

苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗初治边缘区 B 细胞淋巴瘤的疗效和安全性研究：一项基于倾向性评分匹配的多中心回顾性研究

王亚文^{1,2} 徐佳岱¹ 阿孜古丽·麦合麦提¹ 陶荣³ 孙丽华⁴ 薛宏伟² 刘澎¹

[摘要] 目的：分析苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)方案在边缘区 B 细胞淋巴瘤(MZL)患者中的疗效和安全性。方法：回顾性分析 2018 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日在上海和青岛的 4 家医院接受 BR 方案作为一线治疗的 20 例初治 MZL 患者的临床特点、疗效及治疗相关不良事件，应用倾向性评分匹配(PSM)将接受利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)方案治疗的 20 例初治 MZL 患者作为对照组，对比 2 组疗效和安全性。结果：BR 组总反应率为 90.0%，完全缓解率为 60.0%；中位随访时间 11.7(5.2~42.3)个月，1 年无进展生存率和 1 年总生存率均为 100.0%；最常见的血液学不良反应为 CD4 阳性淋巴细胞减少(13 例)和粒细胞减少(5 例)，常见的非血液学不良反应为感染性发热(4 例)和纳差(3 例)。BR 组和 R-CHOP 组的总反应率(90.0% vs 95.0%， $P=1.000$)、完全缓解率(60.0% vs 60.0%， $P=1.000$)比较差异均无统计学意义。R-CHOP 组粒细胞减少(60.0% vs 25.0%， $P=0.054$)、脱发(85.0% vs 0， $P<0.001$)、恶心呕吐(75.0% vs 0， $P<0.001$)和乏力(40.0% vs 5.0%， $P=0.020$)不良反应的发生率显著高于 BR 组，其他不良反应 2 组间比较差异无统计学意义。结论：BR 方案治疗 MZL 有效且安全。

[关键词] 苯达莫司汀；利妥昔单抗；边缘区 B 细胞淋巴瘤；疗效；安全性；倾向性评分匹配

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.007

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of bendamustine plus rituximab in Chinese de novo margin zone lymphoma patients: A multicenter retrospective study based on propensity score matching

WANG Yawen^{1,2} XU Jiadai¹ AZIGULI Maihemaiti¹ TAO Rong³
SUN Lihua⁴ XUE Hongwei² LIU Peng¹

(¹Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China; ²Department of Hematology, the Hospital Affiliated to Qingdao University; ³Department of Hematology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; ⁴Department of Hematology, Zhongshan Hospital Qingpu Branch, Fudan University)

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

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of bendamustine plus rituximab(BR) regimen in de novo margin zone lymphoma(MZL) patients. **Methods:** Clinical records of 20 de novo MZL patients received BR regimen in 4 hospitals in Shanghai and Qingdao from January 1st, 2018 to December 31st, 2020 were selected. Using propensity score matching(PSM)(1:1 matching), 20 de novo MZL patients treated with rituximab combined with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone(R-CHOP) were collected as the control group. The clinical characters, efficacy and safety between BR group and R-CHOP group were analyzed. **Results:** In BR group, the overall response rate was 90.0% and the complete response rate was 60.0%. With a median follow-up of 11.7 months(5.2-42.3 months), the 1-year progression free survival rate and 1-year overall response rate were 100.0%. The common hematological adverse events were decreased CD4⁺ lymphocytes(13 cases) and neutropenia(5 cases). The common non-hematological adverse events were fever(4 cases) and anorexia(3 cases). Compared with R-CHOP group, there was no significant difference in overall response rate(90.0% vs 95.0%, $P=1.000$) and complete response rate(60.0% vs 60.0%, $P=1.000$). Patients in R-CHOP group suffered significantly higher rate of neutropenia(60.0% vs 25.0%, $P=0.054$), alopecia(85.0% vs 0, $P<0.001$), nausea/vomiting(75.0% vs 0, $P<0.001$) and fatigue(40.0% vs 5.0%, $P=0.020$). **Conclusion:** BR regimen is effective

¹复旦大学附属中山医院血液科(上海,200032)

²青岛大学附属医院血液科

³上海交通大学医学院附属新华医院血液内科

⁴中山医院青浦分院血液科

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

and safe for de novo MZL patients.

Key words bendamustine; rituximab; margin zone lymphoma; efficacy; safety; propensity score matching

边缘区 B 细胞淋巴瘤 (margin zone lymphoma, MZL) 是惰性 B 细胞淋巴瘤的一种常见病理亚型, 根据起病部位和发病机制的不同可分为 3 类, 即结外黏膜相关边缘区 B 细胞淋巴瘤 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT lymphoma)、结内边缘区 B 细胞淋巴瘤 (nodal margin zone lymphoma, NMZL) 和脾边缘区 B 细胞淋巴瘤 (spleen margin zone lymphoma, SMZL)^[1-2]。不同亚型的 MZL 治疗策略不同^[3]。幽门螺杆菌感染的早期胃 MALT 淋巴瘤患者可给予幽门螺杆菌根除治疗^[4-6]。早期 MZL 可进行局部放疗^[7]。早期 SMZL 患者可进行切脾或单药利妥昔单抗治疗^[8]。对于 III~IV 期无治疗指征的 MZL 患者可选择观察等待, 有指征的患者需行全身系统性免疫化疗^[3]。

目前对具有治疗指征的 MZL 患者的一线治疗方案尚无统一标准, NCCN 指南推荐的一线方案有苯达莫司汀联合利妥昔单抗 (bendamustine plus rituximab, BR) 方案^[9-12], 利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松 (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, R-CHOP) 或利妥昔单抗联合环磷酰胺、长春新碱和泼尼松 (rituximab plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone, R-CVP) 方案^[13], 利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥 (rituximab plus chlorambucil, R-chlorambucil)^[14-15]。

国内目前就 BR 方案一线治疗 MZL 尚缺乏相关报道。现将复旦大学附属中山医院血液科、青岛大学附属医院淋巴瘤科、上海交通大学医学院附属新华医院血液内科和复旦大学附属中山医院青浦分院血液科应用 BR 方案一线治疗 MZL 的经验进行分析总结。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2018 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日于上述 4 个医院血液科应用 BR 方案治疗的初治 MZL 患者临床资料。纳入标准包括: ①经病理及免疫组织化学证实为 MZL; ②临床资料完整, 包括一般状况、实验室检查结果、影像学检查结果和随访情况。本研究经过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (B2021-552R), 所有患者均签署了相关的知情同意书。

1.2 治疗方案

BR 方案: 苯达莫司汀 90 mg/m², d1~2, 静脉滴注 30~60 min; 利妥昔单抗 375 mg/m², d1, 静脉持续输注 4~6 h, 每 28 天为 1 个周期。对于年老体弱患者, 苯达莫司汀可减量为 70 mg/m²。

1.3 疗效和安全性评估

所有患者在治疗结束后 4~6 周进行疗效评价, 疗效标准参照 2014 版 Lugano 标准^[15]。每次治疗前后均进行常规体格检查、实验室检查和影像学检查 (必要时) 以评估治疗相关不良反应/事件, 评估标准参照美国国家癌症研究所常见毒性标准 5.0 版 (NCI-CTCAE v5.0)。

1.4 随访

采用门诊和电话方式随访。患者治疗结束后每 3~6 个月进行 1 次门诊就诊, 检查项目包括体格检查、血常规、乳酸脱氢酶 (LDH)、 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG) 以及超声、CT、胃镜、肠镜等。

随访时间截止至 2021 年 4 月 1 日。无进展生存时间 (PFS) 定义为治疗开始至疾病复发或进展或任何原因导致死亡的时间。总生存时间 (OS) 定义为治疗开始至任何原因导致死亡的时间^[16]。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件进行数据统计分析。非正态分布的计量资料以中位数 (范围) 表示, 计数资料以例 (%) 表示。组间比较采用 Fisher 精确检验 (Fisher exact test)。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 组间生存曲线比较采用 log-rank 检验。检验标准为 $P < 0.05$ 。应用 SPSS 23.0 软件进行倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM), 按照 1:1 匹配同期 R-CHOP 方案治疗 MZL 患者作为对照组, 卡钳值设定为 0.1。PSM 的协变量包括性别、年龄、ECOG 体能评分、Ann Arbor 分期、骨髓受累情况、LDH、 β_2 -MG 和 D-二聚体、淋巴结受累个数 (≥ 6)、结外器官受累个数 (≥ 2)。

2 结果

2.1 临床特点

自 2018 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日, 4 个中心共 20 例初治 MZL 患者接受 BR 方案治疗, 中位年龄 65 岁 (49~81 岁), 男女比例 1:1; 18 例为 MALT 淋巴瘤, 其中胃 MALT 淋巴瘤 5 例 (2 例为抗 HP 治疗失败患者, 3 例为伴 B 症状的晚期患者), 其余 2 例分别为 NMZL 和 SMZL 各 1 例; Ann Arbor III/IV 期患者 13 例 (65.0%); MALT-IPI 评分为中/高危患者 8 例 (40.0%)。

同期在 4 个中心有 94 例初治 MZL 患者应用 R-CHOP 方案治疗, 这部分患者的临床基线特点与 BR 组比较, B 症状、贫血以及 MALT-IPI 评分的比例差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经 PSM (比例 1:1) 匹配得到 20 例 R-CHOP 方案治疗的 MZL 患者作为对照组, 2 组患者临床基线特征一致 (表 1)。

表 1 BR 组和 R-CHOP 组临床基线特征

例(%)

| 临床特征 | PSM 前 | | | PSM 后 | | |
|--------------------|------------|--------------------|----------|------------|--------------------|----------|
| | BR 组(20 例) | R-CHOP 组 (94 例) | <i>P</i> | BR 组(20 例) | R-CHOP 组 (20 例) | <i>P</i> |
| 男性 | 10(50.0) | 55(58.5) | 0.485 | 10(50.0) | 11(55.0) | 0.752 |
| 年龄≥70 岁 | 5(25.0) | 12(12.8) | 0.175 | 5(25.0) | 3(15.0) | 0.695 |
| 病理亚型 | | | 0.406 | | | 0.493 |
| MALT | 18(90.0) | 77(81.9) | | 18(90.0) | 19(95.0) | |
| NZML | 1(5.0) | 14(14.9) | | 1(5.0) | 1(5.0) | |
| SMZL | 1(5.0) | 3(3.2) | | 1(5.0) | 0 | |
| Ann Arbor III/IV 期 | 13(65.0) | 66(70.2) | 0.646 | 13(65.0) | 11(55.0) | 0.519 |
| ECOG≥2 | 9(45.0) | 30(31.9) | 0.263 | 9(45.0) | 7(35.0) | 0.519 |
| B 症状 | 12(60.0) | 31(33.0) | 0.024 | 12(60.0) | 10(50.0) | 0.525 |
| MALT-IPI | | | 0.025 | | | 0.233 |
| 低危 | 12(60.0) | 73(77.7) | | 12(60.0) | 15(75.0) | |
| 中危 | 6(30.0) | 21(22.3) | | 6(30.0) | 5(25.0) | |
| 高危 | 2(10.0) | 0 | | 2(10.0) | 0 | |
| ki67 | | | 0.937 | | | 0.179 |
| ≤15% | 13(65.0) | 60(63.8) | | 13(65.0) | 17(85.0) | |
| 15%<ki67≤30% | 5(25.0) | 22(23.4) | | 5(25.0) | 1(5.0) | |
| >30% | 2(10.0) | 12(12.8) | | 2(10.0) | 2(10.0) | |
| 血红蛋白<120 g/L | 7(35.0) | 14(14.9) | 0.035 | 7(35.0) | 5(25.0) | 0.490 |
| 血小板减少 | 2(10.0) | 5(5.3) | 0.604 | 2(10.0) | 1(5.0) | 1.000 |
| LDH 升高 | 5(25.0) | 14(14.9) | 0.321 | 5(25.0) | 4(20.0) | 1.000 |
| β2-MG 升高 | 12(60.0) | 36(38.3) | 0.074 | 12(60.0) | 8(40.0) | 0.206 |
| D-二聚体升高 | 3(15.0) | 23(24.5) | 0.558 | 3(15.0) | 5(25.0) | 0.695 |
| 骨髓累及 | 6(30.0) | 19(20.2) | 0.376 | 6(30.0) | 4(20.0) | 0.465 |
| 淋巴结受累个数≥6 | 4(20.0) | 27(28.7) | 0.426 | 4(20.0) | 2(10.0) | 0.661 |
| 结外受累器官≥2 | 4(20.0) | 17(18.1) | 0.761 | 4(20.0) | 3(15.0) | 1.000 |

2.2 治疗情况

截至 2020 年 12 月 31 日, BR 组患者平均接受 4.7 个周期治疗。2 例患者在 2 个周期达完全缓解(CR)后进行了 6 个周期的利妥昔单抗维持治疗。1 例患者因粒细胞缺乏伴发热于 3 个周期后停止治疗, 该患者的疗效评估为病情稳定。1 例患者因高龄(81 岁), 苯达莫司汀起始用量为 70 mg/m², 其他均为 90 mg/m²。

R-CHOP 组患者平均接受 5.3 个周期的治疗, 其中 3 例消化道 MALT 淋巴瘤患者于内镜黏膜下剥离术后行 R-CHOP 方案治疗, 1 例患者于 3 个周期 R-CHOP 方案后进行了局部放疗。

2.3 疗效和生存

BR 组和 R-CHOP 组患者的总有效率(ORR, 90.0% vs 95.0%, *P* = 1.000)和 CR 率(60.0% vs 60.0%, *P* = 1.000)比较, 差异均无统计学意义(表 2)。

BR 组患者中位随访时间为 11.7(5.2~42.3)个月, 期间无疾病进展或复发以及死亡事件发生,

1 年 PFS 率和 OS 率均为 100.0%。R-CHOP 组患者中位随访时间为 13.1(4.9~39.4)个月, 4 例患者出现疾病进展, 再次病理活检均无组织学转化, 其中 2 例在疾病进展后挽救治疗无效死亡。R-CHOP 组 1 年 PFS 率为 88.9%, 1 年 OS 率为 100.0%。2 组患者 1 年 PFS 率(100.0% vs 88.9%, *P* = 0.487)和 1 年 OS 率(100.0% vs 100.0%, *P* = 1.000)比较差异均无统计学意义(图 1)。

表 2 BR 组和 R-CHOP 组疗效和预后

| 疗效 | BR 组 (20 例) | R-CHOP 组 (20 例) | <i>P</i> |
|-------------|----------------|--------------------|----------|
| ORR/例(%) | 18(90.0) | 19(95.0) | 1.000 |
| CR/例(%) | 12(60.0) | 12(60.0) | 1.000 |
| 1 年 PFS/% | 100.0 | 88.9 | 0.487 |
| 1 年 OS/% | 100.0 | 100.0 | 1.000 |
| 1.5 年 PFS/% | 100.0 | 81.5 | 0.106 |
| 1.5 年 OS/% | 100.0 | 85.1 | 0.231 |

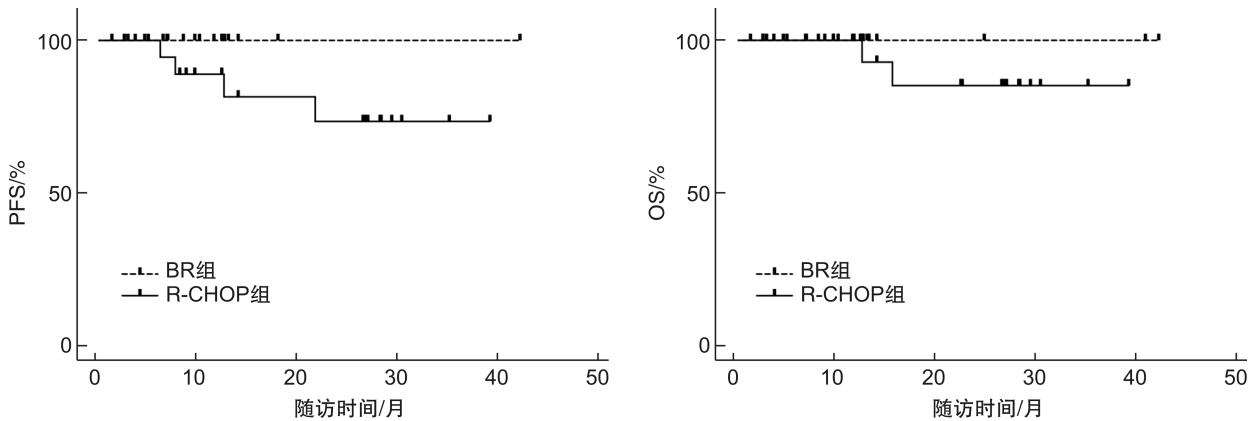


图 1 BR 组和匹配 R-CHOP 组的生存曲线

2.4 不良反应发生情况

BR 组常见的血液学不良反应是 CD4 阳性淋巴细胞减少(13 例, 65.0%)和粒细胞减少(5 例, 25.0%), 其中 3/4 级不良反应分别有 13 例(65.0%)和 2 例(10.0%)。血小板减少(4 例, 20.0%)和贫血(4 例, 20.0%)均为 1/2 级不良反应。常见的非血液学不良反应是感染性发热(4 例, 20.0%), 其中 3 例患者需住院静脉抗感染治疗; 另 1 例 81 岁老年男性患者在第 3 个周期 BR 方案治疗后发生卡氏肺孢子虫肺炎(3/4 级肺炎), 后经甲泼尼龙和复方磺胺甲噁唑片治疗后缓解。其他非血液学不良反应有纳差(3 例)和肝功能异常、乏力、皮疹、皮肤瘙痒、房颤、腹痛以及甲状腺占位(性质未确认)分别 1 例, 且均为 1/2 级, 无需特殊处理或经口服药物治疗均可缓解。

13 例接受 BR 方案治疗的患者在治疗期间进行了规律的淋巴细胞亚群检查。第 1 个周期 BR 方案治疗后(苯达莫司汀药物累积剂量 180 mg/m²), 8 例(61.5%)患者出现 3 级 CD4 阳性淋巴细胞计数下降(低于 0.2 × 10⁹/L); 至末次化疗结束 1 个月(苯达莫司汀药物累积剂量 1080 mg/m²), 13 例(100.0%)患者的 CD4 阳性淋巴细胞计数均低于 0.2 × 10⁹/L; 至末次化疗结束后 6 个月(苯达莫司汀药物累积剂量 1080 mg/m²), 7 例(53.8%)患者的 CD4 阳性淋巴细胞计数低于 0.2 × 10⁹/L (图 2)。治疗期间 2 例出现伴有发热的巨细胞病毒感染和 1 例卡氏肺孢子虫肺炎, 均经住院静脉抗感染治疗后恢复。

R-CHOP 组粒细胞减少的发生率高于 BR 组(60.0% vs 25.0%, *P* = 0.054)。非血液学不良反应中, R-CHOP 组脱发(85.0% vs 0, *P* < 0.001)、恶心呕吐(75.0% vs 0, *P* < 0.001)和乏力(40.0% vs 5.0%, *P* = 0.020)不良反应的发生率明显高于 BR 组, 其他不良反应 2 组间比较差异无统计学意义。

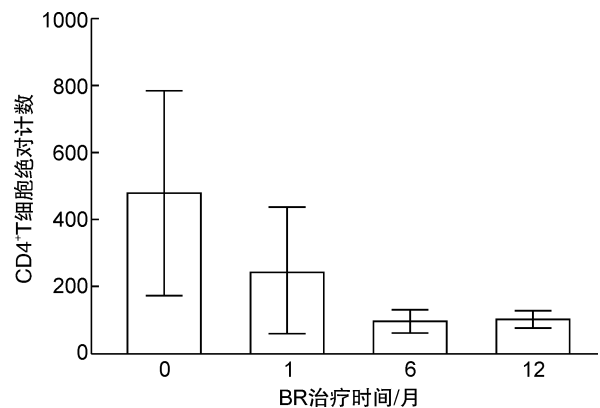


图 2 BR 组 13 例患者 CD4 阳性细胞计数变化趋势

3 讨论

本研究报道了 BR 方案一线治疗 20 例中国初治 MZL 患者的结果, 通过 PSM 与 R-CHOP 组进行了疗效和安全性比较, 结果显示 BR 方案疗效同 R-CHOP 方案, 但不良反应轻微, 患者耐受性良好。

关于 BR 方案的 2 个大型前瞻性随机对照临床试验即 StIL-NHL1 研究^[17]和 BRIGHT 研究^[18-19], 均是纳入多种惰性 B 细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤患者为研究对象, 其中 MZL 的样本量较少(分别占总样本的 12.2% 和 10.3%)。在 MZL 亚组分析中, StIL-NHL1 研究显示 BR 组和 R-CHOP 组的中位 PFS 比较差异无统计学意义(47.2 个月 vs 57.2 个月, *P* = 0.325), BRIGHT 研究显示 2 组间 ORR (92.0% vs 71.0%, *P* > 0.05) 和 CR 率 (20.0% vs 24.0%, *P* = 0.129) 比较差异均无统计学意义。之后多个单臂 II 期临床试验研究^[9-12, 20-22]报道了 BR 方案治疗 MZL 患者的疗效和不良反应。

本研究中 BR 组的 ORR 为 90.0%, CR 率为 60.0%, 略低于 Salar 等^[9]报道的 MALT 2008-01 研究中 BR 方案治疗 57 例初治 MZL 患者 ORR 为 100.0%, 其中 CR 率为 98.0%。原因可能是首先

2 个研究的患者临床基线不一致。MALT 2008-01 研究是前瞻性研究,纳入的患者中位年龄 62 岁、体能状态好(ECOG 均为 0~1 分),61.0% 患者处于 I/II 期,只有 5.0% 患者伴有 B 症状;而本研究 BR 组患者中位年龄 65 岁,65.0% 处于 III/IV 期,伴有 B 症状和虚弱(ECOG ≥ 2) 分别有 60.0% 和 45.0%;其次是本研究样本量较少,可导致选择偏倚进而影响最终结果。Morigi 等^[21]报道的一项单中心回顾性研究,BR 方案治疗初治 MZL 患者(65 例)的 ORR 为 89.2%,与本研究结果相似。

苯达莫司汀 2019 年在中国上市,BR 方案在国内应用时间较短。本研究 BR 组患者中位随访 11.7 个月,期间无进展、复发或死亡事件发生。MALT 2008-01 研究先后在 2014 年^[9]和 2017 年^[22]公布的短期和长期随访结果证实 BR 方案疗效稳定可靠,7 年无事件生存率为 87.7%(95%CI 76.0~94.0)。Morigi 等^[21]报道 BR 方案一线治疗 MZL 患者的回顾性研究中位随访 44.6 个月,18 例(27.0%)出现疾病进展或复发,6 年 PFS 率约为 71.8%。

本研究中经 PSM 获得了应用 R-CHOP 方案治疗的 MZL 初治患者作为对照组(20 例),2 组间临床基线特征一致。BR 组和 R-CHOP 组间 ORR 和 CR 率差异无统计学意义,但需进一步说明的是,在 R-CHOP 组中有一部分患者(3 例)是在内镜黏膜下剥离术后应用 R-CHOP 治疗,还有 1 例患者在 3 个周期 R-CHOP 治疗后进行局部放疗;BR 组中 1 例患者结肠术后行 BR 方案治疗,其他患者均为单纯的免疫化疗治疗。需大样本前瞻性研究对比 BR 方案和 R-CHOP 方案治疗初治 MZL 患者的疗效。

StiL-NHL1 和 BRIGHT^[19]研究结果提示,BR 方案有导致的远期机会性感染和第二原发肿瘤的风险,但在 MALT 2008-01 等^[10-12,20-22] II 期临床研究中有不同的结论。本研究 BR 组 13 例(65.0%)患者出现 3/4 级 CD4 阳性淋巴细胞计数减少和 2 例(10.0%)3/4 级粒细胞减少,随访期间无第二原发肿瘤发生。我们对 13 例患者进行了规律淋巴细胞计数监测,发现 CD4 阳性淋巴细胞降低持续时间较长,7 例患者在停药 6 个月后仍低于 $0.2 \times 10^9/L$ 。CD4 阳性淋巴细胞低下是发生机会性感染的高危因素^[23],在本研究中观察到 1 例巨细胞病毒感染和 1 例卡氏肺孢子虫感染。MALT 2008-01 研究长期随访结果提示 3 例患者出现了机会性感染,其中带状疱疹、巨细胞病毒感染和肺诺卡菌感染各 1 例。MALT 2008-01 研究^[22]长期随访过程中未观察到骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病等血液肿瘤发生,3 例出现了其他恶性肿瘤(1 例舌表皮样癌,1 例胃肠道间质瘤和 1 例 NK 细胞增

生性疾病)。本研究 BR 组中 1 例患者随访期间发现甲状腺结节,但未进行组织活检明确病理性质。2020 年 ASH 会议上一项 BR 方案一线治疗 MZL 的国际多中心回顾性研究(118 例)^[24],不良反应结果显示感染发生率为 14.0%,最多见的是带状疱疹、肺炎和流感。7 例(6.0%)患者在长期随访中观察到第二原发肿瘤发生,其中 1 例为急性髓系白血病。

本研究 BR 组粒细胞减少发生率(任何级别)低于 R-CHOP 组(25.0% vs 60.0%, $P=0.054$)。BR 组的非血液学不良反应更少见,尤其是在脱发(0 vs 85.0%, $P<0.001$)、恶心呕吐(0 vs 75.0%, $P<0.001$)、乏力(5.0% vs 40.0%, $P=0.020$)方面。这同 StiL-NHL1 研究^[17]和 BRIGHT 研究^[18]的不良反应结果一致。

综上所述,BR 方案一线治疗中国 MZL 患者安全且有效。样本量少、随访时间短暂是本研究的不足,后续会扩大样本量和延长随访时间进一步证实 BR 方案治疗初治 MZL 患者的疗效和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] 张怡安,魏征,庄静丽,等. 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 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34 (7): 489-494.
- [3] Raderer M, Kiesewette RB, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 153-171.
- [4] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan [J]. *Gut*, 2012, 61 (4): 507-513.
- [5] Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (6): 1086-1093.
- [6] Zucca E, CopiE-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 Suppl 6: vi144-vi148.
- [7] Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group

- study[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5):1344-1351.
- [8] Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(1):65-72.
- [9] Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma(MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2014, 1(3):e104-e111.
- [10] Laribi K, Tempescul A, Ghnaya H, et al. The bendamustine plus rituximab regimen is active against primary nodal marginal zone B-cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4):536-541.
- [11] Cencin I E, Fabbri A, Schiattone L, et al. Efficacy and safety of rituximab plus bendamustine for gastric marginal zone lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(3):833-835.
- [12] Castelli R, Bergamaschini L, Deliliers GL. First-line treatment with bendamustine and rituximab, in patients with intermediate-/high-risk splenic marginal zone lymphomas[J]. *Med Oncol*, 2017, 35(2):15.
- [13] Kang HJ, Kim WS, Kim SJ, et al. Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy; Consortium for Improving Survival of Lymphoma(CISL) study[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(4):543-551.
- [14] Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(17):1905-1912.
- [15] Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(5):565-572.
- [16] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, 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.
- [17] 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.
- [18] 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 BRIGTH study [J]. *Blood*, 2014, 123(19):2944-2952.
- [19] Flinn IW, Van Der Jagt R, Kahl B, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGTH 5-Year Follow-Up Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12):984-991.
- [20] Iannitto E, Bellei M, Amorim S, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(5):755-765.
- [21] Morigi A, Argnani L, Lolli G, et al. Bendamustine-rituximab regimen in untreated indolent marginal zone lymphoma: experience on 65 patients [J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38(4):487-492.
- [22] Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130(15):1772-1774.
- [23] 郜桂菊, 张福杰, 姚均, 等. HIV 感染者/AIDS 患者 CD4+ 细胞计数与机会性感染对应关系的临床分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2005, 11(4):241-243.
- [24] Alderuccio JP, Beaven AW, Shouse G, et al. Frontline Bendamustine and Rituximab in Extranodal Marginal Zone Lymphoma: An International Analysis [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):2-3.

(收稿日期:2021-08-20)