

老年套细胞淋巴瘤的治疗进展

李茹 李增军

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:李增军,Email:zengjunli@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81630007、81570181);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(CAMS-2017-I2M-1-005、CAMS-2016-I2M-3-013)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.019

Progress on treatment for elderly patients with mantle cell lymphoma

Li Ru, Li Zengjun

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China Tianjin 300020, China

Corresponding author: Li Zengjun, Email: zengjunli@163.com

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)属于成熟B细胞淋巴瘤,以t(11;14)(q13;q32)染色体易位导致cyclin D1过表达为特点^[1]。MCL占成熟非霍奇金淋巴瘤(NHL)的3%~6%,中位发病年龄为67岁,男性多见^[2]。该病多表现为侵袭性病程,既往疗效较差,近年来由于中大剂量阿糖胞苷、自体移植以及各种新药的应用,其缓解率和生存状况都有了极大改善。但由于本病主要见于老年患者,不能应用大剂量阿糖胞苷和自体移植治疗,而更依赖于新药。本文主要对这部分患者的治疗进展进行综述,便于临床医师做出更为合理的治疗选择。

一、传统化疗方案

对于侵袭性淋巴瘤,化疗在多数情况下仍不可或缺。近年来一些随机对照临床研究比较了各种传统化疗方案治疗MCL的效果和安全性。R-CHOP方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)是老年MCL的一线传统治疗方案。以氟达拉滨为基础的FCR方案(氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗)在慢性淋巴细胞白血病(CLL)的治疗中获得了较好的效果。Kluin-Nelemans等^[3]于2012年报道了R-CHOP方案与FCR方案随机对照研究的结果,共入组560例初诊患者,包括65岁以上及60~65岁但不能耐受高强度化疗的患者,临床分期为Ⅱ~Ⅳ期,体能状态评分 ≤ 2 分。结果显示,两组的完全缓解(CR)率无明显差异(40%对34%, $P=0.10$),R-CHOP方案的总有效率(ORR)略高于FCR方案(86%对78%, $P=0.06$),且两组的治疗失败时间相似(分别为28、26个月),但FCR方案导致的早期进展及感染、中性粒细胞减少等不良反应及死亡更多,R-CHOP方案较FCR方案有更高的总体生存(OS)率(4年OS率:62%对47%, $P=0.005$)。同时R-CHOP方案诱导后利妥昔单抗维持治疗可

显著延长患者的生存期,而FCR方案诱导组的这一作用并不显著,因此FCR方案不能取代R-CHOP方案。在德国,苯达莫司汀用于治疗复发难治淋巴瘤已有20年经验,疗效及安全性已得到证实。基于此,德国发起了一项多中心Ⅲ期随机对照临床研究STi1以比较苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)方案与传统R-CHOP方案的差别^[4]。该研究对象包括各种惰性淋巴瘤和老年MCL,临床分期全部为Ⅲ~Ⅳ期。结果显示两组患者ORR无明显差异(93%对91%),但BR方案较R-CHOP方案有更高的CR率(40%对30%, $P=0.021$),且显著延长了患者的无进展生存(PFS)时间(69.5个月对31.2个月, $HR=0.58$, $P<0.001$)。对于MCL组,PFS时间的差异同样有统计学意义(35.4个月对22.1个月, $HR=0.49$, $P=0.004$)。同时,BR方案的3~4级不良反应较R-CHOP方案明显减少。该研究显示,BR方案治疗惰性淋巴瘤及老年MCL的疗效和安全性均优于R-CHOP方案,尽管OS时间的差异无统计学意义。另外一项主要在美国和加拿大进行的多中心研究BRIGHT^[5]对比了BR方案与R-CHOP/R-CVP方案的疗效,也得出了类似的结果。

对于复发的惰性淋巴瘤和老年MCL,另一项Ⅲ期随机对照研究比较了BR和FR方案的疗效,对于MCL组,BR和FR方案的中位PFS时间分别为17.6个月和4.7个月($P=0.01$),提示BR方案较FR方案有显著优势,且不良反应也较少^[6]。

上述研究提示,BR方案优于R-CHOP、FR、FCR方案,可作为老年MCL化疗方案的首选。

对于老年体质尚可的患者,有研究者借鉴中大剂量阿糖胞苷在年轻MCL患者中治疗成功的经验,予患者增强剂量的阿糖胞苷,希望能改善其预后^[7],有临床前研究提示苯达

莫司汀可增强阿糖胞苷对MCL细胞系的细胞毒性^[8]。Visco等^[9]报道的一项治疗老年患者的Ⅱ期临床试验共纳入40例患者,采用800 mg/m²的阿糖胞苷联合BR方案(R-BAC方案)。结果显示,ORR为90%(初治患者ORR为100%,复发难治患者为80%),CR率为83%(初治患者为95%,复发难治患者为70%),2年PFS率为95%。R-BAC方案的CR率较R-CHOP方案和BR方案均显著提高,且缓解时间更长。为进一步减少血液学不良反应,该研究组将阿糖胞苷降至500 mg/m²(RBAC500方案),入组了57例初治患者,中位年龄71岁。在治疗结束时ORR为100%,CR率为91%,2年OS率为86%,PFS率为81%,中位随访35个月时PFS率为76%,CR率和PFS率均优于R-CHOP及BR方案,最常见的不良反应为血小板减少(52%),较BR方案不良反应多,但均可控,无治疗相关性死亡;与阿糖胞苷800 mg/m²相比,不良反应减少的同时疗效并未显著下降^[10]。因此,对于一般情况较好的老年患者,RBAC500方案得到了多个指南的推荐。

二、新型靶向药物在老年MCL中的研究进展

随着对B细胞肿瘤发病机制的认识不断加深及新药的开发,近年来老年MCL的治疗进展更多地体现在靶向药物的开发与应用方面。在MCL中主要研究并成功应用的新型靶向药物包括蛋白酶体抑制剂硼替佐米、mTOR激酶抑制剂西罗莫司、免疫调节剂来那度胺、Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂(BTKi)以及BCL-2抑制剂venetoclax等,BTKi和BCL-2抑制剂的作用更为突出。

1. 蛋白酶体抑制剂硼替佐米:蛋白酶体抑制剂硼替佐米的作用被认为与NF- κ B途径相关,而MCL存在NF- κ B途径的活化,为探讨硼替佐米在MCL中的应用提供了理论依据。一项多中心Ⅱ期前瞻性临床试验报道硼替佐米单药治疗复发MCL的ORR为33%,其中8%的患者达到CR或不确定的完全缓解(CRu),中位缓解时间9.2个月,不良反应可控,证实了硼替佐米治疗复发MCL的疗效^[11]。多中心Ⅲ期随机对照临床试验LYM-3002对比了VR-CAP方案(硼替佐米+利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+泼尼松)与R-CHOP方案对初治MCL的疗效。共纳入487例患者,中位年龄66岁,Ⅱ~Ⅳ期(75%患者为Ⅳ期)。ORR分别为88%和85%,CR率分别为44%和34%^[12];中位随访82个月,VR-CAP方案组的中位OS时间较R-CHOP组显著延长(90.7个月对55.7个月, $HR=0.66, P=0.001$),不良反应可控且无远期不良反应^[13]。

2. mTOR激酶抑制剂西罗莫司脂质体:Hess等^[14]对比了西罗莫司单药与研究者的其他治疗方案对复发难治性MCL的疗效。结果显示,西罗莫司方案显著提高了患者的ORR(22%对2%, $P=0.002$)和中位PFS时间(4.8个月对1.9个月, $P<0.001$)。基于此研究,欧洲联盟批准西罗莫司用于治疗复发难治性MCL,但因其疗效劣于此后开发的多种新药,其应用可能会受到限制。

3. 来那度胺:来那度胺通过多种作用机制治疗淋巴瘤。MCL-001试验的早期研究以硼替佐米治疗后复发难治性

MCL患者为研究对象,来那度胺单药治疗的ORR为28%,中位缓解时间为16.6个月,显示出一定的疗效^[15]。MCL-002试验比较了来那度胺单药与研究者的其他单药的疗效,来那度胺较其他药物显著延长了患者的PFS时间(8.7个月对5.2个月, $HR=0.61, P=0.004$)^[16]。上述两项研究证实了来那度胺在MCL治疗中的价值。

来那度胺联合利妥昔单抗可增强利妥昔单抗的抗体依赖性细胞介导细胞毒效应(ADCC),从而提高利妥昔单抗的疗效并克服其耐药性。Ruan等^[17]将来那度胺联合利妥昔单抗作为MCL的初始治疗,共纳入38例初治患者,中位年龄65岁,MLC国际预后指数(MIPI)评分低、中、高危患者各约占1/3。中位随访30个月,ORR为92%,CR率为64%,2年PFS率为85%;中位随访64个月时,3年PFS率和OS率分别为80%和90%,5年PFS率和OS率分别为64%和77%^[18]。长期随访证明来那度胺联合利妥昔单抗方案具有长期有效性与安全性,开辟了初治MCL的无化疗治疗时代。

4. BTKi: BTK是B细胞受体(BCR)信号途径中的关键激酶,而BCR途径对于包括MCL在内的多种B细胞肿瘤的生存具有重要作用。伊布替尼是最早开发的BTKi,其单药治疗复发难治MCL的Ⅱ期临床试验纳入115例患者,中位年龄68岁,86%的患者为MIPI中高危组,中位既往接受治疗3次,其中50例曾接受硼替佐米治疗。患者的ORR为68%,CR率为21%,是否有硼替佐米治疗史对缓解率无影响。该试验结果加速了FDA批准伊布替尼应用于复发难治MCL。中位随访26.7个月时的ORR为67%,23%患者达CR,中位缓解时间为17.5个月,24个月时的PFS率和OS率分别是31%和47%^[19-20]。Ⅲ期随机对照临床试验MCL-003比较了伊布替尼和西罗莫司单药治疗复发难治MCL的疗效,结果显示,两组OR率分别为72%和40%($P<0.001$),CR率分别为19%和1%,且伊布替尼组显著延长了PFS时间(14.6个月对6.2月, $P<0.001$),耐受性更好^[21]。伊布替尼单药在MCL治疗中表现出良好的疗效与安全性。与其他有效药物联合以进一步提高疗效是重点研究方向。

一项单中心Ⅱ期临床试验采用伊布替尼联合利妥昔单抗(IR方案)治疗复发难治性MCL,ORR为88%,CR率为44%,治疗过程中12%的患者发生3级房颤,其他不良反应少见^[22]。该研究证实了IR方案在复发难治性MCL中的有效性及安全性。PHILEMON试验探讨了伊布替尼、利妥昔单抗联合来那度胺对于复发难治性MCL患者的疗效,共入组50例患者,中位年龄69岁,84%患者为Ⅳ期,所有患者至少接受1次包含利妥昔单抗的方案。中位随访时间为17.8个月,ORR为76%,56%患者达CR,中位PFS时间为16个月,中位OS时间为22个月,疗效改善并不显著。研究显示ORR及PFS率在TP53突变组及未突变组的差异无统计学意义,也不受其他异常基因影响,提示含伊布替尼方案可能克服TP53突变的不良影响^[23]。

无论单药还是联合用药,伊布替尼治疗MCL的效果均令人满意,众多指南一致推荐伊布替尼作为复发难治性

MCL的首选治疗。但伊布替尼并非BTK的特异性抑制剂,因此带来一些潜在不良反应,如出血、房颤等。新一代BTKi Acalabrutinib (ACP-196)具有高选择性和高强度。ACE-LY-004多中心II期临床试验采用Acalabrutinib治疗复发难治MCL,入组124例患者,中位年龄68岁,75%的患者疾病分期为IV期,93%的患者体能状态评分0~1分,中位既往接受治疗2次。中位随访15.2个月,ORR为81%,其中40%的患者获得CR,12个月OS率为87%,PFS率为72%,仅1例患者发生3级以上出血,无房颤发生^[24]。与伊布替尼相比,Acalabrutinib在保持良好疗效的同时可能具有更高的安全性。

国内研发的泽布替尼同样是BTKi,具有高选择性,能够特异并持久地结合BTK发挥抗肿瘤作用,减少脱靶效应。BGB-3111-206研究采用泽布替尼治疗复发难治MCL,共入组87例患者,中位随访36周,ORR为84%,CR率为59%,24周PFS率为84%^[25]。短期随访已显示出泽布替尼的预期疗效与安全性,长期随访结果令人期待。

5. 维托克拉:维托克拉是BCL-2抑制剂,其单药治疗复发难治NHL的I期临床试验(M12-175试验)纳入28例MCL患者,ORR为75%,CR率为21%,该研究还提示BCL-2的表达水平并不能预测治疗反应^[26]。对于伊布替尼治疗失败的患者,维托克拉单药治疗仍可获得53%的ORR和18%的CR率^[27]。维托克拉为伊布替尼耐药的MCL患者带来了新希望。

伊布替尼与维托克拉联合治疗可能获得更好的疗效,一项小型研究共入组24例患者,包括23例复发难治患者,中位年龄68岁,96%的患者MIPI评分为中高危,其中50%的患者有TP53突变。结果显示ORR为71%,42%达到CR,其中TP53突变的患者50%获得CR。18个月时OS率为74%,PFS率为57%。该结果提示BTKi及BCL-2抑制剂具有协同作用。两者联合与伊布替尼单药对比的III期随机对照临床试验正在招募中(NCT03112174)^[28]。

三、新药联合化疗

对于侵袭性MCL,化疗的作用仍不容忽视,即使是老年患者,仍有部分可耐受规范化疗,且化疗(联合利妥昔单抗)已具备成熟经验和良好疗效。因此,化疗联合部分新药在不增加不良反应的同时可进一步提高疗效,是值得探讨的策略。一项单中心小型研究采用伊布替尼联合BR方案治疗复发难治性B细胞NHL,共入组48例患者,17例为MCL。MCL的ORR为94%,CR率为76%^[29]。在此基础上,伊布替尼联合BR方案治疗初治老年MCL的III期随机对照临床研究已入组521例患者,以PFS为主要研究终点,结果拭目以待(NCT01776840)。

一项研究采用来那度胺联合BR方案,结果显示,严重不良反应明显增加,42%的患者出现3~5级感染,16%的患者出现二次肿瘤,限制了该方案的临床应用^[30]。可见,不同药物和方案之间的联合并非均能得到更好的疗效,需谨慎对待,不但要有理论基础,更需循证医学验证。

总之,对于老年MCL的治疗,BR方案被认为是目前疗效最好的标准化疗方案,但其长期不良反应也需关注。新的靶向药物以BTKi和BCL-2抑制剂效果最好,硼替佐米、来那度胺联合其他药物也获得了良好的疗效。新药尤其是新药联合应用开启了非化疗方案治疗MCL的大门,但应注意,正如有学者提出的“无化疗”不等于“无不良反应”,非化疗药物也存在不良反应,药物之间如何组合疗效更佳尚无定论,因为目前的各种II期研究无可比性。更重要的是,如何将化疗方案与这些新药联合以进一步提高疗效、降低不良反应是目前研究的热门。同时,MCL仍是不可治愈的疾病,如何选择药物及治疗方案的应用顺序也是需要解决的问题。另外,由于老年患者耐受性差异大,更需进行个体化分层治疗。老年MCL进展快,新药的应用又提出更多挑战,需要我们不断探索,不断提高老年MCL的整体疗效。

参考文献

- [1] Bea S, Valdes-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(45): 18250-18255. DOI: 10.1073/pnas.1314608110.
- [2] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(6):443-459. DOI: 10.3322/caac.21357.
- [3] Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2012, 367(6):520-531. DOI: 10.1056/NEJMoa1200920.
- [4] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
- [5] 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. DOI: 10.1182/blood-2013-11-531327.
- [6] Rummel M, Kaiser U, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(1):57-66. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00447-7.
- [7] Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network [J]. Lancet, 2016, 388(10044):565-575. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.

- [8] Visco C, Castegnaro S, Chierogato K, et al. The cytotoxic effects of bendamustine in combination with cytarabine in mantle cell lymphoma cell lines[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2012, 48(1):68-75. DOI: 10.1016/j.bcmd.2011.09.007.
- [9] 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. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9842.
- [10] Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(1):e15-15e23. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
- [11] Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4867-4874. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9665.
- [12] Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10):944-953. DOI: 10.1056/NEJMoa1412096.
- [13] Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11):1449-1458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30685-5.
- [14] Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23):3822-3829. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7977.
- [15] Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3688-3695. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
- [16] Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3):319-331. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00559-8.
- [17] Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1835-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1505237.
- [18] Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(19):2016-2025. DOI: 10.1182/blood-2018-07-859769.
- [19] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6):507-516. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220.
- [20] Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results[J]. *Blood*, 2015, 126(6):739-745. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635326.
- [21] Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10020):770-778. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
- [22] Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(1):48-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00438-6.
- [23] Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(3):e109-e116. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30018-8.
- [24] Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10121):659-667. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.
- [25] Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Safety and Activity of the Investigational Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Mantle Cell Lymphoma from a Phase 2 Trial[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): 148. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117956.
- [26] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8):826-833. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.4320.
- [27] Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Haematologica*, 2019, 104(2):e68-e71. DOI: 10.3324/haematol.2018.198812.
- [28] Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13):1211-1223. DOI: 10.1056/NEJMoa1715519.
- [29] 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. DOI: 10.1182/blood-2014-08-597914.
- [30] Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 128(14):1814-1820. DOI: 10.1182/blood-2016-03-704023.

(收稿日期:2019-07-10)

(本文编辑:董文革)