

老年套细胞淋巴瘤研究进展

余长艳,周雪萌,赵曙,张悦,张清媛
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma,MCL)是一种独特的B细胞淋巴瘤,占非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma,NHL)的3%~10%,除自体干细胞移植(ASCT)外,MCL无其它可治愈的手段。MCL多见于老年男性,多数老年患者常合并基础疾病而不能耐受大剂量化疗和ASCT。全文主要分析MCL的病理生理、治疗、风险分层、预后以及老年患者的治疗选择。

关键词:套细胞淋巴瘤;化学免疫治疗;老年患者

中图分类号:R733 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)09-0715-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.09.A011

Research Progress of Mantle Cell Lymphoma in the Elderly Patient

YU Chang-yan,ZHOU Xue-meng,ZHAO Shu,et al.

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University,Harbin 150081,China)

Abstract: Mantle cell lymphoma (MCL) is a relatively rare B-cell lymphoma,accounted for about 3%~10% of all non-Hodgkin's lymphoma (NHL). There is no curative treatment,except allogeneic stem cell transplantation (ASCT) for patients with MCL. However,the majority patient of MCL is elderly men,and often accompanied with underlying diseases cannot tolerate high-dose chemotherapy and ASCT. The histological type,staging,risk stratification,prognosis and the treatment selection for elderly of MCL were analyzed in this article.

Key words: mantle cell lymphoma;immuno-chemotherapy;elderly

套细胞淋巴瘤(MCL)是NHL的一种亚型,相对少见,占NHL的3%~10%。MCL患者以老年居多,中位发病年龄为65岁,男性多于女性,男:女约2~3:1^[1]。迄今为止未发现与MCL发病明确相关的危险因素,伯氏包柔螺旋体(borrelia)可能是MCL发病的危险因素之一,但其确切机制尚未明确。此外有研究发现某些MCL发病存在家族聚集的现象,提示MCL的发病可能存在遗传学因素。总之,MCL的发病机制较为复杂,其主要的致病机制包括细胞周期失控、DNA损伤修复途径异常以及核因子 κ B(NF- κ B)通路的异常激活^[2]。多数患者确诊时已为晚期(Ⅲ期~Ⅳ期)。MCL在疾病初期可表现为缓慢无痛性、进行性淋巴结肿大,疾病进展期表现为全身淋巴结肿大。近90%的MCL有结外侵犯:肝脏、脾、骨髓、胃肠道及

中枢神经系统浸润^[3,4],自发性脾破裂是其少见的并发症;25%~50%的病例可见外周血淋巴细胞增多;较少见的结外病变部位还包括皮肤、肺、乳腺、软组织、唾液腺及眼眶;50%的病例可有贫血、乳酸脱氢酶(LDH)升高和 β 2-微球蛋白升高;25%~50%的患者有B症状。MCL因其具备独特的形态学、免疫学及细胞遗传学特征而受到关注。MCL预后较差,中位总生存时间(overall survival,OS)仅4~5年。近年来得益于免疫化疗、干细胞移植以及挽救治疗的进展,使MCL的疗效有了显著提高。现就MCL的最新研究进展,特别是老年患者的治疗进展作一综述。

1 病理生理

MCL起源于淋巴结淋巴组织滤泡层未受抗原刺激的周围性B淋巴细胞。经典MCL细胞缺乏类似

收稿日期:2015-12-28;修回日期:2016-04-02
基金项目:国家自然科学基金(81101703)
通讯作者:张悦,E-mail:18946114826@163.com

于中心母细胞的肿瘤性转化细胞、副免疫母细胞和增殖活跃的生发中心。肿瘤细胞表达细胞膜 IgM 或 IgD,有免疫球蛋白轻链限制性表达(λ 轻链限制多见),表达 CD5、FMC-7、CD43、SIgM(+),SIgD(+),CD19(+),CD20(+),CD22(+),CD79a(+),CD74(+),Bcl-2,95%以上的 MCL 有 t(11;14)(q13;q32)染色体易位,导致细胞周期 D1(CCND1)蛋白过度表达,少数 MCL 中 CCND1 为阴性,但常有 CyclinD2/3 的过度表达,然而单纯 t(11;14)移位伴 Cyclin D1 过表达并不能发展为淋巴瘤,还需要与其他继发的细胞遗传学异常一起作用。继发的细胞遗传学改变包括染色体 3q+、7p+、8q+、12q+、18q+ 等增加和 1p-、6q-、8p-、9p-、9q、11q、13q、17p 等缺失,这些染色体异常可导致相关基因的突变,或异常表达,或信号转导通路改变^[5]。MCL 不表达 CD10、Bcl-6、CD23,多数 MCL 表达 SOX11。SOX11 转录因子在 Cyclin D1 过度表达的经典型 MCL 和无 Cyclin D1 过度表达的 MCL 中均增加^[6],阴性者则临床进程为惰性,生存期较长。除上述经典型外,MCL 还有母细胞型、小细胞型、单核细胞样型和多形性母细胞型等其他类型。

2 MCL 治疗

普遍认为 MCL 兼具惰性和侵袭性 NHL 两者最差的特征,因其常规化疗不能根治,且生长方式更具侵袭性。目前 MCL 仍无标准的治疗方案,近年来随着新药的不断出现,MCL 患者的生存得到显著改善。

2.1 新诊断 MCL 的一般治疗原则

2.1.1 局限期 MCL 的治疗

约 6%~8%的 MCL 确诊时为局限期(I~II 期)。Leitch 等^[7]统计了 26 例局限期 MCL 患者的临床特征及预后,发现在化疗基础上给予受累野放疗可显著提高局限期 MCL 的疗效。特别值得一提的是,在 17 例接受放疗的患者中,35.3%在治疗 5 年后依然无疾病进展。近期的另一项回顾性研究^[8],总结了 26 例局限期 MCL 患者的疗效,得出了相同的结论。总反应率(object response rate,ORR)及局部控制率均达 95%,中位无进展生存期(PFS)和 OS 分别为 3.2 年和 6.4 年,系统复发在 II 期患者中更为普遍。综

上,对于局限期 MCL 患者,在化疗基础上(包括免疫治疗)联合受累野放疗是合适的选择^[9]。

2.1.2 年轻、骨髓移植候选者的治疗

对于年轻患者,目前认为大剂量化疗联合自体外周血干细胞移植(ASCT)可显著提高患者的缓解率,并得到满意的生存质量。研究显示,在化疗中加入利妥昔单抗可显著提高 MCL 的疗效,延长患者的生存^[10]。MCL 治疗的另一个重要进展是最近的几项研究证实含大剂量阿糖胞苷的化疗方案可显著提高疗效。一项 SWOG 0213 研究^[11]结果显示,R-hyper-CVAD/MTX-Ara-C 方案的完全缓解/未证实的完全缓解(CR/CRu)约 55%,3 年 PFS 和 OS 分别为 66%和 81%,中位随访 4.8 年的中位 PFS 和 OS 分别为 4.8 年和 6.5 年,这一方案虽然有更高的 CR 和更长的生存期,但化疗造成的血液系统不良事件发生率显著增加,尤其在年龄>65 岁的老年患者中表现更为明显,因此不宜作为老年 MCL 的标准治疗方案。此外,MCL 治疗领域的最大进展在于发现 ASCT 可显著延长 MCL 的疗效。一项 II 期研究^[12]表明,与标准蒽环类方案比较,ASCT 前采用阿糖胞苷和利妥昔单抗方案诱导化疗者的 5 年无复发生存率(EFS)和 OS 分别达 64%和 75%,ASCT 前采用高剂量阿糖胞苷化疗将 CR 率从 69%上升到 96%,延长了 MCL 患者长期无病生存率。

综上,对于适宜行 ASCT 的年轻 MCL 患者,含大剂量阿糖胞苷的化疗方案联合利妥昔单抗治疗是目前的标准一线方案。

2.2 老年 MCL 患者的治疗选择

2.2.1 老年患者的一线治疗

通常临床上将年龄>65 岁的患者定义为老年患者,老年淋巴瘤患者的预后较差,与治疗时给药剂量不足、药物代谢在体内发生改变、老年人常合并其他疾病和脏器功能异常等因素有关。如前所述,MCL 的中位发病年龄为 65 岁,因此充分考虑老年人群的自身特点,设计个体化的治疗方案,改善老年 MCL 的预后是亟待解决的问题。对于 I/II 期低危老年 MCL 患者,考虑到治疗相关并发症,可仅予以观察。单中心研究显示延迟治疗并不影响低危患者的 OS,尤其对肿瘤负荷低、Ki67 低表达、无症状的老年患者。对于需要治疗的患者,R-CHOP 方案仍是目前的标准方案,ORR 可达 85%左右,CR 为 30%~40%,中

位复发时间为 2~3 年^[13]。

氟达拉滨(fludarabine)是一种抗代谢性细胞毒化疗药物,最近欧洲 MCL 工作组的一项随机对照研究^[14]探讨了含氟达拉滨的化疗方案在 MCL 一线治疗中的疗效。560 例超过 60 岁(中位年龄 70 岁)的老年 MCL 患者随机接受 8 个周期 R-CHOP 方案或 6 个周期 R-FC 方案化疗,有效者随机接受 α 干扰素或利妥昔单抗维持治疗直至疾病进展。研究结果显示新的诱导治疗未改善预后,ORR 方面 R-CHOP 组为 86%,R-FC 组为 78%;CR 率分别为 34%和 40%,亦无统计学差异;总生存方面 R-CHOP 组优于 R-FC 组(4 年 OS:62% vs 40%)。在不良反应方面 R-FC 组更明显,尤其是血液学毒性和感染发生率显著高于 R-CHOP 组。在维持治疗方面,利妥昔单抗显示出更大优势,4 年无进展生存时间利妥昔单抗维持治疗组为 58%,显著高于 α 干扰素治疗组 (28%),R-CHOP 诱导治疗后续利妥昔单抗维持治疗的 4 年 OS 达 85%。此外,一些研究还探讨了更强烈的化疗方案在老年 MCL 一线治疗中的价值。一项 II 期前瞻性研究^[15]中,97 例老年 MCL 患者接受 R-HyperC-VAD/MTX-Ara-C 方案化疗而无后续大剂量化疗(HDT)及 ASCT 治疗。随访 10 年的结果显示中位 TTF 为 4.6 年,中位 OS 未达到。虽然疗效显著,但不良反应特别是黏膜炎及血液学毒性亦非常显著,化疗相关死亡率达 8%。因此,由于显著的毒性反应,不推荐 R-HyperCVAD/MTX-Ara-C 用于老年 MCL 患者。苯达莫司汀(bendamustine)是一种新的氮芥类烷化剂。一项 III 期研究^[16]中,对比了 BR 与 R-CHOP 一线治疗老年惰性 MCL 的疗效。中位随访 45 个月

的结果显示 BR 组的 PFS 显著延长 (69.5 个月 vs 31.2 个月, $P<0.0001$)。BRIGHT 研究的结果也显示 BR 在疗效上不劣于 R-CVP 和 R-CHOP 方案,且 BR 组患者化疗后的一般状态评分更高。基于上述研究的数据,8 周期 R-CHOP 方案后续利妥昔单抗维持治疗仍是目前老年 MCL 患者标准治疗。BR 方案也是老年 MCL 的理想治疗选择,尤其对于那些无法耐受阿霉素导致心脏毒性的患者。

2.2.2 虚弱老年患者的一线治疗

蒽环类药物是 R-CHOP 方案中许多不良反应的主要原因,如恶心、呕吐及中性粒细胞减少,蒽环类药物还有增加心脏毒性的风险。因此,对于较虚弱的老年患者,用 R-CVP 替代 R-CHOP 方案也是可行的。此外,对于较虚弱的老年患者,利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥口服也是一种可接受的治疗选择,多数患者能够耐受该方案治疗^[17]。与滤泡淋巴瘤相比,利妥昔单抗单药治疗 MCL 的效果有限,总有效率约 27%,无事件生存时间仅为 6 个月^[18]。

2.2.3 复发/进展期老年 MCL 的治疗

一线方案虽然显著提高了 MCL 的疗效,但几乎所有患者最终都会出现疾病复发或进展。对于复发/进展期 MCL,目前尚无标准治疗方案,常用的治疗方案如 Table 1 所示。

如前所述,BR 方案是治疗 MCL 的有效方案,并可用于复发的病例,在该方案中加入米托蒽醌也是一种选择,三者联合的 ORR 为 89%,其中 CR 率达 35%,提示苯达莫司汀联合化疗可作为复发/难治 MCL 的治疗选择^[19]。

虽然在一线治疗中,R-FC 与 R-CHOP 比较未显

Table 1 Overview of optional therapy choices for elderly patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma

Publication	Regimen	n	Median age (years)	Responses	
				ORR(%)	CR(%)
Rummel	BR(bendamustine, rituximab)	16	66	75	50
Weide	BMR(bendamustine, mitoxantrone, rituximab)	18	66	77	33
Thomas	FC(fludarabine,cyclophosphamide)	16	65	75	56
Forstpointner	R-FCM(rituximab,fludarabine,cyclophosphamide,mitoxantrone)	24	65	58	29
Visco	R-BAC(rituximab, bendamustine, cytarabine)	20	70	80	70
Iwawards	Cladribine	24	60	46	21
Fisher	Bortezomib	155	65	33	8
Hess	Temsirolimus	108	68	22	2
Habermann	Lenalidomide	15	66	53	20
Weigert	R-HAD+B(rituximab, cytarabine,dexamethasone, bortezomib)	8	65	50	25

Note: ORR, overall response rate; CR, complete response rate

示出生存优势,甚至增加了毒性,然而氟达拉滨仍然是治疗 MCL 的有效药物,关键是如何选择合适的治疗人群。此外,有研究表明在 R-FC 基础上加入米托蒽醌(R-FCM)后 ORR 可达 58%~79%,提示 R-FCM 对 MCL 有效。但是,考虑到蒽环类药物的心脏累积毒性,R-FCM 方案可能不适合用于既往接受过 R-CHOP 方案治疗的患者^[20]。

多数老年患者在一线治疗中未接受大剂量阿糖胞苷化疗,近期一项 II 期试验研究^[21]了 R-BAC 在老年患者中的疗效。研究发现 R-BAC 方案虽然有效,但骨髓抑制反应较重。克拉屈滨(Cladribine)为嘌呤核苷酸类似物,在治疗恶性惰性淋巴瘤方面显示出较好的疗效。Robak 等^[22]采用 RC/RCC 方案(利妥昔单抗、克拉屈滨、环磷酰胺)治疗 B 细胞淋巴瘤,其中 9 例 MCL 患者的 ORR 达 67%,CR 为 11%。在另一项小型临床研究^[23]中,克拉屈滨单药治疗复发 MCL (n=25),ORR 和中位 PFS 分别为 46%和 5 个月,并且不良反应相对较低。

硼替佐米(bortezomib)为蛋白酶体抑制剂,通过选择性与蛋白酶体活性位点的苏丝氨酸结合,可逆性抑制蛋白酶体 26S 亚单位的活性,显著减少 NF- κ B 的抑制因子 I- κ B 的降解,进而抑制细胞增殖相关基因的表达,最终导致细胞凋亡。硼替佐米单药治疗 MCL 的有效率为 47%^[24],该药的主要副作用是神经毒性,包括感觉神经病变及神经性疼痛。目前该药在美国已被批准用于治疗复发/进展期 MCL,此外有研究正在探讨硼替佐米联合阿糖胞苷的疗效,而降低剂量的联合治疗似乎也可适用于老年患者。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)为丝苏氨酸激酶,在 PI3K-Akt-mTOR 通路中位于 Akt 下游,在调控蛋白合成、血管新生和细胞周期等细胞基本生命活动过程中发挥重要作用。替西罗莫司(temsirolimus)为 mTOR 抑制剂,能引起细胞周期阻滞、抑制肿瘤细胞生长;在复发/难治性 MCL 中,单药替西罗莫司的有效率约 38%,CR 率为 3%,平均有效时间 6 个月^[25]。替西罗莫司主要不良反应包括血小板减少、腹泻和乏力等,该药在欧洲已被批准用于治疗复发 MCL。

2.3 MCL 治疗的最新进展

雷利度胺(Lenalidomide)和沙利度胺(Thalidomide)是一种免疫调节药物,它们能干扰肿瘤血管生

成及其微环境,增强自然杀伤细胞(NK)对肿瘤的杀伤能力,是治疗多发性骨髓瘤的药物,在 MCL 治疗中也取得了可喜的成果。应用雷利度胺联合利妥昔单抗治疗 38 例 MCL 患者^[26],ORR 为 92%,CR 为 64%,3 年 OS 为 97%,这些指标都明显优于传统治疗方案,提示沙利度胺联合利妥昔单抗对 MCL 有明显治疗效果。此外,沙利度胺是一种副作用较小的口服制剂,沙利度胺联合利妥昔单抗治疗 16 例难治复发的 MCL 患者,ORR 为 81%,CR 率为 31%,3 年 DFS 为 20.4 个月,3 年 OS 为 75%,提示其在维持治疗中非常有价值。目前,有研究正在探讨该类物质在维持治疗中的价值,结果值得期待。

Bruton's 酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK)是细胞生理活动中的一个重要蛋白,参与介导 B 细胞的迁移、趋化及粘附等生物学活性。依鲁替尼(Ibrutinib)是小分子 BTK 抑制剂,能够与 BTK 活性中心的半胱氨酸残基共价结合,从而抑制其活性。临床前研究证明,依鲁替尼能够抑制恶性 B 细胞的增殖和生存。一项多中心 II 期临床试验^[28]评价了依鲁替尼治疗复发/难治性 MCL 的疗效,111 例可评价病例,中位随访 15.5 个月,总 ORR 为 68%,CR 为 21%,中位应答时间 17.5 个月,中位 PFS 为 13.9 个月,主要不良反应包括血液学毒性、肺炎、腹泻和疲乏等。目前,依鲁替尼已被 FDA 批准用于治疗 MCL。

PI3K/AKT/mTOR 信号传导途径是细胞内非常重要的信号转导途径,在细胞生长、存活、增殖、凋亡、血管生成、自噬过程中发挥重要作用,针对该途径的新型靶向药物是近年来肿瘤治疗领域的研究热点。GC1101 (idelalisib)、wortmannin、LY294002 等为 PI3K 抑制剂^[29],edelfosine、perifosin 及 PX2316 为 AKT 抑制剂^[30],Pimasertib 为 MEK 的抑制剂^[31],这些药物在 MCL 治疗中的价值正在探讨中。

3 预 后

MCL 具有独特的病理学和临床表现,兼具惰性和侵袭性 NHL 两者最差的特征。惰性 MCL 典型临床表现通常是白细胞增多和脾肿大,无淋巴结肿大。除罕见的惰性 MCL 外,大多数患者需要治疗以减少症状、防止疾病进展。有淋巴母细胞样变的 MCL 患者,疾病进展迅速,且对化疗不敏感,预后较差。

国际预后指数 (international prognostic index, IPI)(Table 2)评分对 MCL 预后的预测价值有限。德国/欧洲学者在 2008 年提出的套细胞淋巴瘤国际预后评分(MCL international prognostic index, MIPI)有更大的临床意义, 该评分有 4 个独立预测因子: 年龄、体能状态、乳酸脱氢酶和白细胞计数。据此将 MCL 分为三组(Table 3): 低危组, 0~3 分, 占 44%, 5 年 OS 为 60%; 中危组, 4~5 分, 占 35%, 中位 OS 为 51 个月; 高危组, 6~11 分, 占 21%, 中位 OS 为 29 个月。此外, Ki-67 作为重要的生物标记, 与预后亦密切相关。

4 小 结

MCL 是一种相对少见的 NHL 类型, 半数以上患者为 65 岁以上的老年人, 不能耐受大剂量化疗及 ASCT, 预后相对较差。虽然近年来多种新药的引入显著提高了 MCL 患者的疗效, 患者的生存和预后都获得一定改善, 但是 MCL 最终仍会出现疾病进展, 如何进一步理解 MCL 的异质性、寻找确切的靶点、进行新药的开发, 是未来研究的重点。

参考文献:

- [1] Zhang YL, Tuo JY, Zheng RS, et al. An analysis of incidence and mortality of malignant lymphoma in China, 2009[J]. China Cancer, 2013, 22(5): 338-343. [张玉玲, 庾吉好, 郑荣寿. 中国 2009 年恶性淋巴瘤发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(5): 338-343.]
- [2] Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma [J]. J Clin Invest, 2012, 122(10): 3416-3423.
- [3] Lee JM, Kim ES, Choi HS, et al. Mantle cell lymphoma with multiple lymphomatous polyposis and intussusception; A case report [J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 654-656.
- [4] Cheah CY, George A, Giné E, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network [J]. Ann Oncol, 2013, 24(8): 2119-2123.
- [5] Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestner A, et al. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era[J]. Blood, 2011, 117(1): 26-38.
- [6] Zeng W, Fu K, Leticia Quintanilla-Fend L, et al. Cyclin

Table 2 International prognostic index(IPI)

Prognostic factor	0 point	1 point
Age(years)	<60	≥60
ECOG score	0~1	0~1
Clinical stages	I or II	III or IV
Extranodal Involvement	<2	≥2
LDH	normal	abnormal

Table 3 MCL international prognostic index(MIPI)

Score	Age(years)	ECOG score	LDH	WBC count(109 per liter)
0	<50	0~1	<0.67	<6.7
1	50~	-	0.67~0.99	6.7~90999
2	60~	2~4	1.00~1.49	10.0~14.999
3	>70	-	>1.5	>15

D1-negative bastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36: 214-219.

- [7] Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma [J]. Ann Oncol, 2003, 14(10): 1555-15561.
- [8] Bernard M, Tsang RW, Le LW, et al. Limited-stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(2): 261-267.
- [9] White EC, Advani R, Hoppe RT. 2 Gy × 2 for palliative treatment of mantle cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 14: 1-3.
- [10] Ying ZT, Zheng W, Wang XP, et al. The clinical features, therapeutic responses, and prognosis of the patients with mantle cell lymphoma [J]. Chin J Cancer, 2012, 31(7): 348-353.
- [11] Bernstein SH, Epner E, Unger M, et al. A phase II multi-center trial of hyperCVAD, MTX/Ara-C, and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma [J]. Ann Oncol, 2013, 24(6): 1587-1593.
- [12] Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. Blood, 2013, 121(1): 48-53.
- [13] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9): 1984-1992.

- [14] Kluin-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.
- [15] Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-Hyper-CVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(2): 200–208.
- [16] 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.
- [17] Sachanas S, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(3): 387–393.
- [18] Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 705–711.
- [19] Weide R, Hess G, Köppler H, et al. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II Study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(7): 1299–1306.
- [20] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group[J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3064–3071.
- [21] 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.
- [22] Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2006, 107(7): 1542–1550.
- [23] 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.
- [24] Robak T. Bortezomib in the treatment of mantle cell lymphoma [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(20): 2807–2818.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2004, 104(8): 2269–2271.
- [28] 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.
- [29] Takáč T, Pechan T, Šamajová O, et al. Vesicular trafficking and stress response coupled to PI3K inhibition by LY294002 as revealed by proteomic and cell biological analysis [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(10): 4435–4448.
- [30] Reis-Sobreiro M, Roué G, Moros A, et al. Lipid raft-mediated Akt signaling as a therapeutic target in mantle cell lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2013, 3(5): e118.
- [31] Gaudio E, Tarantelli C, Kwee I, et al. Combination of the MEK inhibitor pimasertib with BTK or PI3K-delta inhibitors is active in pre-clinical models of aggressive lymphomas [J]. *Ann Oncol*, 2016 Mar 8. [Epub ahead of print]