



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

来那度胺联合利妥昔单抗治疗1~3a级滤泡性淋巴瘤的疗效和安全性

任雨虹, 王伟光, 程志祥, 承璐雅, 柯杨, 庄静丽, 魏征, 刘澎

引用本文:

任雨虹, 王伟光, 程志祥, 等. 来那度胺联合利妥昔单抗治疗1~3a级滤泡性淋巴瘤的疗效和安全性[J]. 中国临床医学, 2020, 27(5): 756-760.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201794>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

口服蛋白酶体抑制剂伊沙佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性研究

Efficacy and safety of ixazomib in Chinese patients with multiple myeloma

中国临床医学. 2019, 26(2): 218-223 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190164>

国产硼替佐米(昕泰)治疗初治多发性骨髓瘤的初步研究

Efficacy and safety of domestic generic bortezomib (Xintai) in patients with newly-diagnosed multiple myeloma

中国临床医学. 2019, 26(2): 224-228 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190142>

舒尼替尼和索拉非尼一线治疗转移性肾细胞癌的疗效评估和比较

Comparison between the efficacy of sunitinib and sorafenib in the first-line therapy on metastatic renal cell carcinoma

中国临床医学. 2018, 25(3): 327-332 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171057>

改良 PAD方案治疗初发多发性骨髓瘤的疗效及安全性

Efficacy and safety of modified PAD regimen in the treatment of primary multiple myeloma

中国临床医学. 2016, 23(6): 782-784 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160518>

基于单中心的血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析

Clinical characteristics and prognosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma based on single clinical center

中国临床医学. 2019, 26(1): 1-5 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181275>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201794

来那度胺联合利妥昔单抗治疗 1~3a 级滤泡性淋巴瘤的疗效和安全性

任雨虹, 王伟光, 程志祥, 承璐雅, 柯 杨, 庄静丽, 魏 征, 刘 澎*

复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

【摘要】 目的:探讨来那度胺联合利妥昔单抗(R2)治疗 1~3a 级滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)的疗效和安全性。**方法:**选择 2019 年 5 月 30 日至 2019 年 12 月 31 日复旦大学附属中山医院血液科收治的 12 例采用 R2 治疗的 1~3a 级初发和复发 FL 患者。每 28 d 为 1 个周期,每周期的第 1~7 天和第 15~22 天口服来那度胺 25 mg,共 12 周期;第 1 周期的第 1、8、15、22 天和第 2~5 周期的第 1 天静脉滴注 R2 注射液 375 mg/m²,共 5 周期。每 2~3 个治疗周期进行疗效评价,主要评价指标为总体反应率(overall response rate, ORR)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。每周期前后进行安全性评价。**结果:**12 例接受 R2 治疗的患者中,10 例可疗效评价,ORR 为 88.9%,1 年无进展生存率为 87.5%,中位 PFS 未达到。3~4 级中性粒细胞计数减少发生率为 16.7%(2/12),3~4 级肺部感染发生率为 16.7%(2/12),未观察到 3~4 级的肝肾功能异常、皮疹、消化不良、周围神经病变。**结论:**来那度胺联合 R2 治疗 1~3a 级初发、复发 FL 患者可取得良好疗效和安全性。

【关键词】 来那度胺;利妥昔单抗;滤泡性淋巴瘤;疗效;安全性**【中图分类号】** R 733.4 **【文献标志码】** A

Efficacy and safety of lenalidomide combined with rituximab in the treatment of grade 1-3a follicular lymphoma patients

REN Yu-hong, WANG Wei-guang, CHENG Zhi-xiang, CHENG Lu-ya, KE Yang, ZHUANG Jing-li, WEI Zheng, LIU Peng*

Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective: To explore the efficacy and safety of lenalidomide combined with rituximab in the treatment of grade 1-3a follicular lymphoma (FL) patients. **Methods:** Twelve FL patients received lenalidomide combined with rituximab (R2) in Department of Hematology of Zhongshan Hospital, Fudan University between May 30, 2019 and Dec 31, 2019 were selected. Treatment with R2 consisted of lenalidomide 25 mg: d 1-7, d 15-22 on cycle 1-12, orally, and R2 375 mg/m²: d 1, 8, 15, 22 on cycle 1 and d 1 on cycle 2-5, intravenously. Every 28 days was one cycle. Efficacy was assessed every 2 to 3 cycles during the treatment. Efficacy was analyzed by overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS). Safety was assessed before and after each cycle. **Results:** Among 12 patients received R2 regimen, the efficacy in 10 patients was evaluable, the ORR was 88.9%. One-year rate of PFS was 87.5% and median PFS was not reached. Grade 3-4 neutropenia and grade 3-4 pulmonary infection rates were both 16.7% (2/12). Grade 3-4 liver or renal function abnormality, rash, digestive symptoms, and peripheral nervous disease were not observed. **Conclusions:** Lenalidomide combined with R2 is generally effective and safe in both untreated and relapsed grade 1-3a FL patients.

【Key Words】 lenalidomide; rituximab; follicular lymphoma; efficacy; safety

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是一种伴免疫微环境缺陷的惰性淋巴瘤。尽管多数 FL 患者预期寿命可接近非 FL 人群^[1],但 T 细胞和 NK 细胞活性受抑可导致 FL 反复复发^[2]。包含利妥昔单抗的联合化疗方案可使Ⅲ~Ⅳ期 FL 患者获得较长的无进展生存期(progression-free survival,

PFS)^[3],但化疗的短期和远期不良反应可对预期生存更长的 FL 患者造成影响。来那度胺是一种作用于 CD8⁺ T 细胞的免疫调节剂,与利妥昔单抗联合应用时,可增强利妥昔单抗的抗肿瘤作用^[4]。多项临床研究显示,该联合用药在初发、复发/难治 FL 中均可获得较高的反应率、更长的 PFS,但仍有相当

【收稿日期】 2020-08-12 **【接受日期】** 2020-08-20**【基金项目】** 科技部国家新药创制重大专项课题(2017ZX09304021)。Supported by National Major Project of New Drug Innovation of China (2017ZX09304021)。**【作者简介】** 任雨虹,博士,住院医师。E-mail: ren_yuhong@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: liu_peng@zs-hospital.sh.cn

比例的患者出现了3~4级治疗相关不良事件,且来那度胺在联合用药方案中的剂量也尚无定论^[5]。因此,本研究改进了来那度胺联合利妥昔单抗的无化疗方案,结合国内FL治疗现状,进一步减少来那度胺的用量,对应用该方案治疗的1~3a级FL患者进行疗效和安全性评价,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究。选择2019年5月30日至2019年12月31日复旦大学附属中山医院血液科收治的12例接受来那度胺联合利妥昔单抗治疗的1~3a级初发和复发FL患者。收集患者的一般资料和临床数据,包括性别、年龄、ECOG体能状态评分、实验室检查(全血细胞计数、乳酸脱氢酶等)、骨髓检查、影像学检查结果(¹⁸F-FDG PET/CT、CT)、组织病理学检查等。纳入标准:诊断均经组织病理学证实;伴CD20表达,且无组织病理学转化;复发FL患者为经既往治疗达到完全缓解后复发或部分缓解后进展的患者;根据临床及实验室指标评估后符合治疗指征^[6]。排除标准:相关药品使用禁忌患者。本研究经过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(B2017-033R),所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方案 每28天为1个周期,每周期第1~7天和第15~22天口服来那度胺25 mg,共12周期;第1周期第1、8、15、22天和第2~5周期第1天静脉滴注利妥昔单抗注射液375 mg/m²,共5周期。治疗过程中需口服阿司匹林预防血栓。

1.3 疗效及安全性评估 每2~3个周期后在门诊或住院部行疗效评价。疗效评价方式采用全身¹⁸F-FDG PET/CT或颈、胸、腹、盆增强CT。疗效评价标准参照非霍奇金淋巴瘤Lugano疗效评价标准^[7],分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。总体反应率(overall response rate, ORR)为CR、PR之和。治疗前和每个治疗周期结束后,采集疗效评价和安全性评估所需的血液样本。安全性评估参照美国国家癌症研究所常见毒性标准5.0版(NCI-CTCAE v5.0)^[8]。PFS、OS采用Kaplan-Meier法计算。

1.4 随访方式 患者首次静脉滴注利妥昔单抗时为住院治疗1~2 d,此后的治疗和复查可在门诊或

住院部进行,无硬性规定。采用病历查询、门诊和电话问询的方式进行随访。

1.5 统计学处理 采用SPSS 23.0进行数据处理。计量资料中正态分布数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的数据以M(P₂₅, P₇₅)表示。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般资料分析 12例FL患者年龄为70.5(50, 82)岁,男性3例(25.0%),女性9例(75.0%)。ECOG体能状态评分为0~1分者7例(58.3%),大于等于2分者5例(41.7%)。初发FL 9例(75.0%),复发FL 3例(25.0%)。Ann Arbor分期I~II期4例(33.3%),III~IV期8例(66.7%);有大包块病灶(长径>7 cm)3例(25.0%);骨髓累及1例(8.3%);组织学FL分级1~2级7例(58.3%),3a级5例(41.7%)。诊断时伴B症状2例(16.7%);滤泡淋巴瘤国际预后指数(FL-IPI)0~1分2例(16.7%),2分4例(33.3%),3~5分6例(50.0%)。乳酸脱氢酶 ≥ 245 U/L 3例(25.0%);血红蛋白<100 g/L 1例(8.3%)。

2.2 疗效评估 末次随访日期为2020年7月1日,中位随访时间为347(175, 398)d。结果(表1,图1)显示:共10例FL患者完成了至少1个完整周期的R2方案治疗,初发患者8例、复发患者2例。未能完成1个周期治疗的2例患者中,1例因反复肺部感染无法耐受利妥昔单抗,仅完成第1周期第1、2次治疗;1例于我院完成第1周期第1、2、3次治疗后,因COVID-19疫情未能按时来院,于当地医院改为其他方案治疗。

表1 10例FL患者应用R2方案治疗的疗效评估

编号	治疗前状态	治疗周期数	最佳疗效	末次评估
1	初发	11	PR	PR
2	初发	9	SD	PD
3	初发	12	PR	PR
4	初发	11	SD	PR
5	初发	4	PR	PR
6	初发	2	N/A	N/A
7	初发	9	CR	CR
8	初发	6	PR	PR
9	复发	12	PR	PR
10	复发	11	CR	CR

CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;N/A:不适用

截至2020年7月1日,10例患者的中位治疗周期数为10个周期,共9例患者进行了疗效评价。

未行疗效评价的 1 例患者常住上海以外省市,完成 2 周期 R2 治疗后于当地受外伤致多处骨折,同时受 COVID-19 疫情影响,后续未能来院治疗和评估。末次评估结果:2 例持续 CR,6 例 PR(5 例持续 PR,1 例由 SD 转为 PR),ORR 为 88.9%(8/9);1 例 PD(最佳疗效为 SD)患者再次活检结果提示转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,后续进入相关治疗。1 年无进展生存率为 87.5%,中位 PFS 未达到;1 年 OS 为 100%,中位 OS 率未达到。10 例患者中,初发 8 例,7 例进行了疗效评价,未行疗效评价的 1 例为前述

外伤致多处骨折患者;初发 FL 患者的 ORR 为 85.7%(7/8)。

2.3 安全性评估 结果(表 2)显示:在血液学不良事件中,以中性粒细胞计数降低(7 例,58.3%)和淋巴细胞计数降低(7 例,58.3%)最多见。2 例 3~4 级中性粒细胞计数降低(16.7%),应用细胞因子治疗后均恢复,其中 1 例在低粒细胞计数期间出现 3~4 级肺部感染,经静脉抗感染治疗后恢复。治疗后新发的贫血或血红蛋白降低均为 1~2 级(3 例,25.0%),血小板计数降低为 1~2 级(1 例,8.3%)。

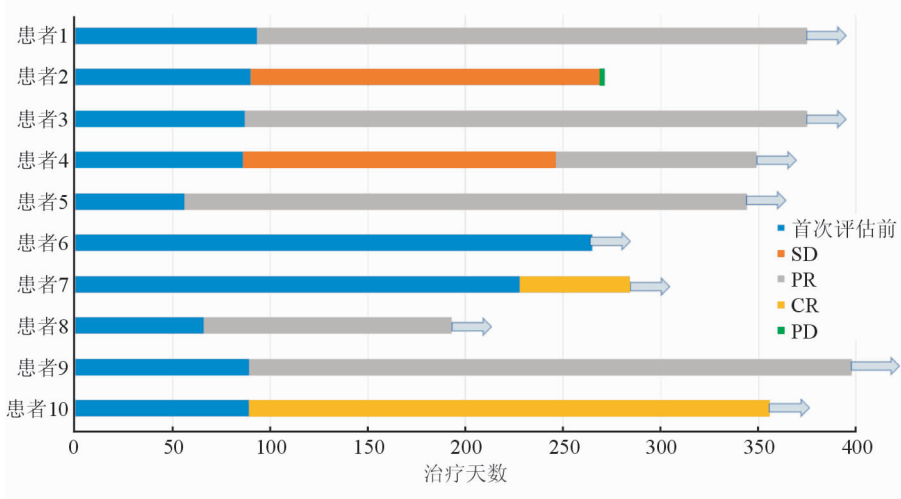


图 1 10 例 FL 患者治疗情况

表 2 12 例 FL 患者应用 R2 方案治疗的安全性评价

不良事件	n(%)		
	总计	1~2 级	3~4 级
血液学不良事件			
中性粒细胞计数降低	7(58.3)	5(41.7)	2(16.7)
淋巴细胞计数降低	7(58.3)	3(25.0)	4(33.3)
贫血*	3(25.0)	3(25.0)	0
血小板计数降低	1(8.3)	1(8.3)	0
非血液学不良事件			
肝功能异常	1(8.3)	1(8.3)	0
肾功能异常	1(8.3)	1(8.3)	0
皮疹	1(8.3)	1(8.3)	0
腹泻	1(8.3)	1(8.3)	0
便秘	1(8.3)	1(8.3)	0
呕吐	0	0	0
消化不良	1(8.3)	1(8.3)	0
消化道穿孔	1(8.3)	0	1(8.3)
外周水肿	1(8.3)	1(8.3)	0
继发肿瘤	0	0	0
血栓	0	0	0
燃瘤反应	0	0	0
输液反应	4(33.3)	3(25.0)	1(8.3)
肺部感染	2(16.7)	0	2(16.7)
周围神经病变	1(8.3)	1(8.3)	0
肿瘤溶解综合征	0	0	0
房颤	0	0	0

非血液学不良事件中,输液反应(4 例,33.3%)最多见,其中 1~2 级输液反应 3 例(25.0%),3~4 级输液反应 1 例(8.3%),均出现在首次应用利妥昔单抗时,经处理后均恢复。其他 3~4 级非血液学不良事件:消化道穿孔(1 例,8.3%),经手术和药物治疗后好转;肺部感染(2 例,16.7%),经静脉抗感染治疗后好转;肝功能异常(如转氨酶升高)、肾功能异常(如血肌酐升高)、皮疹各 1 例(8.3%),均为 1~2 级。未观察到呕吐、继发肿瘤、血栓、燃瘤、肿瘤溶解综合征、心房颤动。

3 讨论

3.1 FL 治疗 FL 是一种在欧美国家较常见的惰性淋巴瘤,除了少数病灶局限的低级别 FL 患者可通过放疗治愈外,多数 FL 患者会经历反复复发的慢性病程。CD20 单抗(如利妥昔单抗)联合化疗能显著提高 FL 患者的生存率^[9],但传统化疗药物会增加治疗相关的骨髓抑制及对其他脏器的损伤,如心脏毒性、肝肾毒性、周围神经损伤等,对整体病程长、预期生存久的 FL 患者并非最佳选择。所以,能

* 新发贫血或血红蛋白较治疗前降低

延长持续缓解时间、减少治疗相关不良反应的无化疗方案是FL治疗选择的新方向。来那度胺在FL中可活化CD8⁺ T细胞,减少Treg细胞的数量,增强T细胞免疫突触,提高Th1/Th2比例^[10],对有免疫微环境缺陷基础的FL是一种有治疗前景的药物。当来那度胺与利妥昔单抗联合应用时,来那度胺可进一步增强利妥昔单抗的抗肿瘤作用^[4]。

本研究共12例符合治疗指征的1~3a级初发或复发的FL患者接受了R2方案治疗,中位随访时间为347(175,398)d。本方案中的来那度胺用法为第1~7和第15~22天25 mg,较既往报道的两药联用方案(表3)中的来那度胺剂量进一步减少,延长了给药间隔期。共10例(83.3%)患者完成了至少1个完整周期的R2治疗,8例患者后续均行来那度胺单药维持治疗,中位治疗周期数为10(2,12),中位维持周期数为6(1,7)。截至2020年7月1日,

2例CR、6例PR,ORR为88.9%;1年PFS率为87.5%,中位PFS未达到;1年OS率为100%,中位OS未达到。共8例初发1~3a级FL患者,其中7例进行了疗效评价,经一线R2治疗的初发FL患者的ORR为85.7%。Fowler等^[11]对50例初发FL患者一线应用来那度胺联合利妥昔单抗方案,其中来那度胺剂量为第1~21天20 mg,连续应用12周期,ORR达98%,CR率为87%,但该研究纳入的患者中位年龄为56岁,且ECOG体能状态评分<2分,FLIPI评分3~5分者仅占28%。在针对初发FL且采取短疗程的SAKK35/10 II期研究中,联合用药方案的来那度胺剂量为15 mg,每日1次,连续应用18周,ORR为82%,中位PFS为5年^[14]。因此,与既往研究相比,本研究所采用的R2方案在1~3a级FL患者中疗效可观,来那度胺用量减少、服药间隔延长。

表3 已发表的R2方案治疗FL研究总结

							n(%)
年份	研究者	研究对象/例数	方案	反应率	PFS	OS	不良事件(3~4级)
2014	Fowler等 ^[11]	初发FL/50	Len 20 mg, d1~21 R 375 mg/m ² , d1 28 d为1个周期,最多12周期	ORR 98% CR 87%	中位 NR 3年 78.5%	3年 94%	中性粒细胞计数减少 35% 皮疹 7%
2017	Martin等 ^[12]	初发FL/66	Len 20~25 mg, d1~21 R 375 mg/m ² , C1 d1、8、15、22, C4、6、8、10 d1 28 d为1个周期,最多12周期	ORR 95% CR 72%	5年 70%	5年 100%	中性粒细胞计数减少 21% 感染 11% 皮疹 8%
2018	Morschhauser等 ^[13]	初发FL/513	Len 20 mg, d2~22, 6周期; 10 mg, d1~21, 12周期 R 375 mg/m ² , C1 d1、8、15、22, C2~6 d1, 每8周1次, 12周期 28 d为1个周期	ORR 61% CR 48%	3年 77%	3年 94%	中性粒细胞计数减少 32% 皮疹 7%
2019	Zucca等 ^[14]	初发FL/77	Len 15 mg, 每日1次 R 375 mg/m ² , w1~4, w12~15 d1 共18周	ORR 81% CR 36%	中位 5年	4年 91%	中性粒细胞计数减少 23% 感染 4%
2015	Leonard等 ^[15]	复发FL/46	Len 15 mg, C1 d1~21, 20 mg C2 d1~21, 25 mg C3 d1~21 R 375 mg/m ² , C1 d8、15、22、29 28 d为1个周期,共12周期	ORR 76% CR 39%	中位 TTP 2年 2年疾病进展 52%	NR	中性粒细胞计数减少 20% 皮疹 4%
2015	Chong等 ^[16]	复发FL/30	Len 10 mg, 每日1次, w1~12 R 375 mg/m ² , w9~12 d1	ORR 65% CR 35%	中位 16.5个月	-	中性粒细胞计数减少 17%
2019	Leonard等 ^[17]	复发FL/295	Len 20 mg d1~21 R 375 mg/m ² , C1 d1、8、15、22, C2~5 d1 28 d为1个周期,共12周期	ORR 78% CR 34%	中位 39.4个月 2年 58%	中位 NR, 2年 93%	中性粒细胞减少 50% 皮疹 16%

FL:滤泡性淋巴瘤;Len:来那度胺;R:利妥昔单抗;ORR:总反应率;CR:完全缓解;PFS:无进展生存;OS:总生存;TTP:疾病进展时间;NR:未达到

3.2 治疗安全性 本研究12例FL患者中位年龄为70.5岁,ECOG体能状态评分≥2分者占41.7%,治疗前存在长径>7 cm的大包块病灶3例(25.0%),存在乳酸脱氢酶升高3例(25.0%),但在治疗和随访期间未观察到血栓、燃瘤、肿瘤溶解综

合征,未观察到3~4级肝肾功能异常、皮疹、消化不良、周围神经病变。在非血液学不良事件中,3~4级消化道穿孔1例(8.3%),经手术和支持治疗后好转,后续因个人原因未再行FL相关治疗,仅做随访。3~4级肺部感染2例(16.7%),经静脉抗感染

等治疗后均好转,其中 1 例改为来那度胺单药治疗且未再发生 3~4 级不良事件;另 1 例继续 R2 方案治疗且未再出现任何级别的肺部感染。血液学不良事件中,中性粒细胞计数减少多发,但 3~4 级中性粒细胞计数减少仅 2 例(16.7%),且应用细胞因子后均恢复。在 SAKK35/10 II 期研究中,3~4 级中性粒细胞计数减少发生率为 23%^[12];在 Fowler 等^[11]的研究中,3~4 级中性粒细胞计数减少发生率为 35%。因此,本研究所设计的 R2 方案在老弱 FL 患者中同样可耐受,且安全性佳,优于更小剂量但连续给药的来那度胺方案,也优于相似剂量但连续给药的方案。此外,本研究在治疗和随访期间经历 COVID-19 疫情,在患者难以按时来院的情况下,口服药为主的无化疗方案给 FL 患者提供了便利,保证了治疗的连续性,且 3~4 级不良事件发生率低,减少了因治疗相关不良反应的就诊次数。此外,更小剂量的来那度胺可减轻患者的医疗经济负担。

综上所述,无化疗方案将是 FL 治疗的主要方向,来那度胺联合利妥昔单抗的两药方案已被多项研究证实其有效性^[5],但来那度胺的剂量和给药间隔目前仍无定论。本研究提示在应用来那度胺联合利妥昔单抗治疗 1~3a 级初发、复发 FL 患者时,采用隔周服用来那度胺的方案同样可以取得良好的疗效,且安全性可靠。该方案的长期疗效和安全性有待更大样本量和更长随访时间进一步证实。

参考文献

- [1] MAURER M J, BACHY E, GHESQUIERES H, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (11): 1096-1101.
- [2] LACKRAJ T, GOSWAMI R and KRIDEL R. Pathogenesis of follicular lymphoma [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(1): 2-14.
- [3] SALLES G, SEYMOUR J F, OFFNER F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9759): 42-51.
- [4] CHIU H, TRISAL P, BJORKLUND C, et al. Combination lenalidomide-rituximab immunotherapy activates anti-tumour immunity and induces tumour cell death by complementary mechanisms of action in follicular lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(2): 240-253.
- [5] FLOWERS C R, LEONARD J P and FOWLER N H. Lenalidomide in follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 135 (24): 2133-2136.
- [6] BRICE P, BASTION Y, LEPAGE E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(3): 1110-1117.
- [7] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [8] U. S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2020-05-06]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [9] SCHULZ H, BOHLIUS J F, TRELLE S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99 (9): 706-714.
- [10] GRIBBEN J G, FOWLER N, MORSCHHAUSER F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-Cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(25): 2803-2811.
- [11] FOWLER N H, DAVIS R E, RAWAL S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1311-1318.
- [12] MARTIN P, JUNG S H, PITCHER B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2806-2812.
- [13] 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.
- [14] ZUCCA E, RONDEAU S, VANAZZI A, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy [J]. *Blood*, 2019, 134 (4): 353-362.
- [15] LEONARD J P, JUNG S H, JOHNSON J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (31): 3635-3640.
- [16] CHONG E A, AHMADI T, AQUI N A, et al. Combination of lenalidomide and rituximab overcomes rituximab resistance in patients with indolent B-cell and mantle cell lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(8): 1835-1842.
- [17] 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.