

文章编号 1006-8147(2023)02-0212-06

综述

滤泡性淋巴瘤联合用药现状与进展

高凤华,王先火 综述,张会来 审校

(天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤科,中美淋巴瘤血液诊治中心;国家肿瘤临床医学研究中心;天津市“肿瘤防治”重点实验室;天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 滤泡性淋巴瘤(FL)是最常见的惰性非霍奇金淋巴瘤。过去20年的治疗进展改善了FL预后,其中R-CHOP是最常用的联合治疗方案,无化疗的R2(利妥昔单抗+来那度胺)方案也备受关注。近年来,磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、Bcl-2抑制剂、BTK抑制剂、EZH2抑制剂和CAR-T等靶向治疗和免疫治疗药物发展迅速,也为滤泡性淋巴瘤患者带来新的曙光。本综述将分别介绍滤泡性淋巴瘤治疗中联合用药现状和靶向/免疫治疗联合方案的研究进展。

关键词 滤泡性淋巴瘤;联合治疗;无化疗方案;靶向治疗药物

中图分类号 R733.4

文献标志码 A

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是一种源自生发中心(germinal center, GC)B细胞分化的系统性淋巴瘤组织肿瘤^[1],在西方国家是第二大最常见的淋巴瘤,约占所有非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的35%,占惰性淋巴瘤的70%^[2],在西欧FL的年发病率为5/100 000^[3],在国内发病率有逐步上升的趋势^[4]。

FL的临床表现为惰性过程,大多数患者对化疗及免疫治疗敏感,总体预后较好,10年总生存期(overall survival, OS)约为80%^[2]。但FL患者通常经历频繁的复发,并伴随着后续治疗的反应持续时间逐渐缩短,后续治疗选择有限的难题。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)抑制剂、蛋白酶体抑制剂等靶向药物的应用进一步提高了疗效。免疫调节剂替代了部分化疗药物,在保证疗效的前提下,降低了传统治疗的毒性。近年来,靶向药物、免疫调节剂、传统化疗三者的不同联合是治疗领域的研究热点,此综述旨在总结三者相互联合的研究进展,以期帮助临床制定科学合理的治疗策略,从而降低疾病复发和转化的风险,延长患者生存时间,提高患者生活质量。

1 FL治疗方案临床现状

1.1 单克隆抗体(单抗)与CHOP/CVP方案联合治疗 目前临床上常用的CD20单抗有利妥昔单抗(rituximab, R)^[5]和奥妥珠单抗(obinutuzumab, G)^[6]。利妥昔单抗于1997年获得美国食品药品监督管理局

局(Food and Drug Administration, FDA)审批上市;而奥妥珠单抗是一种糖基化的II型抗CD20单抗,已于2021年在国内批准上市。CD20单抗显著提高了FL的总体生存率,为FL的治疗打开了新的格局。

R-CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)/CVP(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)以及G-CHOP/CVP是CSCO淋巴瘤诊疗指南(下简称指南)中FL一线治疗及复发/难治性(R/R)FL二线治疗的I级推荐联合方案,也是最常用的治疗方案^[7]。在以往研究中已经证明了免疫治疗方案在FL治疗中的卓越疗效,能够显著延缓疾病进展^[6,8-9]。但由于化疗药物毒性较大,在治疗中甚至会引起严重的心血管不良事件^[10],常面临老年或体弱患者无法耐受化疗的情况。R-CHOP/CVP等经典免疫化疗方案的使用依然存在着诸多限制。

1.2 单抗与苯达莫司汀联合治疗 苯达莫司汀(bendamustine, B)是氮芥的双功能衍生物,不仅能够通过烷基化DNA干扰DNA的合成与修复,其苯并咪唑环还能起到嘌呤类似物的抗代谢作用,具有良好的毒性特征和耐受性^[11]。苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)方案是指南中FL一线治疗及R/R FL二线治疗的I级推荐方案^[7],其疗效和安全性在STIL-NHL1研究中得到了肯定。STIL-NHL1研究是BR首次联合的非劣效性III期随机临床试验。研究发现,与R-CHOP方案相比,BR方案能够显著提高成年新诊断的III/IV期惰性或套细胞淋巴瘤患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)(69.5 vs. 31.2个月, $P<0.0001$),具有更好的耐受性^[12]。表明BR方案在临床反应方面不劣于标准治疗,且具有可接受的安全性。

基金项目 国家自然科学基金(81770213);天津市自然科学基金(19JCYBJC26500)

作者简介 高凤华(1993-),女,博士在读,研究方向:淋巴瘤的基础与临床研究;通信作者:张会来, E-mail: zhlwgq@126.com。

苯达莫司汀联合奥妥珠单抗(BG)方案是指南中FL一线治疗及R/R FL二线治疗的Ⅱ级推荐方案^[7]。GADOLIN研究是首个BG联合治疗方案的大型3期临床试验。研究发现,在利妥昔单抗治疗后R/R iNHL患者中,与苯达莫司汀单药治疗相比,BG联合治疗显著延长了mPFS(14.1 vs. 25.8个月, $P<0.001$)、总生存期(overall survival,OS)($P=0.026$)和中位抗肿瘤治疗时间(19.4 vs. 40.8个月,HR=0.59,95%CI:0.45~0.77),生存获益显著,FL患者死亡风险相对降低42%;而BG联合治疗出现 ≥ 3 级不良事件(adverse event,AE)的患者比例则略高于单药治疗(72.5% vs. 65.5%)^[13]。由此可见BG方案不仅具有良好的疗效,在安全性上也与化疗单药相当。

1.3 单抗与来那度胺联合治疗 尽管R-CHOP等化疗方案是目前FL一线治疗中使用最多的方案,但化疗药物短期和长期毒性长期困扰着患者和临床医生,迫切需要一种无化疗的新策略^[14]。目前在临床中探索的无化疗方案以R2方案(利妥昔单抗+来那度胺)为主,毒性较免疫化疗方案更低。其中来那度胺是第二代免疫调节剂,具有多种抗肿瘤活性。来那度胺能够直接结合并激活E3连接酶Cereblon的活性,导致锌指转录因子Aiolos和Ikaros快速泛素化并降解,下调干扰素调节因子4(interferon Regulatory Factor 4,IRF4)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)并抑制肿瘤细胞的增殖能力^[15]。此外,来那度胺还可以通过提高自然杀伤(natural killer,NK)细胞和单核细胞介导的抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC)和调节树突状细胞的细胞因子分泌和抗血管生成作用,发挥与利妥昔单抗的协同作用^[16]。最新研究发现,来那度胺在FL患者体内触发T细胞的效应器功能,诱导T细胞早期活化和重编程,并在FL患者体内恢复长期免疫突触形成^[17]。由于来那度胺通过调节免疫系统发挥抗肿瘤作用,使其在面对可能由TNF- α 诱导蛋白3(tumor necrosis factor, α -induced protein 3, TNFAIP3)突变驱动的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)阳性FL时,比其他靶向药物更加得心应手。研究显示,来那度胺通过刺激肿瘤浸润性的CD8⁺T细胞和T辅助细胞并靶向炎症通路,发挥对HBsAg⁺FL的长期疗效^[18]。

R2方案是指南中FL一线治疗及R/R FL二线治疗的Ⅰ级推荐方案^[7]。RELEVANCE研究是首个应用无化疗方案治疗FL的Ⅲ期临床试验,结果显示,R2方案和利妥昔单抗联合化疗方案对初诊FL

患者的完全缓解(complete response,CR)率和3年PFS率无明显差异,但出现3~4级的中性粒细胞减少症(32% vs. 50%)和发热性中性粒细胞减少症(2% vs. 7%)的患者比例较低^[19]。AUGMENT研究结果显示,R2方案与单药R相比能够显著改善R/R FL的疗效,延长PFS(39.4 vs. 13.9个月, $P<0.001$),提高总体反应率(overall response rate,ORR)(80% vs. 55%, $P<0.0001$)和达到CR的患者比例(35% vs. 20%, $P=0.004$),并具有可接受的安全性^[20]。奥妥珠单抗联合来那度胺(G+Len)方案是指南中FL一线治疗的Ⅲ级推荐及R/R FL二线治疗的Ⅱ级推荐方案^[7]。GALEN研究显示,G+Len对于既往接受含利妥昔单抗治疗的R/R FL患者,具有良好的耐受性和有效性^[21],后续Ⅱ期临床研究也进一步证实G+Len方案是有效且安全性良好^[22]。这些关键性研究为无化疗方案提供了坚实保障,为患者和临床医生提供了更多的医疗选择。目前正在探索G+Len方案与抗体耦联药物(antibody-drug conjugate,ADC)如Polatuzumab vedotin(Pola)(pola-G-Len)联合用药的可能性,GO29834研究(I b/Ⅱ期,NCT02600897)发现,pola-G-Len在复发/难治性FL中具有较高的CR率(63%)^[23]。

综上所述,在既往的临床实践中,最广为使用的方案仍是R-CHOP方案。然而选择方案时除了追求疗效,也需要考虑安全性。BR方案相对于R-CHOP方案,延长了PFS,且毒性作用更小;此外,无化疗的R2联合方案高效低毒,疗效也不逊色于免疫化疗,目前已成为临床常用治疗方案,将来有望替代利妥昔单抗联合化疗,成为标准治疗方案。

2 靶向联合方案的探索进展

在FL的治疗中,去化疗成为临床追求的方向。目前有多种靶向联合方案正在探索,除了上述提到的ADC之外,还包括单抗、蛋白酶体抑制剂、PI3K抑制剂、B细胞淋巴因子2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)抑制剂、布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)抑制剂、Zeste基因增强子同源物2(Enhancer of Zeste Homolog 2,EZH2)抑制剂等多种靶向药物的联合治疗,此外还有能实现长期缓解的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法。这些药物和疗法的联合治疗方案主要集中在R/R FL患者的二线及后线治疗,较少作为对初诊FL患者的一线治疗。多数靶向药物尚在Ⅰ、Ⅱ期研究中,目前仅PI3K抑制剂比较具有临床应用前景,而同样进入Ⅲ期试验的蛋白酶体抑制剂的结果并不理想,去化疗的靶向药物联合方案还需

要进一步探索。

2.1 PI3K 抑制剂联合治疗 PI3K 作为 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的重要成分之一,转导包括 B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)信号在内的上游信号,广泛参与到细胞生长、分化、存活、增殖等生理过程中^[24]。研究表明,BCR/PI3K δ (PI3K 亚型之一)通路的异常激活是 FL 重要的发病机制^[25]。因此 PI3K δ 已成为 FL 的重要治疗靶点之一。目前处于临床试验阶段的 PI3K δ 抑制剂主要有 Copanlisib、Idelalisib、Duvelisib 和 Umbralisib 等^[26],其中最有可能有临床应用的是 Copanlisib 联合方案。

Copanlisib 单药治疗在 CHRONOS-1 研究中(Ⅱ期, NCT01660451)表现出对接受二线及多线治疗的 R/R FL 患者的显著疗效和可控的安全性^[27-28],是指南中 R/R FL 二线治疗的Ⅱ级推荐治疗方案^[7],同时也是目前联合治疗方案中最有希望的药物之一。为了提高疗效,CHRONOS-3(Ⅲ期, NCT02367040)研究在既往接受含抗 CD20 单抗治疗或不宜接受化疗的复发性 iNHL 患者中,比较了利妥昔单抗联合 Copanlisib 与否的疗效与安全性^[29]。结果显示, Copanlisib 联合治疗能够显著提高 mPFS(21.5 vs. 13.8 个月, $P<0.0001$),但更易出现 3~4 级 AE。另有一项Ⅲ期试验(CHRONOS-4, NCT02626455),正在评估 Copanlisib 联合 R-CHOP/BR 对接受过治疗的 R/R iNHL 患者的疗效和安全性。

2.2 蛋白酶体抑制剂 蛋白酶体抑制剂如硼替佐米能够通过阻断核因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)的降解,从而发挥抑制 NF- κ B 信号转导、诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[30]。虽然硼替佐米联合治疗方案具有较好的疗效,但其安全性问题限制了其使用;目前硼替佐米仅被批准用于多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤的治疗之中,而第二代蛋白酶体抑制剂(例如 Carfilzomib、ixazomib 和 oprozomib)的相关研究较少^[31],蛋白酶体抑制剂用于 FL 仍有待研究。

一项Ⅱ期临床研究(NCT00369707)发现硼替佐米联合利妥昔单抗方案对于高肿瘤负荷的 iNHL 患者疗效较好(ORR=70%; CR=40%),具有较好的治疗耐受性^[32]。而另一项Ⅱ期研究(NCT00201877)则显示,对于 R/R 套细胞淋巴瘤或 FL 患者,硼替佐米联合利妥昔单抗虽然具有显著的活性(ORR=40%),但 52% 的患者出现 3 级神经毒性的 AE^[33]。一项Ⅲ期试验(NCT00312845)结果显示,与利妥昔单抗单药治疗相比,硼替佐米联合利妥昔单抗在复发性、利

妥昔单抗初治或敏感的 FL 患者中的 mPFS 改善效果有限(11.0 vs. 12.8 个月, $P=0.039$)^[34]。目前,硼替佐米联合方案作为 R/R FL 的后线治疗的疗效并不突出。

2.3 其他单抗及 ADC 除了利妥昔单抗所靶向的 CD20 之外,免疫检查点也是重要的治疗靶标,目前正在进行临床试验的单抗包括靶向程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)的帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)和靶向程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的阿替利珠单抗(atenzolizumab)等。一项Ⅱ期临床试验(NCT02446457)显示,帕博利珠单抗联合利妥昔单抗在 R/R FL 中有良好的耐受性,且具有较高的 ORR(80%)和 CR 率(60%)^[35]。1st FLOR(Ⅱ期, NCT03245021)研究结果显示,纳武单抗联合利妥昔单抗作为 1~3a 级 FL 患者的一线治疗,具有较高的 ORR(92%)和 CR 率(54%)^[36]。Morschhauser 等^[37]在 2021 年 ASCO 报道了一项多中心 I b/Ⅱ期临床试验(NCT02631577),结果显示 G-Len 联合阿替利珠单抗在 R/R FL 患者上是有效的。可见在初步研究中,靶向免疫检查点单抗的联合方案均具有较好的疗效,值得进一步探索。

Pola 是一种 CD79b 靶向的 ADC,通过所耦联的微管抑制剂 MMAE 发挥抗肿瘤作用^[38]。ROMULUS 研究(Ⅱ期, NCT01691898)评估 pola 或另一种 ADC pinatuzumab vedotin(pina)联合利妥昔单抗(R-pola/R-pina)在 R/R iNHL 患者中的安全性和有效性,发现在 FL 人群中, R-pola 和 R-pina 治疗的具有较好的疗效(ORR 分别为 70%和 62%),但出现 ≥ 3 级 AE 的患者比例分别有 70%和 62%^[39]。ADC 联合治疗方案在 FL 中的有效性和安全性还需要进一步的临床试验去证实。

2.4 BCL-2 抑制剂 FL 患者最常见(80%~90%)的基因异常为 t(14;18)(q32;q21)易位,使得 14 号染色体上的免疫球蛋白重链(IgH)基因座和 18 号染色体的 BCL2 基因融合,导致 BCL-2 过度表达^[4]。维奈克拉(Venetoclax, VEN)是第一款上市的 BCL-2 抑制剂,通过抑制 BCL-2 的作用,诱导凋亡相关蛋白 BAX-BAK-依赖的细胞凋亡^[40]。一项研究(I b 期, NCT01594229)证实了 VEN+BR 在 R/R NHL 中的安全性、耐受性与初步疗效^[41]。CONTRALTO 研究(Ⅱ期, NCT02187861)结果显示, VEN 联合利妥昔单抗治疗方案在 R/R FL 患者中具有中等疗效(ORR=35%)和可接受的毒性(3~4 级 AE=50%); VEN 联合 BR 方案虽然具有较好的疗效(ORR=84%),但会导致毒

性增加(3~4级 AE:91.9%)^[42]。

2.5 BTK 抑制剂 BTK 是 BCR 信号通路的重要调节因子,参与调控 B 细胞的成熟、分化和增殖等过程;BTK 抑制剂可抑制 BTK 的活性,最终可导致细胞凋亡^[43]。目前临床上常见的 BTK 抑制剂有伊布替尼(Ibrutinib)、泽布替尼(zanubrutinib)、acalabrutinib 等。

伊布替尼是首款上市的 BTK 抑制剂,PCYC-1125-CA 研究探索了伊布替尼联合利妥昔单抗作为先前未治疗的 FL 患者一线治疗的疗效与安全性,并证实了该方案是有效且可耐受的^[44]。另一项 I / I b 期研究(NCT01479842)显示,伊布替尼+BR 联合方案在复发性 B 细胞 NHL 中具有较高的 ORR (72%)和 CR 率(52%)^[45]。

2.6 EZH2 抑制剂 EZH2 是重要的表观遗传调节因子,通过组蛋白三甲基化(H3K27me3)抑制基因表达,参与细胞周期、自噬、凋亡、DNA 损伤修复及抑制细胞衰老等生理过程,同时在癌症的发生、进展、转移、耐药性等方面发挥重要作用^[46]。有 25%的 FL 患者在 EZH2 中存在功能突变^[47]。Tazemetostat 是全球首个 EZH2 抑制剂,在一项 II 期研究中,45 例 EZH2 突变(EZH2MT)和 54 例野生型(EZH2WT) R/R FL 患者接受了口服 tazemetostat 治疗,ORR 分别为 69%和 35%(CR 率分别为 13%和 4%),中位 PFS 分别为 13.8 个月和 11.1 个月,总体治疗耐受性良好。该药代表了 FL 中第一个获批的生物标志物导向疗法,并已在美国获得 FDA 加速上市许可,用于 R/R FL 患者的三线治疗^[48]。一项 I b / II (NCT02889523) 研究探索了 Tazemetostat 联合 R-CHOP 在新诊断的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL)和 FL 患者中的安全性和有效性,目前仅发表了 DLBCL 队列中的研究结果,展示了良好的安全性和初步疗效^[49]。

2.7 CAR-T 疗法 CAR-T 疗法是指使用基因修饰技术改造 T 细胞,将 B 细胞受体的抗原结合结构域与 T 细胞受体的信号元件进行融合,形成嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors,CARs),使 T 细胞能够靶向 CAR 的目标(如 CD19)^[50]。

CAR-T 疗法在 2010 年首次应用于治疗 FL,目前在美国已批准 4 种 CAR-T 产品用于包括转化性 FL 在内的 R/R 侵袭性 B 细胞淋巴瘤的治疗,其中阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel)已在国内获批上市。ZUMA-5 研究,阿基仑赛在 84 例 R/R FL 患者的 ORR 和 CRR 分为 94% 和 79%。在整个 iNHL 队列中,分别有 7%和 19%的患者发生了 ≥ 3 级 CRS 和

神经毒性事件^[51]。CAR-T 疗法在 R/R FL 中显示出巨大的前景,目前研究大都探索 CAR-T 疗法在疾病中的单独使用,与其他药物的联合使用仍需进一步探索。一项病例报道描述了 CAR-T 疗法与减量的纳武利尤单抗联合,用以治疗难治性的 FL^[52]。另一项病例系列报道中,7 例抗 CD19-CAR-T 治疗失败的 R/R NHL 患者,在第二次抗 CD19-CAR-T 治疗时联合使用伊布替尼,有 6 例患者获得了 CR(另一例为 PR),提示了 CAR-T 疗法联合方案的优异疗效^[53]。目前探索 CAR-T 疗法联合方案的临床试验正有序进行中。

包括利妥昔单抗在内的 CD20 单抗与标准化疗方案 CHOP/CVP、苯达莫司汀以及非化疗的来那度胺的联合治疗,依然是临床上最常用的 FL 治疗方案。以 R2 方案为代表的无化疗治疗方案,具有高效低毒的特点,已成为现阶段联合治疗的追求方向,在老年 FL 患者中是一个有吸引力的选择,特别是对那些化疗后短期缓解的患者。根据 EZH2 突变状态应用 tazemetostat 抑制剂,意味着新型靶向疗法已经被纳入到淋巴瘤治疗方案的重要选择,是传统免疫化疗方法的有效替代方案。PI3K 抑制剂用于至少两种方案治疗后的 FL 患者,但应用时应平衡其疗效与毒性。在不久的将来,如果早期风险分层变得更加精确,CAR-T 细胞和抗体耦联药物 pola 将对那些一线治疗后早期进展的患者发挥重要作用。

目前大量新型靶向药物联合方案的相关临床试验正在进行中,多应用于 R/R FL 的治疗。虽然这些新型靶向药物在前期试验中取得了令人瞩目的治疗结果,但大部分方案仍停留在 I / II 期试验临床,实际可应用的方案并不多,要应用到临床上依然道阻且长。总而言之,在 FL 的治疗中,如何为患者制定科学合理的治疗策略,还需要更多的探索。

参考文献:

- [1] CARBONE A,ROULLAND S,GLOGHINI A,et al. Follicular lymphoma[J]. Nat Rev Dis Primers,2019,5(1):83.
- [2] FREEDMAN A,JACOBSEN E. Follicular lymphoma:2020 update on diagnosis and management[J]. Am J Hematol,2020,95(3):316-327.
- [3] DREYLING M,GHIELMINI M,RULE S,et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2021,32(3):298-308.
- [4] 黄慧强. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志,2020,41(7):537-544.
- [5] ARDESHNA K M,QIAN W,SMITH P,et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage,asymptomatic

- tomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4):424-435.
- [6] MARCUS R, DAVIES A, ANDO K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1331-1344.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2021 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2021.
- [8] HIDDEMAN W, KNEBA M, DREYLING M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2005, 106(12):3725-3732.
- [9] MARCUS R, IMRIE K, BELCH A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2005, 105(4):1417-1423.
- [10] LINSCHOTEN M, KAMPHUIS J A M, VAN RHENEN A, et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(4):e295-e308.
- [11] MUNAKATA W, TOBINAI K. The discovery and the development of bendamustine for the treatment of non-Hodgkin lymphoma [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2016, 11(11):1123-1130.
- [12] RUMMEL M J, 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.
- [13] CHESON B D, CHUA N, MAYER J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2259-2266.
- [14] BACHY E, SALLES G. Are we nearing an era of chemotherapy-free management of indolent lymphoma? [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(20):5226-5239.
- [15] GARCIAZ S, COSO D, SCHIANO DE COLELLA J M, et al. Lenalidomide for the treatment of B-cell lymphoma [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(9):1103-1116.
- [16] HANEL W, EPPERLA N. Evolving therapeutic landscape in follicular lymphoma: a look at emerging and investigational therapies [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):104.
- [17] MENARD C, ROSSILLE D, DULONG J, et al. Lenalidomide triggers T-cell effector functions in vivo in patients with follicular lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(8):2063-2074.
- [18] WANG N, QIN W, ZHENG Z, et al. Hepatitis B virus-associated follicular lymphoma presents T-cell inflamed phenotype and response to lenalidomide [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(2):170-174.
- [19] MORSCHHAUSER F, FOWLER N H, FEUGIER P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10):934-947.
- [20] LEONARD J P, TRNENY M, IZUTSU K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14):1188-1199.
- [21] MORSCHHAUSER F, SALLES G, LE GOUILL S, et al. An open-label phase 1b study of obinutuzumab plus lenalidomide in relapsed/refractory follicular B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 132(14):1486-1494.
- [22] BACHY E, HOUOT R, FEUGIER P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide (GALEN) in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy [J]. *Blood*, 2022, 139(15):2338-2346.
- [23] DIEFENBACH C, KAHL B S, MCMILLAN A, et al. Polatuzumab vedotin plus obinutuzumab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(12):e891-e901.
- [24] OKKENHAUG K, VANHAESEBROECK B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(4):317-330.
- [25] EFREMOV D G, TURKALJ S, LAURENTI L. Mechanisms of B cell receptor activation and responses to b cell receptor inhibitors in b cell malignancies [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1396.
- [26] SAPON-COUSINEAU V, SAPON-COUSINEAU S, ASSOULINE S. PI3K inhibitors and their role as novel agents for targeted therapy in lymphoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(6):51.
- [27] DREYLING M, SANTORO A, MOLLIKA L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35):3898-3905.
- [28] DREYLING M, SANTORO A, MOLLIKA L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(4):362-371.
- [29] MATASAR M J, CAPRA M, ÖZCAN M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5):678-689.
- [30] MANASANCH E E, ORLOWSKI R Z. Proteasome inhibitors in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7):417-433.
- [31] ASSOULINE S E, CHANG J, CHESON B D, et al. Phase 1 dose-escalation study of IV ixazomib, an investigational proteasome inhibitor, in patients with relapsed/refractory lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(10):e251.
- [32] EVENS A M, SMITH M R, LOSSOS I S, et al. Frontline bortezomib and rituximab for the treatment of newly diagnosed high tumour burden indolent non-Hodgkin lymphoma: a multicentre phase II study [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(4):514-520.
- [33] BAIOCCHI R A, ALINARI L, LUSTBERG M E, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma [J]. *Cancer*, 2011, 117(11):2442-2451.

- [34] COIFFIER B, OSMANOV E A, HONG X, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 773-784.
- [35] NASTOUPIL L J, WESTIN J R, FOWLER N H, et al. Response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15 suppl): 7519.
- [36] HAWKES E A, LEE S T, CHONG G, et al. Immune priming with nivolumab followed by nivolumab and rituximab in first-line treatment of follicular lymphoma: the phase 2 1st FLOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 suppl): 7560.
- [37] MORSCHHAUSER F, GHOSH N, LOSSOS I S, et al. Obinutuzumab-atezolizumab-lenalidomide for the treatment of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: final analysis of a phase Ib/II trial [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(8): 147.
- [38] DEEKS E D. Polatuzumab vedotin: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(13): 1467-1475.
- [39] MORSCHHAUSER F, FLINN I W, ADVANI R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS) [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(5): e254-e265.
- [40] ASHKENAZI A, FAIRBROTHER W J, LEVERSON J D, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(4): 273-284.
- [41] DE VOS S, SWINNEN L J, WANG D, et al. Venetoclax, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory NHL: a phase Ib dose-finding study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(9): 1932-1938.
- [42] ZINZANI P L, FLINN I W, YUEN S L S, et al. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 136(23): 2628-2637.
- [43] HONIGBERG L A, SMITH A M, SIRISAWAD M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(29): 13075-13080.
- [44] FOWLER N H, NASTOUPIL L, DE VOS S, et al. The combination of ibrutinib and rituximab demonstrates activity in first-line follicular lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(4): 650-660.
- [45] 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.
- [46] DUAN R, DU W, GUO W. EZH2: a novel target for cancer treatment [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 104.
- [47] CAHILL K E, SMITH S M. Follicular lymphoma: a focus on current and emerging therapies [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2022, 36(2): 97-106.
- [48] VON KEUDELL G, SALLES G. The role of tazemetostat in relapsed/refractory follicular lymphoma [J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12: 20406207211015882.
- [49] SARKOZY C, MORSCHHAUSER F, DUBOIS S, et al. A LYSA Phase Ib Study of Tazemetostat (EPZ-6438) plus R-CHOP in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) with poor prognosis features [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3145-3153.
- [50] DAVILA M L, BOUHASSIRA D C, PARK J H, et al. Chimeric antigen receptors for the adoptive T cell therapy of hematologic malignancies [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(4): 361-371.
- [51] KOCHENDERFER J N, WILSON W H, JANIK J E, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19 [J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4099-4102.
- [52] WANG J, DENG Q, JIANG Y Y, et al. CAR-T 19 combined with reduced-dose PD-1 blockade therapy for treatment of refractory follicular lymphoma: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4415-4420.
- [53] LIU M, DENG H, MU J, et al. Ibrutinib improves the efficacy of anti-CD19-CAR T-cell therapy in patients with refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2642-2651.

(2022-07-20 收稿)

.....

欢迎投稿 欢迎订閱