·新药述评与论坛·

治疗套细胞淋巴瘤新药布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂泽布替尼

王春晖[1],张雪皎[2],吕迁洲[1]
(复旦大学附属中山医院 1 药剂科,2 血液科,上海 200032)

[摘要] 泽布替尼是第二代布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)抑制剂,于 2019 年 11 月 15 日经美国 FDA 批准上市,用于治疗既往接受过至少 1 项疗法的成年套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma,MCL)患者。泽布替尼的选择性优于伊布替尼,患者耐受性良好,常见不良反应包括中性粒细胞减少、血小板减少、挫伤或瘀斑、上呼吸道感染和皮疹等。本文主要介绍泽布替尼的作用机制、药动学、临床试验和安全性。

[关键词] 泽布替尼;布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂;套细胞淋巴瘤;慢性 B 细胞淋巴细胞白血病
[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)20-1836-05

A new drug for treatment of mantle cell lymphoma: Bruton's tyrosine kinase inhibitor-zanubrutinib

WANG Chun-hui[1],ZHANG Xue-jiao[2],LÜ Qian-zhou[1]
(*Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University*,1 *Department of Pharmacy*,2 *Department of Hematology*,*Shanghai* 200032,*China*)

[**Abstract**] Zanubrutinib is the second-generation Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, which was approved by the U.S. FDA on November 15, 2019 for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy. Zanubrutinib is more selective than ibutinib and is well tolerated with common adverse reactions including neutropenia, thrombocytopenia, bruising or petechiae, upper respiratory tract infections and rashes. The action mechanism, pharmacokinetics, clinical trials and safety of zanubrutinib were reviewed in this article.

[**Key words**] zanubrutinib; Bruton's tyrosine kinase inhibitor; mantle cell lymphoma; chronic B-cell lymphocytic leukemia

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma,MCL)是一种相对少见的非霍奇金淋巴瘤(占比 <10%),以 t(11;14)易位为特征,近年来其发病率逐渐上升,且与年龄呈正相关,中位发病年龄约为 68 岁[1-3]。MCL 治疗的挑战在于疾病进程通常表现为侵袭性,受制于患者的年龄和并发症无法进行强化治疗[4]。而强化治疗策略虽然可使年轻患者的中位无进展生存期超过 7 年,但并不能治愈这些患者,在长期随访过程中最终会出现复发[5-6]。

布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)是 B 细胞受体信号通路中的关键组成部分,该激酶被激活是 B 细胞恶性肿瘤发生的重要驱动力之一。第一代 BTK 信号通路抑制剂伊布替尼的疗效和患者耐受度虽然优于化疗,但药物吸收性(禁食状态生物利用度 3.9%,进食状态生物利用度 8.4%)和安全性仍有待提高。除 BTK 信号通路外,伊布替尼还抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、白介素 2 诱导 T 细胞

[基金项目] 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(2016ZB0301);上海市临床重点专科项目(shslczdzk06504)
[作者简介] 王春晖,男,学士,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail:wang.chunhui@zs-hospital.sh.cn。
[通讯作者] 张雪皎,女,硕士,主治医师,研究方向:淋巴瘤。E-mail:zhang.xuejiao@zs-hospital.sh.cn。

激酶(interleukin-2-inducible T-cell kinase,ITK)、Janus 激酶 3(Janus kinase 3,JAK3)、表达于原发性肝癌的酪氨酸激酶(tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma,TEC)等其他靶点,脱靶效应会导致不良反应的产生[3]。同时已观察到长期使用伊布替尼的患者可出现耐药[6]。2019 年 11 月 15 日,美国 FDA 批准百济神州公司研发的 Brukinsa™(泽布替尼,zanubrutinib)上市,用于治疗既往接受过至少 1 项疗法的成年 MCL 患者。泽布替尼是第二代 BTK 信号通路抑制剂,口服生物利用度更高,且与 BTK 靶点结合的特异性更强以减少脱靶效应和不良反应发生[7-8],也是我国首个获 FDA 批准的自主研发抗肿瘤新药。本文将对泽布替尼的基本信息、作用机制、药动学、药物相互作用、临床试验和安全性等方面进行概述,以期为临床合理用药提供参考。

1 药物基本信息

泽布替尼(zanubrutinib),化学名:(*S*)-7-(1-丙烯酰哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺,分子式:$C_{27}H_{29}N_5O_3$;相对分子量:471.55,结构式见图 1[9]。泽布替尼为白色至近白色粉末,其饱和溶液呈弱碱性。胶囊制剂每粒含 80 mg 活性成分。辅料包括胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、月桂醇硫酸酯钠、明胶、二氧化钛和可食用黑墨水[9]。

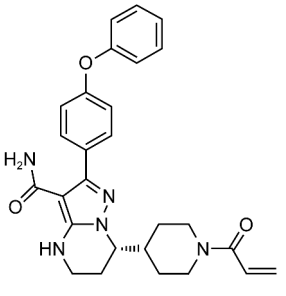


图 1 泽布替尼的化学结构式

2 作用机制

BTK 是 B 细胞受体信号通路中的重要激酶,参与 B 细胞增殖、成熟、分化、凋亡和细胞迁移等过程,在除 T 细胞外不同类型血液系统恶性肿瘤中广泛表达,可驱动 MCL 和其他 B 细胞恶性肿瘤发生。BTK 结构主要包含 PH(pleckstrin homology)结构域、TH(TEC homology)结构域、SH3(SRC homology)和 SH2 结构域以及羧基激酶[10]。泽布替尼与 BTK 活性位点的半胱氨酸残基(Cys481)形成永久性的共价键,阻止 BTK 自身磷酸化,抑制其活性,避免引起下游信号分子的活化。相比于伊布替尼与 BTK 的共晶结构,泽布替尼与 Met477 主链羰基之间又形成一个氢键[11],不影响 EGFR,ITK,JAK3,TEC 的活性[8],从而发挥高选择性、强效、不可逆的作用。

3 药动学

3.1 体内药动学 口服泽布替尼 160 mg,*bid* 和 320 mg,*qd* 后的血药峰浓度(C_{max})的几何平均值(CV/%)为 314(46%) ng·mL^{-1}和 543(51%) ng·mL^{-1},血药浓度-时间曲线下面积(AUC)为 2 295(37%) ng·h·mL^{-1}和 2 180(41%) ng·h·mL^{-1},C_{max}出现的中位时间(T_{max})为 2 h。年龄、性别、人种、体重、高脂高热量饮食均对健康受试者的 AUC 和 C_{max}不具有临床意义的影响。血浆蛋白结合率为 94%,稳态表观分布容积(V_d/F)约 881 L。单次用药后,终末消除半衰期($t_{1/2}$)均值为 2~4 h,平均表观清除率(CL/F)为 182(37%) L·h^{-1}。泽布替尼主要经细胞色素 P450 酶(CYP)3A 酶系代谢。单剂量给予 320 mg 放射性同位素标记的泽布替尼后,87%(38% 为原型)经粪便排泄,8%(<1% 为原型)经尿液排泄[9]。

3.2 药物相互作用 CYP3A 强效抑制剂伊曲康唑 200 mg·d^{-1}会增加泽布替尼在健康受试者体内的 AUC 及 C_{max},比单独应用时分别增加 278% 和 157%。CYP3A 强效诱导剂利福平 600 mg·d^{-1}使泽布替尼的 AUC 及 C_{max}分别降低 93% 和 92%。故泽布替尼应避免与中效或强效 CYP3A 诱导剂联合使用;与中效或强效 CYP3A 抑制剂同时使用时,应分别下调泽布替尼剂量为标准剂量的 50% 或 25%。泽布替尼与 CYP3A,CYP2C19,CYP2C9,CYP2C8 底物以及其他转运酶系统[P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-GP)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein,BRCP)]底物合用时,对这些药物的药动学的影响不具有临床意义[12]。

4 临床研究

泽布替尼获批治疗 MCL 主要基于 2 项全球性、开放标签、多中心临床试验[13-14]。NCT02343120(BGB-3111-AU-003)是一项评估泽布替尼药物疗效及安全性的Ⅰ/Ⅱ期临床试验。Ⅰ期临床试验[15]采用修正"3+3"剂量递增设计给药(泽布替尼 40,80,160,320 mg *qd*;160 mg *bid*)以确定Ⅱ期临床试验研究的剂量,17 例患者分为 5 个剂量组:40 mg *qd*(n=3)、80 mg *qd*(n=4)、160 mg *qd*(n=5)、320 mg *qd*

(n = 1)和160 mg *bid*(n = 4)。无剂量限制性毒性报告,未达到最小中毒剂量。Ⅱ期单臂临床试验[16]有43 例患者入组,包括38 例复发/难治和5 例初治患者,口服泽布替尼320 mg,*qd* 或160 mg,*bid*。中位随访时间为10.3 个月。20 例患者终止治疗,其中12例因疾病进展,8 例因严重不良反应(包括肺炎、认知障碍、抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎、急性肾损伤、关节积液和骨髓增生异常综合征)。40 例患者的总体缓解率(overall response rate, ORR)为90%,完全缓解率(complete response rate, CRR)为20%,中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)为18.0 个月,中位持续缓解时间(median duration of response, mDOR)为15.4 个月。常见的不良事件(AE)包括腹泻(30%)、挫伤、瘀斑或紫癜(30%)、上呼吸道感染(28%)、便秘(19%)、皮疹(16%),2 例患者报告房颤或房扑(5%)。常见的3 级以上AE 有贫血(7%)、蜂窝组织炎(7%)、肺炎(7%)、肌痛(7%)、中性粒细胞减少(5%)、背痛(5%)、外周性水肿(5%)、高血压(5%)和急性肾损伤(5%)。

NCT03206970(BGB-3111-206)是一项评估泽布替尼治疗复发/难治MCL 的多中心Ⅱ期临床试验[17],共纳入86 例患者,其中45 例(52.3%)为难治患者,口服泽布替尼160 mg,*bid*。中位随访时间为36 周。21 例患者终止治疗,其中13 例因疾病进展,6 例因严重不良反应(包括感染、肺炎、肺部感染、间质性肺病和脑出血),1 例撤回知情同意书,1例基于研究者的自由裁量权。85 例患者的ORR 为84%,CRR 为59%,mDOR 为19.5 个月。常见的AE 包括中性粒细胞减少(31%)、上呼吸道感染(29%)、皮疹(29%)、血小板减少(22%),其他AE 如血尿、挫伤、瘀斑、紫癜等均为1 ~ 2 级。常见的3级以上AE 有中性粒细胞减少(12%)、肺部感染(6%)、贫血(5%),未发现房颤或房扑和肿瘤溶解综合征。与伊布替尼相比,泽布替尼治疗复发/难治MCL 的疗效更优,且患者耐受性良好[18]。

一项评估泽布替尼治疗未使用过BTK 抑制剂的B 细胞恶性肿瘤Ⅰ/Ⅱ期研临床试验,Ⅰ期临床试验[19]采用修正"3 + 3"剂量递增设计给药(泽布替尼40,80,160,320 mg *qd*;160 mg *bid*)以确定Ⅱ期临床试验研究的剂量,25 例患者分为5 个剂量组:40 mg *qd*(n = 4)、80 mg *qd*(n = 5)、160 mg *qd*(n = 6)、320 mg *qd*(n = 6)和160 mg *bid*(n = 4)。ORR 为64%,CRR 为4%,无不良反应和剂量限制性毒性报告,未达到最小中毒剂量。Ⅱ期临床试验[20]口服泽布替尼320 mg,*qd* 或160 mg,*bid*。有122 例慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)患者入组(22 例为初治,100 例为复发/难治)。总体中位随访时间分别为25.1 个月,21 例患者终止治疗,13 例因疾病进展(1 例发生Richter 转化),4例因严重不良反应,2 例撤回知情同意书,1 例基于研究者的自由裁量权,1 例进行干细胞移植。初治组和再治组中位随访时间分别为27.2 和20.2 个月,ORR 分别为100%和96%,CRR 均为14%,2 年中位无进展生存率分别为95%和88%。常见的AE 包括挫伤(46%)、上呼吸道感染(39%)、腹泻(30%)、咳嗽(28%)、头痛(23%)、尿路感染(17%)、背痛(17%)、皮疹(17%)、恶心(16%)和中性粒细胞减少(16%),常见的3 级以上AE 有中性粒细胞减少(14%)、肺炎(6%)和贫血(6%),房颤发生率为3%。*17p* 缺失患者的ORR 为94%,CRR 为6%,2 年中位无进展生存率为75%。泽布替尼单药治疗CLL/SLL 患者耐受性良好,且不论 *17p* 缺失状态如何,疗效没有显著差异[20-21]。

NCT02569476 是一项泽布替尼联合obinutuzumab 治疗B 细胞恶性肿瘤的Ⅰb 期临床试验[22],有45 例CLL/SLL 患者(20 例为初治,25 例为复发/难治)和36 例复发难治滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)患者入组。CLL/SLL 和FL 中位随访时间分别为28.9 和20.1 个月。CLL/SLL 的ORR 为96%(初治患者为100%,复发/难治患者为92%),CRR 为29%(初治患者为30%,复发/难治患者为28%);FL 的ORR 为72%,CRR 为39%。CLL/SLL 常见的AE 为上呼吸道感染(51%)、中性粒细胞减少(44%)、挫伤(33%)、腹泻(27%)、咳嗽(27%)和发热(22%),无房颤发生,2 例患者因不良反应停用泽布替尼(播散性隐球菌感染和鳞状细胞癌转移)。FL 常见的AE 为上呼吸道感染(39%)、挫伤(28%)、咳嗽(22%)和血小板减少(20%),无房颤发生,2 例患者因AE(嗜睡和腹水)停用泽布替尼。Ⅱ期临床试验分别评估泽布替尼联合obinutuzumab 对复发/难治FL 患者的疗效和安全性、泽布替尼联合obinutuzumab 及venetoclax 对CLL/SLL 患者最小残留病灶阴性反应率、泽布替尼对复发/难治边缘区淋巴瘤患者的疗效和安全性[23-25]。

5 用药注意事项与警示[14]

2%的患者接受泽布替尼治疗后可发生严重出血事件,包括颅内出血、消化道出血、血尿和血胸,50%的患者出现各种程度的瘀斑或紫癜。无论是否接受抗血小板或抗凝治疗,患者均可能发生出血事件,但与该类药物合用可能进一步增加出血风险。应监测出血相关迹象和症状,不论发生何种程度的颅内出血,应终止使用泽布替尼。根据手术类型和出血风险,可在术前和术后 3 ~ 7 d 停用泽布替尼。血细胞减少非常常见,因此在治疗全程应密切监测血常规,必要时给予细胞生长因子或输血对症治疗。23%的患者可出现 3 级或以上细菌、病毒或真菌感染,肺炎最为常见,乙肝病毒再激活和单纯疱疹感染也有报道,应监测和评估患者是否出现发热或其他感染症状和体征,及时给予适当治疗。泽布替尼治疗可致房颤或房扑,具有心脏危险因素、高血压和急性感染的患者可能面临更高风险,医护人员需密切监测相关事件,以便及时处理。此外,9%的患者出现第二原发肿瘤,最常见的为皮肤癌(如基底细胞癌和鳞状细胞癌),建议患者使用防晒霜进行防护。

基于动物实验的研究结果,泽布替尼可能会对胎儿造成致命伤害,因此建议患者在用药期间和末次服药至少 1 周内避免怀孕或授精。若患者在孕期服药或服药期间怀孕,应告知其泽布替尼对胎儿的潜在危险性。

6 结语

目前,临床试验已经证明基于 BTK 信号通路开发的小分子靶向抑制剂泽布替尼对 MCL,CLL/SLL 等恶性血液系统肿瘤患者确有疗效,显著改善患者生存质量,安全性较好,对出血、血细胞减少等常见 AE 应加强宣教和关注,以便及时予以相应处理措施。泽布替尼对华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤等其他适应证的扩展,以及与抗 CD20 单抗如利妥昔单抗、obinutuzumab,PD-1 抑制剂 tislelizumab 联用是否能更好发挥协同效应尚待进一步研究。尽管泽布替尼可显著改善伊布替尼的脱靶效应,但未能克服伊布替尼因 *C481S* 或 *PLCγ2* 突变而发生耐药的机制,体外实验提示可逆性 BTK 抑制剂如 vecabrutinib,LOXO-305,ARQ-531 在出现耐药突变后仍可保持活性,后续研究正在进行以确定其临床疗效和安全性[4,26]。

[参 考 文 献]

[1] ZHOU Y, WANG H, FANG W, *et al*. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004 [J]. *Cancer*, 2008, 113(4): 791 - 798.

[2] EPPERLA N, HAMADANI M, FENSKE TS, *et al*. Incidence and survival trends in mantle cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(5): 703 - 706.

[3] OWEN C, BERINSTEIN N L, CHRISTOFIDES A, *et al*. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(3): e233 - e240.

[4] BOND DA, ALINARI L, MADDOCKS K. Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of mantle cell lymphoma: review of current evidence and future directions[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2019, 17(4): 223 - 233.

[5] GEISLER CH, KOLSTAD A, LAURELL A, *et al*. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur[J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(3): 355 - 362.

[6] BOND DA, WOYACH JA. Targeting BTK in CLL: Beyond ibrutinib[J]. *Curr Hematol Malign Rep*, 2019, 14: 197 - 205.

[7] TAM C, GRIGG AP, OPAT S, *et al*. The BTK inhibitor, BGB-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: initial report of a phase 1 first-in-human trial[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 832.

[8] LI N, SUN Z, LIU Y, *et al*. BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(Suppl 15): S2597.

[9] FDA. BRUKINSA(zanubrutinib)[EB/OL]. (2019 - 11 - 14)[2020 - 01 - 24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213217s000lbl.pdf.

[10] HENDRIKS RW, YUVARAJ S, KIL LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(4): 219 - 232.

[11] GUO YH, LIU Y, HU N, *et al*. Discovery of zanubrutinib (BGB-3111), a novel, potent, and selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase[J]. *J Med Chem*, 2019, 62: 7923 - 7940.

[12] MU S, TANG ZY, NOVOTNY W, *et al*. Effect of rifampin and itraconazole on the pharmacokinetics of zanubrutinib (a Bruton's tyrosine kinase inhibitor) in Asian and non-Asian healthy subjects[J/OL]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(2): 391 - 399. DOI: 10.1007/s00280-019-04015-w.

[13] NIH. A phase Ⅰ/Ⅱ, open-label, multiple-dose, dose escalation and expansion study to investigate the safety and pharmacokinetics of the BTK inhibitor BGB-3111 in subjects with B-cell lymphoid malignancies[EB/OL]. (2019 - 11 - 01)[2020 - 01 - 24]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343120.

[14] NIH. A single-arm, open-label, multicenter phase 2 study to evaluate efficacy and safety of BGB-3111, a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, in subjects with refractory or relapsed mantle cell lymphoma (MCL)[EB/OL]. (2020 - 01 - 18)[2020 - 01 - 24]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT 03206970.

[15] TAM CS, TROTMAN J, OPAT S, *et al*. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL[J]. *Blood*, 2019, 134(11): 851 - 859.

[16] TAM CS, WANG M, SIMPSON D, *et al*. Updated safety and activity of the investigational Bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) in patients with mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): S1592.

[17] SONG Y, ZHOU K, ZOU D, *et al*. Safety and activity of the investigational bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) in patients with mantle cell lymphoma from a phase 2 trial [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): S148.

[18] WANG ML, 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.

[19] WU JJ, LIU C, TSUI ST, *et al*. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9:80.

[20] CULL G, SIMPSON D, OPAT S, *et al*. Treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) demonstrates high overall response rate and durable responses in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): updated results from a phase 1/2 trial[J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl 1): S500.

[21] TAM CS, ROBAK T, GHIA P, *et al*. Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with Del (17p): initial results from Arm C of the Sequoia (BGB-3111-304) Tria[J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl 1): S499.

[22] BeiGene. BeiGene announces phase 1b clinical results of Zanubrutinib in combination with GAZYVA® (obinutuzumab) in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma or follicular lymphoma at the 15th international conference on malignant lymphoma (ICML)[EB/OL]. (2019 - 06 - 20)[2020 - 01 - 24]. https://www.globenewswire.com/news-release/2019/06/20/1872013/0/en/BeiGene-Announces-Phase-1b-Clinical-Results-of-Zanubrutinib-in-Combination-with-GAZYVA-Obinutuzumab-in-Patients-with-Chronic-Lymphocytic-Leukemia-Small-Lymphocytic-Lymphoma-or-Foll.html.

[23] FOWLER NH, TROTMAN J, AUER R, *et al*. Randomized phase 2 zanubrutinib (BGB-3111) + obinutuzumab vs obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL)[J]. *Blood*, 2019,134(Suppl 1): S5252.

[24] NIH. Phase 2 study of zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)[EB/OL]. (2019 - 07 - 15)[2020 - 01 - 24]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03824483.

[25] OPAT S, MARCUS R, PORTELL CA, *et al*. Phase 2 study of zanubrutinib (BGB-3111) in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl 1): S5256.

[26] THOMPSON PA, BURGER JA. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)[J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2018, 27(1): 31 - 42.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 01 - 05