

• 论著-研究报告 •

利妥昔单抗联合克拉屈滨在惰性 B 细胞淋巴瘤患者中的疗效及安全性研究*

张怡安¹ 魏征¹ 庄静丽¹ 袁玲¹ 程志祥¹ 王志梅¹ 王伟光¹ 承璐雅¹ 刘澎^{1,2}

[摘要] 目的:惰性非霍奇金淋巴瘤患者经多线治疗后对大剂量化疗的耐受性较差,最佳治疗方案仍有待探索。本研究旨在分析利妥昔单抗联合克拉屈滨(RC4)治疗初治和复发/难治性惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的疗效及安全性。**方法:**回顾性分析 2014 年 11 月—2016 年 3 月收治的 19 例使用 RC4 方案治疗的惰性 B-NHL 患者(2 例华氏巨球蛋白血症,3 例滤泡性淋巴瘤和 14 例边缘区 B 细胞淋巴瘤)的临床资料。RC4 治疗方案为:在第 1 天使用 375 mg/m² 的利妥昔单抗,第 2~5 天使用克拉屈滨 0.1 mg/(kg·d)。该方案每 21 d 重复一次,最多 6 个周期,评估该方案的疗效、不良事件和生存结果。**结果:**中位随访时间 59.5 个月(24~65.6 个月),19 例惰性 B-NHL 患者中 6 例(31.6%)获得完全缓解,10 例(52.6%)获得部分缓解,客观缓解率为 84.2%(16/19)。19 例患者的中位无进展生存期和总生存期均未达到,预估的 5 年无进展生存率和总生存率分别为 83.1%和 89.2%。17 例初治患者的中位无进展生存期和总生存期也未达到。克拉屈滨的主要不良事件为血液学毒性和免疫抑制,一半以上(63.2%,12/19)的患者出现肺部感染,没有患者发生自身免疫性溶血。**结论:**本研究表明 RC4 治疗对于初治和复发/难治性惰性 B-NHL 是有效且可耐受的治疗方案。

[关键词] 克拉屈滨;利妥昔单抗;惰性非霍奇金淋巴瘤;边缘区 B 细胞淋巴瘤

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.008

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of rituximab plus cladribine in patients with indolent B-cell lymphoma

ZHANG Yian¹ WEI Zheng¹ ZHUANG Jingli¹ YUAN Ling¹ CHENG Zhixiang¹
WANG Zhimei¹ WANG Weiguang¹ CHENG Luya¹ LIU Peng^{1,2}

(¹Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China; ²Cancer Center, Zhongshan Hospital, Fudan University)

Corresponding author: LIU Peng, E-mail: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

Abstract Objective: Patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma usually require multi-line treatments and are less tolerant of high-dose chemotherapy. The best choice of treatment remains to be explored. In this study, we investigated the combination of rituximab and cladribine(RC4) therapy in the treatment of naive and relapse/refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma(B-NHL) patients. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 19 patients with indolent B-NHL(2 cases of Waldenstrom's macroglobulinemia, 3 cases of follicular lymphoma, and 14 cases of marginal zone B-cell lymphoma) treated between November 2014 and March 2016. RC4 treatment plan included rituximab 375 mg/m² on day 1, and cladribine 0.1 mg/(kg·d) from day 2 to day 5. This plan was repeated every 21 days for a maximum of 6 cycles. We evaluated the treatment efficacy, adverse events and survival outcomes in the study. **Results:** The median follow-up time was 59.5 months(24 to 65.6 months). Among 19 patients with indolent B-NHL, 6 cases(31.6%) achieved complete response, 10 cases(52.6%) achieved partial response, and the objective response rate was 84.2%(16/19). The median progression-free survival(PFS) and overall survival(OS) were not reached, the estimated 5-year PFS rate and OS rate were 83.1% and 89.2% respectively. The median PFS and OS of 17 treatment-naive patients were also not reached. The main adverse events of cladribine were hematological toxicity and immunologic suppression. More than half of the patients(63.2%, 12/19) had pulmonary infection. There were no cases of autoimmune hemolysis. **Conclusion:** It suggests that RC4 treatment is an effective and well tolerated regimen in naive and relapse/refractory indolent B-NHL.

Key words cladribine; rituximab; indolent non-Hodgkin's lymphoma; marginal zone B-cell lymphoma

*基金项目:国家自然科学基金(No:81570123);重大新药创制国家科技重大专项(No:2017ZX09304021);上海市卫生计生系统优秀学科带头人计划(No:2017BR033)

¹复旦大学附属中山医院血液科(上海,200032)

²复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心

通信作者:刘澎,E-mail:liu.peng@zs-hospital.sh.cn

惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL) 在老年患者中较为常见, 涵盖异质性较广的低级别 B-NHL, 主要包括滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL), 淋巴浆细胞性淋巴瘤 (lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)/华氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia, WM), 慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)/小 B 细胞淋巴瘤 (small B-cell lymphoma, SLL) 和边缘区 B 细胞淋巴瘤 (marginal zone B-cell lymphoma, MZL)^[1]。大多数患者的病情发展相对缓慢且生存期较长^[2], 对于无症状的患者, 可采用等待观察的策略。但存在全身症状或大肿块的患者仍需要接受治疗, 尽管化疗或放疗可以控制疾病, 但许多患者在接受多线治疗后疾病仍无法治愈^[3-5]。现今对于惰性 B-NHL 启动治疗的时机和挽救性化疗的最佳方案选择仍然存在争议^[6-7]。长期以来, 惰性 B-NHL 的一线治疗方案是含利妥昔单抗的化疗, 例如 R-CHOP (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春地辛和泼尼松)。但一部分非移植候选的老年患者或重度经治的难治/复发性惰性 B-NHL 患者, 对 R-CHOP 这类高剂量化疗方案的耐受性较差。因此, 随着新兴靶向药物的问世, 惰性 B-NHL 的治疗方法正在被重新定义^[8-9]。

克拉屈滨是一种脱氧腺苷的核苷类似物, 最初作为抗代谢药物用于治疗毛细胞白血病^[10]。近年来, 其广泛应用于惰性 B 细胞淋巴瘤的治疗^[11]。克拉屈滨依赖核苷转运蛋白进入淋巴细胞, 然后通过脱氧腺苷激酶连续磷酸化为脱氧腺苷三磷酸, 形成活性产物 2-氯脱氧腺苷三磷酸 (2-chlorodeoxyadenosine triphosphate, 2-CdATP)。细胞内 2-CdATP 的增加会导致其与 DNA 的结合, 从而干扰 DNA 的合成, 进而诱导细胞毒性作用。此外, 2-CdATP 可以通过改变跨膜电位来诱导凋亡^[12]。此外, 它还具有表观遗传调控能力, 可以通过间接抑制 DNA 甲基转移酶和消耗甲基供体池来实现低甲基化活性^[13]。一些 II 期临床试验表明, 克拉屈滨单独使用或与其他药物联用对利妥昔单抗时代或之前的惰性 B-NHL 都可获益^[10-11]。在这项研究中, 我们回顾性分析了 19 例惰性 B-NHL 患者的临床治疗数据。研究中的受试者采用利妥昔单抗联合克拉屈滨 (RC4) 的治疗方案, 评估这种联合治疗的疗效、常见的不良事件、患者的耐受性和生存分析结果, 同时回顾既往克拉屈滨在惰性 B-NHL 中临床应用的相关研究, 现报告如下。

1 资料与方法

这项回顾性研究是由我院的伦理审查委员会 (IRB) 批准的, 并且是根据《赫尔辛基宣言》的原则进行的。所有患者均提供了书面知情同意书。

1.1 纳入的患者和研究设计

回顾性分析 2014 年 11 月—2016 年 3 月我院血液科收治的 19 例惰性 B-NHL 患者 (WM 2 例, FL 3 例, MZL 14 例) 的临床资料。所有纳入患者在治疗前均对活检组织进行了免疫表型分析。根据世界卫生组织 (血液和淋巴组织肿瘤分类) 中的标准进行诊断^[1]。其中 2 例难治/复发性 B-NHL 曾接受过一线以上化疗, 其余 17 例均为初治。收集患者以下数据: 年龄, 性别, 临床症状, 身体状况评分, Ann Arbor 分期, 淋巴结受累, 骨髓受累情况, 滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) 评分^[14], 华氏巨球蛋白血症国际预后评分系统 (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom macroglobulinemia, ISSWM)^[15], 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的预后指数 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma prognostic index, MALT-IPi)^[16] 和免疫固定电泳结果。每周治疗前行实验室检查, 每 2 个治疗周期后, 治疗结束时, 以及每 6 个月的治疗后随访, 对患者进行包括实验室检查, 体格检查和影像学检查 (腹部、盆腔和胸部的增强 CT 扫描)。根据国际工作组恶性淋巴瘤疗效评价的修订标准, 即 Cheson 2007 标准对患者疗效进行评判^[17]。如果患者在治疗前存在骨髓受累, 则须复查骨髓病理。对于消化道 MALT 淋巴瘤, 必要时进行胃镜检查 and 结肠镜检查。随访于 2020 年 5 月 31 日结束。无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 的计算为从 RC4 治疗开始到疾病进展、复发或任何原因死亡的时间。总生存时间 (overall survival, OS) 是指从 RC4 治疗开始到由于任何原因死亡的时间。在最后一次随访中存活的患者记为删失数据。

治疗方案: 在第 1 天使用 375 mg/m² 的利妥昔单抗, 第 2~5 天使用克拉屈滨 0.1 mg/(kg·d)。该方案每 21 d 重复一次, 最多 6 个周期。

1.2 疗效和不良事件评价

对于 WM, 疗效评价基于第 6 届华氏巨球蛋白血症国际研讨会的改良共识标准^[18]; 对于 MZL 和 FL 患者, 遵循 Cheson 2007 疗效评定标准^[17]。每 2 个疗程、治疗结束时和后续随访期间对患者进行疗效评估。我们将肿瘤疗效定义为完全缓解 (complete remission, CR), 部分反应 (partial remission, PR), 稳定疾病 (stable disease, SD) 或疾病进展 (progression disease, PD)。客观缓解率 (objective response rate, ORR) 定义为获得 CR+PR 的患者比例。根据《不良事件通用毒性标准》v5.0 记录毒副作用。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。患

者的临床特征、基线数据和疗效以中位数和百分比表示。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

2 结果

2.1 患者特征

19 例患者中,男 9 例,女 10 例;中位年龄 58 岁;身体状况评分均 ≤ 2 分;初治患者 17 例 (89.5%),经治患者 2 例 (10.5%);MZL 14 例 (73.7%),其中肺 MALT 淋巴瘤 9 例 (8 例初治,1 例经治),小肠 MALT 淋巴瘤 2 例,胃 MALT 淋巴瘤 2 例,肝脏 MALT 淋巴瘤 1 例。8 例 (42.1%) 患者存在骨髓受累;2 例 WM 患者的 ISSWM 评分均 ≥ 3 分 (高危);3 例 FL 患者的 FLIPI (FLIPI-1 和 FLIPI-2) 评分 ≤ 2 分 (1 = 低风险,2 = 中度风险)。无患者接受过自体或异基因干细胞移植。患者中位 RC4 治疗周期为 6 个周期,11 例 (57.9%) 患者接受了完整的 6 个周期。1 例 (5.3%) 患者血乳酸脱氢酶高于正常上限,10 例 (52.6%) 患者 β2 微球蛋白高于正常上限,9 例 (47.4%) 患者血免疫固定电泳阳性。17 例 (89.5%) 患者接受了 4 个周期以上疗程。提前终止治疗的患者均由于疾病进展。

2.2 疗效及生存分析

RC4 方案治疗后评估了所有 19 例患者的疗效反应:6 例 (31.6%) 患者获得 CR,10 例 (52.6%) 患者获得 PR,ORR 为 84.2% (16/19)。不同病理类型的疗效统计数据,见表 1。中位随访时间为 59.5 个月 (24~65.6 个月)。随访结束时,1 例 WM 患者和 1 例复治肺 MALT 淋巴瘤患者因疾病进展而死亡。研究中共有肺 MALT 淋巴瘤患者 9 例,疗效评估 7 例患者获得 PR,初治肺 MALT 淋巴瘤患者的 ORR 达 100%。19 例患者的中位 PFS 和 OS 均未达到 (图 1)。19 例患者的 5 年预期 PFS 率为 83.1%,5 年预期 OS 率为 89.2%。17 例初治患者的中位 OS 和 PFS 也未达到。由于病例数少 (2 例),难治/复发性惰性 B-NHL 的中位 OS 和 PFS 未包括在统计中。

2.3 毒副作用

本研究中克拉屈滨的药物相关不良事件 (表 2) 与先前研究中报道的药物相关不良事件一致。血液学毒性包括:3~4 级血小板计数降低不良事件发生率为 15.8%,而 3~4 级白细胞计数减少不良事件 (或中性粒细胞计数降低不良事件) 发生率为 26.3%。非血液学毒性包括:在 31.6% 的患者中发现了谷丙转氨酶的轻度升高,但无肾脏功能不全。对患者外周血淋巴细胞亚群进行分析发现,由于克拉屈滨和利妥昔单抗的结合而产生明显的免疫抑制作用,接受 RC4 治疗的患者中 T 辅助细胞 (T-helper cells, Th cells) 和 T 抑制因子 (T-suppressor cells, Ts cells) 逐渐减少。治疗前 Th 细胞的中位水平为 403/μL (范围:120~903/μL),经过

RC4 方案治疗 2 个周期后降至 217/μL (范围:85~756/μL),差异有统计学意义 (P < 0.01)。治疗结束后,Th 细胞的水平逐渐增加,然而在治疗结束后 2 年,Th 细胞的水平仍低于预处理水平。Th 细胞和 Ts 细胞的变化见图 2。由于治疗后继发的免疫抑制和血液学毒性作用,感染是常见的不良事件。一半以上 (63.2%) 的患者出现肺部感染。所以在治疗期间和治疗结束至少 6 个月,所有患者均需接受口服阿昔洛韦的预防性抗病毒治疗。本研究治疗期间无患者发生水痘-带状疱疹病毒感染。同时,无患者发生自身免疫性溶血。以上提示,所有纳入患者对 RC4 的治疗表现出良好的耐受性。

表 1 不同病理类型的疗效评估 例 (%)

病理类型	CR	PR	ORR	PD
WM	0(0)	1(50.0)	1(50.0)	1(50.0)
FL	1(33.3)	1(33.3)	2(66.7)	1(33.3)
MALT	5(35.7)	8(57.1)	13(92.9)	1(7.1)
合计	6(31.6)	10(52.6)	16(84.2)	3(15.8)

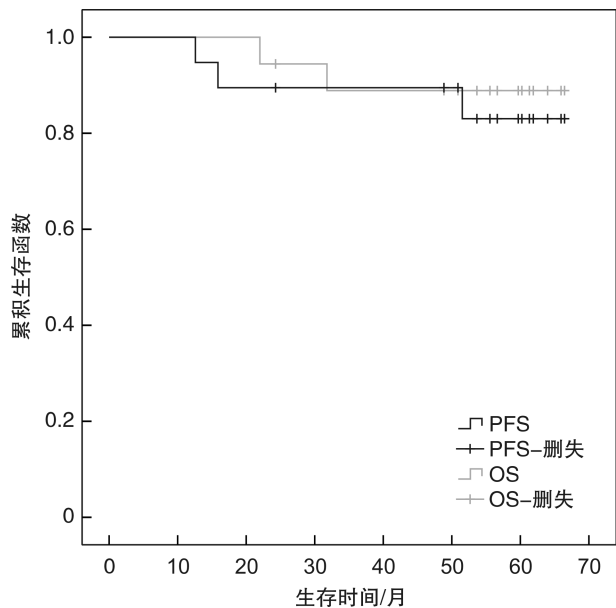
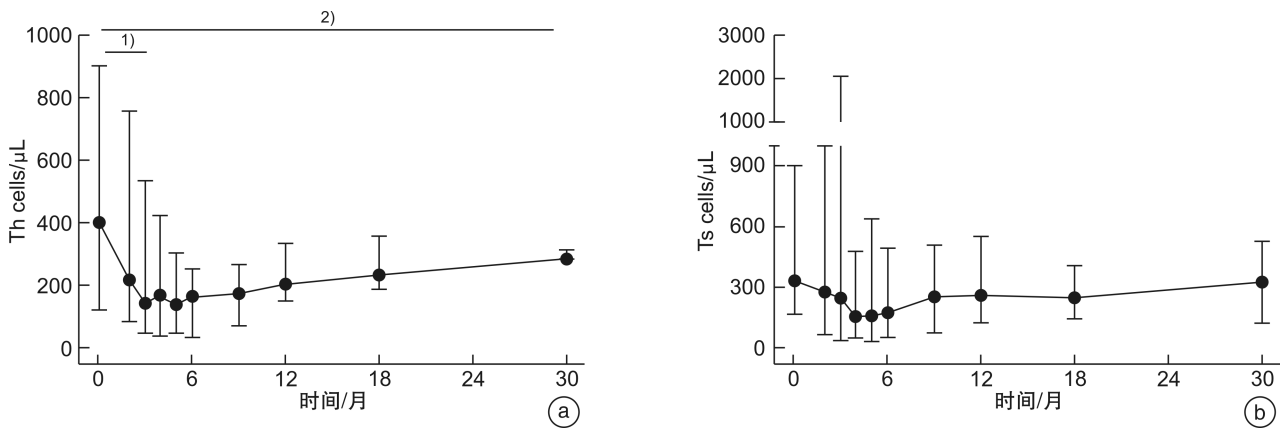


图 1 19 例患者生存分析

表 2 19 例患者治疗相关的不良事件

不良事件	例 (%)	1~2 级 / 例	3~4 级 / 例
白细胞计数减少	18(94.7)	13	5
中性粒细胞计数降低	15(78.9)	10	5
血小板计数降低	3(15.8)	0	3
贫血	11(57.9)	6	5
自身免疫性溶血	0	0	0
谷丙转氨酶升高	6(31.6)	6	0
谷草转氨酶升高	5(26.3)	5	0
总胆红素升高	2(10.5)	2	0
血肌酐升高	0	0	0
肺部感染	12(63.2)	3	9
水痘-带状疱疹病毒感染	0	0	0



a: 治疗前 Th 细胞计数基线与 RC4 方案使用 2 个周期后比较,¹⁾ $P < 0.01$; 治疗前 Th 细胞计数基线与治疗结束后 2 年比较,²⁾ $P < 0.05$ 。b: 治疗前 Ts 细胞计数基线与 RC4 方案使用 2 个周期后及与治疗结束后 2 年比较, 差异无统计学意义。

图 2 患者使用 RC4 方案治疗前和治疗后外周血 T 细胞亚群计数

3 讨论

既往研究发现,腺苷脱氨酶缺乏会导致 dATP 的毒性积累并随后导致淋巴细胞特异性细胞死亡。Carson 等(1977)已确定 2-CdA 或克拉屈滨为最有效的抗腺苷脱氨酶的嘌呤核苷类似物,对淋巴细胞具有选择性毒性。克拉屈滨和氟达拉滨的结构非常相似,但其作用机制不同。克拉屈滨单药一线治疗 CLL 与单药使用氟达拉滨比较,可带来更好的 PFS 和更长的反应持续时间^[19]。先前研究中报道的克拉屈滨使用的总剂量相近,但给药时间长短不一。方案包括从第 1~7 天(d1~7)使用克拉屈滨 0.1 mg/(kg·d);在 d1~5 使用 0.14 mg/(kg·d);在 d1~5 使用 0.12 mg/(kg·d);或在 d1~7 使用 0.09 mg/(kg·d)。研究表明,克拉屈滨与细胞毒性药物联合使用虽然可提升疗效,但也会增加毒副作用。因此,现趋于将克拉屈滨联合使用新的靶向药物,如利妥昔单抗或蛋白酶体抑制剂^[20-22]。治疗包括:①克拉屈滨 0.1 mg/kg d1~4 士利妥昔单抗 375 mg/m² d1/0 治疗 MZL;②克拉屈滨 5 mg/m² 每周士利妥昔单抗 375 mg/m² 每周治疗 MZL^[23];③克拉屈滨 5 mg/m² d1~5 士利妥昔单抗 375 mg/m² d1 治疗套细胞淋巴瘤^[24]。

在一项针对 FL 和其他惰性 NHL 的 II 期临床试验中,克拉屈滨单药初始治疗惰性 NHL 的 ORR 高达 98%(FL 为 74%),CR 率为 32%^[25]。通过文献复习既往克拉屈滨治疗惰性 B-NHL 的研究^[26-27],多数治疗方案为联合利妥昔单抗的 RC 方案,少数患者在 RC 基础上加用了蛋白酶体抑制剂(利妥昔单抗 375 mg/m² d1;克拉屈滨 4 mg/m² d1~5;硼替佐米 1.3 mg/m² d1,4;每 28 d 为 1 个周期,共 6 个周期),总疗程不超过 6 个周期。在这些研究中,ORR 大部分超过 80%,甚至达 100%,但不同研究的 CR 差异较大,可能与纳入具体的病

种例数不同有关。大部分研究随访时间没有超过 5 年,所有研究 2 年的 PFS 率均超过 50%,2 年的 OS 率为 69%~89.5%。一部分研究中位 OS、PFS 未达到。本研究中 RC4 方案改善了惰性 NHL 的预后:在 3 例 FL 中,ORR 达 66.7%,CR 率达 33.3%。纳入其他类型的惰性 NHL 后,ORR 达 84.2%,CR 率达 31.6%。据既往文献报道,2 种使用利妥昔单抗的方法克拉屈滨治疗结束后使用利妥昔单抗或两药同时使用,ORR 和至治疗失败时间相同。在 Orciuolo 等^[23] 研究中,56.3% 具有微小残留病(MRD)的患者在接受克拉屈滨和利妥昔单抗的同时治疗后 MRD 呈阴性。相比之下,克拉屈滨治疗结束后再使用利妥昔单抗,IgVH 阳性的患者中有 70.8% 在治疗后呈阴性。但 2 种给药方法在临床疗效上未见差异。推测克拉屈滨和利妥昔单抗联合使用可以最大程度地缓解肿瘤负荷,从而得到较高的 CR 率,而利妥昔单抗的延后使用则允许利妥昔单抗最大程度地发挥其对 MRD 的作用。

在 Rivas-Delgado 等^[28] 研究中,经多线治疗的 FL 患者中位随访时间 6.3 年,每一线治疗后的缓解持续时间与患者疗效 CR 或 PR 状态有关,CR 患者每一线的缓解持续时间优于 PR 患者,而缓解持续时间又与患者的预后生存有关,提示获得 CR 的患者预后优于 PR 患者。在另一项胃 MALT 淋巴瘤的研究中,中位随访 56.2 个月(26.3~111.6 个月),疗效评判为 CR 的患者相较于 PR 患者,PFS 显著延长^[29]。本研究 17 例初治惰性 NHL 患者中,疗效评估 PR 10 例,CR 5 例,PD 2 例。15 例 CR 及 PR 患者在随访过程中因未随访到疾病进展或死亡,中位 PFS 及 OS 均未达到,2 组生存分析暂未有差异体现。对于惰性 NHL 患者需要更长时间的随访来确定 CR 和 PR 患者的预后是否有统

计学差异。

总体而言,本研究与治疗相关的毒性是可耐受的,主要不良事件为血液学毒性,与先前的报道一致,随访期间未报道第二原发性恶性肿瘤或继发性骨髓增生异常综合征的病例,没有患者发生克拉屈滨相关的自身免疫性溶血。既往进行的一项研究表明,克拉屈滨和苯丁酸氮芥组的自身免疫性溶血发生率差异无统计学意义。由于嘌呤类似物与利妥昔单抗联合使用,CD4⁺T淋巴细胞和CD19⁺B淋巴细胞计数显著降低。与其他RC方案治疗的不良事件相似^[30],免疫抑制和骨髓抑制在本研究中较为多见,但研究中未发生危及生命的肺部感染,同时常规给予预防性阿昔洛韦口服抗病毒治疗。由于惰性NHL患者通常具有较长的临床病程,因此有限的随访时间是该研究的主要缺陷之一。延长观察时间对于长期毒性研究,如二发肿瘤和继发骨髓增生异常综合征的研究至关重要。

综上所述,本研究为单中心回顾性研究,分析了2014—2016年接受含克拉屈滨治疗的惰性B-NHL患者,相较于R-CHOP、R-COP、BR等传统一线治疗方案,本研究的样本量较少,为主要的局限性。国内克拉屈滨治疗惰性B-NHL的相关临床研究不多,故本研究具有一定的参考价值。同时考虑到我国国情,一些患者对Bcl-2、BTK抑制剂的不可及性,及对无化疗方案(如利妥昔单抗联合来那度胺的R2方案)的经济承受力,含克拉屈滨的药物治疗现今仍有一席之地,可作为许多患者的选择之一。本项研究提示克拉屈滨联合利妥昔单抗可作为初治惰性B-NHL患者的又一有效的治疗方案,同时也可作为惰性难治/复发性B-NHL患者的挽救性治疗。克拉屈滨0.1 mg/(kg·d)的剂量和4 d的给药时间具有可耐受的毒性。后期仍需要针对RC4这个方案进行不同病种的前瞻性临床试验,纳入更大样本量,更长期的随访来了解该研究方案的疗效及远期毒副作用。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [2] Van den Brand M, Scheijen B, Hess CJ, et al. Pathways towards indolent B-cell lymphoma-Etiology and therapeutic strategies [J]. *Blood Rev*, 2017, 31(6): 426-435.
- [3] Suzuki R. Indolent B-cell lymphoma: the current standard in 2014 [J]. *JCEH*, 2014, 54(1): 1-2.
- [4] 黄耀慧, 赵维莅. 分子生物学时代 T 细胞淋巴瘤的治疗进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(9): 589-593.
- [5] 瞿敏, 陶千山, 安福润, 等. CAR-T 治疗复发难治 B 细胞淋巴瘤的安全性及临床疗效分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(7): 521-526.
- [6] Sehn LH. Introduction to a review series: the paradox of indolent B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 127(17): 2045-2046.
- [7] Kuruvilla J. The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 127(17): 2093-2100.
- [8] Thieblemont C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 371-378.
- [9] Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(2): 296-305.
- [10] Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14): 1527-1538.
- [11] Puvvada SD, Guillen-Rodriguez J, Kumar A, et al. Phase 2 Open-Label Study of Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Advanced, Newly Diagnosed, and Relapsed/Refractory Mantle-Cell and Indolent Lymphomas [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(1): 58-64.
- [12] Sigal DS, Miller HJ, Schram ED, et al. Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2010, 116(16): 2884-2896.
- [13] Spurgeon S, Yu M, Phillips JD, et al. Cladribine: not just another purine analogue? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(8): 1169-1181.
- [14] International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987-994.
- [15] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4163-4170.
- [16] Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index [J]. *Blood*, 2017, 130(12): 1409-1417.
- [17] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [18] Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from the Sixth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia [J]. *Cl Lymph Myelom Leuk*, 2011, 11(1): 68-73.
- [19] Mulligan SP, Karlsson K, Stromberg M, et al. Cladribine prolongs progression-free survival and time to second treatment compared to fludarabine and high-dose chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia [J].

- Leuk Lymphoma, 2014, 55(12): 2769-2777.
- [20] Troch M, Kiesewetter B, Willenbacher W, et al. Rituximab plus subcutaneous cladribine in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a phase II study by the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie [J]. Haematologica, 2013, 98(2): 264-268.
- [21] Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CdA) alone (95-80-53) or 2-CdA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group [J]. Cancer, 2008, 113(1): 108-116.
- [22] Puvvada SD, Guillen-Rodriguez J, Kumar A, et al. Phase 2 Open-Label Study of Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Advanced, Newly Diagnosed, and Relapsed/Refractory Mantle-Cell and Indolent Lymphomas [J]. Clin Lymph Myelom Leuk, 2018, 18(1): 58-64.
- [23] Orciuolo E, Buda G, Sordi E, et al. 2CdA chemotherapy and rituximab in the treatment of marginal zone lymphoma [J]. Leukemia Res, 2010, 34(2): 184-189.
- [24] Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(8): 1488-1494.
- [25] Blum KA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Prolonged follow-up after initial therapy with 2-chlorodeoxyadenosine in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma: results of Cancer and Leukemia Group B Study 9153 [J]. Cancer, 2006, 107(12): 2817-2825.
- [26] Kiesewetter B, Dolak W, Simonitsch-Klupp I, et al. Long-term safety and activity of cladribine in patients with extranodal B-cell marginal zone lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2017, 35(2): 177-186.
- [27] Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, et al. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Eur J Haematol, 2011, 86(2): 117-123.
- [28] Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era [J]. Br J Haematol, 2019, 184(5): 753-759.
- [29] Kiesewetter B, Simonitsch-Klupp I, Dolak W, et al. Depth of remission following first-line treatment is an independent prognostic marker for progression-free survival in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma [J]. Cancers, 2020, 12(2): 492.
- [30] Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(4): 694-704.

(收稿日期: 2020-12-30)

欢迎订阅《临床血液学杂志》

本刊国内外公开发行人, 现为月刊, 大 16 开本, 每期定价 23.00 元, 全年价 276.00 元。逢单月为“血液学”专辑(邮发代号: 38-169), 逢双月为“输血与检验”专辑(邮发代号: 38-171), 两专辑可分开订阅。全国各地邮局均可订阅。

《临床血液学杂志》编辑部