

## 滤泡性淋巴瘤免疫治疗新进展

### Recent progresses on immunotherapy of follicular lymphoma

刘树梅 综述;李莉娟,张连生 审阅(兰州大学第二临床医学院暨兰州大学第二医院 血液科,甘肃 兰州 730030)

[摘要] 滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是最常见的惰性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),其发病率逐年增高,但它是对放疗和化疗最敏感的恶性肿瘤之一。FL在不同发病阶段采取不同治疗方案:在早期阶段,主要为放射治疗;在疾病进展至中晚期时,进行联合化疗或免疫治疗。免疫治疗中,嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰T细胞(CAR-T)是从基因层面研究出来的精准靶向治疗的新方法,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂与肿瘤细胞存活关系密切,使用肿瘤疫苗可增强FL的抗肿瘤免疫,免疫调节剂调节肿瘤生存的免疫微环境并同传统化疗药物起到协同作用,新型单克隆抗体的研究将突破原有单克隆抗体的局限性而发挥更好疗效。上述治疗研究仍处于临床试验阶段,需进一步研究发挥治疗作用。本文就FL免疫治疗方面的新进展,如使用CAR-T细胞、HDAC抑制剂、肿瘤疫苗、免疫调节剂和新型单克隆抗体等进行治疗作一综述。

[关键词] 滤泡性淋巴瘤;嵌合抗原受体修饰T细胞;组蛋白去乙酰化酶抑制剂;肿瘤疫苗;免疫调节剂;新型单克隆抗体

[中图分类号] R733.4;R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)04-0566-05

## 1 滤泡性淋巴瘤概况

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是最常见的惰性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),占北美NHL病例的35%,占世界NHL的9%~22%<sup>[1]</sup>,占我国NHL的8.1%~23.5%<sup>[2]</sup>,是来源于滤泡生发中心细胞的惰性B细胞肿瘤,其发病率逐年上升。其遗传标记是t(14;18)(q32;q21)异位,导致BCL2蛋白持续过量表达,损害了正常生发中心的凋亡功能。组织学特征是低倍镜下肿瘤细胞呈现明显的结节状生长。肿瘤性滤泡主要由不同比例的中心细胞和中心母细胞组成,中心细胞的核有裂沟,称为小核裂细胞;中心母细胞体积大,核圆形或分叶状,称为无核裂细胞<sup>[2]</sup>。FL最常见临床表现是无痛性淋巴结肿大,典型临床表现为多部位淋巴组织侵犯<sup>[2]</sup>。FL是对化疗和放疗最敏感的恶性肿瘤之一,在早期阶段,主要为放疗,在疾病进展至晚期时,进行化疗或使用免疫治疗。

FL根据WHO分级<sup>[3]</sup>可分为1级(每高倍视野下可见0~5个中心母细胞)、2级(每高倍视野下可见6~15个中心母细胞)、3级(每高倍视野下可见15个以上中心母细胞;用A表示可保留少数中心细胞,B表示成片中心母细胞浸润,以及未见中心细胞)。1级至3A级有相同的组织学特征、分子学特征及惰性临床特点,3B级组织学特征类似于弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,

DLBCL),有不同的分子学特点,临床上更具侵袭性。根据Ann Arbor分期可分为I、II、III、IV期;根据FL国际预后指数(follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI),可分为低危、中危、高危。根据患者疾病处于不同分期、分级和危险程度,采取不同治疗方案。

临床上,FL通常是惰性,除了病情进展,多数患者没有临床症状<sup>[4]</sup>。事实上,绝大部分患者是在III期、IV期时明确诊断的。尽管FL不能治愈,但其治疗方面仍有重大实质性进步,尤其是对新型单克隆抗体的研究应用、新的靶向药物出现、CAR-T的应用以及与传统化疗方案的结合。

## 2 免疫治疗进展

### 2.1 CAR-T

CAR在20世纪80年代中期开始研发。CAR

[基金项目] 甘肃省科技重大专项计划资助项目(No. 1302FKDA029);甘肃省技术与开发专项计划资助项目(No. 1305TCYA020)。Project supported by the Major Projects of Science and Technology of Gansu Province (No. 1302FKDA029), and the Technology Research and Special Development Programs of Gansu Province (No. 1305TCYA020)

[作者简介] 刘树梅(1990-),女,山东省聊城市人,硕士生,主要从事血液病免疫治疗研究,E-mail:may200826011@163.com

[通信作者] 张连生(ZHANG Liansheng, corresponding author), E-mail:zhangliansheng@medmail.com.cn

是经基因修饰、可与肿瘤表面抗原特异性相结合的受体,主要由以下两部分构成:抗原识别部分(即胞外域)和细胞激活部分(即胞内域)。胞外域能够和抗原特异性结合,胞内域在胞外域和抗原结合后能迅速启动细胞活化所必需的信号<sup>[5]</sup>。而后大部分 CAR 的设计都遵循相同的结构模式,在此基础上增加不同的附件或共刺激信号分子。与传统 T 细胞相比,CAR-T 细胞不需要抗原提呈细胞,通过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)非限制性的方式识别特定抗原而发挥强烈的特异性抗肿瘤免疫效应<sup>[6]</sup>。CAR-T 细胞可以靶向清除高持续表达的谱系特异性抗原 CD19、CD20、CD22,进而消除恶性 B 细胞。但上述抗原在正常细胞中也有表达,使用 CAR-T 细胞进行治疗的常见毒性作用是 B 细胞消融,静脉输注免疫球蛋白可能有助于消除该毒性作用<sup>[7]</sup>。

CAR-T 细胞治疗 FL 已进行了一些临床试验。7 例 FL 患者接受 CD20 特异性 CAR 修饰的 T 细胞输注<sup>[7]</sup>,T 细胞使用多克隆活化、质粒电穿孔和新霉素等方法进行修饰,修饰后的 T 细胞在患者体内最多坚持 9 周,患者均未接受低剂量皮下 IL-2 注射,其中 2 例实现完全缓解、1 例实现部分缓解、4 例病情稳定。Kochenderfer 等<sup>[8]</sup>报道,8 例复发难治 B-NHL 患者接受 CAR-T 细胞治疗,包括 3 例 FL、4 例慢性 B 细胞白血病、1 例脾边缘区 B 细胞淋巴瘤,8 例患者中 6 例有效(1 例完全缓解,5 例部分缓解)。CAR-T 细胞治疗有着相当好的临床应用前景,目前还有正在进行的相关临床试验<sup>[9]</sup>。

## 2.2 HDAC 抑制剂

组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)是调控基因转录、表达的两个主要酶家族<sup>[10]</sup>。在肿瘤细胞中,HDAC 过度表达,去乙酰化作用增强,抑制了特定基因的表达,与肿瘤的发生发展具有密切联系<sup>[11]</sup>。HDAC 抑制剂有助于抑制肿瘤细胞的存活,可使肿瘤细胞停滞于 G<sub>1</sub> 或 G<sub>2</sub>/M 期<sup>[12]</sup>。目前已知的人类 HDAC 存在 18 种亚型,根据结构和功能可以分为 4 类,Zn<sup>2+</sup> 依赖的 HDAC 是研究的主要靶点,HDAC1 和 HDAC2 与肿瘤发生发展的关系最为密切,HDAC 抑制剂已被证明有希望成为一类新的抗肿瘤药<sup>[13]</sup>。

在现有研究中,HDAC 抑制剂 Givinostat (ITF2357)在治疗淋巴瘤处于 I、II 期临床试验阶段,Abexinostat(PCI-24781)治疗 B 细胞淋巴瘤处于 I、II 期临床试验阶段<sup>[14]</sup>,Mocetinostat

(MGCD0103)治疗 FL 处于 I、II 期临床试验阶段<sup>[15]</sup>。在早期临床研究中,HDAC 抑制剂可应用于其他形式的 NHL,FDA 批准 HDAC 抑制剂 Zolinza(vorinostat,又称伏立诺他)、Romidepsin(罗米地辛)可以用于皮肤 T 细胞淋巴瘤的治疗。在治疗复发 NHL 的 II 期临床试验中<sup>[16]</sup>,20 例 FL 患者中 8 例(40%)对伏立诺他(非特异性 HDAC 抑制剂)有反应;在治疗复发或难治性 NHL 的 I 期研究中<sup>[17]</sup>,75% 的 FL 患者对伏立诺他有反应;未有反应者疾病处于稳定状态。在复发或难治性 NHL 患者的 II 期临床试验<sup>[18]</sup>中,结果显示在应用 Mocetinostat(HDAC IA 和 IB 特异性抑制剂)时,24% 的 DLBCL 患者和 10% 的 FL 患者有反应。总的来说,这些结果使人们相信不同种类的 HDAC 抑制剂可能优先在不同类型的 NHL 中起作用。国产 HDAC 抑制剂西达本胺能够抑制 B 淋巴瘤细胞株的增殖,诱导细胞凋亡,其机制可能与西达本胺上调组蛋白 H3、H4 乙酰化水平,触发线粒体凋亡途径及活化 caspase-3 有关<sup>[19]</sup>。

在 FL 治疗中,HDAC 抑制剂多用于单药治疗,可以进一步研究探索 HDAC 抑制剂与其他有效的治疗方式(如化疗、放疗)相结合的治疗效果。HDAC 抑制剂可以调节肿瘤细胞对放射治疗的生物反应,增强肿瘤细胞的放射敏感性,但 HDAC 抑制剂与放疗相结合的具体方式仍需要进一步研究<sup>[20]</sup>。

## 2.3 肿瘤疫苗

B 细胞淋巴瘤是免疫治疗的新目标,因为肿瘤细胞表面具有独特的表面免疫球蛋白能够与正常细胞相鉴别<sup>[21]</sup>。FL 是细胞表面表达相同的免疫球蛋白的肿瘤 B 细胞的恶性克隆性增殖。独特位(idiotope, Id)是肿瘤免疫球蛋白的一个特异性组成部分,在重、轻链可变区的互补决定区内,可以作为淋巴瘤被动或主动免疫治疗的靶点<sup>[22]</sup>。肿瘤疫苗由肿瘤抗原、载体组成,使用抗原提呈细胞(例如,树突细胞),诱导抗肿瘤的体液和/或细胞免疫应答。疫苗制剂中佐剂可增强肿瘤抗原-载体复合物诱导的免疫应答反应。临床前研究<sup>[22]</sup>表明,单独接种 Id 可诱导抗肿瘤免疫应答;在 38C13 淋巴瘤小鼠模型中,Id 结合载体蛋白[如匙孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)]可明显改善 Id 蛋白的免疫原性;Id-KLH 疫苗的抗肿瘤效果依赖于诱导产生的抗-Id 抗体应答。

研究者<sup>[23]</sup>开展了一项多中心的随机临床试验,以比较一种 KLH + GM-CSF 与独特型疫苗(MyVax,由 Id 蛋白 + KLH + GM-CSF 组成)的免疫治疗疗效。

初始未经治疗的进展期 FL 患者接受 8 个周期的环磷酰胺、长春新碱和强的松化疗, 获得部分缓解或完全缓解 ( $n = 287, 44\%$ ) 的患者按照 2 : 1 的比例随机分组, 分别接受每月 1 次的 MyVax 注射或对照免疫治疗, 共进行 7 个月。在每次治疗周期之前检测患者的抗 Id 免疫应答反应(体液免疫反应)。主要终点是无进展生存期( progression-free survival, PFS), 次要终点包括免疫反应及后续抗淋巴瘤治疗的时间间隔等。结果显示, 中位随访 58 个月, 两组之间的 PFS 或后续治疗时间间隔无明显差别。在 MyVax 组 ( $n = 195$ ), 有 41% 的患者发生明显的抗 Id 免疫反应, 中位 PFS 为 40 个月, 比无 Id 诱导免疫反应的患者和接受对照免疫治疗的中位 PFS 显著延长, 但抗体反应与临床效果之间关系尚不明确。该前瞻性、随机 III 期临床试验的目的是评估化疗后个体化免疫治疗的疗效。与先前的临床试验<sup>[24]</sup>相类似, 这项研究显示, 对于主要终点 PFS 与对照免疫治疗组之间没有显著差异; 研究次要终点为免疫反应与临床效果之间的关系, 有明显免疫反应者有更好疗效<sup>[25]</sup>。

#### 2.4 免疫调节剂

免疫调节药物( immunomodulatory drug, IMiD) 具有强效的免疫调节性能、抗血管生成作用和直接杀伤肿瘤性质, 具备一定的抗淋巴瘤活性, 并显示出对各种血液系统恶性肿瘤活动的抑制作用<sup>[26]</sup>。沙利度胺( thalidomide) 是第一个应用于临床的 IMiD, 可调节 TNF- $\alpha$  诱导的细胞因子的分泌, 减少 VEGF 分泌, 抑制血管生成, 减少整合素亚基的合成, 发挥抗肿瘤效应; 其最严重的不良反应是致畸作用, 常见不良反应有嗜睡、头痛、便秘等<sup>[27]</sup>。来那度胺( lenalidomide) 是新一代的抗癌 IMiD, 通过调节某些细胞因子的生成来影响免疫系统, 获得提高免疫力、增进免疫细胞活性和抑制炎症反应等效果, 也可通过抑制 VEGF 来抑制肿瘤细胞血管生成, 直接抑制肿瘤细胞的增生。来那度胺的不良反应较沙利度胺少, 具有更加广阔的应用前景, 相关研究仍在进行中<sup>[27]</sup>。

来那度胺单药治疗在 NHL 的各种组织学亚型(包括 FL) 中显示出良好治疗效果<sup>[28]</sup>。在复发 NHL 患者的实验室研究<sup>[29]</sup> 结果证明来那度胺联合利妥昔单抗治疗存在协同效应, 这种协同作用主要包括改善抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用、诱导细胞凋亡和抗血管生成。在 2 项未治疗 FL 患者应用来那度胺 + 利妥昔单抗的研究<sup>[30-31]</sup> 中, 来那度胺 20 mg/d, 在 28 d 周期的第 1 ~ 21 天应用; 来那度胺、利妥昔单抗均显示出良好耐受性, 中性粒细胞减少是

常见 3 ~ 4 级不良反应, 但中性粒细胞减少导致发热少见, 其他常见的 3 ~ 4 级不良反应包括疲劳、肌肉痛、皮疹和感染。仅在 FL 患者中, 总体反应( overall response, OR) 率可达到 93% ~ 98%, 72% ~ 87% 患者实现完全缓解( complete remission, CR)<sup>[30-31]</sup>, 2 年 PFS 可达到 89%<sup>[31]</sup>。因此, 应用 IMiD 治疗 FL 具有较大潜力, 新型免疫调节剂在进一步研究中。

#### 2.5 新型抗 CD20 抗体

在 FL 治疗中 CD20 仍是热门靶点, 已经有针对该抗原的 2 代和 3 代单克隆抗体研制成功<sup>[3]</sup>。尽管利妥昔单抗已经在 FL 中成功使用, 并取得较好疗效, 但是在复发和难治性 FL 的治疗中, 探索可改进利妥昔单抗的细胞毒性和克服其耐药性新型抗 CD20 抗体是十分必要的。利妥昔单抗最严重的毒性作用表现为和化疗药物联用时引起免疫抑制, 增加机会性感染概率<sup>[32]</sup>。利妥昔单抗使 B 淋巴细胞溶解、抑制 B 淋巴细胞增殖、诱导 B 淋巴细胞凋亡, 导致由 B 细胞分化而来的浆细胞数量减少, 继而抗体的分泌减少, 导致患者免疫功能受损。

一个新型抗 CD20 抗体是 obinutuzumab (GA101) 的一个糖基化改造的单克隆抗体<sup>[33]</sup>。Obinutuzumab 的 Fc 片段经糖基化改造, 岩藻糖含量降低从而增加对免疫效应细胞的 Fc $\gamma$ R III a 受体亲和性, 导致抗体依赖性细胞毒性增加<sup>[33]</sup>。其单药或联合化疗应用对复发 FL 及利妥昔单抗难治性 FL 均有疗效<sup>[34]</sup>。Obinutuzumab 在 I 期临床试验中有良好耐受性, 最常见的不良事件是通常第一次输注期间发生的输注相关反应, 如淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少等, 但未引起发热、出血等临床表现<sup>[35]</sup>。鉴于其抗淋巴瘤活性和单药治疗的良好安全性, GAUDI 1b 试验<sup>[36]</sup> 评估了 FL 患者中 obinutuzumab 联合化疗的安全性和有效性。Obinutuzumab 被认为是耐受性良好, 在复发/难治 FL 患者中, 其与 CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)<sup>[34]</sup>、FC(氟达拉滨、环磷酰胺)<sup>[37]</sup>、bendamustine(苯达莫司汀)<sup>[37]</sup> 联合化疗可作为一线治疗方案。Obinutuzumab 与利妥昔单抗的对比研究<sup>[38]</sup> 发现, 在 175 例复发或难治性惰性 NHL(129 例 FL) 患者中, 使用 Obinutuzumab 比使用利妥昔单抗者, 有更高反应率。

另一新药为 ofatumumab(奥法木单抗), 系全人源化靶向抗 CD20 单克隆抗体<sup>[39]</sup>, 在临床前研究中, 已经证明其可产生比利妥昔单抗更有效的补体依赖的细胞毒性。单药应用对复发 FL 有高度活性, 但对利妥昔单抗难治患者不能产生高反应率。

Ofatumumab 治疗复发/难治 FL 患者是良好耐受的,但作为单药治疗具有适度的活性,联合治疗需更深入研究。在未治疗的 FL 患者的 II 期试验中,ofatumumab-CHOP 联合化疗,OR 率和 CR 率类似于 R-CHOP 方案,但血液毒性率(特别是 3~4 级粒细胞减少)为 90%,高于之前报道的 R-CHOP 方案治疗导致的血液毒性率<sup>[40]</sup>。最近 Czuczman 等<sup>[41]</sup>研究表明,对于未治疗的惰性 B 细胞 NHL 患者,使用 ofatumumab 和苯达莫司汀组合与利妥昔单抗和苯达莫司汀组合具有相似的治疗效果。

### 3 结 语

随着对淋巴瘤发病机制研究的不断深入,新的治疗药物不断出现,主要集中在淋巴瘤细胞发病的信号通路、免疫环境的调节和表面抗原的靶向治疗等方面。PI3K/Akt/mTOR 主要是由 I A 型 3-磷酸肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、下游信号分子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)、雷帕霉素靶(mechanistic target of rapamycin, mTOR)共同构成,是重要的靶向信号通路,现已出现针对该信号通路的靶向治疗药物<sup>[42]</sup>。新型 PI3K 抑制剂 pirlalisib(SAR245408/XL147)在临床试验中证明在淋巴瘤治疗上更具有安全性<sup>[43]</sup>。未来,这些靶向药物单药或与传统化疗药物合用,将进一步提高 FL 患者的疗效和生活质量,提高缓解率及总体生存率。在新药研发的同时,可以对当前有效的治疗方法进行深层次的改良。根据不同的预后因素和不同的反应参数对现有治疗方案进行调整,使个体化治疗更加有效。并可以在基因层面检测微小残留的水平,决定下一步的治疗方案。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] KURUVILLA J, ASSOULINE S, HODGSON D, et al. A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: joint consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board [ J ]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15 ( 2 ): 59-74. DOI: 10.1016/j.clml.2014.07.015.
- [ 2 ] 中华医学会血液学分会 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 版) [ J ]. *中华血液学杂志*, 2013, 34( 9 ): 820-824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.020.
- [ 3 ] DREYLING M, GHIEMINI M, MARCUS R, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [ J ]. *Ann Oncol*, 2014, 25( Suppl 3 ):iii76-iii82. DOI:10.1093/annonc/mdl200.
- [ 4 ] HIDDEMANN W, CHESON B D. How we manage follicular lymphoma [ J ]. *Leukemia*, 2014, 28( 7 ): 1388-1395. DOI: 10.1038/leu.2014.91.
- [ 5 ] BECKER M L, NEAR R, MUDGETT-HUNTER M, et al. Expression of a hybrid immunoglobulin-T cell receptor protein in transgenic mice [ J ]. *Cell*, 1989, 58( 5 ): 911-921. DOI:10.1016/0092-8674( 89 )90943-4.
- [ 6 ] 李莉娟,张连生. 细胞免疫治疗现状与前景 [ J ]. *临床血液学杂志*, 2015, 28( 5 ): 370-373. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.05.002.
- [ 7 ] RAMOS C A, HESLOP H E, BRENNER M K. CAR-T cell therapy for lymphoma [ J ]. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 165-183. DOI: 10.1146/annurev-med-051914-021702.
- [ 8 ] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, FELDMAN S A, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells [ J ]. *Blood*, 2012, 119( 12 ): 2709-2720. DOI: 10.1182/blood-2011-10-384388.
- [ 9 ] TILL B G, JENSEN M C, WANG J, et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells [ J ]. *Blood*, 2008, 112( 6 ): 2261-2271. DOI: 10.1182/blood-2007-12-128843.
- [ 10 ] KOUZARIDES T. Chromatin modifications and their function [ J ]. *Cell*, 2007, 128( 4 ): 693-705. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.005.
- [ 11 ] ROTH S Y, DENU J M, ALLIS C D. Histone acetyltransferases [ J ]. *Annu Rev Biochem*, 2001, 70( 1 ): 81-120. DOI: 10.1146/annurev.biochem.70.1.81.
- [ 12 ] IZZO A, SCHNEIDER R. Chatting histone modifications in mammals [ J ]. *Brief Funct Genomics*, 2010, 9( 5 ): 429-443. DOI: 10.1093/bfpg/eq024.
- [ 13 ] LANE A A, CHABNER B A. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy [ J ]. *Clin Oncol*, 2009, 27( 32 ): 5459-5468. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1291.
- [ 14 ] BHALLA S, BALASUBRAMANIAN S, DAVID K, et al. PCI-24781 induces caspase and reactive oxygen species-dependent apoptosis through NF-kappaB mechanisms and is synergistic with bortezomib in lymphoma cells [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15( 10 ): 3354-3365. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2365.
- [ 15 ] ZHOU N, MORADEI O, RAEPPEL S, et al. Discovery of N-(2-aminophenyl)-4-[(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino)methyl]benzamide (MGCD0103), an orally active histone deacetylase inhibitor [ J ]. *J Med Chem*, 2008, 51( 14 ): 4072-4075. DOI: 10.1021/jm800251w.
- [ 16 ] KIRSCHBAUM M, POPPLEWELL L, NADEMANEE A, et al. A phase 2 study of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma: a California cancer consortium study [ J ]. *Haematologica*, 2009, 94( 10 ): 1375-1382. DOI:10.3324/haematol.2009.009217.
- [ 17 ] WATANABE T, KATO H, KOBAYASHI Y, et al. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma [ J ]. *Cancer Sci*, 2010, 101( 1 ): 196-200. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01360.x.
- [ 18 ] YOUNES A, ANDREADIS C, ASSOULINE S, et al. Treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma with the oral isotype-

- selective histone deacetylase inhibitor MGCD0103: interim results from a phase II study [ J ]. *J Clin Oncol*, 2008, 26( 15S ): 8528.
- [ 19 ] 李艳莹, 王艳芳, 王晶, 等. 西达本胺对人 B 淋巴瘤细胞株的作用及其机制研究 [ J ]. *中华实验血液学杂志*, 2012, 20( 4 ): 893-899. DOI: 1009-2137( 2012 ) 04-0893-07.
- [ 20 ] CAMPHAUSEN K, TOFILON P J. Inhibition of histone deacetylation: a strategy for tumor radiosensitization [ J ]. *J Clin Oncol*, 2007, 25( 26 ): 4051-4056. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.6202.
- [ 21 ] REAGAN P M, FRIEDBERG J W. Follicular lymphoma: first-line treatment without chemotherapy for follicular lymphoma [ J ]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16( 7 ): 32. DOI: 10.1007/s11864-015-0351-7.
- [ 22 ] FREEDMAN P M, AUTRY J R, TOKUDA S, et al. Tumor immunity induced by preimmunization with BALB/c mouse myeloma protein [ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 1976, 56( 4 ): 735-740.
- [ 23 ] LEVY R, GANJOO K N, LEONARD J P, et al. Active idiotypic vaccination versus control immunotherapy for follicular lymphoma [ J ]. *J Clin Oncol*, 2014, 34( 17 ): 2051-4059. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.9273.
- [ 24 ] BENDANDI M. Idiotypic vaccines for lymphoma: proof-of-principles and clinical trial failures [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9( 9 ): 675-681. DOI: 10.1038/nrc.2717.
- [ 25 ] AI W Z, TIBSHIRANI R, TAIDI B, et al. Anti-idiotype antibody response after vaccination correlates with better overall survival in follicular lymphoma [ J ]. *Blood*, 2009, 113( 23 ): 5743-5746. DOI: 10.1182/blood-2009-01-201988.
- [ 26 ] Andhavarapu S, Roy V. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma [ J ]. *Expert Rev Hematol*, 2013, 6( 1 ): 69-82. DOI: 10.1586/ehm.12.62.
- [ 27 ] KOTAL V, GOEL S, NISCHALS, et al. Mechanisms of action of lenalidomide in hematological malignancies [ J ]. *J Hematol Oncol*, 2009, 2( 36 ): 1-10. DOI: 10.1186/1756-8722-2-36.
- [ 28 ] WITZIG T E, WIERNIK P H, MOORE T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma [ J ]. *J Clin Oncol*, 2009, 27( 32 ): 5404-5409. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1169.
- [ 29 ] ZHANG L, QIAN Z, CAI Z, et al. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma in vitro and in vivo [ J ]. *Am J Hematol*, 2009, 84( 9 ): 553-559. DOI: 10.1002/ajh.21468.
- [ 30 ] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045( 14 ) 70455-3.
- [ 31 ] MARTIN P, JUNG S H, JOHNSON J L, et al. CALGB50803 ( Alliance ): a phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [ J ]. *J Clin Oncol*, 2014, 32( 5S ): abstr 852.
- [ 32 ] POHLEN M, GERTH HU, LIERSEH R. Efficacy and toxicity of a rituximab and methotrexate based regimen ( GALL B-ALL/NHL 2002 protocol ) in Burkitt and primary mediastinal large B-cell lymphoma [ J ]. *Am J Hematol*, 2011, 86( 12 ): E61-E64. DOI: 10.1002/ajh.22165.
- [ 33 ] MOSSNER E, BRUNKER P, MOSER S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity [ J ]. *Blood*, 2010, 115( 22 ): 4393-4402. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225979.
- [ 34 ] SALLES G, MORSCHHAUSER F, LAMY T, et al. Phase I study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab ( GA101 ) in B-cell lymphoma patients [ J ]. *Blood*, 2012, 119( 22 ): 5126-5132. DOI: 10.1182/blood-2012-01-404368.
- [ 35 ] SEHN L H, ASSOULINE S E, STEWART D A, et al. A Phase I study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies [ J ]. *Blood*, 2012, 119( 22 ): 5118-5125. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408773.
- [ 36 ] RADFORD J, DAVIES A, CARTRON G, et al. Obinutuzumab ( GA101 ) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study ( BO21000 ) [ J ]. *Blood*, 2013, 122( 7 ): 1137-1143. DOI: 10.1182/blood-2013-01-481341.
- [ 37 ] DYER M J, GRIGG A P, GONZALEZ DIADÍAS M, et al. Obinutuzumab ( GA101 ) in combination with CHOP ( cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone ) or bendamustine for the first-line treatment of follicular non-Hodgkin lymphoma: final results from the maintenance phase of the phase I b GAUDI study: ASH annual meeting abstracts [ C/OL ]. 2012: 3686 [ 2015-11-25 ]. <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper68889.html>.
- [ 38 ] SEHN L H, GOY A, OFFNER F C, et al. Randomized phase II trial comparing GA101 ( obinutuzumab ) with rituximab in patients with relapsed CD20 indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Preliminary analysis of the GAUSS study [ J ]. *J Clin Oncol*, 2015, 33( 30 ): 3467-3474. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2139.
- [ 39 ] CZUCZMAN M S, FAYAD L, DELWAIL V, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study [ J ]. *Blood*, 2012, 119( 16 ): 3698-3704. DOI: 10.1182/blood-2011-09-378323.
- [ 40 ] CZUCZMAN M S, HESS G, GADEBERG O V, et al. Chemotherapy with ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma [ J ]. *Br J Haematol*, 2012, 157( 4 ): 438-445. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09086.x.
- [ 41 ] CZUCZMAN M S, KAHANIC S, FORERO A, et al. Results of a phase II study of bendamustine and ofatumumab in untreated indolent B cell non-Hodgkin's lymphoma [ J ]. *Ann Hematol*, 2015, 94( 4 ): 633-641. DOI: 10.1007/s00277-014-2269-8.
- [ 42 ] WESTIN J R. Status of PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in lymphoma [ J ]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14( 5 ): 335-342. DOI: 10.1016/j.clml.2014.01.007.
- [ 43 ] BROWN J R, DAVIDS M S, RODON J, et al. Phase I trial of the Pan-PI3K inhibitor Pylaralisib ( SAR245408/XL147 ) in patients with chronic lymphocytic leukemia ( CLL ) or relapsed/refractory lymphoma [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21( 14 ): 3160-3169. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-3262.

[ 收稿日期 ] 2015-12-25 [ 修回日期 ] 2016-05-24

[ 本文编辑 ] 黄静怡