

- 2015,13(30):161-163.
- [8] CHEN Z J,ZHAO H,HE L,et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16. 3,2p21 and 9p33. 3[J]. Nat Genet,2011,43(1):55-59.
- [9] LUND L H,SVENBLAD B,MELHUS H,et al. Association of spironolactone use with All-Cause mortality in heart failure a propensity scored cohort study[J]. Circ Heart Fail,2013,6(2):174.
- [10] 陆新虹,罗佐杰. 多囊卵巢综合征与新型脂肪因子关系的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志,2015(4):269-272.
- [11] BARR S,HART K,REEVES S,et al. Habitual dietary intake,eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Clin Nutr,2011,65(10):1126-1132.
- [12] REPACI A,GAMBINERI A,PASQUALI R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome [J]. Mol Cell Endocrinol,2011,335(1):30-41.
- [13] ANDERSON A D,SOLORZANO C M,MCCARTNEY C R. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS[J]. Semin Reprod Med,2014,32(3):202-213.
- [14] DE FARIA F R,GUSMAO L S,DE FARIA E R,et al. Polycystic ovary syndrome and intervening factors in adolescents from 15 to 18 years old [J]. Rev Assoc Med Bras,2013,59(4):341-346.
- [15] 蒯国林. 达因-35 治疗多囊卵巢综合征疗效分析[J]. 中国医药指南,2008,6(23):130-131.
- [16] IBANEZ L,LOPEZ-BERMEJO A,DIAZ M,et al. Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight[J]. Fatal Diagn Ther,2011,30(4):243-249.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.032
- [17] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2008,43(7):553-555.
- [18] 卢永军,阮祥燕,田玄玄,等. 多囊卵巢综合征综合治疗疗效的评价[J]. 首都医科大学学报,2013,34(4):525-529.
- [19] SAGHAFI A M,PIROUZPANAH S,EBRAHIMI M M,et al. Lipid profile in relation to anthropometric indices and insulin resistance in overweight women with polycystic ovary syndrome[J]. Health Promotion Perspectives,2013,3(2):206-216.
- [20] BARGIOTA A,DIAMANTI-KANDARAKIS E. The effects of old,new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS[J]. Ther Adv Endocrinol Metab,2012,3(1):27-47.
- [21] 郭勇,肖青,刘妍,等. 达英-35 与二甲双胍治疗多囊卵巢综合征疗效 Meta 分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2010,26(11):845-848.
- [22] MAYER S B,EVANS W S,NESTLER J E. Polycystic ovary syndrome and insulin:our understanding in the past,present and future [J]. Womens Health (Lond Engl),2015,11(2):137-149.
- [23] 郭玉杰. 二甲双胍联合达英-35 对多囊卵巢综合征患者内分泌及排卵的影响[J]. 慢性病学杂志,2010,12(10):1235,1237.
- [24] 刘春玲. 达英-35 联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌代谢紊乱的治疗作用研究[J]. 现代预防医学,2011,38(13):2682-2683.
- [25] 陈鹏典,杨卓欣,刘芳,等. 针灸治疗多囊卵巢综合征的实验研究进展[J]. 中国医药导报,2016,13(12):49-52.

(收稿日期:2017-10-01 修回日期:2017-12-26)

依鲁替尼治疗套细胞淋巴瘤的研究进展

何虹秀 综述,李晓明[△],邢宏运 审校

(西南医科大学附属医院血液内科,四川泸州 646000)

[摘要] 套细胞淋巴瘤(MCL)是一类具有独立特征的侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,该病发展迅速,传统化疗难以治愈,具有侵袭性及惰性淋巴瘤特征,其治疗是临床医师面对的难点,近年来,随着新型药物的研发,为 MCL 的治愈迎来了新的曙光。依鲁替尼,作为第一个应用于临床研究的口服布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂,通过阻断 B 细胞受体信号传导,发挥抗癌作用,在 MCL 治疗中展现出显著的疗效,为 MCL 患者的治愈带来了新的转机,有望在将来从根本上改变 MCL 的治疗模式。现就依鲁替尼治疗 MCL 的作用机制、临床疗效及 MCL 对依鲁替尼治疗耐药机制的产生等进行综述。

[关键词] 套细胞淋巴瘤;依鲁替尼;治疗;进展

[中图分类号] R453.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)09-1250-04

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)中的一个独立类型,具有特有的生物学行为、病理特性及临床特点^[1]。占 NHL 的 3%~10%,主要累及老年人(60~65 岁),男女发病率约为 2:1^[2]。发病时通常即为晚期(Ann Arbor stage III~IV),最常累及淋巴结,其次为脾和骨髓^[1]。从生物学方面来说,MCL 是以

t(11;14)(q13;q32)异位及 CCND1 过度表达为遗传学特征,起源于骨髓中的前 B 细胞,经历两种不同的分子机制,分为两种不同的临床亚型。一种是起源于不进入滤泡生发中心的幼稚 B 淋巴细胞,转录因子 SOX11 高表达,无或少免疫球蛋白重链基因可变区(IGHV)的体细胞突变,呈侵袭性,另一种进入滤泡生发中心,SOX11 表达阴性,IGHV 体细胞高突变,更易侵

犯外周血及脾,而不是淋巴结,呈惰性,可长期无症状,此类患者可采取观察等待就可获得较长时间生存^[3-4]。侵袭性的 MCL 对化疗较敏感,可获得较好的缓解率,但多在短期内出现复发,大多数患者死于疾病进展,中位总生存(OS)时间 3~5 年^[5]。

1 MCL 的治疗现状

惰性 MCL 进展缓慢,可长期无症状,采取观察等待即可获得较长时间生存。而侵袭性 MCL 治疗效果差,传统的单药或多药联合治疗方案并不能长期控制病情。传统化疗方案,如 R-CHOP 治疗 MCL 虽然缓解率高,但易复发,并不能长期维持疾病缓解,并未明显提高 MCL 的总生存时间^[6]。强化治疗方案,如 R-HyperCVAD/MA 虽然显著提高了疗效,改善了无进展生存,但其化疗相关不良反应高,在年龄超过 65 岁患者中尤为突出,故此方案不适用于老年患者^[7]。目前,对于符合移植标准的年轻患者(年龄小于或等于 65 岁),推荐 MCL 首选策略是大剂量化疗后行自体造血干细胞移植(HDC-ASCT),研究表明,其中位无事件生存可提高至 7 年,5 年 OS 率达到 75%,中位 OS 时间在随访结束时仍未达到^[8]。含高剂量阿糖胞苷化疗方案后行 ASCT 可降低 MCL 患者的复发率并显著延长年轻患者的治疗失败时间及无进展生存^[9]。然而其治疗相关毒性及移植相关并发症仍高,且疾病的复发仍无法避免。新型药物硼替佐米,作为蛋白酶体抑制剂,现已批准应用于治疗 MCL,其客观缓解率(ORR)达 33%,完全缓解率(CR)为 8%,中位反应持续时间(DOR)相对较短,仅为 9.2 个月^[10]。联合其他化疗药物可提高疗效,如 ROBAK 等^[11]将 R-CHOP 中的长春新碱替代为硼替佐米组成的 VR-CAP 方案治疗初诊 MCL,中位无进展生存(PFS)可达 24.7 个月,ORR 为 92%,CR 为 53%,CR 持续时间达 42.1 个月,4 年 OS 率达 64%,但其血液学毒性增加,3 级以上的不良事件常见,OS 时间并未显著改善。尽管这些治疗策略的应用,MCL 的复发率仍高,对于复发患者,并没有标准有效的治疗策略。因此,迫切需要新型治疗方案来改善其预后差现状。

2 依鲁替尼治疗 MCL 的作用机制

依鲁替尼作为第一个应用于临床研究的高效、高选择性的口服小分子布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂,其通过选择性地共价结合靶蛋白 BTK 活性中心的半胱氨酸残基(Cys-481)结合位点,从而不可逆地抑制 BTK 酶的活性^[12]。BTK 作为 B 细胞抗原受体(BCR)通路的信号传递分子,在 B 细胞的生存、发育、分化、增殖、黏附和迁移过程中起着至关重要的作用,其激活后可活化下游 NF- κ B 和 Ras/RAF/MEK/ERK 信号通路,这两种信号途径都参与 B 细胞的发育,B 细胞肿瘤存在 BCR 信号异常活跃,该信号通路即包括 BTK^[13]。依鲁替尼可通过持续不可逆抑制 BTK,从而阻断 B 细胞肿瘤中异常活跃的细胞信号传导,最终发挥抗 B 细胞肿瘤的作用。临床前研究表明:依鲁替尼可通过抑制细胞中 BCR 信号传导而促使 MCL 凋亡^[14]。

3 依鲁替尼治疗 MCL 的临床疗效

在 2009 年,新药小分子 BTK 抑制剂依鲁替尼进入临床研究,在一项 I 期临床试验中,依鲁替尼用于治疗复发和(或)难治性 B 细胞恶性肿瘤,采用剂量递增方法,评估依鲁替尼的最大耐受剂量、有效性及安全性,在 50 例可评价的患者中,ORR 为 60%,CR 为 16%,中位 PFS 为 13.6 个月,其中 9 例为 MCL,有 7 例获得缓解,3 例获得 CR,优于治疗其他 B 细胞肿瘤,其不良反应轻微,常见的包括:腹泻、恶心、疲乏、肌痛,血细胞减少少见,即使长时间给药(>6 个月)也耐受性良好,无限

制剂量毒性^[15]。这项试验证实了依鲁替尼是治疗 MCL 的一个新方法。

WANG 等^[16]进行了一项国际、多中心、开放、非随机 II 期临床研究,该试验共纳入了 115 例复发和(或)难治性 MCL 患者,此前平均接受过 3 次治疗方案,45%的患者在加入研究前对最后一次治疗呈难治性,49%的患者据 MIPI 评分为高危组,中位年龄 68 岁,依鲁替尼的口服用量为 560 mg/d,停药指征是直到出现不能耐受的毒性或疾病进展,在 111 例可评价的患者中,中位随访 15.3 个月,ORR 达 68%,其中 CR 为 21%,中位 PFS 为 13.9 个月,出现 OR 平均时间为 1.9 个月,出现 CR 的平均时间为 5.5 个月,对达到部分缓解(PR)的患者,其 PFS 时间为 17.5 个月,在 CR 的患者,其 PFS 在随访结束仍未达到。在该研究中,延长中位随访时间至 26.7 个月后,ORR 为 67%,CR 提高到 23%,中位 OS 时间达 22.5 个月,2 年 OS 率达 31%,最常见的不良事件包括:腹泻(54%)、疲乏(50%)、恶心(33%)、呼吸困难(32%),3 级以上的不良事件少见,仅 11%的患者因不良事件而终止治疗^[17]。该研究显示,依鲁替尼治疗 MCL 的反应是持久的,并随着治疗时间的延长而增加,即使用于老年人,其耐受性也良好。基于这一项令人振奋的试验成果,依鲁替尼分别于 2013 年 11 月和 2014 年 10 月被 FDA 和 EMA 批准应用治疗既往至少接受过一次治疗的 MCL^[18]。

在一项随机对照、开放、多中心的 III 期临床研究中,DREYLING 等^[19]共观察 280 例先前接受过治疗的复发和(或)难治性 MCL 患者,随机应用依鲁替尼($n=139$,560 mg/d)和替西罗莫司($n=141$,第 1 个治疗周期的 D1、D8、D15 静脉注射 175 mg,后每个治疗周期改为 75 mg)单药治疗,比较各自的有效性、安全性,中位年龄为 68 岁,83%是 IV 期,此前平均接受过 2 次治疗方案,两组持续治疗至出现不能耐受的毒性或疾病进展,研究证实依鲁替尼较替西罗莫司而言明显改善 MCL 的无进展生存时间,其中位 PFS 分别为 14.6 和 6.2 个月,2 年无进展生存率分别为 41%和 7%,ORR 分别达 72%和 40%,CR 分别达 19%和 1%,依鲁替尼的中位 OS 在随访结束仍未达到,且依鲁替尼不良反应小,呈现了更好的有效性及耐受性。这项研究结果清楚地确立了依鲁替尼是治疗 MCL 的新标准。

EPPERLA 等^[20]对依鲁替尼治疗 MCL 患者进行多中心回顾性研究,该研究表明,在 97 例接受依鲁替尼治疗复发和(或)难治性 MCL 中,中位 PFS 为 15 个月,ORR 为 65%,CR 为 33%,中位 DOR 为 17 个月,中位总生存时间为 22 个月。其结果与 WANG 等^[16]II 期临床试验结果相似。

对 MCL 伴中枢神经系统受累(CNS-MCL)者,即使大剂量化疗,其预后仍极差。目前,BERNARD 等^[21]的研究表明,依鲁替尼用于治疗 CNS-MCL 者效果良好,3 例中 2 例获得 CR,1 例获得 PR,且无治疗相关毒性,明显优于传统鞘内注射。在 TUCKER 等^[22]的试验研究中亦证实了依鲁替尼能安全有效地治疗 CNS-MCL。

近期有 1 项异基因造血干细胞移植后予以依鲁替尼维持治疗 CLL 和 MCL 研究中,共纳入了 30 例患者,其 ORR 为 77%,CR 为 33%,其中 3 例为 MCL,2 例获得 CR,中位随访 395 d 后,19 例患者仍持续缓解,1 年 OS 为 92%,表明依鲁替尼在 allo-HSCT 后维持治疗可有效地防止疾病复发^[23]。

目前,已有许多试验研究拟在探索把依鲁替尼作为 MCL 一线治疗后维持治疗。现有两个正在进行的临床试验,一个是为期 4 年的单臂 II 期研究(nct02242097),其目的是评估在强化诱导治疗 MCL 后依鲁替尼作为维持治疗的疗效。而另一

个是随机前瞻性Ⅲ期研究 (TRIANGLE), 共纳入 870 例患者, 分为 3 组, 分别为 R-CHOP/R-DHAP 后 ASCT 组、R-CHOP+依鲁替尼/R-DHAP 后 ASCT+依鲁替尼维持组、R-CHOP+依鲁替尼/R-DHAP 后依鲁替尼维持组, 其目的是据各组无失败生存率确立未来治疗 MCL 的标准治疗方案, 此项研究预计于 2021 年完成。

4 依鲁替尼与其他药物的联合治疗

依鲁替尼在 MCL 中显示出良好的疗效, 但作为单一分子治疗 MCL, 约 1/3 的患者在治疗后第 2 年出现复发。近年来的研究证实, 依鲁替尼联合其他药物治疗 MCL 可减少耐药性的产生并可大大提高疗效。在一项Ⅱ期临床研究中, WANG 等^[24] 将依鲁替尼 (560 mg/d) 和利妥昔单抗 (每周 375 mg/m²) 联合应用于 50 例先前接受了利妥昔单抗的复发和(或)难治性 MCL 患者, 4 周为 1 个治疗周期, 8 个治疗周期后予以利妥昔单抗维持治疗, 中位随访至 16.5 个月, ORR 为 88%, CR 为 44%, Ki-67 作为 MCL 的独立预后因素, 在 Ki-67 < 50% 的 MCL 患者 (n=37) 中, ORR 为 100%, CR 为 54%, 在 Ki-67 ≥ 50% 的 MCL 患者 (n=12) 中, ORR 为 50%, CR 为 17%, 3 级以上的不良事件包括: 鼻出血 (4%)、乳头出血 (2%)、白细胞增多 (2%)、血小板减少 (4%)、中性粒细胞减少 (4%)、心房纤颤 (12%)、严重腹泻 (2%), 治疗期间并未出现治疗相关死亡。研究结果证实依鲁替尼和利妥昔单抗联合用于治疗复发和/或难治性 MCL, 特别是在低 Ki-67 水平者中是安全有效的。

在 MADDOCKS 等^[25] 报道的Ⅰ期临床研究中, 评价依鲁替尼与利妥昔单抗、苯达莫司汀联合应用于 NHL 的安全性及有效性, 该研究共纳入 48 例 NHL 患者, 中位年龄为 62 岁, 在 6 个治疗周期后单用依鲁替尼维持治疗至疾病进展, 在最后一例可评价的 46 例患者中, ORR 为 72%, CR 为 52%, 中位 PFS 在随访结束时仍未达到, 其中 17 例为 MCL, 有 16 例 (94%) 获得缓解, 13 例 (76%) 获得完全缓解, 3 级以上的不良事件主要为: 血细胞减少、皮疹。该试验表明, 依鲁替尼与利妥昔单抗、苯达莫司汀联合应用于 NHL, 特别是在 MCL 中具有很好的疗效。

依鲁替尼也可以与其他化疗方案合用以提高缓解率, 延长无进展生存, 如在Ⅰ期临床试验中, 应用依鲁替尼与 R-CHOP 联合化疗于 NHL, 其中 5 例为 MCL, 在最终可评价的 32 例患者中, ORR 为 94%, CR 为 72%, 3 级不良事件为: 血细胞减少^[26]。其他研究显示了, 依鲁替尼与硼替佐米或与来那度胺联合的可行性。但目前多为Ⅰ期临床试验, 尚需更多中心、更大样本、更长时间随访观察。

依鲁替尼联合新型药物治疗 MCL 患者的研究中, 如人源化抗 CD20 单克隆抗体 Ublituximab、CDK4/6 抑制剂 plabociclib、BCL-2 选择性抑制剂 ABT-199、PI3k 抑制剂 idelalisib、蛋白酶体抑制剂 Carfilzomib、CAR T 细胞疗法、HDAC6 抑制剂等均具有很好的前景。

5 依鲁替尼的耐药机制

在依鲁替尼治疗 MCL 研究中, 大约 1/3 的患者治疗无效并部分患者在治疗期间出现耐药^[27]。如今, 对依鲁替尼治疗 MCL 的耐药机理尚在不断地研究中, 并未清楚地阐明。有研究证实, 依鲁替尼耐药的产生和 BTK 结合位点的突变相关, 最常见的突变是, 在与 BTK 活性中心的结合位点中, 其半胱氨酸残基突变成丝氨酸, 阻断依鲁替尼与该部位的结合, 导致抑制 BCR 信号途径由不可逆性变为可逆性^[28]。但对依鲁替尼原始耐药的患者并无半胱氨酸残基的突变, 这部分患者耐药的原因可能与其下游 B 细胞信号通路或其他信号通路的持续激活有关, 比如替代 NF-κB 通路的激活、PIK3-AKT 通路的持续激

活^[29]。亦有研究表明, PLCG2 突变、CCND1 突变与依鲁替尼耐药有关^[30]。进一步了解依鲁替尼的耐药机制有望探索出克服依鲁替尼耐药和依鲁替尼治疗失败后的最佳治疗方案。

6 展 望

MCL 属于高度侵袭性恶性淋巴瘤, 其疾病进展快, 长期生存率低, 现尚无标准有效地治疗策略治愈 MCL。目前, 许多新型药物和新治疗方案都不同水平地升高了 MCL 患者的 CR 率, 但仍不能有效地改善患者的长期生存时间。依鲁替尼作为单一药物治疗复发和(或)难治性 MCL 具有高度的选择性及有效性, 展现出持久的反应性, 并且具有良好的安全性, 是治疗 MCL 的重大突破。但作为单一分子治疗 MCL, 其作用有限并且易致耐药性的产生, 联合其他药物治疗 MCL 可减少耐药性的产生并可大大提高疗效。目前, 临床前研究显示, 依鲁替尼与 CD20 单抗、HDAC6 抑制剂等新药及传统化疗药物间具有协同作用, 探索恰当的联合治疗方案将会是未来依鲁替尼治疗套细胞淋巴瘤的一个重要研究目标, 或许在不久的将来, 依鲁替尼与其他药物联合应用将成为 MCL 的一线治疗策略。

参考文献

- [1] MCKAY P, LEACH M, JACKSON R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma[J]. Br J Haematol, 2012, 159(4): 405-426.
- [2] LUMINARI S, CESARETTI M, RASHID I, et al. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy[J]. Hematol Oncol, 2007, 25(4): 189-197.
- [3] NAVARRO A, CLOT G, ROYO C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features[J]. Cancer Res, 2012, 72(20): 5307-5316.
- [4] MEGGENDORFER M, KERN W, HAFERLACH C, et al. SOX11 overexpression is a specific marker for mantle cell lymphoma and correlates with t(11;14) translocation, CCND1 expression and an adverse prognosis[J]. Leukemia, 2013, 27(12): 2388-2391.
- [5] LACASCE A S, VANDERGRIFT J L, RODRIGUEZ M A, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database[J]. Blood, 2012, 119(9): 2093-2099.
- [6] LENZ G, DREYLING M, HOSTER E, et al. Immunotherapy 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.
- [7] BERNSTEIN S H, EPNER E, UNGER J M, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213[J]. Ann Oncol, 2013, 24(6): 1587-1593.

- [8] 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.
- [9] HERMINE O, HOSTER E, WALEWSKI J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network [J]. *Lancet*, 2016, 388(10044): 565-575.
- [10] FISHER R I, BERNSTEIN S H, KAHL B S, et al. Multi-center phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30): 4867-4874.
- [11] ROBAK T, HUANG H, JIN J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 944-953.
- [12] BUGGY J J, ELIAS L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy [J]. *Int Rev Immunol*, 2012, 31(2): 119-132.
- [13] KOEHRER S, BURGER J A. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia and other B-cell malignancies [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2016, 14(1): 55-65.
- [14] CINAR M, HAMEDANI F, MO Z, et al. Bruton tyrosine kinase is commonly overexpressed in mantle cell lymphoma and its attenuation by Ibrutinib induces apoptosis [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(10): 1271-1277.
- [15] ADVANI R H, BUGGY J J, SHARMAN J P, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 88-94.
- [16] WANG M L, 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.
- [17] WANG M L, BLUM K A, MARTIN P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib; updated safety and efficacy results [J]. *Blood*, 2015, 126(6): 739-745.
- [18] DE CLARO R A, MCGINN K M, VERDUN N, et al. FDA approval: Ibrutinib for patients with previously treated mantle cell lymphoma and previously treated chronic lymphocytic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(16): 3586-3590.
- [19] DREYLING M, JURCZAK W, JERKEMAN M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma; an international, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10020): 770-778.
- [20] EPPERLA N, HAMADANI M, CASHEN A F, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a "real world" study [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 528-535.
- [21] BERNARD S, GOLDWIRT L, AMORIM S, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse [J]. *Blood*, 2015, 126(14): 1695-1698.
- [22] TUCKER D L, NAYLOR G, KRUGER A, et al. Ibrutinib is a safe and effective therapy for systemic mantle cell lymphoma with central nervous system involvement—a multi-centre case series from the United Kingdom [J]. *Br J Haematol*, 2016, 178(2): 327-329.
- [23] MICHALLET M, DREGER P, SOBH M, et al. Salvage use of ibrutinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for B cell malignancies; a study of the French Cooperative Group for CLL, the French Society for Blood and Marrow Transplantation (SFGM-TC), and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Chronic Malignancy and Lymphoma Working Parties [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 4659.
- [24] WANG M L, LEE H, CHUANG H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(1): 48-56.
- [25] MADDOCKS K, CHRISTIAN B, JAGLOWSKI S, et al. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125(2): 242-248.
- [26] YOUNES A, THIEBLEMONT C, MORSCHHAUSER F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naive patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 1019-1026.
- [27] BYRD J C, FURMAN R R, COUTRE S E, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 32-42.
- [28] RAHAL R, FRICK M, ROMERO R, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF-kappaB-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2014, 20(1): 87-92.
- [29] ZHANG S Q, SMITH S M, ZHANG S Y, et al. Mechanisms of ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4): 445-456.
- [30] MOHANTY A, SANDOVAL N, DAS M, et al. CCND1 mutations increase protein stability and promote ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73558-73572.