

## 苯达莫司汀治疗B细胞性非霍奇金淋巴瘤的研究进展

朱华渊 徐卫 李建勇

**Progress of bendamustine in the treatment of B cell non-Hodgkin lymphoma** Zhu Huayuan, Xu Wei, Li Jianyong  
Corresponding author: Li Jianyong, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email: lijianyonglm@126.com

苯达莫司汀(Bend)最早于19世纪60年代初由Ozegowski等在德国合成,是一个独特的细胞毒药物,兼具烷化剂和嘌呤类似物的双重功能,在体外及临床上与其他烷化剂如苯丁酸氮芥(CLB)、环磷酰胺(CTX)及嘌呤类似物如氟达拉滨(Flu)交叉耐药性低。Bend抗肿瘤和杀细胞作用主要归功于DNA单链和双链通过烷化作用交联,影响DNA功能与合成,并影响DNA与蛋白质之间、蛋白质与蛋白质之间交联,对静止期和分裂期细胞均有效。近年来,Bend单药及联合用药治疗B细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床研究陆续开展,现就其临床应用现状进行综述。

### 一、Bend在慢性淋巴细胞白血病(CLL)中的应用

#### (一)初治治疗

1. Bend单药:一项国际Ⅲ期临床研究比较了Bend(162例)与CLB(157例)作为CLL初始治疗的疗效和安全性<sup>[1]</sup>, Bend用法为100 mg/m<sup>2</sup>,第1、2天,CLB 0.8 mg/kg,第1~15天,4周1个疗程,最多治疗6个疗程。Bend组和CLB组的总反应率(ORR)分别为68%和31%,完全缓解(CR)率分别为31%和2%;两组的无进展生存(PFS)时间分别为21.6和8.3个月,持续缓解(DOR)时间分别为21.8和8.0个月,结果显示Bend疗效优于CLB。Bend的主要血液学毒性为中性粒细胞减少(27%)、血小板减少(25%)和贫血(22%),非血液学毒性为发热(24%)、恶心(31%)和呕吐(25%)。根据此临床试验结果,2008年3月21日美国食物及药品管理协会(FDA)批准Cephalon公司的盐酸Bend用于CLL的治疗。2012年Knauf等<sup>[2]</sup>报道了中位随访54个月后的最新数据,Bend组和CLB组的CR率分别为21%和10.8%,两组的PFS时间分别为21.2和8.8个月,到下次治疗时间分别为31.7和10.1个月;在两组患者中,年龄(>65岁/≤65岁)、治疗反应(有/无)对其总生存(OS)无明显影响,但获得ORR或CR者的OS明显优于无反应或未达缓解(NR)者,且CLB组患者

接受二线以上治疗的频率明显高于Bend组;由此可看出Bend作为CLL初始治疗较CLB更能获得ORR甚至CR,从而延长其OS期。因此Bend被推荐作为不适合接受FCR[Flu+CTX+利妥昔单抗(RTX)]方案治疗的CLL患者的初始治疗方案。

2. BR(Bend+RTX)方案:德国CLL研究组(GCLLSG)开展的Ⅱ期CLL 2M研究评估了BR方案在117例初治CLL患者中的疗效及其不良反应<sup>[3]</sup>。BR方案具体用法:Bend 90 mg/m<sup>2</sup>第1、2天,RTX 375 mg/m<sup>2</sup>(第1个疗程)、500 mg/m<sup>2</sup>(第2~6个疗程),28 d为1个疗程,最多治疗6个疗程。ORR为88%,CR率23.1%,部分缓解(PR)率64.9%。合并del(11q)、+12、del(17p)及免疫球蛋白重链基因可变区(IgHV)无突变患者的ORR分别为90%、94.7%、37.5%和89.4%。中位观察27个月,预计无事件生存(EFS)时间为33.9个月,90.5%患者存活。7.7%的患者发生3或4级感染;3或4级中性粒细胞减少、血小板减少和贫血的发生率分别为19.7%、22.2%、19.7%。

GCLLSG开展的Ⅲ期CLL10研究对FCR方案和BR方案在初诊初治CLL中的疗效进行了比较,其首要观察指标为疗效及PFS,次要观察指标为不良反应<sup>[4]</sup>。2014年ASH会议报道了该研究的最终结果,在688例无del(17p)的CLL患者中,两者的ORR无差异(97.8%对97.8%);但两组患者的CR率(40.7%对31.5%)、PFS时间(53.7个月对43.2个月)差异有统计学意义,FCR方案均优于BR方案,且FCR方案的微小残留病灶(MRD)阴性率高于BR方案(74.1%对62.9%);BR方案的安全性优于FCR方案。基于上述结果,目前推荐BR方案作为不合并del(17p)的老年CLL的一线治疗。

3. G-B [Obinutuzumab (GA101)联合Bend]方案:Ⅰb期GALON研究报道了G-B方案在20例初治CLL中的疗效<sup>[5]</sup>,具体用法:Bend 90 mg/m<sup>2</sup>第2~3天,Obinutuzumab 100 mg第1天、900 mg第2天、1 000 mg第8、15天(第1个疗程)、1 000 mg第1天(第2~6个疗程),28 d为1个疗程,最多治疗6个疗程。ORR为90%,其中CR率及伴骨髓未完全恢复的CR(CRi)率分别为20%及25%;中位随访23.5个月,未有患者复发或死亡;3或4级中性粒细胞减少发生率为55%。G-B方案在初治CLL患者中的疗效令人鼓舞。

#### (二)复发难治性CLL的治疗

1. Bend单药:Niederle等<sup>[6]</sup>报道了在既往接受过烷化剂治疗(多为CLB)后复发的CLL患者中二线应用Bend(49例)或Flu(43例)的疗效,Bend 100 mg/m<sup>2</sup>第1~2天,28 d为1个疗程,Flu 25 mg/m<sup>2</sup>,第1~5天,28 d为1个疗程;Bend和Flu

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.11.019

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81400119)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科

通信作者:李建勇,Email:lijianyonglm@126.com

的ORR分别为78%和62%,CR率分别为27%和9%( $P=0.057$ );中位随访34个月,PFS时间分别为20.1和14.8个月,OS时间分别为43.8和41.0个月。该研究表明在应用烷化剂复发的患者中,Bend作为二线方案与Flu疗效相当,可作为一个不错的选择。

2. BR方案:GCLLSG报道了BR方案在复发难治性CLL患者中作为二线治疗的临床研究结果<sup>[7]</sup>。78例入组患者中,22例(28.2%)对Flu耐药,14例(17.9%)合并del(17p)。BR方案具体用法:Bend 70 mg/m<sup>2</sup>第1~2天,RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第0天(第1个疗程)、500 mg/m<sup>2</sup>第1天(第2~6个疗程),28 d为1个疗程,最多治疗6个疗程。ORR为59%,CR、PR、nPR(结节性PR)率分别为9%、47.4%及2.6%;Flu耐药者ORR为45.5%,del(11q)、+12、del(17p)和IgHV无突变患者对治疗的有效率分别为92.3%、100.0%、7.1%、58.7%;中位随访24个月,中位EFS时间为14.7个月。严重感染的发生率为12.8%,3/4级中性粒细胞减少、血小板减少和贫血的发生率分别为23.1%、28.2%和16.6%。

BR方案治疗复发难治性CLL患者的Ⅲ期临床试验正在进行。2012年ASH会议上Leblond等<sup>[8]</sup>报道了BR方案和R-CLB(CLB+RTX)方案治疗初治和复发难治性CLL患者疗效的Ⅲb期(MaBLe)临床研究的中期结果。BR方案用法:Bend 90 mg/m<sup>2</sup>(初治)、70 mg/m<sup>2</sup>(复发难治性)第1~2天,RTX 375 mg/m<sup>2</sup>(第1个疗程)、500 mg/m<sup>2</sup>(第2~6个疗程)第1天,28 d为1个疗程,最多治疗6个疗程;R-CLB方案中RTX用法同BR方案,CLB 10 mg/m<sup>2</sup>,第1~7天,共6个疗程,如6个疗程后NR则继续口服CLB单药6个疗程。339例患者入组,中期可评估例数126例,BR方案组58例,R-CLB方案组68例,中位年龄74岁,85例为初治患者,41例为复发难治性患者,既往接受的中位化疗数为6个疗程。BR方案组和R-CLB方案组的CR率分别为24%和10%,两组初治者的CR率分别为30%和13%,复发难治者的CR率分别为11%和4%。初步证明BR和R-CLB方案可作为不适合Flu治疗患者的有效选择,且BR方案CR率更高。

3. BM(Bend+米托蒽醌)方案:GCLLSG在59例复发难治性CLL患者中评估了BM方案的疗效<sup>[9]</sup>,BM方案用法:Bend 50 mg/m<sup>2</sup>第1~3天,米托蒽醌 10 mg/m<sup>2</sup>,第1天,28 d为1个疗程,最多治疗4个疗程。ORR为51%,CR率为8%;中位随访20个月,中位PFS时间为22个月,OS时间为27个月。

4. BendOfa (Bend + ofatumumab) 方案:Ⅱ期多中心GIMEMA在47例复发难治性CLL患者中评估了BendOfa方案的疗效和安全性<sup>[10]</sup>,BendOfa方案用法:Bend 70 mg/m<sup>2</sup>第1~2天,ofatumumab 300 mg第1天、1 000 mg第8天(第1个疗程),1 000 mg第1、8天(第2~6个疗程),28 d为1个疗程,最多接受6个疗程治疗。ORR为72.3%,CR率为17%;中位随访24.2个月,OS率为83.6%,PFS率为49.6%,中位PFS为23.6个月;而合并TP53基因异常(缺失和/或突变)及SF3B1突变患者的ORR及PFS率显著降低。严重感染的发生率为6%,3级以上中性粒细胞减少的发生率分别为61.7%。该研

究表明BendOfa方案为除TP53异常及SF3B1突变以外的复发难治性CLL患者的有效方案。

5. R-BAC[Bend+阿糖胞苷(Ara-C)+RTX]方案:Carlo等<sup>[11]</sup>报道了R-BAC方案在13例高危复发难治性CLL中的疗效,R-BAC方案用法:RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1天,Bend 70 mg/m<sup>2</sup>第1~2天,Ara-C 800 mg/m<sup>2</sup>第1~3天,28 d为1个疗程,共4个疗程。ORR为84%,CR率为38%;合并del(17p)者的ORR为78%;中位随访17个月,中位PFS时间为16个月,OS时间未达到;3/4级中性粒细胞减少及血小板减少发生率均为84%。R-BAC方案为高危复发难治性CLL患者的治疗选择。

6. 依鲁替尼(Ibrutinib)联合BR方案:Brown等<sup>[12]</sup>开展的PCYC-1108研究将依鲁替尼与BR方案联合治疗30例复发难治性CLL患者,ORR为93.3%(其中CR率16.7%),ORR较单独BR方案高40%,12及36个月时的PFS率分别为86.3%、70.3%;不良事件未见明显增加。该研究表明依鲁替尼联合BR方案可用于治疗复发难治性CLL。Ⅲ期HELIOS研究正在进一步探讨依鲁替尼联合BR方案治疗复发难治性CLL患者的疗效及安全性<sup>[13]</sup>。

二、Bend在惰性B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-iNHL)及套细胞淋巴瘤(MCL)中的应用

#### (一)初治方案

1. BR方案:德国一项多中心Ⅲ期临床研究(StiL)对接受BR方案(274例)及R-CHOP(RTX、CTX、长春新碱、多柔比星、泼尼松)方案(275例)治疗的Ⅲ~Ⅳ期初诊B-iNHL及MCL患者进行疗效对比研究<sup>[14]</sup>。BR方案具体用法:Bend 90 mg/m<sup>2</sup>第1~2天,RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1天,共6个疗程。接受BR及R-CHOP方案治疗患者的ORR分别为93%及91%,差异无统计学意义;而接受BR方案患者的CR率(40%)明显高于接受R-CHOP方案治疗者(30%)。中位随访45个月,前者的中位PFS时间明显较后者延长(69.5对31.2个月);前者较后者耐受性好,不良反应如脱发、血液学毒性、感染、周围神经病及口腔炎的发生率均显著降低。该研究结果提示BR方案的疗效及安全性较R-CHOP方案好,更适合作为有治疗指征的B-iNHL患者的初治方案。

全球性的Ⅲ期BRIGHT研究对接受BR方案(244例)及R-CHOP或R-CVP(CTX、长春新碱、泼尼松)方案(223例)治疗的初诊B-iNHL及MCL患者进行疗效对比研究<sup>[15]</sup>。BR方案具体用法:Bend 90 mg/m<sup>2</sup>第1~2天,RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1天,28 d为1个疗程,共6个疗程。两组患者的ORR分别为97%及91%,不良反应事件差异不明显。PFS及OS时间未达到。该研究结果提示BR方案可作为B-iNHL及NHL患者初治方案之一。

2. BendOfa方案:最近一项Ⅱ期研究评估了BendOfa方案作为B-iNHL患者初治方案的疗效和安全性<sup>[16]</sup>。49例患者入组,73%为滤泡淋巴瘤(FL)。BendOfa方案用法:Bend 90 mg/m<sup>2</sup>第1~2天,ofatumumab 300 mg第1天、1 000 mg第8天(第1个疗程),1 000 mg第1、8天(第2~6个疗程),28 d

为1个疗程,共6个疗程。ORR为90%,CR率为67%;40例基线水平PET/CT检查存在阳性病灶的患者中治疗后转阴率为88%;按FLIPI评分分组低危、中危、高危FL患者的ORR分别为100%、100%及92%,CR率分别为75%、79%及77%。主要的不良反应为恶心(61%)、乏力(55%)及输注相关反应(45%)。该研究表明BendOfa在B-iNHL患者中的疗效及安全性与BR方案相当。

## (二)复发难治性B-iNHL及MCL患者的治疗

1. Bend单药及BR方案:Ohmachi等<sup>[17]</sup>应用Bend单药对复发难治性B-iNHL(58例)及MCL(11例)患者进行Ⅱ期多中心临床试验,具体用法:Bend 120 mg/m<sup>2</sup>,第1~2天,21 d为1个疗程,共6个疗程。结果显示ORR为91%,CR为67%;中位随访12.6个月,中位PFS尚未达到,复发难治性B-iNHL及MCL患者的1年预计PFS率分别为70%及90%;3/4级白细胞减少及中性粒细胞减少的发生率分别为65%及72%。研究结果进一步证实Bend单药治疗B-iNHL及MCL患者安全、有效。

Robinson等<sup>[18]</sup>报告应用BR方案对66例复发难治性B-iNHL及MCL患者进行Ⅱ期多中心临床试验,具体用法:RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1天,Bend 90 mg/m<sup>2</sup>,第2~3天,28 d为1个疗程,共6个疗程。ORR为92%,CR率为41%;既往接受过RTX治疗患者的ORR及CR率分别为86%及35%;中位随访20个月,中位反应持续时间为21个月,中位PFS时间为23个月;3/4级中性粒细胞减少及血小板减少发生率分别为36%及9%。西班牙研究者回顾性分析了58例复发难治性MCL接受Bend单药或BR方案治疗的疗效,ORR为84%,CR/Cru率为53%;中位PFS时间为16个月,CR/Cru患者PFS时间为33个月;中位OS为30个月<sup>[19]</sup>。日本的一项Ⅱ期临床试验评估了BR方案在复发难治性B-iNHL及MCL患者中的疗效,53例患者入组(其中77%为FL,13%为黏膜相关淋巴瘤),ORR及CR率分别为94%及71%,FL患者的ORR及CR率分别为95%及80%。3/4级白细胞减少及中性粒细胞减少发生率分别为42%及40%。中位PFS时间为17.9个月,其中FL患者的PFS时间为17.75个月<sup>[20]</sup>。上述研究结果均表明BR方案为复发难治性B-iNHL及MCL患者安全且有效的治疗选择。

2. VBR(硼替佐米+BR)方案:Fowler等<sup>[21]</sup>采用VBR方案治疗73例复发难治性FL患者,具体用法:Bend 50 mg/m<sup>2</sup>、70 mg/m<sup>2</sup>或90 mg/m<sup>2</sup>,第1~2天,RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1、8、15、22天(第1个疗程)、375 mg/m<sup>2</sup>(第2~5个疗程),硼替佐米1.6 mg/m<sup>2</sup>第1、8、15、22天,35 d为1个疗程,共5个疗程。63例患者Bend剂量为90 mg/m<sup>2</sup>,ORR为88%,CR率为53%;中位随访9.4个月,中位DOR为11.7个月,中位PFS为14.9个月;3/4级中性粒细胞减少及血小板减少的发生率分别为25%及14%。Friedberg等<sup>[22]</sup>报道了采用VBR方案治疗复发难治性B-iNHL(23例)及MCL(7例)患者的Ⅱ期多中心临床试验结果,VBR具体用法:Bend 90 mg/m<sup>2</sup>,第1、4天,RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1天,硼替佐米1.3 mg/m<sup>2</sup>第1、4、8、11天,28 d为

1个疗程,共6个疗程。ORR为83%,CR率为52%;中位随访24个月,2年PFS率为47%。基于上述研究结果,VBR方案可作为复发难治性B-iNHL及MCL患者的有效治疗选择。

3. R-BAC方案:Carlo等<sup>[23]</sup>报道了40例年龄≥65岁的初治及复发难治性MCL患者接受R-BAC方案治疗的疗效,其中初治及复发难治性患者各20例。R-BAC方案用法:RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1天,Bend 70 mg/m<sup>2</sup>第2~3天,Ara-C 800 mg/m<sup>2</sup>第2~4天,28 d为1个疗程,共4~6个疗程。初治患者的ORR为100%,CR率为95%;复发难治性患者ORR为80%,CR率为70%,初治及复发难治性患者的2年PFS率分别为95%及70%;主要不良事件为3/4级血小板减少(87%)及粒细胞减少相关发热(12%)。该研究结果证实R-BAC方案在MCL患者中安全、有效。

4. 依鲁替尼联合BR方案:Maddocks等<sup>[24]</sup>新近公布的一项I/Ib研究中将依鲁替尼联合BR方案用于治疗48例初治或复发难治性NHL[其中包括12例FL、14例弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)及17例MCL],方案具体用法:Bend 90 mg/m<sup>2</sup>第1~2天,RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1天,依鲁替尼280 mg或560 mg第1~28天,28 d为1个疗程,共6个疗程,后以依鲁替尼维持直至疾病进展。ORR为72%,CR率为52%;MCL患者的ORR为94%,CR率为76%;DLBCL患者的ORR为37%,CR率为31%;FL患者的ORR为90%,CR率为50%;中位PFS尚未达到。该联合方案在MCL及FL中的疗效令人鼓舞。

## 三、Bend在华氏巨球蛋白血症(WM)中的应用

Ⅲ期StiL研究对接受BR方案(22例)与R-CHOP方案(19例)治疗的WM患者的疗效进行比较<sup>[16]</sup>,结果显示两组患者的ORR均为95%,但前者的PFS时间明显长于后者(69.5对36.0个月),复发率前者明显低于后者(18%对58%);BR方案较R-CHOP方案耐受性高<sup>[14]</sup>。Steven等<sup>[25]</sup>对25例复发难治性WM患者采用BR方案、BendOfa方案或Bend单药进行治疗,ORR为83.3%,其中非常好的部分缓解(VGPR)率为17%;中位PFS为13.2个月。

## 四、Bend在DLBCL患者中的应用

Ohmachi等<sup>[26]</sup>报道了开展的Ⅱ期多中心研究结果,对63例接受BR方案治疗的复发难治性DLBCL患者的疗效进行分析。具体用法:RTX 375 mg/m<sup>2</sup>第1天,Bend 120 mg/m<sup>2</sup>第2~3天,21 d为1个疗程,共6个疗程。患者中位年龄67岁,≥65岁者占62.7%,既往接受含RTX方案化疗者占96.6%。ORR为62.7%,CR率为37.3%;≥65岁者与<65岁者的ORR相当;中位PFS时间为6.7个月。3/4级中性粒细胞减少及血小板减少的发生率分别为76.3%及72.9%。Vacirca等<sup>[27]</sup>采用BR方案治疗59例复发难治性DLBCL患者,中位年龄74岁,临床分期Ⅲ或Ⅳ期占89%,ORR为45.8%,CR率为15.3%,PR率为30.5%;中位DOR时间为17.3个月,中位PFS时间为3.6个月。3/4级中性粒细胞减少、血小板减少及贫血的发生率分别为36%、22%及12%。结果提示BR方案可作为难治复发性DLBCL患者的安全且有效的治疗选择。

### 五、总结和展望

NCCN指南目前推荐Bend单药或BR方案作为不合并del(17p)的年龄 $\geq 70$ 岁或存在伴发疾病者,以及年龄 $< 70$ 岁无明显伴发疾病的CLL患者的一线治疗,其中包括合并del(11q)患者;Bend为基础的治疗因其良好的耐受性尤其适用于老年CLL患者。此外,基于StiL研究结果,BR方案目前已成为有治疗指征的B-iNHL及MCL患者的一线治疗方案。Bend将于年内在我国上市,不断探索其与其他药物的联合治疗仍是整个淋巴系统肿瘤未来的研究方向之一。

### 参考文献

- [1] Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): 4378-4384.
- [2] Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(1): 67-77.
- [3] Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26): 3209-3216.
- [4] Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an International, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2014, 124: 19.
- [5] Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD, et al. Obinutuzumab plus fludarabine/cyclophosphamide or bendamustine in the initial therapy of CLL patients: the phase 1b GALTON trial [J]. *Blood*, 2015, 125(18): 2779-2785.
- [6] Niederle N, Megdenberg D, Balleisen L, et al. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(5): 653-660.
- [7] Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(26): 3559-3566.
- [8] Leblond V, Laribi K, Ilhan O, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLLe) [J]. *Blood*, 2012 (ASH Annual Meeting Abstracts), 120: 2744.
- [9] Koppler H, Fuss H, Hurtz HJ, et al. Bendamustine plus mitoxantrone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a multicentre phase II study of the German CLL Study Group (GCLLSG) [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(2): 238-241.
- [10] Cortelezzi A, Sciumè M, Liberati AM, et al. Bendamustine in combination with ofatumumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: a GIMEMA Multicenter Phase II Trial [J]. *Leukemia*, 2014, 28(3): 642-648.
- [11] Visco C, Finotto S, Pomponi F, et al. The combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for heavily pretreated relapsed/refractory cytogenetically high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(4): 289-293.
- [12] Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(19): 2915-2922.
- [13] Hallek M, Kay NE, Osterborg A, et al. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(1): 51-59.
- [14] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9873): 1203-1210.
- [15] Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study [J]. *Blood*, 2014, 123(19): 2944-2952.
- [16] Czuczman MS, Kahanic S, Forero A, et al. Results of a phase II study of bendamustine and ofatumumab in untreated indolent B cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(4): 633-641.
- [17] Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(9): 2059-2064.
- [18] Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27): 4473-4479.
- [19] Garcia-Noblejas A, Martinez Chamorro C, Navarro Matilla B, et al. Bendamustine as salvage treatment for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma patients: a retrospective study of the Spanish experience [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(9): 1551-1558.
- [20] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB

- study[J]. Int J Hematol, 2015, 101(6): 554-562.
- [21] Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(25): 3389-3395.
- [22] Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2011, 117(10): 2807-2812.
- [23] Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(11): 1442-1449.
- [24] Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, et al. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2015, 125(2): 242-248.
- [25] Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(1): 133-135.
- [26] Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(17): 2103-2109.
- [27] Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma [J]. Ann Hematol, 2014, 93(3): 403-409.
- (收稿日期:2015-06-09)  
(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计学符号:按GB 3358—1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。例如:调查设计分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕重复、随机、对照、均衡4个基本原则概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表达近似服从正态分布的定量资料,用中位数(四分位数间距)[ $M(Q_R)$ ]表达呈偏态分布的定量资料。用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚。用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 $t$ 检验和单因素方差分析。对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 $\chi^2$ 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对各因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$ )时,应表述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应表述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 $t$ 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 $q$ 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等);在用不等式表示 $P$ 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出95%可信区间。

本刊编辑部