






Relaps/Refrakter Lenfoma (Mantle Hücreli Lenfoma Hariç) Hastalarında Lenalidomid Bazlı Tedavi Sonuçları: Çok Merkezli Sonuçlar

Lenalidomide-Based Treatment Results in Patients with Relapsed/Refractory Lymphoma (Excluding Mantle Cell Lymphoma): A Multi-Centre Experience

Mehmet Hilmi DOĞU¹, İstemi SERİN², Alihsan GEMİCİ³,
Abdülkadir KARIŞMAZ², Burhan TURGUT⁴

¹ İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Tıp Fakültesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Lenfomalar, çoğunlukla B hücre kökenli heterojen bir hastalık grubunu temsil eder. Lenalidomid, kemo-immünoterapötik ajanlara talidomidin yapısal bir analogu olarak dahil edilmiştir. Bu çalışmada amaç, mantle hücreli lenfoma dışı lenfomalarda, lenalidomid ile ilgili gerçek yaşam verilerimizi ortaya çıkarmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2018- Ocak 2020 tarihleri arasında lenfoma tanısı alan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Lenalidomid kombine rejimleri şu şekilde gruplandırılmıştır: Lenalidomid-deksametazon (Len-D); lenalidomid-bendamustin (Len-B); lenalidomid-rituksimab (Len-R).

Bulgular: On beş (%60.9) hasta Len-D, 6 (%30.4) hasta Len-B ve 2 (%8.7) hasta Len-R aldı. En yaygın yanıt 13 (%56.5) hasta ile progresif hastalık idi, sadece 2 (%8.7) hastada tam yanıt vardı.

Sonuç: Lenalidomid, diffüz büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL), folliküler lenfoma (FL) ve indolen relaps/refrakter lenfomalar ile relaps/refrakter Hodgkin lenfomada (HL) yeni tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma; Non-hodgkin lenfoma; Lenalidomid; Çok merkezli gerçek yaşam verileri

ABSTRACT

Objective: Lymphomas represent a heterogeneous group of diseases, mostly of B-cell origin. Lenalidomide is included in chemo-immunotherapeutic agents as a structural analog of thalidomide. In this study, the goal is to reveal our real-life data on lenalidomide.

Patients and Methods: Patients diagnosed with lymphoma between January 2018-2020, were retrospectively analyzed. Lenalidomide combined regimens were grouped as: Lenalidomide-dexamethasone (Len-D); lenalidomide-bendamustine (Len-B); lenalidomide-rituximab (Len-R).

Results: Fifteen (60.9%) patients received Len-D, 6 (30.4%) patients received Len-B and 2 (8.7%) patients received Len-R. Most common response was progressive disease with 13 (56.5%) patients, only 2 (8.7%) patients had a complete remission.

Makale atfı: Doğu MH, Serin İ, Gemici A, Karışmaz A, Turgut B. Relaps/refrakter lenfoma (mantle hücreli lenfoma hariç) hastalarında lenalidomid bazlı tedavi sonuçları: çok merkezli sonuçlar. LLM Dergi 2021;5(3):61-5.

Yazışma Adresi

İstemi SERİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
İstanbul-Türkiye

Geliş: 07.12.2021 - **Kabul:** 23.12.2021

E-posta: serinistemi@hotmail.com

Conclusion: Lenalidomide appears as new treatment options in relapsed/refractory Hodgkin lenfoma (HL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and indolent lymphomas.

Key Words: Hodgkin lymphoma; Non-hodgkin lymphoma; Lenalidomide; Multi-center real-life data

GİRİŞ

Lenfoma tedavisi ve kullanılan ajanlar son yıllarda oldukça farklılaşmış ve yeni bakış açıları geliştirilmiştir. HL ve non-Hodgkin lenfomaların (NHL) klasik konvansiyonel tedavilerinin yanında, kullanılan yeni ajanlar ile elde edilen yanıtlar özellikle gelecek perspektifi açısından yol gösterici olmaktadır (1-3). HL, tüm lenfomaların yaklaşık %11'ini temsil eder (1). Bu hastalık, iki pik içeren bir dağılımla kendini gösterir (genç yetişkinler ve 55 yaş ve üzerindeki hastalar) (1,2). HL tedavisindeki gelişmeler sayesinde 60 yaşın altında tanı konulan hastaların tedavisinde çok önemli aşama katedilmiştir. Bu iyimser sonuçlara rağmen ilk tedavi sonrasında tam yanıt (TY) elde edilen hastalar da dahil olmak üzere, tüm vakaların %5-10'u relaps-refrakter grupta yer almaktadır (2).

NHL lenfoma, çoğunluğu B hücre kökenli olan heterojen bir hastalık grubunu temsil eder. B hücreli NHL genellikle iki geniş alt bölümde sınıflandırılır: Agresif ve indolent lenfoma. Bunların en yaygın alt türleri ise sırasıyla DBBHL ve FL olarak karşımıza çıkmaktadır (3). NHL, özellikle agresif tedavi yöntemleriyle oldukça tedavi edilebilir ve iyileştirilebilir bir malignite olarak görülmektedir. Bununla birlikte, etkinlik genellikle toksisite nedeniyle sınırlıdır ve birçok hasta mevcut sitotoksik yaklaşımları tolere edemediği için alternatif tedavi stratejilerine ihtiyaç duymaktadır.

Her iki lenfoma alt tipi için de birincil refrakter hastalıkta geleneksel kurtarma tedavisi ve ardından yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli standart yaklaşımdır. Farklı yollar üzerinden etki gösteren kemo-immunoterapötik ajanların kullanımının her iki lenfoma alt tipi için de artış gösterdiğini görüyoruz. Lenalidomid, immünomodülatör olarak bilinen bir ilaç grubuna ait olup, yapısal olarak bir talidomid analogudur. Etki mekanizmasının temelini immün efektör hücre fonksiyonlarında bir iyileşmenin yanı sıra, antiproliferatif ve antianjiyojenik etkileri oluşturmaktadır. Lenalidomidin etkisi birçok hematolojik malignite için bilinmektedir (4). Hem tek ajan hem de kombinasyon terapilerinde güvenliğini ve etkinliğini gösteren klinik çalışma verileri dayanarak başlangıçta multipl miyelom (MM) ve delesyon 5q ilişkili miyelodisplastik bozukluklarda onay almış; günümüzde ise birden fazla hematolojik malignitenin tedavisinde kullanılabilir (4,5).

Lenalidomid hakkındaki bilinenlerin çoğu multipl miyelomdaki verilerinden elde edilir; ancak, etki mekanizmasını aydınlatan son gelişmeler, potansiyel uygulama alanını genişletmiştir. Spesifik olarak, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini geliştirme yeteneği, doğrudan sitotoksik etki-

leri ve NF-path B yolağının inhibe edici etkileri ile tedavi dirençli HL ve DBBHL grubunda, non-germinal center B hücresinde veya aktive B hücre (ABC) alt tipinde dramatik yanıtlara aracılık eder (6). Dahası, lenalidomidin monoklonal antikorlar, özellikle rituksimab ile kombinasyon halinde sinerjik etkileri de bildirilmektedir (6).

Biz de bu kesitsel çalışmada, kendi lenfoma vakalarımızda lenalidomid gerçek yaşam verilerimizi ortaya koymayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde Ocak 2010-Ocak 2020 arasında tanı alan lenfoma tanılı ve lenalidomid içerikli kombinasyon tedavileri verilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların lenalidomid içerikli rejimlerin başlanma yaşı, cinsiyeti gibi demografik verilerinin yanında, lenfoma alt tipleri, Ann-Arbor evreleri, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorları, lenalidomid ile kombine edilen ajanlar, kaçınıcı basamak tedavi olarak tercih edildiği, dört kür tedavi sonrası yanıtları ve genel sağkalımları (GS) kaydedildi. Lenalidomid kombine edilen rejimler; lenalidomid 25 mg/gün per oral, D1-21 ile deksametazon 40 mg/hafta per oral D1, 8,15,22 (Len-D); lenalidomid 25 mg/gün per oral D1-21 ile 100 mg/m² bendamustin intravenöz D1,2 28 günde bir (Len-B) ve lenalidomid 25 mg/gün per oral D1-21 ile 375 mg/m² rituximab, 28 günde bir (Len-R) olarak gruplandırıldı. Ayrıca lenalidomid tedavisi öncesi otolog kök hücre nakli (OKHN) olan hastalar da kaydedildi ve OKHN'de bir basamak tedavi olarak kabul edildi (7). Alınan yanıtlar Lugano kriterlerine göre TY, parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH) olarak sınıflandırıldı. Çalışma, S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 1645 sayılı ve 18.01.2019 tarihli onayı ile yürütüldü. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda lenalidomid kullanabilmek için, hastaların tamamında endikasyon dışı onamı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 23 hastanın 14 (%60.8)'ü kadın, 9 (%39.2)'ü erkek idi. Medyan lenalidomid başlama yaşı 61 olarak sonuçlandı (Aralık= 21-84). Hastaların 6 (%26.1)'si HL, 14 (%60.9)'ü DBBHL, 3 (%13)'ü FL tanılı idi. Lenalidomid içeren rejim başlangıcında evre IV olan hasta bulunmazken, 11 hasta ile evre II ve III olan hasta sayısı eşit olarak sonuçlandı (%47.8) (Tablo 1).

Hastaların lenalidomid içerikli rejimleri öncesinde aldıkları tedavi basamaklarına bakıldığında, en fazla has-

Tablo 1. Demografik veriler, hastalık alt tipleri, evre ve ECOG puanları

	n, aralık, (%)
Yaş	61 (21-84)
Cinsiyet (K/E)	14 (60.8%)/9 (39.2%)
Tanı	
HL	6 (26.1%)
DBBHL	14 (60.9%)
FL	3 (13%)
Evre	
I	1 (4.4%)
II	11 (47.8%)
III	11 (47.8%)
IV	0 (0%)
ECOG	
0	1 (4.4%)
1	9 (39.1%)
2	11 (47.8%)
3	2 (8.7%)

tanın öncesinde dört basamak tedavi alanlar kolunda olduğu görüldü (8 hasta; % 34.7). Beş ve altı seri tedavi alan sadece birer hasta mevcuttu (%4.4). Hastaların 4 (%17.4)'ü lenalidomid içeren rejim öncesinde OKHN geçirmiş iken, 19 (% 82.6)'u nakil olmamıştı (Tablo 2).

Lenalidomid içeren rejimlere bakıldığında 15 (%60.9) hasta Len-D, 6 (%30.4) hasta Len-B ve 2 (%8.7) hasta Len-R tedavisi aldı. En fazla görülen yanıt 13 (%56.5) hasta ile PH iken, sadece 2 (%8.7) hastada TY yanıtı olduğu görüldü. Medyan GS 29 ay (12-90) idi. Son durumda 17 (%73.9) hastanın exitus olduğu görüldü (Tablo 2).

Literatüre bakıldığında lenalidomid ve lenfoma ile ilgili verilerin bulunduğunu görmekteyiz. Marangon ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışma, lenalidomidin DBBHL tedavisinde kullanım sonuçlarını ve gerçek yaşam verilerini içermektedir (8). Bu çalışmada, relaps/refrakter DBBHL vakalarında rituksimab veya deksametazon ile lenalidomid kombinasyonunun sonuçlarını görmek mümkün. Bu çalışmada yer alan 47 hastanın ortalama yaşı 72.8 idi, medyan 4 siklus tedavi sonrası TY oranı %29.8 olduğu görüldü. Altı yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) ve GS sırasıyla, %23 ve %30 olarak sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda, 4 siklus sonrası TY oranı %8.7 idi.

Ferreri ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise 46 DBBHL tanılı hasta değerlendirilmiş olup, çalışma başlangıcından bir yıl sonra 28 hastanın progresyon göstermediği görülmüştür (9). Hastaların lenalidomid tedavisi ile, bir yıllık progresyonsuz sağkalım %70 idi ve daha önce OKHN geçirmiş olan toplam altı hastanın 20 aydan

Tablo 2. Lenalidomid öncesi tedavi, OKHN durumu, len-protokolleri, yanıtlar ve genel sağkalım

	n, (%)
Lenalidomid öncesi tedavi	3
Medyan tedavi sayısı	(Range: 1-6)
1	2 (4.4%)
2	6 (30.4%)
3	5 (21.7%)
4	8 (34.7%)
5	1 (4.4%)
6	1 (4.4%)
OKHN	
(-)	19 (82.6%)
(+)	4 (17.4%)
Lenalidomid protokolü	
Len-D	15 (60.9%)
Len-B	6 (30.4%)
Len-R	2 (8.7%)
Yanıt	
TY	2 (8.7%)
PY	4 (17.4%)
SH	4 (17.4%)
PH	13 (56.5%)
GS (ay)	29 (12-90)
Son durum	
Yaşıyor	6 (26.1%)
Exitus	17 (73.9%)

uzun bir medyan GS gösterdiği görüldü. TY oranı 26 hasta ile %57 olurken, PY 20 hasta ile %43 olarak sonuçlandı. Çalışmamızda ise TY oranı %8.7 idi. Çalışmamızda hastaların medyan tedavi basamağı üç idi; relaps/refrakter vakaların oluşturduğu hasta profilimiz göz önüne alındığında TY oranlarımızın literatür ile paralel olduğunu söylemek mümkündür.

Yeni tedavi stratejilerinin ortaya çıkmasına rağmen, DBBHL dahil birçok lenfoma alt tipinde relaps/refrakter vakalarda elde edilen sonuçların kısıtlı olduğunu görmekteyiz. Prospektif klinik araştırmalar, lenalidomidin özellikle non-germinal center B DBBHL için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Bunu destekleyen bir diğer gerçek yaşam verisi içeren çalışmada, Ocak 2006 ile Ocak 2015 arasında 15 mg/gün veya 25 mg/gün dozlarında lenalidomid kullanmış olan toplam 123 relaps/refrakter DBBHL hastasının sonuçlarını görmekteyiz (10). Ortalama dört buçuk yıllık takip süresi boyunca non-GCB hastalarda %32 TY ve %33 PY elde edilirken, GCB hastalarda bu oranlar sırasıyla %0 ve %3 idi. Bununla birlikte, GS ise iki alt grup

arasında benzerdi (38-42 ay). GS 37 ay (7-127), genel TY 21 hasta ile %17, genel PY ise 24 hasta ile %20 idi. Oldukça geniş bir gerçek yaşam verisinin elde edildiği bu çalışmadaki sonuçlar da çalışmamızın verilerine benzemekte, benzer GS ve yanıt oranlarının olduğu görülmektedir.

DBBHL hastalarının yaklaşık %50'si 60 yaş ve üzerindedir (11). Bir başka İtalyan gerçek yaşam verisinde incelenen 153 hastanın medyan 4 siklus sonrası lenalidomid verileri ortaya konulmuştur (12). Hastaların 36'sında TY (%23,5) ve 9'unda PY elde edildi. Otuz altı aylık medyan takip süresiyle, medyan GS 12 ay olarak sonuçlandı. Bu çalışmada medyan yaş 68.6 (23.8-93.3) idi. Lenalidomid, özellikle ileri yaş relaps/refrakter DBBHL vakalarında önemli ve tolere edilebilir bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Bu çalışmada da 26 hastanın (%16.9) lenalidomid öncesinde OKHN geçirdiğini görüyoruz. Kullanıldığı yaş grubu ve tedavi yükü nedeniyle hastaların bir çoğunun OKHN şansını elde edemediğini söyleyebiliriz. Bu bağlamda lenalidomidin, özellikle ileri yaş ve OKHN mümkün olmayan hasta grubunda idame tedavisi olarak kullanımının da güncel tedavi seçenekleri arasında olduğunu vurgulamak gereklidir (13-15).

Lenalidomid DBBHL kullanımıyla ilgili REAL07 faz II çalışmasında, İtalyan ve Alman merkezlerinde tanı almış 60-80 yaş arasında DBBHL veya grade 3b lenfoma FL tanıları olan toplam 49 hasta alınmıştır (16). Hastaların tedavileri 15 mg/gün oral lenalidomid D 1-14 ve standart dozlarda R-CHOP kemoterapisi (375 mg/m² intravenöz rituximab, 750 mg/m² intravenöz siklofosfamid, 50 mg/m² intravenöz doksorubisin, 1.4 mg/m² intravenöz vinkristin ve 1-5. günlerde 40 mg/m² oral prednizon) 21 günde bir, toplam altı kür olacak şekilde başlanmış, primer sonlanım noktası tedavinin sonunda TY ve PY elde etme sıklığı olarak belirlenmiştir. Hastaların 42 (%86)'sinde TY, 3 (%6)'ünde PY yanıtı elde edilmiştir. Benzer şekilde bir diğer faz II çalışmada da olan toplamda 64 DBBHL'lı hasta çalışmaya dahil edilmiş ve %80'inde TY elde edilmişti (14). 24 aylık GS oranı sırasıyla %78 idi. R-CHOP hastalarında, 24 aylık GS, GCB DBBHL'ye kıyasla non-GCB DBBHL'da, %46'ya karşı %78 (p< 001) idi. Rituksimab-lenalidomid (R2) - CHOP hastaları için 24 aylık GS, GCB ve non-GCB alt tipinde sırasıyla %75 ve %83 olarak sonuçlanmıştır. Bu iki çalışma, lenalidomidin ileri yaş kullanımı ve sağkalıma olan etkisi açısından oldukça önemli görülmektedir. Benzer şekilde, R2 içerikli tedavilerin FL (18, 19) ve mantle hücreli lenfoma (MHL) (20,21) ve indolen lenfomalarda etkinliğinin gösterildiği faz II ve faz III çalışmaların olduğunu söylemek mümkündür (22).

Relaps/refrakter HL'de lenalidomid ile ilgili iki ana çalışma olduğunu görüyoruz. Lenalidomid ile tedavi edilen 15 hastadan oluşan küçük bir faz II çalışmasında iki hasta PY göstermiştir (23). Daha büyük bir faz II çalışmasında ise, relaps/refrakter HL'si olan 36 hastada genel yanıt oranı %19.4'tür (24). Bu bağlamda HL'de, relaps/refrakter vaka-

larda yeni bir tedavi seçeneği olarak görülen lenalidomidin kullanıldığı vakalarımızın ise dördünde PH, birinde PY, birinde ise SH elde edilmişti. Hasta subgrubumuz oldukça küçük olsa da, yanıt oranımız literatüre benzer şekilde düşük olarak sonuçlandı.

Ülkemizde lenalidomid ve lenfoma kullanımıyla ilgili gerçek yaşam verilerini sunduğumuz bu çalışmanın hasta popülasyonunun kısıtlı olması en önemli kısıtlama noktasıydı. Ayrıca bu sebeple yeterli subgrupların oluşturulamamış olması ve bu durumun istatistiki analize engel oluyor olması da diğer kısıtlamalar arasında yer aldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sonuç olarak lenalidomid, DBBHL, FL ve indolen relaps/refrakter lenfomalar ile relaps/refrakter HL'de yeni tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Literatür ile paralel sonuçların olduğunu gördüğümüz gerçek yaşam veri analizimiz ülkemizden bildirilen ilk vaka serisi olma özelliğini taşımaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 18.01.2019, Karar no: 1645).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin yazımı: Tüm yazarlar; Onaylama: Tüm yazarlar.

TEŞEKKÜR

COVID-19 savaşında kaybettiğimiz tüm çalışma arkadaşlarımızı saygıyla anıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2015;90(11):1574-83.
2. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2016;91(4):434-42.
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2012;380(9844):848-57.
4. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Le-nalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-32.

5. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355(14):1456-65.
6. Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2803-11.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
8. Marangon M, Stefoni V, Castellino A, Visco C, Tani M, Cox MC, et al. Lenalidomide combination therapy in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: the Italian real-life experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(7):e321-3.
9. Ferreri AJ, Sassone M, Zaja F, Re A, Spina M, Rocco AD, et al. Lenalidomide maintenance in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for autologous stem cell transplantation: an open label, single-arm, multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(3):e137-46.
10. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Ferrero S, Ghione P, Marabese A, et al. Lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell Lymphoma: Is it a valid treatment option? *Oncologist* 2016;21(9):1107-12.
11. Cultrera JL, Dalia SM. Diffuse large B-cell lymphoma: current strategies and future directions. *Cancer Control* 2012;19(3):204-13.
12. Broccoli A, Casadei B, Chiappella A, Visco C, Tani M, Cascavilla N, et al. Lenalidomide in pretreated patients with diffuse large B-cell lymphoma: an Italian observational multicenter retrospective study in daily clinical practice. *Oncologist* 2019;24(9):1246-52.
13. Dada R. Lenalidomide maintenance after R-CHOP therapy in diffuse large B-cell lymphoma: can it be a standard of care. *Acta Haematol* 2017;138(4):216-20.
14. Ma LY, Su L. Application of lenalidomide on diffused large B-cell lymphoma: salvage, maintenance, and induction treatment. *Chin Med J (Engl)* 2018;131(20):2510-3.
15. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, Casasnovas RO, Fruchart C, Morschhauser F, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2473-81.
16. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, Carella AM, Baldi I, Inghirami G, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):730-7.
17. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, Reeder CB, Foran JM, Nelson GD, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):251-7.
18. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-40.
19. Martin P, Jung SH, Pitcher B, Bartlett NL, Blum KA, Shea T, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:2806-12.
20. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):716-23.
21. Ruan J, Martin P, Shah B, Schuster SJ, Smith SM, Furman RR et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-44.
22. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. Augment: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1188-99.
23. Kuruville J, Taylor D, Wang L, Blattler C, Keating A, Crump M. Phase II trial of lenalidomide in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;112 (11):3052.
24. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF, Blum KA, et al. A phase 2 multi-center study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118(19):5119-25.