

来那度胺治疗难治复发慢性淋巴细胞白血病疗效及不良反应的 meta 分析

梁良, 赵明, 朱愿超, 胡欣, 杨莉萍*

(北京医院药学部国家老年医学中心, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

【摘要】目的: 评价来那度胺(L)±CD20单抗治疗难治复发慢性淋巴细胞白血病(CLL)的疗效和不良反应。**方法:** 计算机检索PubMed/Medline, Embase, 中国期刊网数据库(CNKI)、万方数据库(VIP)、维普网, 中国生物医学文献数据库(CBM), 以及ClinicalTrials.gov、美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)网站, 对纳入的文献进行治疗评价并提取相关数据。采用R软件对提取数据进行meta分析, 计算有效率、不良反应发生率、相对风险率(RRR)和95%置信区间(95%CI)。**结果:** 共纳入17个队列研究进行后续分析。结果显示, 来那度胺治疗的总有效率(完全缓解+部分缓解)为42.10%(95%CI: 32.41%~52.43%, $I^2=79.1\%$), 采用L+CD20单抗治疗方案的有效率为60.01%(95%CI: 53.88%~65.86%), 而采用L单药治疗方案的有效率为24.31%(95%CI: 16.34%~34.67%)。3~4级中性粒细胞减少为来那度胺最常见的不良反应, 发生率为61.98%(95%CI: 54.01%~69.35%)。3~4级血小板减少和血红蛋白降低的发生率分别为21.33%(95%CI: 14.15%~30.84%)和11.32%(95%CI: 8.46%~14.98%)。3~4级感染事件的发生率为33.52%(95%CI: 28.99%~38.38%)。其他报道较多的不良反应包括“肿瘤作用”, 静脉血栓和疲劳等。**结论:** 在难治复发CLL的治疗中, 对于欧美外无法获得新药国家的患者及对此类新药耐药的患者, 含有来那度胺的方案也许是有效的治疗手段。

【关键词】 慢性淋巴细胞白血病; 难治复发; 来那度胺; 不良反应; meta分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)01-0025-08

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.005

Efficacy and adverse effect of lenalidomide in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patient: a meta-analysis

LIANG Liang, ZHAO Ming, ZHU Yuan-chao, HU Xin, YANG Li-ping*

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: Efficacy and adverse effect of lenalidomide monotherapy or in combination with anti-CD20 monoclonal antibody (mAbs) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia was evaluated. **Methods:** We conducted a literature search using the PubMed/Medline and Embase database, as well as Chinese language databases, including the Chinese Biomedical Literature Database, and Wanfang. We also searched the Cochrane Library for any recent systematic review on the subject, the ClinicalTrials.gov database, the websites of European Medicines Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA). R software and was used for all statistical analyses. **Results:** 17 cohort studies were included in the final analyses. Pooled estimates of cumulative prevalence of total ORR was 42.10% (95%CI: 32.41%-52.43%). The pooled ORR in regimen with lenalidomide plus anti-CD20 antibody and lenalidomide mono-therapy are 60.01% (95% CI: 53.86%-65.86%) and 24.31% (95% CI: 16.34%-34.67%) respectively. Cumulative prevalence of neutropenia was 61.98% (95% CI: 54.01%-69.35%). For thrombocytopenia and anemia, cumulative prevalence were 21.33% (95% CI: 14.15%-30.84%) and 11.32% (95% CI: 8.46%-14.98%) respectively. Moreover, cumulative prevalence of infection rate was 33.52% (95% CI: 28.99%-38.38%). Other adverse effect included tumor flare, deep vein thrombosis and fatigue. **Conclusion:** Lenalidomide is a considerable regimen for relapsed/refractory CLL patient.

【Key words】 Chronic lymphocytic leukemia; Relapsed/Refractory; Lenalidomide; Adverse effect; Meta-analysis

[收稿日期] 2016-03-18

[作者简介] 梁良, 女, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床合理用药、循证药学、药物基因组学; Tel: (010)85133637; E-mail: micky.mouse@163.com

[通讯作者]* 杨莉萍, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133638; E-mail: yanglp_2000@hotmail.com

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL) 是成人最常见的白血病, 约 90% 的患者初诊时为无症状期, 且这些患者中有相当一部分表现为惰性过程且不影响预期寿命^[1]。CLL 诊断时的中位年龄为 65 岁, 在老年人中发病率较年轻人高。然而无论 CLL 的初始治疗结果如何, 最终每个 CLL 患者的疾病都进入难治或复发阶段^[2, 3]。对于难治复发 CLL, 治疗手段相对有限。2015 版 NCCN 指南^[4]对难治复发 CLL 的推荐治疗方案有依鲁替尼、Idelalisib ± 美罗华、苯达莫司汀、来那度胺 ± 美罗华等。目前最有效的治疗 CLL 的药物为布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂依鲁替尼^[5], 价格昂贵且在国内尚未批准上市。Idelalisib^[6]在国内也尚未批准上市。第二代免疫调节剂来那度胺目前已用于多发性骨髓瘤 (MM) 和骨髓增生异常综合征 (MDS) 等多种血液肿瘤的治疗。目前有研究表明来那度胺对难治复发的 CLL 有一定疗效^[7-8], 而合并使用 CD20 单抗后, 不良反应并未增加^[8-9]。但单个临床试验的患者样本量通常较小, 各临床试验的结果存在着一定的差异。因此, 我们采用 meta 分析方法对来那度胺 ± CD20 单抗治疗难治复发 CLL 的临床试验进行研究。本研究检索了国内外所有来那度胺单药或来那度胺 + CD20 单抗治疗难治复发 CLL 的临床试验, 评价来那度胺治疗难治复发 CLL 的临床疗效及不良反应, 以期为临床治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以英文检索词 chronic lymphocytic leukemia、small lymphocytic lymphoma 和 lenalidomide 检索英文数据库 PubMed/Medline, Embase; 以中文检索词慢性淋巴细胞白血病, 小淋巴细胞淋巴瘤, 来那度胺检索中国期刊网数据库 (CNKI)、万方数据库 (VIP)、维普网, 中国生物医学文献数据库 (CBM); 检索 ClinicalTrials.gov、美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 网站。同时进行 Mesh 和自由词检索等制定检索模式。纳入标准: ①研究对象为成人患者 (年龄 > 18 岁); ②所患疾病为难治复发慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤; ③治疗方案为来那度胺单药治疗或来那度胺 + CD20 单克隆抗体; ④观察指标为总有

效率 (ORR) 和不良反应 (血液学毒性、感染事件、“燃瘤作用”等来那度胺常见不良反应); ⑤同一个队列研究中, 仅纳入最新的研究结果。排除标准: ①研究人数 < 10 人; ②来那度胺与其他化疗药物或其他当克隆抗体 (非 CD20 单抗) 联合使用的给药方案; ③造血干细胞移植后复发的患者。各数据库检索时限均为建库至 2016 年 3 月。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 制定文献数据提取表, 由 2 位研究者独立阅读文献题目和摘要, 排除无关文献后, 阅读全文并对剩余文献进行二次筛选并提取相关数据。提取的主要内容包括: 纳入实验的一般资料、发表年份、研究类型、患者数量、患者年龄、给药剂量和平均给药疗程等信息。2 位研究者对提取数据意见不同时通过讨论或第三人决定达成一致。

1.2.2 判定标准 细胞遗传学特征中携带 11q 和 (或) 17p 为慢性淋巴细胞白血病的高危因素^[9], 携带二者之一的患者往往预后较差。因此对纳入文献的数据提取中, 给出携带高危遗传学因子的患者比例。

1.2.3 统计分析 采用 R 软件^[10]对提取数据进行 Meta 分析。采用 χ^2 检验对纳入研究间的异质性进行评估, 若 $P > 0.1$, 则采用固定效应模型, 反之则选用随机效应模型。比较两组非连续变量的结果时, 采用相对风险率 (RRR)^[11]或相对危险度 (RR) 表示效应量, 区间估计采用 95% 置信区间 (95%CI)^[12]。必要时进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初期检索得到 1 501 篇文献, 其中英文 1 157 篇, 中文 344 篇, 去除重复项后, 剩余 1 368 篇。通过阅读文献的标题和摘要后剔除 1 293 篇无关文献。剩余 75 篇文献经全文阅读后, 排除综述文献 5 篇, 案例报道 7 篇, 来源于相同队列的研究 16 篇, 治疗方案不符 11 篇, 样本量过小 (患者数 < 10 人) 11 篇, 研究对象不符 3 篇、结局指标不符 3 篇以及缺乏重要信息 2 篇。最后纳入文献数为 17 篇, 全部为英文文献。

2.2 纳入文献的基本信息和方法学质量评价

所纳入的 17 篇文献为来那度胺单药或来那度胺 + CD20 单抗治疗难治复发慢性淋巴细胞白血病的队列研究。提取纳入文献的发表年份、受试者人

数、年龄、此前接受的治疗情况(方案、疗程)以及不良遗传学因素等信息制作表格,纳入文献的基本信息见表1。纳入的17篇文献的基线资料值具有可比性,文献质量评价均>5分,文献质量较好。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 发表偏倚 采用 Egger 检验对纳入的17篇文献进行发表偏倚检验。经计算,17篇文献的p值为0.2358,无发表偏倚存在。

2.3.2 总有效率 在纳入的17篇文献中,患者总数

为573人,给药方案为来那度胺单药(L),来那度胺+利妥昔单抗(L+R)和来那度胺+奥法木单抗(L+O)。综合17篇文献的研究结果,来那度胺治疗的总有效率(完全缓解+部分缓解)为42.10%(95%CI: 32.41%~52.43%),异质性较高($I^2=79.1\%$),具体结果见图1。

2.3.3 亚组分析 将17篇纳入文献按给药方案不同(L单药或L+CD20单抗)进行亚组分析。采

表1 纳入患者的基本特征

作者	发表时间	研究类型	平均年龄	治疗方案	氟达拉滨耐药/%	之前平均治疗疗程	治疗疗程数	患者数	高危遗传因子/%
Chanan-Khan ^[13]	2006	队列	64(42~57)	L+R	51	3(1-10)	6	45	44
Ferrajoli ^[14]	2008	队列	64(49~86)	L	27	5(1-15)	>6	44	59
Ferrajoli, A. ^[15]	2009	队列	59(44~83)	L+R	24	2(1-9)	6	37	51
Maddocks, K. ^[16]	2009	队列	57(37~73)	L	/	4.5(1-9)	进行中	14	/
Witzig, T. E. ^[17]	2009	队列	/	L	/	/	/	18	/
Aue, G. ^[18]	2010	队列	64(36~78)	L	30	3(1-7)	2~8	31	58
Badoux, X. ^[19]	2010	队列	62(45~82)	L+O	/	/	>3	16	50
Costa, L. J. ^[20]	2012	队列	65(51~80)	L+O	76	2(1-4)	/	16	50
Ferrajoli, A. ^[21]	2012	队列	64(34~82)	L+O	38	2(1-8)	/	34	38
Wendtner, C. M. ^[22]	2012	队列	65(37~80)	L	54	4(1-14)	3~	52	48
Choi, M. Y. ^[23]	2013	队列	67(53~83)	L+R	/	2.5(1-7)	>7	20	25
Xavier C. Badoux ^[24]	2013	队列	62(42~82)	L+R	20	2(1-9)	6/15	59	53
Piris-Villaespesa, M. ^[25]	2013	队列	/	L+R	16.7	3(1-5)	/	18	87
RossanaMaffei ^[26]	2013	队列	70(45~83)	L	/	3(1-6)	4	27	33
Maddocks, K. ^[27]	2014	队列	61(31~79)	L	/	2.5(1-11)	/	23	53
Costa, L. J. ^[28]	2015	队列	63(43~80)	L+O	67	2(1-4)	/	21	62
Wendtner, C. ^[29]	2016	队列	64.5(32~81)	L	41	3(1-11)	/	104	49

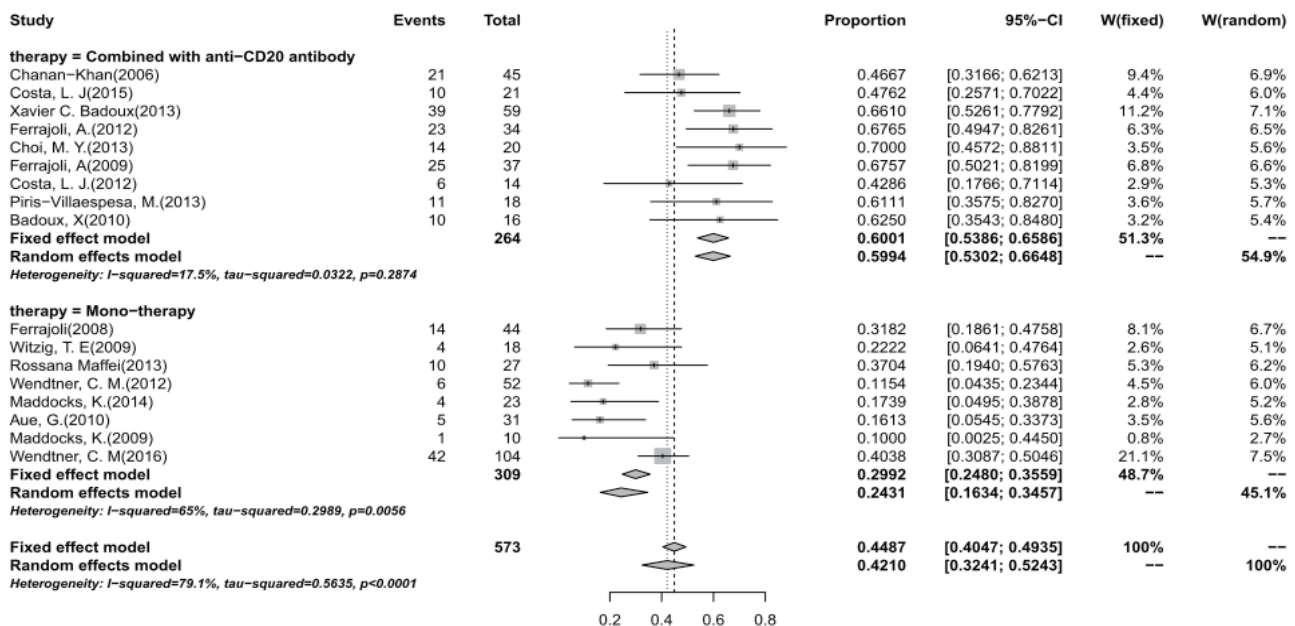


图1 来那度胺 ± CD20 单抗治疗难治复发 CLL 的总有效率

用L单药治疗方案的研究有8篇309名患者，采用L+CD20单抗治疗方案的研究共9篇264名患者。从图1可见，采用L+CD20单抗治疗方案的有效率为60.01%（95% CI:53.88%~65.86%），而采用L单药治疗方案的有效率为24.31%（95% CI:16.34%~34.67%）。由上述结果可见，L+CD20单抗治疗方案明显优于L单药治疗方案。采用Altman^[11]的方法对两个亚组的药物有效率进行比较，相对风险率为2.47（95% CI:1.67~3.64）。

2.3.4 不良反应分析 文献报道中来那度胺的剂量限制性不良反应主要包括血液学不良反应及感染。而燃瘤作用、疲劳和深静脉血栓等常见或严重不良反应的发生率也是药物的治疗过程中的重要指标。因此，我们对来那度胺主要不良反应的发生率进行了

计算，结果见图2~图8。

血液学毒性（中性粒细胞减少、血小板减少和血红蛋白降低）为来那度胺最常见的不良反应。对13篇纳入文献中共计459例患者进行了血液学毒性的统计。其中，3~4级中性粒细胞减少的发生率为61.98%（图3，95% CI:54.01%~69.35%），3~4级血小板减少的发生率为21.33%（图4，95% CI:14.15%~0.84%），3~4级血红蛋白降低的发生率为11.32%（图5，95% CI:8.46%~14.98%）。

感染事件也是来那度胺的剂量限制性不良反应之一。11篇纳入文献报道了总计411例患者中3~4级感染事件的发生率，为33.52%（图6，95% CI:28.99%~38.38%）。

“燃瘤作用”（tumor flare）是来那度胺的特

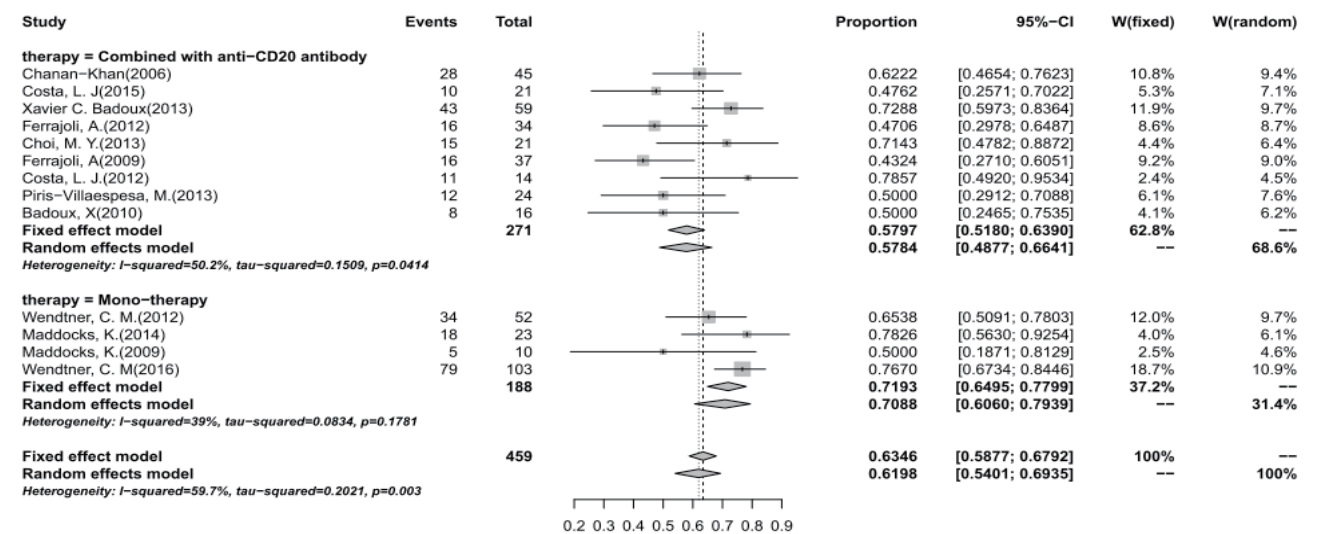


图2 使用来那度胺患者3~4级中性粒细胞减少的发生率

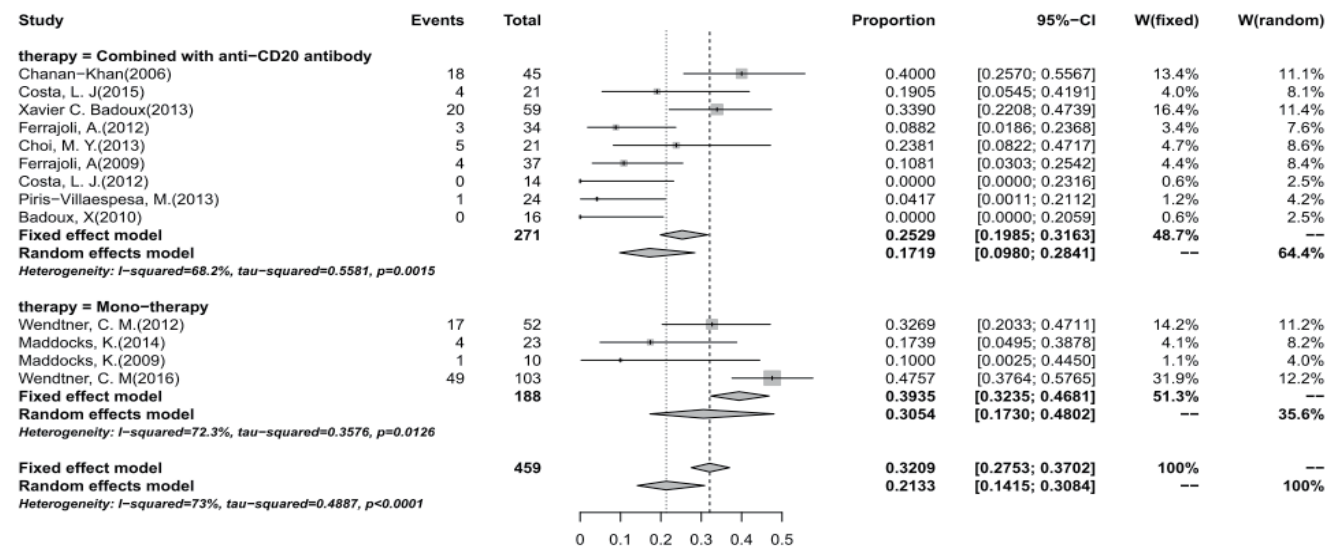


图3 使用来那度胺患者3~4级血小板减少的发生率

异性不良反应。有报道^[30]显示来那度胺的有效性可能与其“燃瘤作用”相关。在本研究中,对纳入12篇文献的438例患者“燃瘤作用”的发生率进行计算,结果如图6所示。采用L+CD20单抗治疗方案“燃瘤作用”的发生率为33.62%(95%CI:24.58%~44.05%),而L单药治疗方案“燃瘤作用”的发生率为12.91%(95%CI:8.72%~18.7%)。采用Altman^[11]的方法对两个亚组的药物有效率进行比较,相对风险率为2.60(95%CI:1.61~4.21)。

免疫调节剂沙利度胺和来那度胺会增加患者的血液粘稠度,形成静脉血栓。此不良反应尽管不常见,但发生后若不及时处理,会危及生命。本研究

中,对7篇文献中317例使用来那度胺治疗的患者静脉血栓事件的发生率进行了计算。如图7所示,使用来那度胺的难治复发CLL患者静脉血栓的发生率为5.94%(95%CI:3.69%~9.43%)。

与其他不良反应相比,疲劳相对较轻,但3~4级疲劳也会对患者生活质量造成严重的影响。3~4级疲劳的发生率见图8(纳入10篇文献,343名患者),为15.19%(95%CI:11.59%~19.66%)。

3 讨论

BTK抑制剂依鲁替尼和PIK3抑制剂Idelalisib的临床应用大大的改善了难治复发CLL的预后。

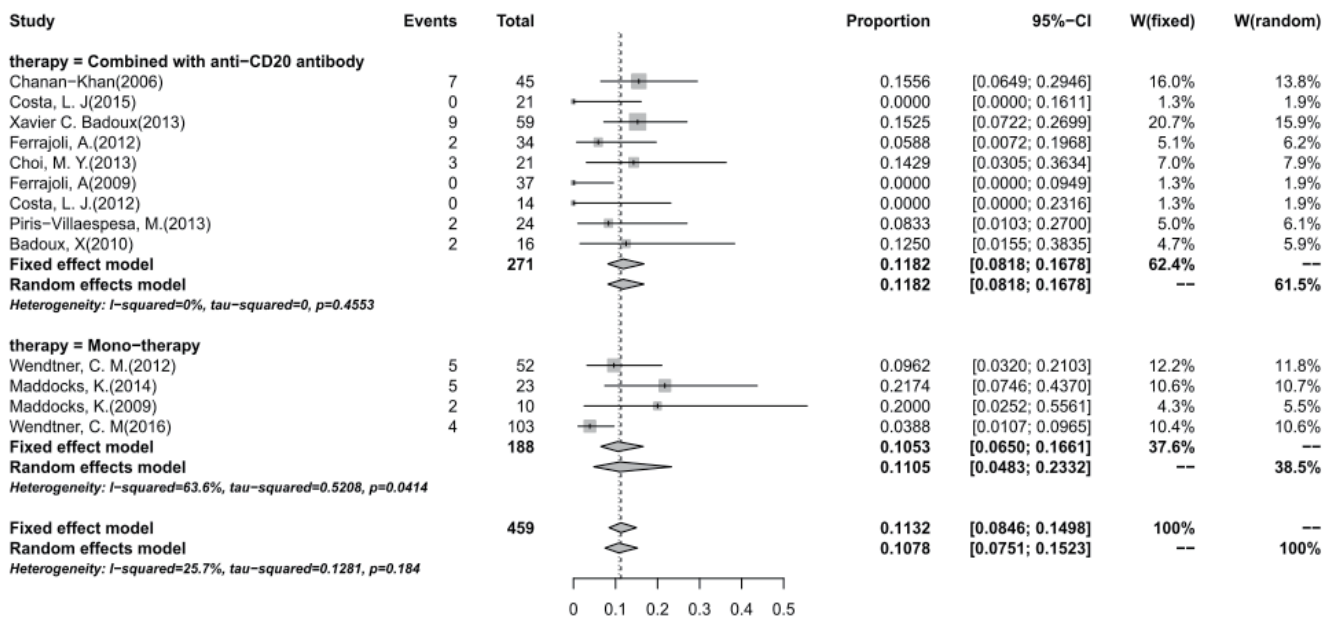


图4 使用来那度胺患者3~4级血红蛋白降低的发生率

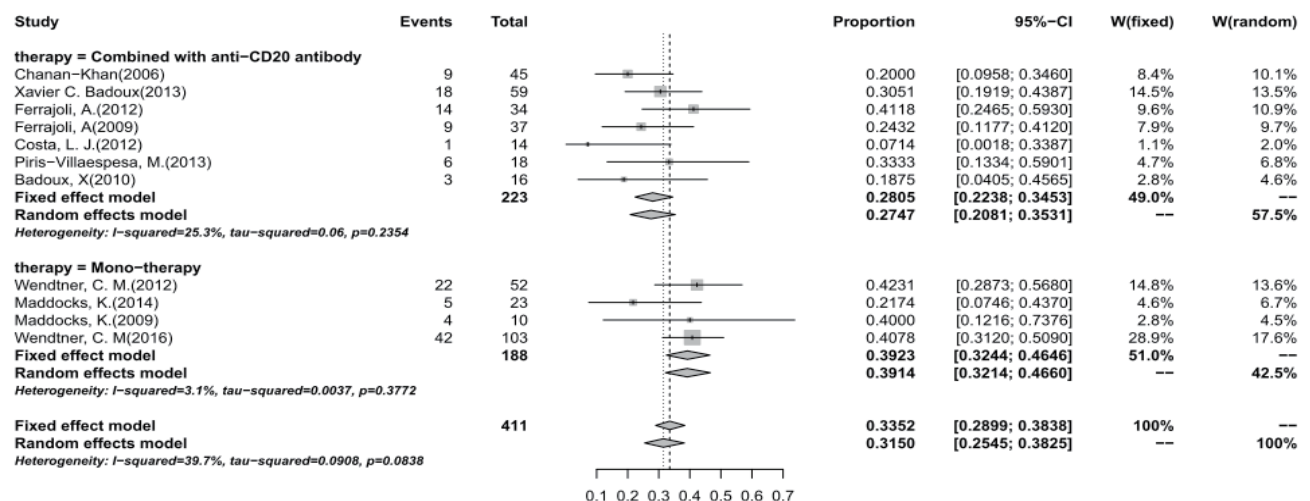


图5 使用来那度胺患者3~4级感染事件的发生率

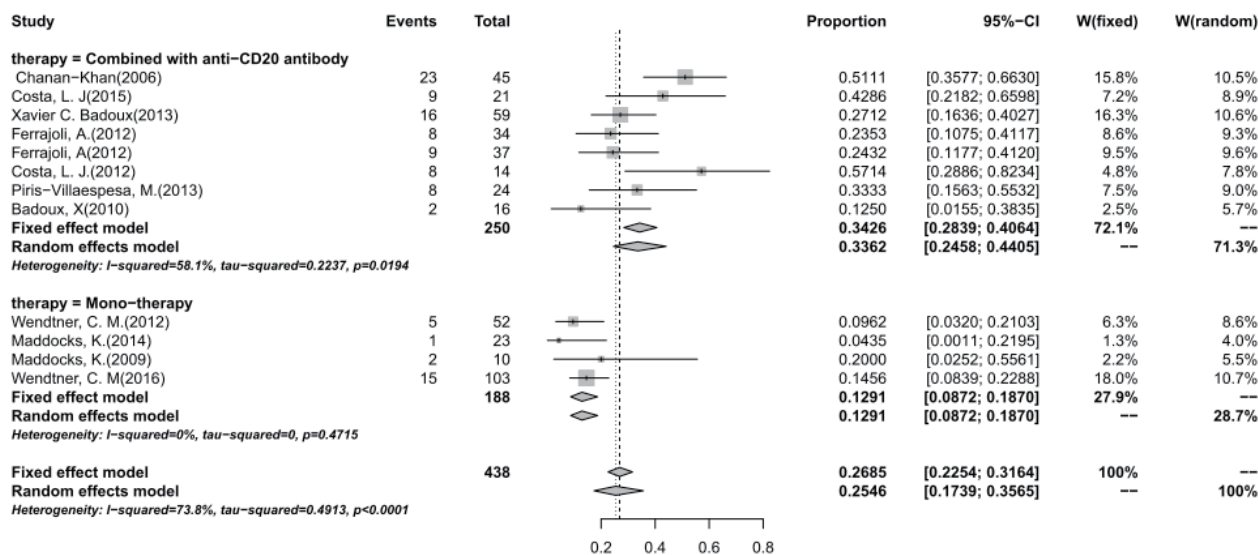


图6 使用来那度胺患者“燃瘤作用”的发生率

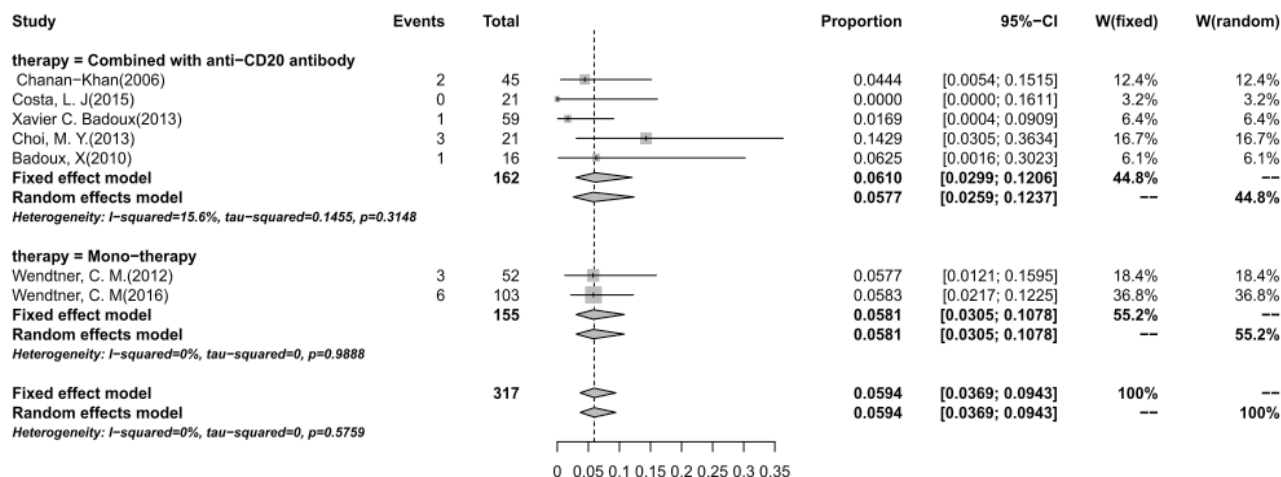


图7 使用来那度胺患者静脉血栓事件的发生率

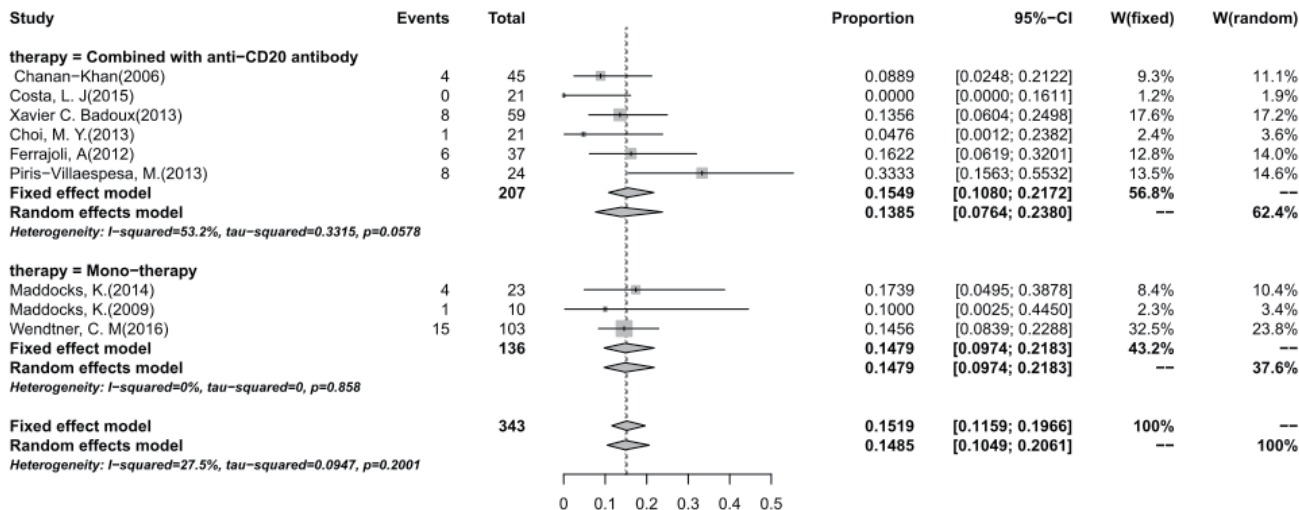


图8 使用来那度胺患者3~4级疲劳的发生率

但在欧美外的国家上述药物还未上市,难治复发 CLL 尚缺乏有效的治疗手段。来那度胺 ± CD20 单抗作为 2015 版 NCCN 指南推荐的用于难治复发 CLL 的治疗用药,关于来那度胺的临床试验结果存在着差异性。且尚无关于来那度胺用于难治复发 CLL 患者相关的不良反应研究。本研究中, L ± CD20 单抗治疗难治复发 CLL 的总有效率为 42.10% (95%CI: 32.41%~52.43%), 异质性较高。而将研究按不同给药方案 (L 单药或 L+CD20 单抗) 分为两个亚组后, L+CD20 单抗亚组异质性明显降低, 而 L 单药组异质性仍较高 ($I^2=65\%$)。由上述结果可见, 与 CD20 单抗合并用药时, CD20 单抗的种类并不是影响疗效的决定性因素 (L+CD20 单抗亚组, $I^2=17.5\%$)。

比较不同给药方案可见, 采用 L+CD20 单抗给药方案的总有效率显著优于 L 单药治疗方案 (60.01% vs 24.31%, RR 2.47)。有报道^[2]显示, 来那度胺可以通过增加 CD20 单抗的抗体依赖性细胞毒 (ADCC) 作用从而增加 CD20 单抗的疗效。这也许是二者合用后疗效提高的原因之一。

在过去的几年中, FDA 批准 BTK 抑制剂依鲁替尼^[31]和 PIK3 抑制剂 Idelalisib^[32]用于难治复发 CLL 的一线治疗, 极大的改善了预后。但这些新药正在面临着耐药问题。对 Idelalisib 耐药的病人可以进入依鲁替尼的治疗程序, 而对依鲁替尼耐药的病人则缺乏有效的治疗手段。在停止依鲁替尼治疗两周内, 大部分病人都急需有效的挽救治疗手段^[33]。因此, 对于欧美外无法获得新药国家的患者及对此类新药耐药的病人, 含有来那度胺的方案也许是有有效的治疗手段。

来那度胺的不良反映相对较轻, 其剂量限制性不良反映主要为 3-4 级血液系统毒性和感染事件, 其中尤以中性粒细胞减少发生率最高。有文献报道, 与 CD20 单抗合用可以增加来那度胺的药效而不良反映并没有增加。将文献中报道的常见不良反映按给药方案分成两个亚组进行比较, 除“燃瘤作用”外, 其他不良反映在两个亚组间均无显著性差异。Pinto 等^[30]认为, 患者使用含来那度胺的治疗方案后出现“燃瘤作用”与疗效正相关。这可能也是在采用 L+CD20 治疗方案的病人中, “燃瘤作用”的发生率显著高于采用 L 单药治疗的病人的原因。

笔者中也存在着一定的局限性, 除 ORR 外,

患者用药后的生存数据 (如无进展生存期, 总生存期等) 也是评价药物有效性的评价指标。由于无法获得每一位病人的生存相关数据, 因此无法计算出来那度胺 ± CD20 单抗方案的平均生存数据。同时, 文献中没有描述具体的给药剂量, 因此, 无法将病人按给药剂量具体分组进行 meta 分析。此外, 在 L 单药治疗的有效性的亚组分析中, 异质性较高 ($I^2=65\%$), 可能是由于来那度胺给药剂量和方案差别引起的, 将在后续研究中讨论。

【参考文献】

- [1] WHO.Chlymphocytic leukemia[EB/OL]. (2014-09-12)[2016-04-21].www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/CLL.pdf?ua=1.
- [2] Chen C I. Lenalidomide alone and in combination for chronic lymphocytic leukemia [J]. Current Hematologic Malignancy Reports, 2013, 8 (1): 7-13.
- [3] Tam C S, O'Brien S, Plunkett W, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) [J]. Blood, 2014, 124 (20): 3059-3064.
- [4] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology:Non-Hodgkin's lymphoma practice guidelines (EB/OL). (2015-06-21)[2016-04-21] .https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
- [5] Pollyea D A, Coutre S, Gore L, et al. A dose escalation study of ibrutinib with lenalidomide for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [J]. Blood, 2014, 124 (21): 3059-3064.
- [6] Yang Q, Modi P, Ramanathan S, et al. Idelalisib for the treatment of B-cell malignancies [J]. Expert Opin Orphan Drugs, 2015, 3 (1): 109-123.
- [7] Zeldis J B, Knight R, Hussein M, et al. A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide [J]. Ann N Y Acad Sci, 2011(1222): 76-82.
- [8] Cortelezzi A, Sciume M, Reda G. Lenalidomide in the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. Adv Hematol, 2012(2012): 393864.
- [9] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment [J]. Am J Hematol, 2015, 90 (5): 446-460.
- [10] Team R C. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing[EB/OL]. (2013-3-23)[2016-04-21]. <http://www.R-project.org/>.
- [11] Altman D G, Bland J M. Interaction revisited: the difference

- between two estimates [J]. *BMJ*, 2003, 326 (7382): 219.
- [12] Messori A, Fadda V, Maratea D, et al. First-line treatments for chronic lymphocytic leukaemia: interpreting efficacy data by network meta-analysis [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (6): 1003-1009.
- [13] Chanan-Khan A, Miller K C, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (34): 5343-5349.
- [14] Ferrajoli A, Lee B N, Schlette E J, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2008, 111 (11): 5291-5297.
- [15] Ferrajoli A, Badoux X C, O'Brien S, et al. Combination therapy with lenalidomide and rituximab in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) [J]. *Blood*, 2009, 114 (22): 89-90.
- [16] K Maddocks, R. Lapalombella, K. A. Blum, et al. Preliminary results of a phase I study of lenalidomide in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2009, 114 (22): 95-97.
- [17] 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.
- [18] Aue G, Soto S, Valdez J, et al. Phase II trial of pulse dosed lenalidomide in previously treated chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2010, 115 (21): 116.
- [19] Badoux X, O'Brien S, Wierda W G, et al. Combination of ofatumumab and lenalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: Initial results of a phase II trial [J]. *Blood*, 2010, 115 (21): 73-75.
- [20] Costa L J, Fanning S, Stephenson J, et al. Phase 2 trial of intracycle sequential ofatumumab and lenalidomide for the treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Clin Rev Allergy & Immunol*, 2012, 13(3): 189-200.
- [21] Ferrajoli A, Falchi L, O'Brien S, et al. Combination of ofatumumab and lenalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a phase II trial [J]. *Blood*, 2012, 120 (21): 69-72.
- [22] Wendtner C M, Hillmen P, Mahadevan D, et al. Final results of a multicenter phase 1 study of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia Lymphoma*, 2012, 53 (3): 417-423.
- [23] Choi M Y, Castro J E, Hoff S, et al. Lenalidomide and rituximab for the treatment of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of planned interim analysis [J]. *Blood*, 2013, 122 (21): 52-66.
- [24] Badoux X C, Keating M J, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (5): 584-591.
- [25] Piris-Villaespesa M, Chavez J, Dalia S, et al. Updated results of a phase II study of lenalidomide and rituximab in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2013(98): 46.
- [26] Maffei R, Fiorcari S, Bulgarelli J, et al. Endothelium-mediated survival of leukemic cells and angiogenesis-related factors are affected by lenalidomide treatment in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2014, 42 (2): 126-136.
- [27] Maddocks K, Ruppert A S, Browning R, et al. A dose escalation feasibility study of lenalidomide for treatment of symptomatic, relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (9): 1025-1029.
- [28] Costa L J, Fanning S R, Stephenson J, et al. Sequential ofatumumab and lenalidomide for the treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (3): 645-649.
- [29] Wendtner C M, Hallek M, Fraser G A, et al. Safety and efficacy of different lenalidomide starting doses in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of an international multicenter double-blinded randomized phase II trial [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57 (6): 1291-1299.
- [30] Pinto A, Corazzelli G, De Filippi R. Tumor flare reaction associated with lenalidomide treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia predicts clinical response [J]. *Cancer*, 2012, 118 (6): 1738.
- [31] Byrd J C, Furman R R, Coutre S E, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib [J]. *Blood*, 2015, 125 (16): 2497-2506.
- [32] Furman R R, Sharman J P, Coutre S E, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (11): 997-1007.
- [33] Woyach J A, Johnson A J. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management [J]. *Blood*, 2015, 126 (4): 471-477.