

非霍奇金淋巴瘤的治疗研究进展

周彦云¹, 罗伟^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月21日; 录用日期: 2024年3月28日; 发布日期: 2024年6月21日

摘要

非霍奇金淋巴瘤(NHL)代表一组异质性淋巴衍生恶性肿瘤, 从惰性到高度侵袭性不等。根据肿瘤细胞的来源, 本病可分为B细胞淋巴瘤、T/NK细胞淋巴瘤。在B-NHL复发/难治性患者中, 挽救性化疗和自体干细胞移植能够治愈50%的患者, 而另一半患者的结果令人沮丧, 中位总生存期不到12个月。随着非霍奇金淋巴瘤(NHL)治疗的进步, 为了提高B-NHL患者的生存率, 靶向药物治疗, 正在彻底改变B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的治疗格局。本文就近年来B-NHLs靶向药物的治疗研究作一简要综述。

关键词

淋巴瘤, B细胞非霍奇金淋巴瘤, 靶向治疗药物, 治疗

Research Progress in the Treatment of Non Hodgkin's Lymphoma

Yanyun Zhou¹, Wei Luo^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 21st, 2024; accepted: Mar. 28th, 2024; published: Jun. 21st, 2024

Abstract

Non Hodgkin's lymphoma (NHL) represents a group of heterogeneous lymphoid derived malignant tumors, ranging from inert to highly invasive. According to the source of tumor cells, this disease can be divided into B-cell lymphoma and T/NK cell lymphoma. In B-NHL recurrent/refractory patients, salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation can cure 50% of pa-

*通讯作者。

tients, while the results of the other half of patients are disappointing, with a median overall survival of less than 12 months. With the advancement of non Hodgkin's lymphoma (NHL) treatment, in order to improve the survival rate of B-NHL patients. Targeted drug therapy is completely changing the treatment pattern of B-cell non Hodgkin's lymphoma (B-NHL). This article provides a brief review of recent research on targeted drug therapy for B-NHLs.

Keywords

Lymphoma, B Cell Non Hodgkin's Lymphoma, Targeted Therapy Drug, Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)是一组异质性肿瘤, 包括 40 多种亚型。最常见的类型包括侵袭性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)和惰性滤泡性淋巴瘤(indolent follicular lymphoma, FL)。在大多数 B-NHL 患者中, 这些不同的 B 细胞恶性肿瘤可以通过常规化疗进行治疗[1]。但在一项利妥昔单抗治疗的复发弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的标准治疗方案中仍有 30%患者出现复发/难治性的疾病, 导致预后普遍较差[2]。从而降低患者的生存率和整体耐受性。只有 50%的复发/难治性患者符合自体干细胞移植(autogenous stem cell transplantation, ASCT)挽救治疗的条件, ASCT 后的复发发生率为 35%~50% [3]。这些患者的中位总生存期(OS)非常短, 为 10 个月, 需要创新疗法来提高总缓解率(ORR)并最终提高 OS。靶向药物治疗, 正在彻底改变 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的治疗格局。本文就近年来 B-NHLs 靶向药物的治疗研究作一简要综述。

2. BTK 抑制剂

B 细胞非霍奇金淋巴瘤是由一组异质性恶性肿瘤组成。从历史上看, 治疗的支柱是细胞毒性化疗, 但近几十年来, 靶向治疗已被纳入早期的一线治疗中。B 细胞受体(BCR)信号通路有多种 B 细胞恶性肿瘤的发病机制有关。最近, 已经开发出许多药物来靶向 BCR 通路的各种成分。其中一个关键靶点是布鲁顿酪氨酸激酶(BTK), 它是早期 BCR 信号通路的组成部分。在正常 B 细胞中, BTK 的激活(通过其磷酸化反映)触发下游事件, 并最终激活核因子 κ B (NF- κ B)通路, 从而增加 B 细胞的存活、增殖、分化为浆细胞和随后的抗体产生[4] [5]。这一途径的药物改变了一线和复发/难治性(R/R)环境中的管理格局。目前已有五种 BTKi 被批准用于人类, 包括伊布替尼、阿卡替尼、泽布替尼、替布替尼和奥布替尼。第一代 BTKi 伊布替尼。自 2013 年以来, 它已被间歇性批准用于治疗 MCL、CLL/SLL、慢性移植物抗宿主病(GVHD)、WM 和 MZL 的单药治疗或联合治疗[6]。伊布替尼首次被批准用于治疗 MCL, 基于 II 期数据显示, 在复发/难治性情况下的总缓解率(ORR)为 68%。该缓解率接近高度骨髓抑制挽救性化疗[7]。一项 III 期 PHOENIX 试验评估了伊布替尼与安慰剂联合一线 R-CHOP 治疗非 GCB 亚型疾病患者, 但未能显示伊布替尼联合 R-CHOP 的总生存获益。然而, 该研究确实在<60 岁人群中显示出无事件生存期(event free survival, EFS)、PFS 和 OS 获益[8]。在老年患者群体中缺乏益处的部分原因归因于联合治疗的毒性增加, 从而限制了最佳 CIT 剂量。后来, 对年轻患者进行更深入的亚组分析显示, MCD 和 N1 亚型的 ABC 淋巴瘤在伊布替尼联合 R-CHOP 组的 3 年内 EFS 和 OS 为 100%, 而单独使用 R-CHOP 组为 42.9%和 50% [9]。

第二代 BTKi 旨在最大限度地提高效果和选择性 BTK 占有率, 同时降低对脱靶激酶的活性。这些抑制剂的代表包括阿卡替尼(ACP-196)、泽布替尼(BGB-3111)、替布替尼(ONO/GS-4059)和奥布替尼(ICP-022)。体外研究表明, 阿卡替尼的靶点特异性高于伊布替尼, 对其他激酶成员 ITK、TXK、BMX 和 TEC 的选择性分别为 323 倍、94 倍、19 倍和 9 倍[10]。同样, 一项 III 期研究的数据显示, 与伊布替尼相比, 泽布替尼治疗 WM 患者的反应更好, 毒性更低[11]。奥布替尼(ICP-022)在人体内长期给药后显示出奥布替尼优异的安全性和耐受性。2020 年, 奥布替尼在中国获得有条件批准, 用于治疗既往接受过至少一种治疗的 MCL 和 CLL/SLI 患者[12]。然而, 替布替尼对 TEC 激酶的选择性比伊布替尼低约 2.4 倍[13]。替布替尼同时占据 BTK 和 TEC 可显著抑制巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和 RANKL 驱动的破骨细胞分化和骨质流失[14]。从以上数据来看, BTK 抑制剂在治疗中取得了不错的效果, 目前对 BTK 抑制剂的相关研究仍在进行中。

3. CD20 单抗

CD20 是 B 细胞恶性肿瘤中公认的治疗靶点[15]。表达从前 B 细胞阶段开始, 一直持续到最终分化为浆细胞。这种模式, 以及恶性 B 细胞上 CD20 的一致和高水平表达, 使 CD20 成为治疗靶点[16]。CD20 单抗主要有利妥昔单抗、奥妥珠单抗(GA101)、奥法妥尤单抗和乌利妥昔单抗。1990 年代, 随着重组嵌合鼠/人 I 型抗 CD20 单克隆抗体(mAb)利妥昔单抗(Rituximab/[®] MABTHERA[®])靶向治疗的引入, CD20 阳性 B 细胞恶性肿瘤患者的前景有所改善[17]。自 1997 年首次获批以来, 利妥昔单抗彻底改变了 B 细胞恶性肿瘤的治疗。它既可作为单药治疗和联合治疗, 也可用于诱导和复发, 也可作为维持治疗[18]。利妥昔单抗的早期试验侧重于复发或难治性 CD20 阳性低级别 FL 患者的单药治疗, 缓解率为 48% [17]。利妥昔单抗与伊布替尼联合研究, 结果显示在 R/R MCL 患者中安全且可耐受。在一项针对复发/难治 MCL 的开放标签 2 期试验中, 利妥昔单抗联合伊布替尼的 ORR 和 CR 分别为 88%和 44%, 反应较高[19]。Obinutuzumab (GA101)是一种靶向 CD20 的人源化抗体, 已在 MCL 临床前模型中证明有效[20]。该抗体在 Fc 部分具有非岩藻糖基化糖, 旨在克服对利妥昔单抗的耐药机制。在 GAUGUIN 2 期试验中, Obinutuzumab 作为复发/难治性 MCL 的单药治疗($n = 15$)显示 ORR 为 27% [21]。随后, 在复发和未经治疗的 MCL 患者($n = 48$)中研究了 obinutuzumab 与伊布替尼和维奈托克的联合治疗(OAsIs; 一项 1/2 期试验)。该联合疗法耐受性良好, 复发患者的 CR 为 67%, 未经治疗的 MCL 患者的 CR 为 86.6% [22]。对于伊布替尼耐药的 MCL 患者, 这种联合治疗可被视为一种可能的挽救疗法。

4. 蛋白酶体抑制剂

26S 蛋白酶体是一种大型的 ATP 依赖性蛋白水解机器, 作为泛素蛋白酶体系统(UPS)的一部分, 代表了真核细胞通过选择性破坏错误折叠或受损的多肽来确保细胞内蛋白质质量的最终机制[23]。这种用泛素标记的有害蛋白质的有序降解过程对正常的细胞周期和功能至关重要, 保护细胞免受热休克或氧化应激, 而蛋白酶体途径的抑制会导致细胞周期停滞和细胞凋亡。由于 UPS 的失调可能在肿瘤进展、耐药性和免疫监视改变中发挥作用, 蛋白酶体已成为癌症的重要和新型治疗靶点[24]。蛋白酶体抑制剂(Pis)在过去十年中已成为治疗多发性骨髓瘤(MM)和套细胞淋巴瘤(MCL)的广泛使用药物。p27 蛋白酶体降解增加与 MCL 中 OS 降低有关[25]。MCL 的特征是 NF- κ B 通路的组成型激活[26]。I κ B 激酶抑制剂在体外诱导 MCL 细胞凋亡的能力证实了 NF- κ B 作为该病的治疗靶点[27]。SWOG 试验进一步表明, 在既往未经治疗的 MCL 患者中, 与单独化疗方案相比, 硼替佐米联合化疗后硼替佐米维持治疗的 2 年 PFS 率提高了一倍(62% vs 30%) [28]。分子异质性是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的一个公认特征, 在核型、基因组和转录组亚型之间结局各不相同[29] [30]。临床试验已经测试了额外的靶向治疗是否可以通过调节恶性 B

细胞中的异常细胞内通路来改善结果[31] [32]。REMoDL-B III 期适应性试验比较了利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙(R-CHOP)与 R-CHOP + 硼替佐米(RB-CHOP)在非霍奇金淋巴瘤(DLBCL)患者中的疗效。在登记的 1077 名患者中, 有 801 名被确定为活化 B 细胞(ABC)、生发中心 B 细胞或 MHG 淋巴瘤。中位随访 64 个月时, 硼替佐米对 PFS 或 OS 没有总体获益(5 年 PFS 风险比[HR], 0.81; $P = 0.85$; OS HR, 0.86; $P = 0.32$)。然而, RB-CHOP 后 ABC 淋巴瘤的 PFS 和 OS 有所改善: R-CHOP 组的 5 年 OS 为 67%, RB-CHOP 组为 80% (HR, 0.58; 95% CI, 0.35~0.95; $P = 0.32$)。MHG 淋巴瘤的 5 年 PFS 更高: 29% vs 55% (HR, 0.46; 95% CI, 0.26~0.84)。ABC 和 MHG DLBCL 患者可能受益于在初始治疗中将硼替佐米添加到 R-CHOP 中[33]。这项实验从 OS/PFS 证明了蛋白酶抑制剂对 B-NHLs 有着较好的效果。

5. PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是细胞内信号转导酶家族, 可以将磷酸基团连接到膜包埋磷脂酰肌醇(PI)肌醇部分的 3'-羟基。PI3K 已被证明在细胞增殖、生长、存活、运动和代谢中发挥重要作用。近年来, PI3K 信号通路已成为大量药物发现和开发工作的主要焦点。选择性(PI3K)抑制剂已被批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)和惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL), 例如滤泡性淋巴瘤和边缘区淋巴瘤。四种选择性 PI3K 抑制剂已获得 FDA 加速批准, 用于治疗复发/难治性(R/R)CLL 和/或 iNHL 患者[34]。PI3K 的催化亚基(p110)以四种亚型存在: α 、 β 、 δ 、 γ 。虽然 α 和 β 亚型几乎无处不在, 但 δ 和 γ 亚型优先在白细胞中表达, 并在 B 细胞、T 细胞和髓系细胞功能的适应性和先天免疫反应中发挥重要作用[35] [36] [37]。PI3K- δ 抑制包括对恶性 B 细胞的多种关键作用, 包括阻断肿瘤微环境介导的恶性 B 细胞增殖和迁移, 以及抑制肿瘤细胞来源的趋化因子分泌[38]。此外, PI3K- γ 抑制被认为通过抑制 T 细胞和巨噬细胞向微环境衍生趋化因子迁移来阻断肿瘤微环境的形成, 并阻断巨噬细胞极化为支持肿瘤的 M2 表型[39] [40] [41]。在转化后的 FL 异种移植模型中, 与单独抑制任一亚型相比, 联合抑制 PI3K- δ 和 PI3K- γ 增强了肿瘤生长抑制, 表明互补的双重亚型对肿瘤生长和存活的贡献。因此, 与单独抑制 PI3K- δ 相比, 双重 PI3K- δ , γ 抑制可能会增强淋巴瘤恶性肿瘤患者的治疗效果[42]。PI3K 抑制作为 iNHL 的治疗策略得到了 idelalisib (一种口服 PI3K- δ 抑制剂)和 copanlisib (一种静脉内给药的 PI3K- α 和 PI3K- δ 抑制剂)的研究数据的支持。根据单臂 2 期试验的数据, 这两种疗法都获得了 FDA 的加速批准, 用于治疗既往接受过两种全身治疗的复发性 FL 患者。在各自的关键研究中, 接受 idelalisib 或 copanlisib 治疗的 iNHL 患者的 ORR 分别为 57%和 59% [43] [44]。在 RR iNHL 患者中, duvelisib 的临床益处各个剂量水平上都得到了证明, 58%的患者有反应, 其中 19%的患者有完全反应。反应时间很快, 大多数反应是通过第一次反应评估(2 个月)实现的。中位 DOR 和 PFS 分别为 17 个月和 15 个月, 进一步支持了具有临床意义的活动。在 FL 患者亚组中, 疗效同样稳健, 总体缓解率为 58%, 包括 25%的 CR 患者, 中位 DOR 为 18.4 个月。在分析时, 未达到整体 iNHL 患者群体的中位 OS, 估计 18 个月时的生存概率为 75%。在经过大量预处理的复发/难治性 iNHL 患者中, 口服 duvelisib 单药治疗显示出快速、具有临床意义的活性和可接受的安全[42]。

6. BCL 抑制剂

BCL-2 是在调节细胞凋亡中起重要作用的蛋白质, 细胞凋亡是多细胞生物发育和正常生理学的关键过程。该蛋白质家族的基本机制是由促生存蛋白的作用给出的, 促生存蛋白通过与它们的对应物(细胞凋亡的效应蛋白)直接结合来抑制细胞凋亡。BCL-2 家族由几种蛋白质组成, 这些蛋白质根据它们在抗凋亡蛋白中的结构进行分类, 例如 BCL-2、BCL-xL、BCL-W、A1、MCL1、BCL-RAMBO、BCL-B 和 BCL-G

蛋白, 以 BAX、BAK、BBID 和 BOK 为代表的促凋亡蛋白, 而成员被认为是促凋亡效应子, 仅 BH3 蛋白为 BIM, BAD、BIK、NOXA、HRK 和 PUMA [45]。由于 BCL-2 参与细胞凋亡的调节, 这一过程的逃避与恶性过程的产生直接相关[46], BCL-2 家族成员表达的改变被报道为癌症产生和促进的基础[47]。因此, BCL-2 蛋白家族的研究对于理解和潜在治疗癌症至关重要。Venetoclax 是一种有效的选择性口服 BCL-2 抑制剂, 已被批准用于 CLL 和其他血液恶性肿瘤, 并在 MCL 中具有稳健的临床前活性。在 R/R MCL 中唯一发表的 Venetoclax 单药治疗研究是一项 I 期试验, 其中 28 例 BTKi 初治患者接受可变 Venetoclax 剂量治疗, ORR (CR) 为 75% [48]。PFS 为 14 个月, 12 个月 OS 为 82% [49]。Eyre 等人发表了一项回顾性多中心真实的世界分析, 分析了 20 例 BTKi 进展后接受单药 Venetoclax 治疗的患者, 结果显示 ORR 为 53% (CR 18%), OS 较短, 为 9.4 个月[50]。另一个由 24 例接受 Venetoclax +/- 其他药物治疗的 R/R MCL 患者组成的单一机构队列显示出相似的结果(ORR 55%和 OS 13.5 个月), 在接受联合治疗的患者中观察到差异[51]。Sawalha 等人在重度预治疗的 R/R MCL 患者中, 使用 Venetoclax 单药治疗(62%)或联合治疗(39%)的经验最多(N = 81), 其中 82% 的患者对 BTKi 难治。ORR 为 42% (CR 18%), Venetoclax 单药治疗与维奈克拉组合。在多变量分析中, 接受 Venetoclax 联合治疗的患者中位 OS 为 12.5 个月, Venetoclax 剂量越高, 生存期越长[52]。迄今为止, 许多 Venetoclax 联合其他靶向药物治疗 NHL 的临床研究正在进行中。

7. 结语

在 B-NHL 患者中, 大多数患者可以通过常规化疗进行治疗, 但仍有部分患者出现复发/难治性的疾病, 导致预后普遍较差, 从而降低患者的生存率和整体耐受性。本综述总结了 BTK 抑制剂、CD20 单抗、蛋白酶体抑制剂、PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂、BCL 抑制剂等靶向药物在非霍奇金淋巴瘤治疗中的有效性和前景, 同时期待靶向药物可以为非霍奇金患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Coiffier, B., Lepage, E., Brière, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., *et al.* (2002) CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **346**, 235-242. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011795>
- [2] Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D.C., Trneny, M., *et al.* (2010) Salvage Regimens with Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 4184-4190. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.1618>
- [3] Epperla, N., Badar, T., Szabo, A., Vaughn, J., Borson, S., Saini, N.Y., *et al.* (2019) Postrelapse Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma after Therapy Failure Following Autologous Transplantation. *Blood Advances*, **3**, 1661-1669. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000102>
- [4] Bajpai, U.D., Zhang, K., Teutsch, M., Sen, R. and Wortis, H.H. (2000) Bruton's Tyrosine Kinase Links the B Cell Receptor to Nuclear Factor κ B Activation. *The Journal of Experimental Medicine*, **191**, 1735-1744. <https://doi.org/10.1084/jem.191.10.1735>
- [5] Petro, J.B., Rahman, S.M.J., Ballard, D.W. and Khan, W.N. (2000) Bruton's Tyrosine Kinase Is Required for Activation of I κ B Kinase and Nuclear Factor κ B in Response to B Cell Receptor Engagement. *The Journal of Experimental Medicine*, **191**, 1745-1754. <https://doi.org/10.1084/jem.191.10.1745>
- [6] Estupiñán, H.Y., Berglöf, A., Zain, R. and Smith, C.I.E. (2021) Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 630942. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.630942>
- [7] Wang, M.L., Rule, S., Martin, P., *et al.* (2013) Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 507-516.
- [8] Younes, A., Sehni, L.H., Johnson, P., Zinzani, P.L., Hong, X., Zhu, J., *et al.* (2019) Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1285-1295. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02403>

- [9] Wilson, W.H., Wright, G.W., Huang, D.W., Hodgkinson, B., Balasubramanian, S., Fan, Y., *et al.* (2021) Effect of Ibrutinib with R-CHOP Chemotherapy in Genetic Subtypes of DLBCL. *Cancer Cell*, **39**, 1643-1653.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.10.006>
- [10] Herman, S.E.M., Montraveta, A., Niemann, C.U., Mora-Jensen, H., Gulrajani, M., Krantz, F., *et al.* (2017) The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Cancer Research*, **23**, 2831-2841. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-0463>
- [11] Tam, C.S., Opat, S., D'Sa, S., Jurczak, W., Lee, H., Cull, G., *et al.* (2020) A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib vs Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: The ASPEN Study. *Blood*, **136**, 2038-2050. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006844>
- [12] Shirley, M. (2022) Faricimab: First Approval. *Drugs*, **82**, 825-830. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01713-3>
- [13] Liclican, A., Serafini, L., Xing, W., Czerwieniec, G., Steiner, B., Wang, T., *et al.* (2020) Biochemical Characterization of Tirabrutinib and Other Irreversible Inhibitors of Bruton's Tyrosine Kinase Reveals Differences in On- and Off-Target Inhibition. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1864**, Article ID: 129531. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129531>
- [14] Ariza, Y., Murata, M., Ueda, Y. and Yoshizawa, T. (2019) Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tirabrutinib Suppresses Osteoclastic Bone Resorption. *Bone Reports*, **10**, Article ID: 100201. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100201>
- [15] Schuster, S.J., Huw, L., Bolen, C.R., Maximov, V., Polson, A.G., Hatzi, K., *et al.* (2024) Loss of CD20 Expression as a Mechanism of Resistance to Mosunetuzumab in Relapsed/Refractory B-Cell Lymphomas. *Blood*, **143**, 822-832. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022348>
- [16] Klein, C., Jamois, C. and Nielsen, T. (2020) Anti-CD20 Treatment for B-Cell Malignancies: Current Status and Future Directions. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **21**, 161-181. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1822318>
- [17] McLaughlin, P., Grillo-López, A.J., Link, B.K., Levy, R., Czuczman, M.S., Williams, M.E., *et al.* (2023) Rituximab Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy for Relapsed Indolent Lymphoma: Half of Patients Respond to a Four-Dose Treatment Program. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 154-162. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02403>
- [18] Freeman, C.L. and Sehn, L. (2018) Anti-CD20 Directed Therapy of B Cell Lymphomas: Are New Agents Really Better? *Current Oncology Reports*, **20**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0748-0>
- [19] Wang, M.L., Lee, H., Chuang, H., Wagner-Bartak, N., Hagemeister, F., Westin, J., *et al.* (2016) Ibrutinib in Combination with Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Single-Centre, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 48-56. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00438-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00438-6)
- [20] Chiron, D., Bellanger, C., Papin, A., Tessoulin, B., Dousset, C., Maiga, S., *et al.* (2016) Rational Targeted Therapies to Overcome Microenvironment-Dependent Expansion of Mantle Cell Lymphoma. *Blood*, **128**, 2808-2818. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-720490>
- [21] Le Gouill, S., Morschhauser, F., Chiron, D., Bouabdallah, K., Cartron, G., Casasnovas, O., *et al.* (2021) Ibrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Relapsed and Untreated Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Phase 1/2 Trial. *Blood*, **137**, 877-887. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008727>
- [22] Stephens, D.M., Huang, Y., Ruppert, A.S., Walker, J.S., Canfield, D., Cempre, C.B., *et al.* (2022) Selinexor Combined with Ibrutinib Demonstrates Tolerability and Safety in Advanced B-Cell Malignancies: A Phase I Study. *Clinical Cancer Research*, **28**, 3242-3247. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-3867>
- [23] Goldberg, A.L. (2003) Protein Degradation and Protection against Misfolded or Damaged Proteins. *Nature*, **426**, 895-899. <https://doi.org/10.1038/nature02263>
- [24] Rajkumar, S.V., Richardson, P.G., Hideshima, T. and Anderson, K.C. (2005) Proteasome Inhibition as a Novel Therapeutic Target in Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 630-639. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.11.030>
- [25] Chiarle, R., Budel, L.M., Skolnik, J., Frizzera, G., Chilos, M., Corato, A., *et al.* (2000) Increased Proteasome Degradation of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor P27 Is Associated with a Decreased Overall Survival in Mantle Cell Lymphoma. *Blood*, **95**, 619-626. <https://doi.org/10.1182/blood.v95.2.619>
- [26] Pérez-Galán, P., Dreyling, M. and Wiestner, A. (2011) Mantle Cell Lymphoma: Biology, Pathogenesis, and the Molecular Basis of Treatment in the Genomic Era. *Blood*, **117**, 26-38. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-189977>
- [27] Roué, G., Pérez-Galán, P., López-Guerra, M., Villamor, N., Campo, E. and Colomer, D. (2007) Selective Inhibition of I κ B Kinase Sensitizes Mantle Cell Lymphoma B Cells to TRAIL by Decreasing Cellular FLIP Level. *The Journal of Immunology*, **178**, 1923-1930. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.3.1923>
- [28] Till, B.G., Li, H., Bernstein, S.H., Fisher, R.I., Burack, W.R., Rimsza, L.M., *et al.* (2015) Phase I trial of R-Chopplus Bortezomib Induction Therapy Followed by Bortezomib Maintenance for Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma: swogs0601. *British Journal of Haematology*, **172**, 208-218. <https://doi.org/10.1111/bjh.13818>

- [29] Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A.J., *et al.* (2018) Molecular Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma Are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nature Medicine*, **24**, 679-690.
- [30] Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E., Ma, C., Lossos, I.S., Rosenwald, A., *et al.* (2000) Distinct Types of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Identified by Gene Expression Profiling. *Nature*, **403**, 503-511. <https://doi.org/10.1038/35000501>
- [31] Offner, F., Samoilova, O., Osmanov, E., Eom, H., Topp, M.S., Raposo, J., *et al.* (2015) Frontline Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone with Bortezomib (VR-CAP) or Vincristine (R-CHOP) for Non-GCB DLBCL. *Blood*, **126**, 1893-1901. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-632430>
- [32] Nowakowski, G.S., Chiappella, A., Gascoyne, R.D., Scott, D.W., Zhang, Q., Jurczak, W., *et al.* (2021) ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide plus R-CHOP versus Placebo plus R-CHOP in Previously Untreated Patients with ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1317-1328. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01366>
- [33] Davies, A.J., Barrans, S., Stanton, L., Caddy, J., Wilding, S., Saunders, G., *et al.* (2023) Differential Efficacy from the Addition of Bortezomib to R-CHOP in Diffuse Large B-Cell Lymphoma According to the Molecular Subgroup in the Remodl-B Study with a 5-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2718-2723. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00033>
- [34] Bou Zeid, N. and Yazbeck, V. (2023) PI3K Inhibitors in NHL and CLL: An Unfulfilled Promise. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*, **13**, 1-12. <https://doi.org/10.2147/blctt.s309171>
- [35] Clayton, E., Bardi, G., Bell, S.E., Chantry, D., Downes, C.P., Gray, A., *et al.* (2002) A Crucial Role for the P110 δ Subunit of Phosphatidylinositol 3-Kinase in B Cell Development and Activation. *The Journal of Experimental Medicine*, **196**, 753-763. <https://doi.org/10.1084/jem.20020805>
- [36] Vanhaesebroeck, B., Guillermet-Guibert, J., Graupera, M. and Bilanges, B. (2010) The Emerging Mechanisms of Isoform-Specific PI3K Signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 329-341. <https://doi.org/10.1038/nrm2882>
- [37] Fung-Leung, W. (2011) Phosphoinositide 3-Kinase Delta (PI3K δ) in Leukocyte Signaling and Function. *Cellular Signalling*, **23**, 603-608. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.10.002>
- [38] Hoellenriegel, J., Meadows, S.A., Sivina, M., Wierda, W.G., Kantarjian, H., Keating, M.J., *et al.* (2011) The Phosphoinositide 3'-Kinase Delta Inhibitor, CAL-101, Inhibits B-Cell Receptor Signaling and Chemokine Networks in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, **118**, 3603-3612. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-352492>
- [39] Reif, K., Okkenhaug, K., Sasaki, T., Penninger, J.M., Vanhaesebroeck, B. and Cyster, J.G. (2004) Cutting Edge: Differential Roles for Phosphoinositide 3-Kinases, P110 γ and P110 δ , in Lymphocyte Chemotaxis and Homing. *The Journal of Immunology*, **173**, 2236-2240. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.4.2236>
- [40] Schmid, M.C., Avraamides, C.J., Dippold, H.C., Franco, I., Foubert, P., Ellies, L.G., *et al.* (2011) Receptor Tyrosine Kinases and TLR/IL1Rs Unexpectedly Activate Myeloid Cell PI3K γ , a Single Convergent Point Promoting Tumor Inflammation and Progression. *Cancer Cell*, **19**, 715-727. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.04.016>
- [41] Gunderson, A.J., Kaneda, M.M., Tsujikawa, T., Nguyen, A.V., Affara, N.I., Ruffell, B., *et al.* (2016) Bruton Tyrosine Kinase-Dependent Immune Cell Cross-Talk Drives Pancreas Cancer. *Cancer Discovery*, **6**, 270-285. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0827>
- [42] Flinn, I.W., Patel, M., Oki, Y., Horwitz, S., Foss, F.F., Allen, K., *et al.* (2018) Duvelisib, an Oral Dual PI3K- δ , γ Inhibitor, Shows Clinical Activity in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma in a Phase 1 Study. *American Journal of Hematology*, **93**, 1311-1317. <https://doi.org/10.1002/ajh.25228>
- [43] Gopal, A.K., Kahl, B.S., de Vos, S., Wagner-Johnston, N.D., Schuster, S.J., Jurczak, W.J., *et al.* (2014) PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **370**, 1008-1018. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1314583>
- [44] Dreyling, M., Santoro, A., Mollica, L., Leppä, S., Follows, G.A., Lenz, G., *et al.* (2017) Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3898-3905. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.4648>
- [45] Youle, R.J. and Strasser, A. (2008) The BCL-2 Protein Family: Opposing Activities That Mediate Cell Death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9**, 47-59. <https://doi.org/10.1038/nrm2308>
- [46] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [47] Czabotar, P.E., Lessene, G., Strasser, A. and Adams, J.M. (2013) Control of Apoptosis by the BCL-2 Protein Family: Implications for Physiology and Therapy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 49-63. <https://doi.org/10.1038/nrm3722>
- [48] Visco, C., Finotto, S., Zambello, R., Paolini, R., Menin, A., Zanotti, R., *et al.* (2013) Combination of Rituximab, Bendamustine, and Cytarabine for Patients with Mantle-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Ineligible for Intensive Regimens or Autologous Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1442-1449. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.9842>

-
- [49] Davids, M.S., Roberts, A.W., Seymour, J.F., Pagel, J.M., Kahl, B.S., Wierda, W.G., *et al.* (2017) Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 826-833. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.4320>
- [50] Eyre, T.A., Walter, H.S., Iyengar, S., Follows, G., Cross, M., Fox, C.P., *et al.* (2018) Efficacy of Venetoclax Monotherapy in Patients with Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma after Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Haematologica*, **104**, e68-e71. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198812>
- [51] Zhao, S., Kanagal-Shamanna, R., Navsaria, L., Ok, C.Y., Zhang, S., Nomie, K., *et al.* (2020) Efficacy of Venetoclax in High Risk Relapsed Mantle Cell Lymphoma (MCL)—Outcomes and Mutation Profile from Venetoclax Resistant MCL Patients. *American Journal of Hematology*, **95**, 623-629. <https://doi.org/10.1002/ajh.25796>
- [52] Tarockoff, M., Gonzalez, T., Ivanov, S. and Sandoval-Sus, J. (2022) Mantle Cell Lymphoma: The Role of Risk-Adapted Therapy and Treatment of Relapsed Disease. *Current Oncology Reports*, **24**, 1313-1326. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01297-x>