关。

约 1/4 的患者在初次接受利妥昔单抗输注的时候, 会有不良反应。利妥昔单抗输注的严重不良反应为“细胞因子释放综合征”, 少数病例可致命。在这些患者体内测得的细胞因子水平可能并无大变化, 不良反应的原因主要是大量 B 细胞的急性裂解。因此, 强调临床首次输注利妥昔单抗时要采用缓慢渐快的方式, 开始时为 50 mg/h, 随后每 30 min 增加 50 mg/h, 375 mg/m² 应输注 4 h 以上。首次之后的给药也要用 3 h 以上的时间。一般第 2 次给药时就不会出现这种情况了, 症状也会大大减轻乃至消失。目前我院使用利妥昔单抗的方法为首次输注 100 mg/2 h, 同时将地塞米松 5 mg、苯海拉明 25 mg 加入小壶滴注, 并肌内注射异丙嗪 25 mg。2 h 后如果没有严重不良反应, 再输注利妥昔单抗 500 mg/4 h。据 2005 年美国血液学年会摘要报告^[1]: Sehn 的临床协作组认为第 2 次给药时应当先给类固醇类药物, 然后在 90 min 内完成利妥昔单抗输注; Ghilmini 的临床试验表明, 前 2 次输注利妥昔单抗无严重反应的患者, 以后可在 1 h 内完成给药, 甚至不需类固醇处理。补体活化也与不良反应的严重

作者单位: 100034 北京大学第一医院血液科, Email: zhuping@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2006-07-17

程度有关,但有效的利妥昔单抗治疗需要补体活化,应该避免使用抗补体的药物。

通常维持体内血药浓度在较高的水平并持续较长的时间产生药效的机会大一些。Hainsworth等^[6, 7]进行了利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的2期临床试验,每间隔6个月进行每周1次、连续4周的利妥昔单抗给药,共4个疗程。他们发现这样治疗的缓解维持时间要比常规的仅仅给药1个月要长。Hainsworth等^[8]以惰性NHL进展型患者为观察对象的2期临床试验表明,按时间表的安排每6个月给药4周患者的缓解时间长于在复发时才给药的患者,但两组患者的总无病生存率无统计学差异。确定最佳治疗方案必须在治疗次数(意味着时间和金钱的付出)、减少复发以及延长缓解时间中做取舍。Ghielmini等^[9]进行了滤泡性淋巴瘤(FL)或套式细胞淋巴瘤(MCL)临床试验,一组患者进行常规的1个月疗程的利妥昔单抗治疗,一组患者在1个月疗程之外,每2个月还要进行一次4周的利妥昔单抗治疗,持续9个月,结果显示在治疗有效的FL患者中,持续治疗者的缓解时间延长了1倍,但MCL患者的数据没有统计学差异。

Coiffier等^[10]在一个小型随机对照临床试验中比较了利妥昔单抗375 mg/m²和500 mg/m²两种剂量对B细胞淋巴瘤的作用效果,发现两种剂量的反应速度和反应时效并没有统计学差异。O'Brien等^[4]进行了利妥昔单抗剂量递增治疗CLL的临床试验,每周1次、连续4周给药,首次给药剂量均为375 mg/m²,第2次开始剂量范围为500~2250 mg/m²,结果显示随给药剂量的增加,治疗效果有所提升,而毒性反应发生率未见明显增加。由于CLL细胞表面只有低水平CD20表达,因此在CLL中获得的数据还不能扩展到实体淋巴瘤中。

对于利妥昔单抗的给药时间间隔存在较多争议。以往认为利妥昔单抗的半衰期是1周,但后来发现它在血液中可存在3个月之久而未降低活性,因此每周给药的做法值得商榷。Ghielmini等^[11]提出,那些初次治疗应当高频率给药以饱和恶性B细胞CD20受体从而对化疗不敏感细胞有利的说法并没有依据,现有治疗方案的给药量已经过剩,每3周甚至更长时间给药1次就足以发挥疗效。Gordan等^[12]制定了以血药浓度25 µg/ml为标准来判断是否用药的治疗方案。他们对常规(每周1次、每次375 mg/m²、连续4周)利妥昔单抗治疗后获得缓解的患者每月测定其血药浓度,当低于25 µg/ml时,才再次给予375 mg/m²单剂量输注。他们发现用药1次后,有效血药浓度能维持2~3个月。由此可见,2~3个月用药1次足够维持药效。这样的方案已经被不少人采用,值得我国同仁参考。

3 其他治疗淋巴瘤的单克隆抗体

淋巴瘤表面出现的多种抗原都可以用来设计和制备对应的单抗。依帕珠单抗(Epratuzumab, HLL2)是人化单抗IL-2的IgG1类,靶向抗原是CD22。依帕珠单抗对FL

和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)有明显疗效。Strauss等^[13]则报告了依帕珠单抗治疗65例难治性NHL 2期临床试验的结果,其中24%联合了利妥昔单抗。依帕珠单抗治疗47%患者有效,其中FL最明显(有效率64%),DLBCL次之(47%)。目前已经有一些治疗方案将依帕珠单抗与利妥昔单抗联合应用于FL,也有计划用于治疗侵袭性NHL。依帕珠单抗还应用于对利妥昔单抗不敏感的惰性NHL。淋巴瘤分泌的细胞因子也可作为单抗的靶,如抗IL-6的单抗B-E8,是一种鼠源性抗IL-6的单抗。Hadded等^[14]应用B-E8治疗12例器官移植后出现B细胞增殖病的患者,8例有效,其中5例完全缓解,3例部分缓解,有效率与利妥昔单抗相仿,且耐受性更好一些。抗IL-6单抗治疗B细胞淋巴瘤的进一步研究正在进行。抗CD52单抗Alemtuzumab具有很强的抗肿瘤活性^[15],可用于治疗复发性或对化疗耐药的外周T细胞淋巴瘤(PTL)^[16],但其毒性反应令人很难接受,主要毒性反应包括全血细胞减少、肺炎曲霉菌病、巨细胞病毒和EB病毒相关的嗜血细胞综合征等。

4 单克隆抗体与放射性核素相结合治疗淋巴瘤

放射性核素结合单抗治疗NHL是较好的选择之一^[17]。这是因为淋巴瘤细胞对于放射线比其他体细胞更敏感,是放射治疗良好的靶细胞。¹³¹I是应用最广泛的放射性核素^[18],可同时用于治疗 and 显像。但是¹³¹I的β粒子能量较低(0.6 MeV),而且有不良的γ辐射,不易防护,因而其临床应用受到一定的限制。⁹⁰Y、¹⁸⁶Re、¹¹¹In以及⁶⁷Cu等被认为是可以取代¹³¹I的一些核素,但受到价格昂贵、标记困难等因素的影响,尚未得到广泛应用。Stopar等^[19]用⁹⁹Tc^m标记利妥昔单抗做放射性显像,同时有治疗作用。Skvortsova等^[20]报道了利妥昔单抗结合电离辐射治疗NHL的研究,在10例标准化疗失败的病例中4例取得治疗反应,2例达到完全缓解。

5 单克隆抗体与化疗的联合

鉴于利妥昔单抗与化疗不同的作用机制,可考虑将两者联合使用。文献报道的临床试验结果因病种和所用化疗药物的不同而异。有协同作用的例子是Feugier等^[21]和Pfreundschuh等^[22]针对DLBCL的临床试验,利妥昔单抗和CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案联合使用能提高治愈率。无协同作用的例子是Habermann等^[23]的临床试验,他们的结果显示对DLBCL,无论利妥昔单抗与化疗伴随使用,还是作为化疗后的维持用药使用,其疗效与利妥昔单抗单独使用均无统计学差异。多数文献认为联合使用好处要多一些。如Forstpointer等^[24]对于未接受过治疗的FL患者,单用利妥昔单抗持续治疗,缓解时间持续了18个月;与FCM(氟达拉滨+环磷酰胺+米托蒽醌)等化疗方案联合治疗,无病生存20~30个月。对于MCL淋巴瘤患者,单独利妥昔单抗持续治疗的无病生存期是12个月,用利妥昔单抗辅助化疗,能增加4~6个月。但是,对一种淋巴瘤有疗效并不能直接扩展到其他类型,比如Ghielmini

等^[9]发现,对FL有裨益的方案,对MCL却没有明显疗效。新疗法需要观察多种因素,包括副作用。持续治疗可能引起长时间B细胞耗损和IgM水平更低。目前尚缺乏治疗持续 2 年以上观察结果的报道。

临床还存在单抗与化疗同时使用还是依次使用的问题。利妥昔单抗发挥作用需要患者自身的免疫功能,而化疗会损害免疫系统,这样看来似乎先用利妥昔单抗,再用化疗巩固比较合适。但利妥昔单抗在淋巴瘤细胞负荷较小的情况下能更好地发挥疗效,这样看来又是先化疗合适一些。已有文献报道用利妥昔单抗巩固化疗效果有效。Zinzani等^[25]对化疗后没有达到完全缓解或分子缓解的FL患者,以利妥昔单抗治疗,两者都得到了改善。Gianni等^[26]对自体移植的FL和MCL患者给予利妥昔单抗后,患者全部达到了分子缓解。利妥昔单抗与化疗伴随治疗,也有相似结果。在Lenz 等^[27]对MCL患者用氟达拉滨(fludarabine)和利妥昔单抗伴随使用和依次使用的 2 期临床试验中,两者无病生存率没有统计学差异。利妥昔单抗单独使用比化疗的药效还要长。因此利妥昔单抗与化疗联合时,应该考虑减少用量。有人主张不必每轮化疗时都施用利妥昔单抗,2~3 个月用药 1 次即可,而且不依赖化疗的治疗日程,有一定道理。Czuczman等^[28]在利妥昔单抗与CHOP方案联合治疗DLBCL的临床试验中,在每周期化疗的第 1 天给利妥昔单抗,结果表明利妥昔单抗与化疗联合能相互促进对方发挥更大作用,加速反应速度,延长反应时间,有时还能提高生存率。多数研究认为不论利妥昔单抗与哪些化疗药物联合都能提高疗效。鉴于这样的研究结果,为了减少患者治疗的时间和精力成本,推荐在每周期化疗的第 1 天,给予利妥昔单抗。

6 单克隆抗体作淋巴瘤缓解后维持治疗

维持淋巴瘤的长期缓解是治疗的主要目标,但是用持续化疗的手段来维持缓解有很多不良反应,如引起乏力、脱发、以及白细胞减少导致的严重感染甚至继发性白血病。用利妥昔单抗作为维持治疗的药物没有这些不良反应,一些治疗反应与化疗引起的反应相比显得轻微得多,因此利妥昔单抗是维持治疗药物的最佳选择^[25-28]。但是还需要积累数据和长期观察,才能把利妥昔单抗的这一地位完全确定下来。对化疗有明确反应的淋巴瘤患者以利妥昔单抗作为维持药物,能拥有更长的缓解期。Habermann等^[23]应用CVP(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)方案治疗新发生的FL,而后以利妥昔单抗作为维持药物,每半年用药 4 周,为期 2 年,患者得到了 30 个月的中位缓解期,而对照组为 18 个月。van Oers等^[29]对复发的FL患者用CHOP方案治疗,而后辅以利妥昔单抗,3 个月用药 1 次,持续 2 年,结果缓解期达 3 年者占 67%,未观察到明显不良反应,而对照组缓解期达 3 年者占 31%。Habermann等^[23]用CHOP方案治疗DLBCL的临床试验结果也证实,用利妥昔单抗作为维持药物,能获得更长的缓解期。

关于利妥昔单抗维持治疗的日程安排,目前还缺少确定最佳剂量、持续时间、用药间隔等的临床试验数据。考虑到

实施维持治疗的成本,可以采用 375 mg/m²的剂量,3 个月 1 次,至少持续 2 年。

综上所述,尽管目前各种类型的单抗治疗淋巴瘤都存在一定的局限性,特别是对于巨块型淋巴瘤效果差,而且患者容易对鼠或其他非人源化的单抗成分发生免疫反应,出现抗鼠免疫球蛋白抗体或者抗嵌合体免疫球蛋白抗体,缩短单抗的半衰期而限制整体疗效,加之单抗治疗还可能抑制免疫功能,使患者抗感染能力明显降低等等,但随着治疗方案的完善和抗体制备技术的提高,单抗在淋巴瘤的临床治疗中将得到更加广泛和有效的应用。

参考文献

- [1] Ghielmini M. Multimodality therapies and optimal schedule of antibodies: rituximab in lymphoma as an example. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2005:321-328.
- [2] Rose AL, Smith BE, Maloney DG. Glucocorticoids and rituximab in vitro; synergistic direct antiproliferative and apoptotic effects. *Blood*, 2002, 100(5):1765-1773.
- [3] McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8):2825-2833.
- [4] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2001, 19(8):2165-2170.
- [5] Manshouri T, Do KA, Wang X, et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. *Blood*, 2003, 101(7):2507-2513.
- [6] Hainsworth JD, Litschky S, Burris HA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2002, 20(20):4261-4267.
- [7] Hainsworth JD, Litsch S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*, 2003, 21(9):1746-1751.
- [8] Hainsworth JD, Litsch S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6):1088-1095.
- [9] Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol*, 2005, 23(4):705-711.
- [10] Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*, 1998, 92(6):1927-1932.
- [11] Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*, 2004, 103(12):4416-4423.
- [12] Gordan LN, Grow WB, Pusateri A, et al. Phase II trial of

- individualized rituximab dosing for patients with CD20-positive lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6):1096-1102.
- [13] Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, et al. Multicenter phase II trial of immunotherapy with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, in combination with rituximab, in refractory or recurrent non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3880-3886.
- [14] Haddad E, Paczesny S, Leblond V, et al. Treatment of B-lymphoproliferative disorder with a monoclonal anti-interleukin-6 antibody in 12 patients: a multicenter phase 1-2 clinical trial. *Blood*, 2001, 97(6):1590-1597.
- [15] Mone AP, Cheney C, Banks AL, et al. Alemtuzumab induces caspase-independent cell death in human chronic lymphocytic leukemia cells through a lipid raft-dependent mechanism. *Leukemia*, 2006, 20(2):272-279.
- [16] Dearden CE, Matutes E. Alemtuzumab in T-cell lymphoproliferative disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006, 19(4):795-810.
- [17] Licha K, Debus N, Emig-Vollmer S, et al. Optical molecular imaging of lymph nodes using a targeted vascular contrast agent. *J Biomed Opt*, 2005, 10(4):41205.
- [18] Dietlein M, Pels H, Schulz H, et al. Imaging of central nervous system lymphomas with iodine-123 labeled rituximab. *Eur J Haematol*, 2005, 74(4):348-352.
- [19] Stopar TG, Mlinaric-Rascan I, Fettich J, et al. (99m)Tc-rituximab radiolabelled by photo-activation: a new non-Hodgkin's lymphoma imaging agent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(1):53-59.
- [20] Skvortsova I, Popper BA, Skvortsov S, et al. Pretreatment with rituximab enhances radiosensitivity of non-Hodgkin's lymphoma cells. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2005, 46(2):241-248.
- [21] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18):4117-4126.
- [22] Pfreundschuh M, Truemper 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. *Lancet Oncol*, 2006, 7(5):379-391.
- [23] 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 Clin Oncol*, 2006, 24(19):3121-3127.
- [24] Forstpointer R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 2004, 104(10):3064-3071.
- [25] Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13):2654-2661.
- [26] Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood*, 2003, 102(2):749-755.
- [27] 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 Clin Oncol*, 2005, 23(9):1984-1992.
- [28] Czuczman, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4):694-704.
- [29] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial[J/OL]. *Blood*, 2006, 108(10):3295-3301.