

血液系统恶性疾病靶向治疗的研究进展

黄河,曹伟杰

(浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心,浙江 杭州 310003)

[摘要] 近年来血液系统恶性疾病靶向治疗取得了很大进展,全反式维甲酸、伊马替尼等靶向治疗药物的临床应用明显改善患者的预后,并且为治愈恶性血液病带来了希望,靶向治疗高效、低毒的特性代表了未来肿瘤治疗的一种发展趋势。文中从靶向治疗的不同机制就其最新进展作一述评。

[关键词] 白血病/治疗;基因疗法;恶性血液病;靶向治疗;融合基因;信号传导通路;单克隆抗体;凋亡

[中图分类号] R 733 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2007)04-0313-06

恶性血液病是血液系统的常见病和多发病,包括各种类型的白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等,其疾病性质决定了该类疾病预后不良,严重影响了人类健康。近年来,现代生命科学技术被迅速应用于血液学的研究及血液病的诊断和治疗,其中肿瘤靶向治疗的蓬勃发展给恶性血液病患者带来新的希望。靶向治疗是指研究与肿瘤发病密切相关的分子机制或肿瘤细胞表面的特殊分子,进而针对性地开发相关药物,特异性地阻断肿瘤细胞生长与增殖,或者促进肿瘤细胞分化为正常细胞的治疗策略。

1 针对恶性血液病融合基因的靶向治疗

恶性血液病最常见的细胞遗传学异常是染色体易位,超过50%的急性髓性白血病患者都伴有非随机性的染色体易位,几乎所有的慢性粒细胞白血病(CML)均存在Ph染色体,随之形成的融合基因与疾病的发生发展密切相关。针对融合基因的靶向治疗在目前一些恶性血液病的治疗中取得了巨大成功。

1.1 PML/RAR α 融合基因靶向治疗 1986年,我国上海第二医科大学瑞金医院采用全反式维甲酸(ATRA)治疗急性早幼粒细胞白血病(APL),开创了靶向治疗白血病的先河。ATRA治疗APL的靶点是15号及17号染色体易位形成PML/RAR α 融合基因的表达蛋白。PML/

RAR α 蛋白与核共抑制因子/组蛋白-去乙酰基酶复合物协同抑制髓系分化基因的转录,PML/RAR α 还干扰PML的抑制肿瘤和诱导凋亡的功能,造成白血病细胞增生及寿命的延长,从而导致APL的发生和发展。ATRA通过与PML/RAR α 结合引起核共抑制因子/组蛋白-去乙酰基酶复合物分离,重新诱导髓系细胞分化。此外通过半胱氨酸蛋白酶介导降解PML/RAR α 蛋白,恢复RAR、PML功能,进而使APL病情缓解。ATO对APL细胞有双重剂量依赖效应,包括低剂量时对细胞的诱导分化和高剂量时的诱导凋亡效应。ATRA和亚砷酸(ATO)都以PML/RAR α 蛋白作为治疗靶点,目前ATRA加蒽环类为主的化疗是治疗初治APL患者的标准治疗方法,ATO是APL复发阶段的最佳治疗方法。此外APL还存在t(11;17)(q22;q21),形成PLZF/RAR α 融合基因^[1]。此类患者由于PLZF中存在一个共抑制复合体结合位点,有更强的转录抑制作用而对治疗剂量的ATRA耐药,联合应用ATRA和组蛋白去乙酰化酶阻滞剂可以解除PLZF/RAR α 的转录

收稿日期:2007-05-23 修回日期:2007-06-14

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30570941)

作者简介:黄河(1961-),男,博士,教授,博导,从事内科血液病学和免疫学研究;E-mail: hehuangyu@126.com

抑制^[2]。

1.2 BCR/ABL 融合基因的靶向治疗 上世纪60年代,Nowell和Hungerford首次发现CML特异性的染色体异常,命名为Ph染色体。除CML外,25%的成人急性淋巴细胞白血病(ALL)和5%儿童ALL也存在这种Ph染色体。Ph染色体是因9号及22号染色体易位的结果,即t(9;22)(q34;q11),形成BCR/ABL融合基因。BCR/ABL融合蛋白具有异常增强的酪氨酸激酶活性,持续活化可以磷酸化多种底物,主要通过以下三种机制导致细胞恶性转化:降低细胞外基质和骨髓基质细胞的黏附性;结构性激活有丝分裂信号;抑制细胞凋亡。靶向药物伊马替尼(Imatinib)通过与ATP竞争ABL蛋白上的结合位点,能特异性抑制酪氨酸激酶活性。Imatinib作为BCR/ABL融合蛋白的靶向治疗药物在治疗CML、Ph阳性ALL方面取得了巨大成功。Imatinib治疗初发CML患者,5年生生存率可达89%;Imatinib联合化疗可诱导几乎所有初发Ph阳性ALL达到血液学完全缓解,其中半数患者可达分子学缓解。小部分患者治疗过程中出现耐药现象,研究表明,Imatinib耐药的主要机制包括ABL激酶区点突变,BCR/ABL基因或转录本扩增,其他与BCR/ABL无关的酪氨酸激酶(如Src家族中的LYN激酶)过表达,以及药物内流泵OCT-1数量或功能异常^[3-6]。针对Imatinib耐药,第二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)如Dasatinib(Src和ABL激酶双重抑制剂)和Nilotinib(ABL激酶抑制剂)可以逆转包括绝大多数ABL激酶区突变所致Imatinib耐药,但对T315突变耐药无效^[7-8]。aurora激酶抑制剂——MK-0457可以克服T315突变耐药,其疗效还需临床试验得到进一步验证^[9]。

2 靶向阻断异常信号传导通路

2.1 Ⅲ型酪氨酸蛋白激酶受体途径 Ⅲ型酪氨酸蛋白激酶受体包括FLT3、c-FMS、c-KIT、PDGF α 和PDGF β ,它们接受细胞外信号调节细胞的增殖、迁移、分化和凋亡,大量证据表明,它们的突变与白血病的发生有关。约1/3急性髓性白血病(AML)患者可检测到FLT3突变,突

变主要有内部串联重复(ITD)和点突变两种类型。FLT3-ITD形成使得受体非配体依赖性二聚化和激活,导致下游RAS、MAPK和STAT5信号通路激活,抑制涉及髓系分化的一些重要转录因子的表达,如CEBPA、PU1等^[10]。目前FLT3抑制剂已进入临床试验阶段。

2.2 泛素-蛋白酶体途径 泛素-蛋白酶体途径是细胞内蛋白质降解的主要通路,蛋白酶体自然成为肿瘤治疗中令人关注的靶点。蛋白酶体抑制剂可通过下调核转录因子NF- κ B,或调控细胞周期蛋白与细胞凋亡通道而发挥抗肿瘤作用。硼替佐米(Velcade)是一种26S蛋白酶体抑制剂,目前在治疗多发性骨髓瘤(MM)中取得了巨大成功。Ⅲ期扩大试验(APEX)发现硼替佐米可有效治疗难治复发的MM,并且发现对13号染色体缺失的MM效果明显,目前认为其可能的机制是蛋白酶体抑制剂导致CDK抑制蛋白p21和p27的累积,从而阻碍细胞周期由G1期向S期过渡,消除了13号染色体缺失造成的影响^[11]。另外,Mateos等^[12]联合硼替佐米与MP方案(VMP)治疗初发MM患者,Ⅱ期临床试验表明总的缓解率为89%,其中32%的患者达CR,另外11%接近CR,16个月无事件生存率和总的生存率均优于MP方案。Velcade用来治疗恶性淋巴瘤的临床试验也正在进行中。

2.3 RAS癌基因及其信号转导途径 RAS癌基因及其信号转导途径在白血病的发生中起着重要作用。法尼基转移酶抑制剂(FTIs)通过抑制RAS蛋白法尼基化,可使RAS蛋白无法定位于细胞膜,从而阻断RAS对有丝分裂原活化的蛋白激酶途径的激活作用,抑制肿瘤细胞的增殖。现进入临床试验的FTIs有三种: SCH66336、R115777、BMS-214662。目前这些药物已完成了Ⅱ期临床实验,证明对AML、CML和骨髓增生异常综合征(MDS)等具有明显的抑制效应,可用于难治、复发的AML的治疗,现开始进入Ⅲ期临床研究以进一步明确其临床疗效。

2.4 JAK/STAT信号传导途径 JAK/STAT通路是细胞因子、生长因子和激素等广泛涉及的信号转导通路,在白血病中普遍存在JAK/STAT通路的持续激活,多种恶性血液病

中都已检测出 STAT1、3、5 和 6 的持续性激活^[13]。JAK/STAT 通路的持续激活和调节异常可引起细胞的恶性转化。据此提出了一些针对该信号途径的靶向治疗策略,包括针对传导途径上游细胞因子的单克隆抗体和针对下游 JAK、STAT 蛋白的抑制剂。研究表明 JAK2 抑制剂(AG490)和 STAT3 抑制剂(Piceatannol)可增加 MM 和非霍奇金淋巴瘤(NHL)细胞对化疗药物的敏感性^[14-15]。

3 抗血管新生靶向治疗

前瞻性研究证实了血管新生在血液系统恶性疾病中的意义,抗血管新生治疗在血液系统恶性疾病治疗中具有重要作用。目前已进入临床试验的药物有以下几类:

3.1 血管内皮细胞生长抑制剂 血管内皮细胞生长抑制剂抗肿瘤的作用机制包括下调 VEGF 水平而抑制血管内皮细胞生长,与 IFN 和 IL-2 共刺激 T 淋巴细胞而增强抗肿瘤免疫。目前沙利度胺(Thalidomide)联合化疗已作为难治复发 MM 的标准治疗方法。近年来研究发现,沙利度胺联合化疗亦可用于初发 MM 患者的治疗,可代替 VAD 方案成为欲行干细胞移植的初治 MM 患者的一线诱导方案^[16-17]。而对于不适合干细胞移植的高龄初发 MM 患者,MPT 方案可以作为其标准疗法^[18]。雷利度胺为沙利度胺的衍生物,临床试验证实,雷利度胺单独或联合地塞米松治疗难治及初发 MM 的疗效优于沙利度胺,嗜睡、便秘及外周神经病等药物不良反应明显减少,但其临床有效性尚需采用随机双盲临床试验进一步加以确定。

3.2 VEGF 单克隆抗体 上市并在临床广泛应用的主要为 Avastin 单抗,亦称 bevacizumab,是目前靶向 VEGF 的最成功的人源化单抗。美国 FDA 2004 年 2 月已批准其作为转移性结肠癌的一线治疗药物。目前正在评估 bevacizumab 在复发或难治性 MM、CML 的急变期、MDS 以及复发性进展型 NHL 患者中的效用。

3.3 VEGF 及其受体抑制剂 酪氨酸激酶抑制剂 PTK787/ZK222584 通过直接与 MM 细胞 VEGF-R 的 ATP 位点结合,从而抑制 VEGF 诱导的 MM 细胞增殖与分裂,并且抑制旁分泌

IL-6 介导的 MM 细胞增殖^[19]。目前,PTK787/ZK222584 联合伊马替尼治疗 AML、急变期 CML、MM 和原发性或继发性 MDS 的 I / II 临床研究正在进行,确切疗效有待评估。

3.4 基质金属蛋白酶抑制剂 基质金属蛋白酶可降解基质,对血管内皮细胞游走、新血管生长及肿瘤浸润和转移极为重要。抑制基质金属蛋白酶有助于抑制血管新生和白血病细胞的浸润扩展。Marimastat 或 batimastat 为广谱基质金属蛋白酶抑制剂。AG3304 / Agouron 作用靶点为基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶-13 和基质金属蛋白酶-14。四环素衍生物 GMT-3 抑制基质金属蛋白酶-9 并可抑制内毒素诱发基质金属蛋白酶的合成。

4 凋亡调节因子的靶向治疗

对于凋亡机制研究较多的主要为 bcl-2 凋亡调节家族和 bax、bad、box 等促凋亡因子,以及近年来发现的凋亡抑制蛋白(IAP)抗凋亡蛋白家族,抗凋亡/促凋亡成员的比值决定了细胞的命运。

4.1 bcl-2 家族的靶向治疗 bcl-2 家族是调节大多数内源性凋亡途径的中心因素。抗凋亡因子 bcl-2 表达异常可见于淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、MM 等多种恶性血液肿瘤,因此靶向阻断或下调 bcl-2 的表达有可能诱导肿瘤细胞的凋亡。目前针对 bcl-2 治疗靶点开发的有两类药物:一类是反义寡核苷酸,以 Genasense(G3139)为代表;另一类是具有拮抗抗凋亡因子作用的 BH3 模拟物。Genasense 在临床试验中单药治疗疗效有限,但在联合常规化疗治疗 NHL、CLL 和 MM 的 I 和 II 期临床试验中取得了令人鼓舞的疗效^[20-22]。BH3 模拟物 ABT-737,目前正处于研制阶段。其他一些针对抗凋亡因子 mcl-1、bcl-xl 的药物也正在研发当中。

4.2 IAP 家族的靶向治疗 IAP 家族属于 caspase 抑制蛋白家族,它们通过抑制下游 caspase3 和 caspase7 阻滞凋亡过程的终末期。IAP 过表达可以介导化疗耐药的发生,且在一些癌症患者中与预后不良有关。因为 IAP 在造血系统恶性肿瘤的发生、发展中发挥作用,所以

人们在努力开发用于肿瘤治疗的IAP抑制剂,尤其是针对XIAP和Survivin^[23]。目前靶向XIAP和Survivin的反义寡核苷酸药物已进入I期临床试验阶段,能够抑制XIAP的小分子化合物也已进入临床开发阶段^[24]。本实验室利用ATRA耐药APL细胞株进行COX-2抑制剂塞来昔布的研究,发现塞来昔布可以诱导APL细胞的凋亡,其机制可能与抑制Survivin表达有关^[25]。

5 单克隆抗体的靶向治疗

造血细胞表达谱系专一的抗原,是单抗治疗白血病的理想靶点,而单抗特异性强,本身又具有细胞毒作用,还可携带药物、免疫毒素和放射性同位素,因此成为靶向治疗的重要研究方向。目前应用于临床的有以下药物:

5.1 抗CD33单抗的靶向治疗 Mylotarg单抗,由CD33单抗(HuM195)结合Calicheamicin而组成,属结合型单抗。Calicheamicin是一种细胞毒素,可通过抑制DNA复制而诱导CD33⁺细胞凋亡。AML患者白血病细胞CD33表达率超过90%,Mylotarg单抗于2000年被美国FDA批准用于治疗年龄>60岁的复发与难治性AML。I/II期临床试验结果表明:142例复发AML患者的CR率达30%;12例老年AML的CR率为27%,中位持续CR时间7.6月^[26]。主要副反应包括寒战、发热、肝功能损害(胆红素与转氨酶增高),少数有低血压、感染及黏膜炎。

5.2 抗CD20单抗的靶向治疗 利妥昔单抗(Rituximab)是人-鼠嵌合性抗CD20单克隆抗体。1997年美国FDA批准Rituximab用于CD20⁺的复发性或难治性惰性B细胞NHL,这是首个被批准用于肿瘤治疗的单克隆抗体。其抗肿瘤机制包括:抗体依赖性的细胞杀伤作用、补体依赖性的细胞杀伤作用、诱导肿瘤细胞凋亡和化疗增敏作用。随后一些研究发现,Rituximab联合化疗作为一线方案用于治疗NHL的疗效优于单用化疗。GELA III期临床研究^[27]确立了Rituximab联合CHOP(R-CHOP)方案作为弥漫大B细胞性NHL(DLBCL)老年患者一线标准治疗的地位,同时MinT^[28]试验肯定了Rituximab联合化疗在年轻患者(≤60

岁)中的作用。

CD20表达于35%成人ALL及55% Ph阳性的ALL和100%的成熟B系ALL,美国Anderson癌症研究中心应用Rituximab联合改良的ALL化疗方案(Hyper-CVAD)治疗CD20⁺的ALL。Thomas等^[29]应用上述方案治疗ALL L3型及Burkitt淋巴瘤,CR率为89%,一年无病生存率达86%。

5.3 抗CD52单抗的靶向治疗 阿来单抗(Alemtuzumab/Campath 1H)是针对CD52的单克隆抗体,CD52是一种正常的T和B淋巴细胞高表达的抗原。阿来单抗是惟一经FDA批准对p53功能缺失的白血病有治疗活性的药物。染色体17p缺失的CLL患者缺乏p53功能,对于标准的抗白血病药物(如苯丁酸氮芥、嘌呤类似物和Rituximab)治疗耐药。由氟达拉滨和阿来单抗组成的FluCam方案是治疗此类CLL患者最有希望的方案^[30]。另外,阿来单抗在清除CLL患者血液和骨髓中的病灶具有明显的益处。多个研究评价了阿来单抗在化疗后清除残存病灶的作用,认为阿来单抗可以有效清除微小残留病灶,并且显著改善疾病预后^[31-33]。Campath 1H同样被用来治疗T-ALL,Dearden等^[34]报道用Campath1H治疗39例T-ALL,CR率为60%。

总之,随着人们对血液系统恶性疾病发病机制的深入研究,许多针对不同靶点的靶向治疗药物得到进一步开发。靶向治疗可以更有针对性、更有效地杀灭肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞增殖,而对正常组织细胞的损害相对较小,极大地提高恶性血液病的治疗效果。靶向治疗的临床应用拓宽了恶性血液病患者治疗的选择范围,并促进了科研进展向临床应用的转化。随着靶向药物的研发和临床应用,血液系统恶性疾病的治疗已从单纯化疗进入到了一个新的时代。

References:

- [1] CHEN Sai-juan, CHEN Li-juan, ZHOU Guang-biao(陈赛娟,陈丽娟,周光飏). Basic and clinical studies of the gene product-targeting therapy based on leukemogenesis [J]. *Journal of*

- Experimental Hematology** (中国实验血液学杂志), 2005, 13(1): 1-8. (in Chinese)
- [2] GRIGNANI F, De-MATTEIS S, NERVI C, et al. Fusion proteins of the retinoic acid receptor- α recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia [J]. **Nature**, 1998, 391: 815-818.
- [3] GORRE M E, MOHAMMED M, ELLWOOD K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification [J]. **Science**, 2001, 293: 876-880.
- [4] HOCHHAUS A, KREIL S, CORBIN A S, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy [J]. **Leukemia**, 2002, 16: 2190-2196.
- [5] DONATO N J, WU J Y, STAPLEY J, et al. BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571 [J]. **Blood**, 2003, 101(2): 690-698.
- [6] DEBORAH L, WHITE D L, VERITY A, et al. OCT-1 mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low *in vitro* sensitivity to imatinib [J]. **Blood**, 2006, 108(2): 697-704.
- [7] TALPAZ M, SHAH N P, KANTARJIAN H, et al. Dasatinib in imatinib resistant Philadelphia chromosome positive leukemias [J]. **N Engl J Med**, 2006, 354: 2531-2541.
- [8] KANTARJIAN H, GILES F, WUNDERLE L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome positive ALL [J]. **N Engl J Med**, 2006, 354: 2542-2551.
- [9] YOUNG M A, SHAH N P, CHAO L H, et al. Structure of the kinase domain of an imatinib-resistant Abl mutant in complex with the aurora kinase inhibitor VX-680 [J]. **Cancer Res**, 2006, 66: 1007-1014.
- [10] AKAHASHI S, MCCONNELL M J, HARIGAE H, et al. The Flt3 internal tandem duplication mutant inhibits the function of transcriptional repressors by blocking interactions SMRT [J]. **Blood**, 2004, 103(12): 4650-4658.
- [11] RICHARDSON P G, SONNEVELD P, SCHUSTER M W, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. **N Engl J Med**, 2005, 352(24): 2487-2498.
- [12] MATEOS M V, HERNANDEZ J M. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I / II study [J]. **Blood**, 2006, 108(7): 2165-2172.
- [13] BENEKLI M, BAER M R, BAUMANN H, et al. Signal transducer and activator of transcription proteins in leukemias [J]. **Blood**, 2003, 101(8): 2940-2954.
- [14] EPLING-BURNETTE P K, LIU J H, CATLETT-FALCONE R, et al. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression [J]. **J Clin Invest**, 2001, 107: 351-362.
- [15] ALAS S, BONAVIDA B. Inhibition of constitutive STAT3 activity sensitizes resistant non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma to chemotherapeutic drug-mediated apoptosis [J]. **Clin Cancer Res**, 2003, 9: 316-326.
- [16] RAJKUMAR S V, BLOOD E, VESOLE D, et al. Phase III clinical trial of Thalidomide plus Dexamethasone compared with Dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group [J]. **J Clin Oncol**, 2006, 24(3): 431-436.
- [17] CAVO M, ZAMAGNI E, TOSI P, et al. Superiority of Thalidomide and dexamethasone over vincristine doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for auto-logous transplantation for multiple myeloma [J]. **Blood**, 2005, 106(1): 35-39.
- [18] PALUMBO A, BRINGHEN S, CARAVITA T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial [J]. **Lancet**, 2006, 367(9513): 825-831.
- [19] LIN B, PODAR K, GUPTA D, et al. The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584 inhibits growth and migration of multiple

- myeloma cells in the bone marrow microenvironment [J]. **Cancer Res**, 2002, 62 (17):5 019-5 026.
- [20] WATERS J S, WEBB A, CUNNINGHAM D, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. **J Clin Oncol**, 2000, 18:1 812-1 823.
- [21] BADROS A Z, GOLOUBEVA O, RAPOPORT A P, et al. Phase II study of G3139, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with dexamethasone and thalidomide in relapsed multiple myeloma patients [J]. **J Clin Oncol**, 2005, 23:4 089-4 099.
- [22] O'BRIEN S M, CUNNINGHAM C C, GOLENKOV A K, et al. Phase I to II multicenter study of oblimersen sodium, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia [J]. **J Clin Oncol**, 2005, 23:7 697-7 702.
- [23] WANG Z, CUDDY M, SAMUEL T, et al. Cellular, biochemical and genetic analysis of mechanism of small molecule IAP inhibitors [J]. **J Biol Chem**, 2004, 279:48 168-48 176.
- [24] CARTER B Z, GRONDA M, WANG Z, et al. Small-molecule XIAP inhibitors derepress downstream effector caspases and induce apoptosis of acute myeloid leukemia cells [J]. **Blood**, 2005, 105(10):4 043-4 050.
- [25] XU Yun, ZHAO Yan-min, HUANG He, et al (胥 昀, 赵妍敏, 黄河, 等). Celecoxib-induced apoptosis in acute promyelocytic leukemia cell line MR2 and its mechanism [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2007, 36(4): 319-324. (in Chinese)
- [26] NABHAN C, TALLMAN M S. Early phase I / II trials with gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in acute myeloid leukemia [J]. **Clin Lymphoma**, 2002, 2(Suppl 1):S19-23.
- [27] FEUGIER P, VAN HOOFF 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]. **J Clin Oncol**, 2005, 23(18):4 117-4 126.
- [28] PFREUNDSCHUH M G, TRUMPER L, MA D, et al. Randomized intergroup trial of first line treatment for patients ≤ 60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab-early stopping after the first interim analysis [J]. **Proc Am Soc Clin Oncol**, 2004, 22(14s):6 500.
- [29] THOMAS D A, CORTES J, GILES F J, et al. Rituximab and Hyper-CVAD for adult Burkitt's (BL) or Burkitt's Like (BL) leukemia or lymphoma [J]. **Blood**, 2002, 100:763a.
- [30] ELTER T, BORCHMANN P, SCHULZ H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial [J]. **J Clin Oncol**, 2005, 23:7 024-7 031.
- [31] GALIMBERTI S, CERVETTI G, CECCONI N, et al. Quantitative molecular evaluation of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia: efficacy of *in vivo* purging by alemtuzumab (Campath-1H) [J]. **J Immunother**, 2004, 27:389-393.
- [32] WENDTNER C M, RITGEN M, SCHWEIG HOFER C D, et al. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission—experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) [J]. **Leukemia**, 2004, 18:1 093-1 101.
- [33] MONTILLO M, TEDESCHI A, MIQUELEIZ S, et al. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. **J Clin Oncol**, 2006, 24:2 337-2 342.
- [34] DEARDEN C E, MATUTES E, CAZIN B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H [J]. **Blood**, 2001, 98(6):1 721-1 726.

[责任编辑 张荣连]