

来那度胺治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的综合回顾

摘要:

来那度胺是一种口服的非化疗性免疫调节剂, 对非霍奇金淋巴瘤细胞有直接和间接的作用, 单独使用时对复发/耐药的非霍奇金淋巴瘤, 例如套细胞淋巴瘤, 弥漫大 B 淋巴瘤, 和滤泡性淋巴瘤有作用。根据来那度胺在经历过多次治疗的复发/耐药套细胞淋巴瘤上的二期临床试验的结果, 美国 FDA 批准了将来那度胺用于复发/耐药的套细胞淋巴瘤, 前提是患者前两个化疗方案治疗失败, 其中包括硼替佐米, 建议在每 28 天的疗程中的前 21 天起始剂量为 25mg。

来那度胺在临床试验前的模型中显示了与美罗华联合可提高生存率, 因此促成了来那度胺-美罗华的 R2 方案的临床试验的评估。在二期试验中, 在 1-21 天期间每天 20mg 的来那度胺与不同间隔的标准剂量美罗华联合显示出了针对各种亚型的 B 细胞淋巴瘤在一线和复发/耐药情况下的效果。

将来那度胺与各种免疫化疗方案包括 R-CHOP 和 R-B 结合的可行性正在通过一期和二期临床试验来证实。后面两种方案的效果正在通过二期和三期临床试验来评估。来那度胺单药治疗和用 R2 方案进行维持治疗的作用也正在进行研究。根据已有的证据, 我们在此对来那度胺在 B 细胞淋巴瘤的所有治疗阶段包括复发/耐药, 一线, 和维持所起的作用做了综合性的回顾。

介绍

在美国，预计 2015 年将会有大约 70,800 新发的非霍奇金淋巴瘤病例和 18,990 死亡病例，约占新发癌症的 4%和死于癌症人数的 3%。大约 85%的非霍奇金是 B 细胞来源的，最常见的亚型是弥漫大 B，滤泡和套细胞淋巴瘤。一线治疗方案通常为 R-CHOP 或者 RB。对于套细胞，诱导化疗后可能会进行自体移植或美罗华维持。对于复发/耐药疾病的治疗没有标准方案，有很多免疫化疗和放射免疫治疗的方案可选。复发后的缓解时间会越来越短，因此需要发现一种能够提供更长的缓解时间并且毒性较小的新药。

来那度胺是一种口服的免疫调节剂，具有直接的抗增生作用和免疫效果，包括阻止肿瘤细胞增殖和防止血管增生，以及在试验模型中刺激 T 细胞和 NK 细胞诱导的细胞毒性作用。在体内和体外试验中，针对各种恶性 B 细胞淋巴瘤，特别是弥漫大 B 淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤，都观察到了抗增生和抗增殖的作用。在活化 B 细胞类型的弥漫大 B 的预临床模型中，来那度胺诱导的细胞毒性需要 cereblon 蛋白的出现以调低 IRF4 和 BCR-NF-kB 和增加 beta 干扰素的产生。Cereblon 蛋白的低表达可能是对来那度胺耐药的机制。

本文对来那度胺单药或与化疗联合治疗 B-细胞淋巴瘤包括 FDA 最近批准的用于复发/耐药的套细胞淋巴瘤的效果和安全性，以及以来那度胺-美罗华为基础的方案和启动的各种相关临床试验进行了总结。

来那度胺单药用于复发/耐药的非霍奇金淋巴瘤

来那度胺最初是通过几项针对复发/耐药的非霍奇金淋巴瘤的单臂，多中心二期临床试验来评估的，包括一项针对惰性淋巴瘤的前期研究（NHL-001），和后面两项针对侵袭性淋巴瘤的研究（NHL-2 和 NHL-3）。在每一个试验中，28 天为一个疗程，在第 1-21 天中每天口服 25mg 来那度胺，持续服用 52 周（NHL-001 和 NHL-002）或直到疾病进展（NHL-003）。NHL-001 入组了 43 例患者（大部分为滤泡性淋巴瘤），其中 67%对美罗华耐药，50%对上一次化疗耐药。总应答率为 23%，包括 7%的 CR 或 CRu，这个结果促成了进一步的研究。中位的无进展生存率位 4.4 个月(95% CI, 2.5-10.4)，对于有应答的患者中位应答持续时间在报告时超过了 16.5 个月。

NHL-002 入组了 49 例侵袭性的复发/耐药患者（53%弥漫大 B，31%套细胞，10%滤泡三级）；58%对美罗华耐药。来那度胺的总应答率为 35%，中位无进展生存期为 4 个月，中位应答持续时间为 6.2 个月。来那度胺的效果在 15 例套细胞（5 例接受过硼替佐米，5 例进行过自体移植）中更显著，中位无进展生存期位 5.6 个月，中位应答持续时间为 13.7 个月，获得 CR 的患者的应答持续时间在 12.7-27.6 个月之间。

国际的 NHL-003 研究在北美和西欧进行，共入组了 217 例侵袭性复发/耐药患者（50%弥漫大 B，26%套细胞，9%滤泡三级）。总应答率和 CR/CRu 的比率分别为 35%和 13%。总的中位无进展生存期位 3.7 个月，中位应答持续时间为 10.6 个

月（对于 CR/CRu 的患者超过 9.2 个月）。对 57 例套细胞患者较长时间的随访显示总应答率位 35%，12% 的 CR/CRu 比率。经过中位 20 个月的随访，中位应答持续时间为 16.3 个月（对于 CR 的患者超过 31.8 个月）。套细胞的应答率与基本情况，先前接受的治疗以及移植无关，因而为随后专门针对套细胞的临床试验的设计奠定了基础。对 NHL-002 和 NHL-003 的研究中 87 例在经过自体移植后复发的患者的回顾性分析发现，来那度胺的总应答率为 39%，与未接受自体移植的 179 例患者相似（35% 的总应答率）。

前瞻性的，国际单臂二期临床试验 MCL-001 (EMERGE) 入组了 134 例复发或者对硼替佐米耐药的套细胞淋巴瘤患者。用标准剂量的来那度胺每日 25mg，21/28 天循环，直到疾病进展或者不能耐受。主要患者特征包括 63% 的年龄大于 65 岁，93% 是三、四期疾病，57% 是高肿瘤负荷，33% 有大包块，60% 对硼替佐米耐药。总应答率和 CR/CRu 比率经独立中心审核分别为 28% 和 7.5%，中位起效期为 2.2 个月，中位无进展生存期为 4.0 个月，中位应答持续时间为 16.6 个月。

来那度胺治疗在各年龄段，各种疾病状况，以及各种先前治疗情况下显示出相似的总应答率和应答持续时间。只有高 LDH 值，一个已知的对套细胞的不良预后因素，会导致对来那度胺明显较弱的反应。

在这项研究的基础上，FDA 于 2013 年 6 月批准可将来那度胺用于已经经过两种化疗方案治疗，其中一种包括硼替佐米并失败的复发/耐药套细胞淋巴瘤的治疗。对 MCL-001 研究更长时间的随访以及对 NHL-002, NHL-003 和 MCL-001 综合的

分析确认了来那度胺对复发/耐药套细胞淋巴瘤的持续的疗效和安全性。通过对 MCL-001 研究中 81/134 例可评估的患者的探索性分析，来那度胺对基准 Ki67 低和高的患者都有效，而较低的基准 Ki67 (<30% 或<50%) 的患者相对于 Ki67 较高的患者有较好的 CR 率，应答持续时间和生存率。

英国的一项二期多中心临床试验研究了对复发/耐药套细胞患者用标准剂量来那度胺治疗后再用低剂量来那度胺维持的效果。26 例患者接受了每日 25mg 来那度胺，21/28 天一个疗程，共 6 个疗程的治疗。之后有应答的患者接受每天 15mg 来那度胺的维持治疗，1-21 天直到疾病进展。总应答率为 31%，中位无进展生存期为 3.9 个月，中位应答持续时间为 22.2 个月。有应答并接受维持治疗的患者的无进展生存期为 14.6 个月，中位总生存期尚未达到。

相关研究证实应答患者在最初的 6 个月治疗期间外周 T 细胞和 NK 细胞有 40%-60% 的增加，最初 NK 细胞有下降，提示对肿瘤部位的侵入。

来那度胺针对两种不同分子亚型的效果也进行了研究：生发中性 B 细胞亚型 (GCB) 和活化 B 细胞亚型 (ABC)。在一项回顾性的 40 例弥漫大 B 用来那度胺单药治疗的研究中，用汉斯算法免疫组化分型为非 GCB 类型的患者取得了明显较高的总应答率 (53%对 9%) 和 CR 率 (24%对 4%) 以及更长的中位无进展生存期

(6.2 个月对 1.7 个月)。中位总生存期则接近 (14.0 个月对 13.5 个月)。

在意大利，157 例经过多重方案治疗，已经不能再接受更强方案的晚期的非霍奇金患者被允许采用来那度胺进行规范外治疗。患者包括 44% 的弥漫大 B，35% 的套细胞，9% 的滤泡和 6% 的转化淋巴瘤，中位年龄为 70 岁，中位接受过的方案为 3 个。来那度胺剂量一般为 25mg (61%)，并作为联合方案的一部分 (58%，其中 35% 与地塞米松合用，10% 与美罗华合用)。总的来说，42% 的患者对来那度胺方案有应答，包括 18% 的 CR/Cru；中位应答持续时间为 7.8 个月，CR/Cru 的患者则为 14.2 个月。按照淋巴瘤类型划分，弥漫大 B，套细胞，滤泡和转化性淋巴瘤的总应答率分别为 45%，39%，54% 和 33%。

来那度胺联合化疗

在预临床研究中，来那度胺延长了散播性淋巴瘤的小鼠的生存期，这种效应与循环 NK 细胞的扩增和对肿瘤病灶的侵入有关。来那度胺诱导的 NK 细胞扩增是通过刺激树突状细胞和改变细胞因子微环境实现的，并导致了美罗华的抗体相关细胞毒性的增强，而没有改变淋巴细胞 CD20 的表达强度。在新鲜培养的套细胞中，来那度胺通过上调一系列与细胞凋亡相关的蛋白而增强了美罗华诱导的细胞凋亡。

R2

来那度胺和美罗华 (R2) 在多中心二期临床试验中以各种剂量和周期在各种类型淋巴瘤上显示出作用。在一项一、二期复发/耐药套细胞试验中，最大可耐受

剂量被确认为 20mg，21/28 天周期，在第一个疗程中与标准剂量美罗华 375mg/m²/周合用。所有患者都曾经接受过美罗华治疗，27%的患者使用过硼替佐米。在二期试验中，R2 非常有效，显示总应答率为 57%，CR 率 36%。中位应答起始时间为 2 个月，中位应答持续时间为 18.9 个月。中位无进展生存期和总生存期分别为 11.1 个月和 24.3 个月。

R2 同时还作为一线方案在套细胞上做了多中心的二期临床试验。诱导阶段包括 12 个疗程的来那度胺 20mg/天，21/28 天为一个疗程，第一疗程结合 375mg/m² 美罗华每周注射，以及之后的每个疗程的第一天注射（共 9 个疗程）。R2 维持从第 13 个疗程开始，来那度胺剂量降低为 15mg，仍是 21/28 天一个疗程，每个疗程注射美罗华，直到疾病进展。中位随访期 24 月之后，38 例患者中 30 例无进展，依然在接受治疗，包括 24 例完成了诱导治疗阶段而进入维持治疗阶段。总应答率为 84%（53% CR/CRu），中位应答起始时间为 2.8 个月，中位应答持续时间和无进展生存期尚未达到。

在复发/耐药的弥漫大 B 或三级滤泡（45 例）中，R2 显示了 33% 的总应答率（22% CR），中位应答持续时间 10.2 个月，中位无进展生存期为 3.7 个月，中位总生存期为 10.7 个月。

在意大利的一项单中心二期试验中，23 例老年复发/耐药弥漫大 B 患者（>65 岁）接受了每天 20mg 来那度胺，21/28 一个疗程，第 1 天和第 21 天注射 375mg/m² 美罗华，共四个疗程的治疗。病情稳定或应答良好的患者按照同样剂量和间隔继

续接受 8 个疗程的治疗。在诱导治疗结束时，R2 获得了 35% 的总应答率和 30% 的 CR 率。在 10 例获得维持治疗的患者中，8 例实现了 CR，中位应答持续时间为 32 个月。

MD 安德森癌症中心组织的一项二期试验中，初治的晚期惰性淋巴瘤患者（滤泡，边缘区，和小淋巴细胞）接受来那度胺 20mg/天，21/28 天周期（对于小淋巴细胞来那度胺剂量为 10mg），第 1-6 周期的第 1 天注射 375mg/m² 美罗华的治疗，应答良好的患者继续接受最多 12 个疗程的治疗。在 103 例可评估患者中，90% 有应答，包括 63% 的 CR/CR_u。滤泡，边缘区和小淋巴细胞的总应答率分别为 98%，89% 和 80%，对应的 CR/CR_u 率分别为 87%，67% 和 23%。在滤泡组中，应答与滤泡性淋巴瘤国际预后指数，肿瘤负荷，或 GELF 指征无关。44 例患者中有 18 例通过 PCR 可以检测出 Bcl-2 基因融合，其中 89% 在 6 个疗程后实现了分子级的缓解。预计的 3 年无进展生存率为 75%，其中滤泡的无进展生存率为 79%。

一项单中心的二期临床试验显示，在复发/耐药的惰性淋巴瘤患者中，27 例接受过中位为 3 种化疗的可评估患者（22 例滤泡）对 R2 有应答（来那度胺 20mg/天，21/28 周期，美罗华 375mg/m²/周，共注射 4-8 次，如果 1 疗后未 CR 则再增加 4 次）。

全部患者显示总应答率 74% 和 44% 的 CR/CR_u。经过中位 43 个月的随访，中位应答持续时间和无进展生存期分别为 15.4 个月和 12.4 个月。

CALGB 50401 二期试验随机选择复发性滤泡患者接受来那度胺单药治疗（第一

疗程 15mg, 第 2-12 疗程 20mg, 21/28 天) 或联合美罗华治疗(第 1 疗程 375mg/m²/周 x4)。全部 89 例患者均在 6 个月前接受过含美罗华的方案治疗。R2 方案比来那度胺单药治疗更有效(总应答率 75% 对 49%; CR 32% 对 13%), 并且有明显更长的无进展生存期(2.0 年对 1.2 年)。根据这些结果, 多中心二期 CALGB 50803 试验开始用 R2 治疗初治的 1-3A 级滤泡性淋巴瘤。R2 共进行 12 个疗程, 来那度胺 20mg/天, 21/28 天一个疗程(第 2-12 疗程来那度胺剂量可增加到 25mg/天), 第 1 疗程每周注射美罗华, 在第 4, 6, 8, 10 疗程的第 1 天注射美罗华。在 57 例可评估患者中, 总应答率为 93%, CR 72%, CR 与预后风险指数, 分级, 或是否有大包块无关。中位到达 CR 的时间是 10 周, 到第 24 周 92% 的 PET 阴性 CR 得到确认。

来那度胺联合地塞米松

依据来那度胺与地塞米松在套细胞上显示的潜在综效和在多发性骨髓瘤的试验中确认的效果, 在复发/耐药的套细胞(33 例)上开展了来那度胺 25mg, 21/28 天加每周 40mg 地塞米松, 共 12 个疗程的试验。患者接受过中位 3 种方案治疗, 36% 接受过自体移植, 24% 使用过硼替佐米。治疗中, 来那度胺-地塞米松实现了 52% 的总应答率和 24% 的 CR。中位应答持续时间, 无进展生存期和总生存期分别为 18, 12 和 20 个月。

在另外一个单中心研究中, 27 例复发/耐药惰性淋巴瘤或者对美罗华耐药的套细胞患者接受来那度胺 10mg/天加或不加地塞米松 8mg/周(第一阶段)治疗, 第

3 个疗程加入美罗华 375mg/m²/z 周 x4 (第二阶段)。总应答率从第一阶段的 29% 增加到第二阶段结束时的 58% (包括 33% 的 CR); 在 12.2 个月的中位随访时间后, 预计的无进展生存期和应答持续时间分别为 23.7 和 26.6 个月。这个组合在美罗华耐药的患者中显示出了疗效, 并通过增加地塞米松改善了对来那度胺的耐受性, 具体体现为更少更轻的肿瘤爆发现象和皮疹。

来那度胺加硼替佐米+/-美罗华

来那度胺可以综合性的增强硼替佐米诱发的细胞毒性和 B 细胞淋巴瘤和原始细胞的凋亡。CALGB 50501 二期试验分析了第 1-14 天来那度胺 20mg, 第 1, 4, 8, 11 天加入硼替佐米 1.3mg/m², 三周一个疗程共 8 个疗程治疗复发/耐药套细胞(54 例) 的效果。有应答的患者接受来那度胺维持治疗 15mg, 第 1-14 天, 硼替佐米每疗程第 1, 8 天, 直到疾病进展。48 例患者先前接受过至少 2 种方案治疗, 85% 使用过美罗华, 40% 做了自体移植。

来那度胺/硼替佐米产生了 40% 的总应答率和 15% 的 CR, 6/8 的 CR 患者在 3.2 年的随访期时依然处于缓解状态。总的来说, 1 年的无事件生存率, 无进展生存率和总生存率分别为 25%, 40% 和 68%。这个组合的效果令人失望, 考虑到其中任何一种单独使用所具有的较高有效率。未来就这个方案做进一步的试验似乎没有必要。

在一项一期试验中, 当与硼替佐米 1.3mg/m², 第 1, 4, 8, 11 天, 以及美罗华

375mg/m²，第 1，8，15 天联合时，确定的来那度胺的最大可耐受剂量为 10mg/天。这个方案被用在 22 例套细胞上（16 例初治，6 例二线），大部分为四期疾病（82%）。在 18 例可评估病例中，总应答率和 CR 率分别为 82% 和 32%。对于初治患者，总应答率和 CR 率分别为 75% 和 25%。预计的 18 个月无进展生存率和总生存率分别为 61% 和 79%。尽管治疗有效，与一周两次硼替佐米相关的神经炎的发生率（18% 三四级）表明有必要对剂量和间隔做进一步的优化以提高有效率和安全性。

R2-CHOP

有几个试验评估了来那度胺加 R-CHOP 的每三周一个疗程的效果。梅奥中心的一期试验证明来那度胺 25mg，第 1-10 天可以与标准的 R-CHOP 联合治疗侵袭性淋巴瘤而不造成治疗延迟或增加毒性。一项二期试验用 R2-CHOP 在 60 例可评估患者中获得了 98% 的总应答率和 80% 的 CR，24 个月的无进展生存率为 59%。而同期梅奥中心的数据库中 87 例弥漫大 B 患者接受 R-CHOP21 治疗的 24 个月无进展生存率是 52%。

非生发中心型的弥漫大 B（按照免疫组化确定）接受 R-CHOP 治疗的 24 个月无进展生存率与生发中心类型相比较差（28% 对 64%）。采用 R2-CHOP 后，加入来那度胺似乎克服了亚型上的区别：24 个月无进展生存率分别为 60% 非生发中心和 59% 生发中心。

一个法国多中心一期试验研究了不同剂量的来那度胺(5, 10, 15, 20, 或 25 mg)第 1-14 天与标准 R-CHOP21 联合, 一线治疗以惰性淋巴瘤为主的 27 例患者 (18 例滤泡, 4 例弥漫大 B, 3 例套细胞, 2 例未分型的惰性淋巴瘤)。总应答率为 96%, 74% 的 CR/CRu。在此基础上, 一线 R2-CHOP (来那度胺 25mg/天, 1-14 天) 被用在 80 例 1-3A 级, 高肿瘤负荷的滤泡性淋巴瘤患者上。R2-CHOP21 实现了 94% 的总应答率和 74% 的 CR/CR, 11% 的患者在中位 13 个月的随访期内进展或复发。

来自意大利的一期试验(REAL07)对高龄 (中位 68 岁) 的弥漫大 B 患者 (包括 5% 的滤泡 3B) 一线采用 R2-CHOP21, 来那度胺 15 mg/天, 1-14 天被确认为最大耐受剂量。该试验的最终结果显示该方案对 49 例患者有效, 6 个疗程的 R2-CHOP21 实现了 92% 的总应答率和 86% 的 CR (PET 阴性)。中位 28 个月的随访后 2 年无进展生存率和总生存率分别为 80% 和 92%。IPI 指数为中低危和中高危的患者的 2 年无进展生存率分别为 89% 和 74%。16 例患者中生发中心和非生发中心的总应答率都是 88%, 2 年无进展生存率分别为 71% 和 81%。这些研究支持在初治的非霍奇金淋巴瘤上使用来那度胺加标准的 R-CHOP, 包括对于高龄患者和那些具有不良预后因素的患者。在两个研究中, 来那度胺的剂量是 25mg/天, 持续 10 或 14 天, 或者 15mg/天, 在 21 天疗程中持续 14 天。

R2-苯达莫司汀

一些淋巴瘤患者不可以或者不能耐受蒽环类药物为基础的治疗方案或者高剂量化疗方案。由于 BR 方案显示出较好的抗淋巴瘤效果, 所以将 R2 与苯达莫司汀

联合的可行性也在研究之中。

在 SAKK 38/08 一期研究中，对于复发/耐药的侵袭性 B 细胞淋巴瘤，当与美罗华 375mg/m²，第 1 天，和苯达莫司汀 70mg/m²，第 1-2 天，每四周一个疗程联合使用时，确定的来那度胺最大可耐受剂量为 10mg，第 1-21 天。北欧淋巴瘤小组的 MCL4 (LENA-BERIT) 一二期试验评估了一线 R2-苯达莫司汀对年龄大于 65 岁的套细胞淋巴瘤的效果。一期试验确定来那度胺的最大可耐受剂量为 10mg/天，第 1-14 天。未预料到的 3/4 级皮下和过敏反应改变了最初的剂量方案并开始在第 2 疗程采用。二期试验的治疗方案包括来那度胺 10mg/天，第 1-14 天，第 2-6 疗程；泼尼松 20mg/天，第 1-14 天，第 2 疗程；苯达莫司汀 90mg/m²，第 1-2 天，美罗华 375mg/m²，每个疗程（4 周）的第 1 天。诱导阶段后，来那度胺维持是在第 7-8 个疗程的第 1-21 天 10mg/天，第 9-13 个疗程 15mg/天。初步数据显示 29 例可评估患者的总应答率为 97%，CR/CRu79%，在 6 个疗程后 61% 的患者最小残余病灶阴性。预计的 2 年无进展生存率和总生存率分别为 74% 和 87%。

来那度胺单药和联合治疗的临床安全性

来那度胺单药的安全性是可以预计和可以通过剂量调整和支持治疗进行控制的。最常见的副作用是 3/4 级骨髓抑制。非血液毒性的副作用的严重程度主要为 1/2 级，肺炎和乏力是最常见的 3/4 级事件，发生率小于 10%。1/2 级的皮疹可以有效的通过抗敏药物或低剂量激素控制。血栓的预防要根据病人的具体情况来进行。

根据对多发性骨髓瘤的患者的研究, 长期治疗后的二次肿瘤的发生也需要严密监控。根据 MCL-001 的研究, 报告的二次肿瘤发生率为 2.21/100 人年, 与美国 SEER 报告的 >65 岁人群的 2.1/100 人年的年龄调整的癌症发病率相似。

R2 通常很好耐受, 血液学负面事件的发生率与单药治疗相当。R2 产生的 3/4 级血液毒性的发生率在各个二期试验中变化很大, 可能体现出不同的疾病人群, 不同的分型, 和不同的治疗历史: 中性粒细胞减少症在 30%-66% 之间, 血小板减少症在 6%-23% 之间。非血液毒性, 主要是 1/2 级, 也差异很大, 主要包括乏力, 肌痛, 皮疹和输液反应。在随机的 CALGB 50401 惰性淋巴瘤试验中, R2 和来那度胺单药产生了相似的毒性(3/4 级事件 52% 对 49%; 每组有 9% 的 4 级事件), R2 倾向于产生较少的血小板减少症(4% R2 对 16% 来那度胺)。

R2-CHOP 的安全性总的来说与符合对 RCHOP 的预期。在两个二期试验中, 4 级的中性粒细胞减少症和血小板减少症是最常见的。发热性的中性粒细胞减少症仅在不到 10% 的患者中出现。

其它来那度胺为基础的方案中, (例如 R2-苯达莫司汀) 仅在少数患者中进行过评估因而需要进一步分析以便更好的确定其安全性。

剂量建议

美国 FDA 依据 MCL-001 试验批准了用来那度胺治疗复发/耐药的套细胞淋巴瘤,

剂量为 25mg/天，第 1-21 天，每个疗程为 28 天。对肾功能不全的患者，或者出现较严重的治疗毒性，以及用于维持治疗或联合化疗时可以调整为 10mg/天，时间间隔不变。

用来那度胺对其它类型的非霍奇金淋巴瘤治疗还处于研究阶段，但是也使用了相同的剂量安排。来那度胺维持治疗的最佳方案还在积极的研究中，在 28 天的疗程中，第 1-21 天给药，每天 15mg 是有效的。与美罗华联合治疗，一项一期研究显示最大耐受剂量是 20mg/天。最常用的剂量方案是：对于复发/耐药的非霍奇金和一线套细胞，20mg/天，每四周第 1-21 天服药；对于一线使用 R2-CHOP，25mg/天，第 1-10 天，或 25mg/天，第 1-14 天，或 15mg/天，第 1-1 天。

无数的临床试验正在进行中或规划中以评估一线 R2+/-化疗或 R2 巩固/维持，以及 R2-苯达莫司汀对老年患者一线或其它阶段治疗的效果。其它的研究包括 T 细胞非霍奇金，初步结果显示在外周 T 和经典霍奇金的治疗中有效并具有类似的耐受性。正在进行的研究可以帮助确立来那度胺单药治疗，联合治疗，以及顺序治疗的最佳剂量，以及在惰性和侵袭性非霍奇金的分子级的治疗中可能起到的潜在作用。

结论

FDA 批准来那度胺用于套细胞治疗首先是基于其在复发/耐药患者中的单药治疗有效性。正如本文所总结归纳的，显然来那度胺在除套细胞以外的各种亚型的惰性和侵袭性非霍奇金淋巴瘤中也有效果。预临床的证据提供了用来那度胺联合

美罗华的依据，R2 的临床效果也带来了正在进行中的与化疗结合的效果评估。

在联合使用中通过调整来那度胺的剂量来可以确保安全性-在 R2 中用 20mg，在三周的 R-CHOP 方案中调整用药的剂量和频率到前 10-14 天。这些研究现在带来了更大规模的在非霍奇金各个治疗阶段的随机试验，这些试验将确定这一类免疫调节药物的最佳使用方法。