

# 原发CD5阳性弥漫大B细胞淋巴瘤一例 并文献复习

刘 鹏<sup>1</sup>, 许 玥<sup>1</sup>, 王彦丽<sup>2</sup>, 李 丽<sup>2</sup>, 接贵涛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>潍坊医学院, 山东 潍坊

<sup>2</sup>临沂市中心医院, 山东 临沂

收稿日期: 2021年11月21日; 录用日期: 2021年12月11日; 发布日期: 2021年12月21日

## 摘 要

目的: 探讨CD5阳性弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的临床特点及治疗方案, 提高对该病的认识。方法: 回顾性分析临沂市中心医院2020年5月收治的1例CD5 (+) DLBCL患者资料, 并结合相关文献进行讨论。结果: 该患者相较于CD5 (-) DLBCL恶性程度更高, 在接受R-CHOP方案、R-GDP方案以及泽布替尼 + BR方案治疗后, 仍预后不良。结论: CD5 (+) DLBCL较少见, 具有独特的临床特点, 治疗反应差, 在临床中我们应重视CD5在DLBCL中的表达。

## 关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, CD5, 临床特点, 治疗, 预后

# The Primary CD5 Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review

Peng Liu<sup>1</sup>, Yue Xu<sup>1</sup>, Yanli Wang<sup>2</sup>, Li Li<sup>2</sup>, Guitao Jie<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Weifang Medical University, Weifang Shandong

<sup>2</sup>Linyi Central Hospital, Linyi Shandong

Received: Nov. 21<sup>st</sup>, 2021; accepted: Dec. 11<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 21<sup>st</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 刘鹏, 许玥, 王彦丽, 李丽, 接贵涛. 原发CD5阳性弥漫大B细胞淋巴瘤一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5803-5808. DOI: 10.12677/acm.2021.1112858

## Abstract

**Objective:** To explore the clinical characteristics and treatment options of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and to raise awareness of the disease. **Methods:** Retrospective analysis of the data of 1 CD5 (+) DLBCL patient admitted to Linyi Center Hospital in May 2020, and discussion in conjunction with relevant literature. **Results:** The patient had a higher malignancy degree than CD5 (-) DLBCL and still had poor prognosis after receiving treatment from R-CHOP, R-GDP, and Zanubrutinib + BR. **Conclusion:** CD5 (+) DLBCL is rare and has unique clinical characteristics, poor treatment response, in clinic, we should pay attention to CD5 expression in DLBCL.

## Keywords

Diffuse Large B-Cell Lymphoma, CD5, Clinical Features, Therapy, Prognosis

Copyright © 2021 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

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是表达 B 细胞抗原的一类血液系统恶性肿瘤,在临床表现及预后方面异质性很大, R-CHOP 方案的出现进一步提高了患者长期生存率,目前为 DLBCL 患者的一线治疗方案[1]。WHO 根据基因表达谱发现,不同细胞起源、MYC/BCL2/BCL6 的表达及 CD5 的呈现情况均可影响患者预后。本文报道 1 例老年女性原发 CD5 阳性(CD5+)弥漫大 B 细胞淋巴瘤,结外病变, R-CHOP 方案疗效不佳,后行 R-GDP 方案以及泽布替尼 + BR 方案挽救化疗,仍未取得完全缓解。现报道如下。

## 2. 病例介绍

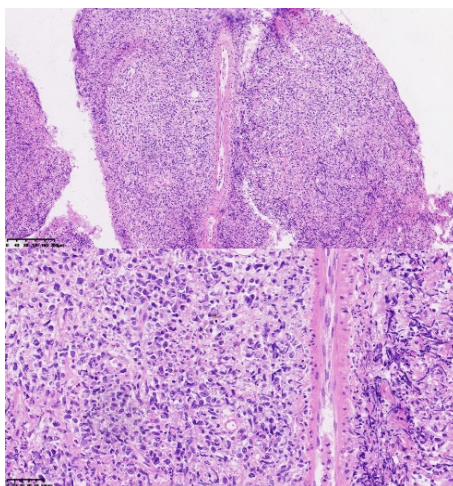
患者,女,71 岁,主因“咽痛、吞咽困难 3 月,咳嗽 1 月余”于 2020 年 5 月 14 日就诊于我院呼吸科。查体:轻度贫血貌,浅表淋巴结未触及肿大,心肺听诊无明显异常,腹部查体无异常。ECOG 评分 0 分。入院后行相关辅助检查,血常规:白细胞  $2.38 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $1.61 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 111 g/L,血小板  $105 \times 10^9/L$ ;血生化:直接胆红素  $3.48 \mu\text{mol/L}$ ,谷丙转氨酶 58 IU/L,谷草转氨酶 71 IU/L,钾 2.99 mmol/L,钙 1.92 mmol/L,乳酸脱氢酶 612 U/L,羟丁酸脱氢 377 U/L,余项大致正常;肿瘤指标:神经元特异性烯醇化酶测定 17.75 ng/mL,糖类抗原 CA15-334.20 U/ml,糖类抗原 CA19-9 161.8 U/mL,甲状腺球蛋白  $> 500.0 \mu\text{g/l}$ ;病毒学检查:乙肝五项、HCV、MCV、HIV、EBV 均阴性;免疫功能:体液免疫功能、自身抗体、风湿检验、血清蛋白电泳均阴性;心电图:窦性心律 T 波改变肢导低电压;心脏彩超:主动脉瓣退行性变并轻度主动脉瓣返流,左室充盈异常;颈部血管彩超:双侧颈动脉粥样硬化并斑块形成;咽喉部 CT 强化:1) 右侧下咽部占位可能性大;2) 双侧颈部多发小淋巴结;3) 双肺多发结节灶;4) 甲状腺占位;行喉镜检查取病理(右侧杓会厌皱襞、右侧咽侧壁):CD5 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤,ABC 亚型(见图 1);免疫组化:肿瘤细胞 CD20+++ (见图 2)、CD79a+++、pax-5+++、CD19+、bcl-2+++、CD5+++ (见图 3)、CD10-、mum-1-、bcl-6-、c-myc 约 10%+、CD3-、CD45ro-、CD56-、粒酶 B-、tia-、CD30-、ck-、cyclinD1-、p53 约 50%、ki-67 约 70%;分子原位杂交:EBER-;骨髓染色

体: 46, XX [2]; 骨髓穿刺未见明显骨髓累及。于 2020-05-25 行 PET-CT: 1) 全身多发代谢增高淋巴结(较大者  $2.0 \times 1.6$  cm, SUVmax14.6); 鼻咽、口咽周围软组织增厚, 代谢增高(SUVmax14.3); 甲状腺两叶混杂密度占位, 代谢增高(SUVmax9.5); 双肺多发代谢增高结节(SUVmax8.6); 双侧乳腺多发代谢增高结节(SUVmax8.6); 胃底部代谢增高结节(SUVmax10.8); 肝、脾内多发代谢增高灶(SUVmax9.9); 多发骨代谢增高灶(SUVmax8.9); 结合病史, 以上均考虑恶性淋巴瘤浸润灶, 建议治疗后复查。2) 双侧上、下牙槽多发代谢增高(SUVmax10.6), 炎性病变可能, 建议专科检查除外淋巴瘤浸润。3) 支气管炎; 左肺局限性肺气肿; 右肺中下叶少许慢性炎症。4) 右肾错构瘤可能; 左肾多发囊肿可考虑; 建议增强 CT 检查。5) 脊柱退行性变。6) 双侧基底节区、放射冠区多发缺血灶; 透明隔间腔扩大。诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(ABC 亚型 Ann Arbor IV 期 B IPI 评分 4 分 高危), 于 2020 年 5 月 28 日起给予 R-CHOP21 方案化疗 4 个疗程后行中期评估 PET-CT: DLBCL 化疗后, 扫描野多发淋巴结数量减少、范围略缩小, 仅余右肺门及纵隔 4 区淋巴结, 仍存在高度 FDG 代谢活性(大者  $1.7 \times 1.5$  cm SUVmax20.4); 甲状腺两叶混杂密度占位, 范围略缩小, FDG 代谢活性略减低(SUVmax6.8); 胃底部代谢增高结节范围略缩小、FDG 代谢活性略减低(SUVmax6.8)脾内仅余一代谢增高灶(SUVmax9.6); 多发骨骼病变数量减少、范围缩小, 仅余 L1 椎体病灶, 存较高 FDG 代谢活性(SUVmax5.1); 鼻咽、口咽、双肺、双侧乳腺及肝脏病灶未见明显显示。5PS 评分 5 分, 考虑疾病部分缓解(PR), 于 2020 年 9 月 11 日选用二线治疗方案 R-GDP 方案(利妥昔单抗注射液 600 mg d0, 吉西他滨 1.6 g d1, 顺铂 30 mg d1-3, 甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg d1-5), 行 3 周期挽救治疗, 治疗结束后于 2020 年 12 月 1 日行 PET-CT: 扫描野多发淋巴结数量较前增多, 体积较前增大, FDG 代谢较前升高(SUVmax29.2); 胃底部代谢增高结节范围较前相仿、FDG 代谢活性略减低; 脾内病灶较前相仿增大, FDG 代谢升高(SUVmax16.3); 多发骨骼病变数量较前增多, 存在较高 FDG 代谢活性(SUVmax6.1); 双肺多发高代谢结节, 较前新发; 鼻咽、口咽、双侧乳腺及肝脏病灶仍未见明显显示; 甲状腺两叶混杂密度占位、FDG 代谢升高, 较前相仿; 小脑蚓部局限 FDG 代谢升高影(SUVmax23.6), 建议结合临床除外淋巴瘤浸润; 提示疾病进展(PD)。与患方沟通后, 换用泽布替尼 + BR 方案(利妥昔单抗注射液 600 mg d1, 苯达莫司汀 125 mg d2-3, 泽布替尼 160 mg bid)化疗 3 疗程, 于 2021 年 2 月 16 日行 PET-CT: 原扫描野多发淋巴结较前明显减少、减小, 部分消失, 仅纵膈内肺窗淋巴结代谢增高, SUVmax4.9; 主动脉弓旁淋巴结较前相仿, 代谢增高, SUVmax18.3; 胃底部代谢增高较前相仿、FDG 代谢活性略增高, SUVmax9.7 原脾内、多发骨骼、双肺代谢增高灶此次显像未见明确显示; 小脑蚓部局限 FDG 代谢升高影, SUVmax20.4 建议结合临床除外淋巴瘤浸润。甲状腺两叶混杂密度占位、FDG 代谢升高, SUVmax6.7(上次 SUVmax8.2), 较前相仿, 请结合穿刺活检除外原发肿瘤。5PS 评分 5 分, 提示疾病部分缓解(partial response, PR)。患者于 2021 年 4 月 26 日行胸部 CT 平扫检查时发现, 左侧大量胸腔积液, 后予以胸腔穿刺引流术, 胸水流式细胞学检查示 10.13% 的细胞(占有核细胞)表达 CD19、CD20、CD38, 部分表达 CD5, 不表达 CD10、kappa、lambda, 考虑为恶性成熟 B 淋巴细胞, 细胞较大。考虑淋巴瘤累及胸膜, 疾病评效为(progressive disease, PD), 患者拒绝行进一步治疗, 于 2021 年 5 月 11 日办理自动出院。

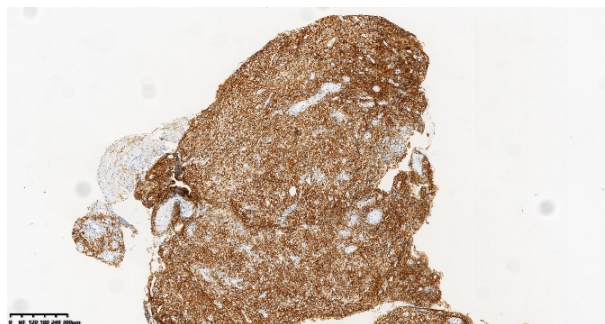
### 3. 讨论

CD5 是一种细胞表面的跨膜糖蛋白, 其相对分子质量为 67kD, 常表达于 T 细胞及少部分 B 细胞。CD5 在血液系统恶性肿瘤之中, 常见于 T 细胞肿瘤、慢性淋巴细胞白血病以及套细胞淋巴瘤等疾病[3]。CD5 (+) DLBCL 为一种异质性的疾病, 占有 DLBCL 患者的 5%~10% [2], 临床中少见, 与 CD5 (-) DLBCL 相比, CD5 (+) DLBCL 患者多为老年女性, 常伴有 B 症状、体能状态差、乳酸脱氢酶水平较高、国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分高、Ki-67 增殖指数高、常累及多个结外部位, 其中

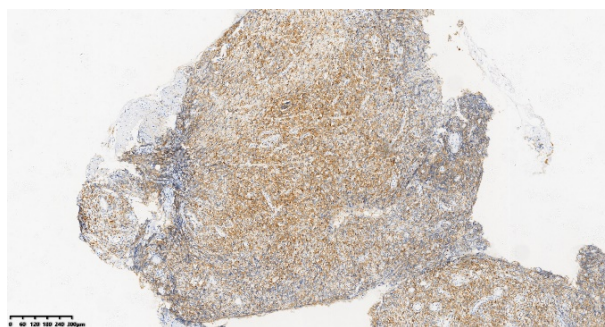
骨髓、肝脾和中枢神经系统(central nervous system, CNS)最易受累, 具有更高的侵袭性, 总生存时间(overall survival, OS)和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)明显更短[4]。除此之外, CD5 (+) DLBCL 易于侵袭中枢。一般情况下, DLBCL 侵犯 CNS 的发生率小于 5%, 而 CD5 (+) DLBCL 患者侵犯 CNS 的发生率高达 13% [5]。既往文献报道, 多数 CD5 (+) DLBCL 为 ABC 亚型, 且 ABC 亚型是 CD5 (+) DLBCL 的不良预后因素[6]。本例患者为老年女性, 结外病变, 免疫分型为 ABC 亚型, 伴有 B 症状, 乳酸脱氢酶水平高, IPI 评分 4 分, ki-67 约 70%, 预后差, 符合原发 CD5 (+) DLBCL 流行病学特点及临床特征。



**Figure 1.** Hematoxylin-eosin staining  
**图 1.** HE 染色



**Figure 2.** Immunocytochemistry: CD20+++  
**图 2.** 免疫组化: CD20+++



**Figure 3.** Immunocytochemistry: CD5+++  
**图 3.** 免疫组化: CD5+++

CD5 导致 DLBCL 不良结果的机制仍未完全了解。目前认为潜在的机制分为两种途径。一种途径是通过抑制 B 细胞受体(B cell antigen receptor, BCR)信号来阻止肿瘤细胞的凋亡,导致 DLBCL 的不良预后。另一个途径涉及白介素(IL)-10、Bcl-2、细胞周期蛋白 D2 和 cxc 基序趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4)的过表达[7]。与 CD5 (-) B 细胞相比, IL-10 在 CD5 (+) B 细胞中以更高水平产生。IL-10 被认为直接促进 B 细胞存活,并且可能支持 CD5 相关的淋巴瘤细胞存活。此外, CD5 阳性可激活 STAT3 通路,促进 Bcl-2 转录,从而促进肿瘤细胞存活。CD5 可介导细胞周期蛋白 D2 过表达,这对细胞增殖很重要。同时 CD5 可以通过 CXCR4 的过表达,来促进 DLBCL 转移到骨髓和 CNS 并降低 DLBCL 患者的存活率。然而,上述机制尚未得到实验验证[8]。最近一项研究证明[9], tRNA 源性小片段(tRFs)在 CD5 (+) DLBCL 患者与健康成人外周血中差异表达,提示 tRFs 可能与 CD5 (+) DLBCL 的发生相关。另外,生信分析发现 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 可能是与 CD5 (+) DLBCL 发生发展相关的信号通路。

CD5 (+) DLBCL 呈现出独特的侵略性临床特征和不良预后,曾在 2008 年 WHO 血淋巴瘤分类中作为 DLBCL 的免疫表型亚组引入。但 2016 年修订版去除了 CD5 (+)亚型。因此,根据国内 DLBCL 诊疗指南, CD5 (+) DLBCL 的一线治疗仍然选用 R-CHOP 方案。但 CD5 (+) DLBCL 患者使用 R-CHOP 方案的疗效确实比 CD5 (-) DLBCL 患者较差。日本的一项大型回顾性研究[10]发现 CD5 (+)与 CD5 (-) DLBCL 的 2 年无事件生存率分别为 18%和 45%, 2 年总生存率分别为 73%和 91%。两者之间显示出较大差异。本例采用 R-CHOP 方案化疗 4 疗程后仅获得 PR,对 R-CHOP 方案敏感性较差。吉西他滨能够增强利妥昔单抗介导的补体依赖性细胞毒性,联合受利妥昔单抗具有明显的抗肿瘤作用,另外吉西他滨在老年患者中显示出较高的安全性[11][12]。但 R-GDP 方案在本例 CD5 (+) DLBCL 患者中并未显示出理想的疗效。患者在更换二线治疗方案 R-GDP 方案后,疾病出现进展。复发难治性 ABC-DLBCL 中 BTK 处于异常活化状态, BTK 抑制剂可以抑制 B 细胞肿瘤的促生存信号通路,促进凋亡并抑制肿瘤细胞增殖,靶向作用于 BCR 和趋化因子调控的细胞黏附和迁移,实现对肿瘤的抑制作用[13]。因此,我们在疾病进展后换用泽布替尼 + BR 方案,但仍未显示出有效的治疗效果。由此可见,对于这一特定的 DLBCL 患者群体,我们需要探索更加高效的新疗法。Cai 等人[14]研究发现,对于 CD5 (+) DLBCL 患者,与单纯 R-CHOP 方案相比,基于 R-CHOP 的免疫化疗加全身大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)可提高 CD5 (+)患者的 5 年总生存率。除此之外,最近的一项研究发现,剂量调整的依托泊苷,泼尼松,长春新碱,环磷酰胺,阿霉素和利妥昔单抗(DA-EPOCH-R)联合全身 HD-MTX 用于 CD5 (+) DLBCL 患者,其疗效优于历史对照中的 R-CHOP 方案[15]。或许 DA-EPOCH-R 联合 HD-MTX 方案可以成为对 CD5 (+) DLBCL 更有效的化疗方案。

综上所述, CD5 (+) DLBCL 具有独特的临床特点,治疗反应差,在临床中我们应重视 CD5 在 DLBCL 中的表达,可以将 CD5 (+) DLBCL 视为 DLBCL 的侵袭性亚型。CD5 导致 DLBCL 不良结果的机制尚不明确,仍需要 we 进行大量研究。CD5 (+) DLBCL 目前尚无有效化疗方案,迫切需要我们探索更加有效的治疗方案改善患者预后。

## 参考文献

- [1] Susanibar-Adaniya, S. and Barta, S.K. (2021) Update on Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Review of Current Data and Potential Applications on Risk Stratification And Management. *American Journal of Hematology*, **96**, 617-629. <https://doi.org/10.1002/ajh.26151>
- [2] Xu-Monette, Z.Y., Tu, M., Jabbar, K.J., Cao, X., Tzankov, A., Visco, C., Nagarajan, L., Cai, Q., Montes-Moreno, S., An, Y., Dybkaer, K., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K.L., Hsi, E.D., Choi, W.W., van Krieken, J.H., Huh, J., Young, K.H., et al. (2015) Clinical and Biological Significance of *de Novo* CD5+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Western Countries. *Oncotarget*, **6**, 5615-5633. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3479>
- [3] Lydyard, P.M., Jewell, A.P., Jamin, C. and Youinou, P.Y. (1999) CD5 B Cells and B-Cell Malignancies. *Current Opi-*

- nion in Hematology*, **6**, 30-36. <https://doi.org/10.1097/00062752-199901000-00006>
- [4] Na, H.Y., Choe, J.Y., Shin, S.A., Kim, H.J., Han, J.H., Kim, H.K., Oh, S.H. and Kim, J.E. (2019) Characteristics of CD5-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma among Koreans: High Incidence of BCL2 and MYC Double-Expressors. *PLoS ONE*, **14**, e0224247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224247>
- [5] Yamaguchi, M., Nakamura, N., Suzuki, R., Kagami, Y., Okamoto, M., Ichinohasama, R., Yoshino, T., Suzumiya, J., Murase, T., Miura, I., Ohshima, K., Nishikori, M., Tamaru, J., Taniwaki, M., Hirano, M., Morishima, Y., Ueda, R., Shiku, H. and Nakamura, S. (2008) *De Novo* CD5+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of a Detailed Clinicopathological Review in 120 Patients. *Haematologica*, **93**, 1195-1202. <https://doi.org/10.3324/haematol.12810>
- [6] Montalbán, C., Díaz-López, A., Martín, A., Baile, M., Sanchez, J.M., Sancho, J.M., García, O., Novelli, S., Monter-Rovira, A., Salar, A., Bastos, M., Gutiérrez, A., Bento, L., Córdoba, R., Arquero, T., González de Villambrosia, S., Barranco, G., De Oña, R., López Guillermo, A., Rodríguez Salazar, M.J., *et al.* (2018) Differential Prognostic Impact of GELTAMO-IPI in Cell of Origin Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma as Defined by the Hans Algorithm. *British Journal of Haematology*, **182**, 534-541. <https://doi.org/10.1111/bjh.15446>
- [7] Xu, Y., Sun, W. and Li, F. (2020) *De Novo* CD5+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Biology, Mechanism, and Treatment Advances. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, **20**, e782-e790. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.05.003>
- [8] Durani, U. and Ansell, S.M. (2021) CD5+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Narrative Review. *Leukemia & Lymphoma*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1953010>
- [9] Qu, Q., Li, Y., Fang, X., Zhang, L., Xue, C., Ge, X., Wang, X. and Jiang, Y. (2019) Differentially Expressed tRFs in CD5 Positive Relapsed & Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma and the Bioinformatic Analysis for Their Potential Clinical Use. *Biology Direct*, **14**, 23. <https://doi.org/10.1186/s13062-019-0255-8>
- [10] Ennishi, D., Takeuchi, K., Yokoyama, M., Asai, H., Mishima, Y., Terui, Y., Takahashi, S., Komatsu, H., Ikeda, K., Yamaguchi, M., Suzuki, R., Tanimoto, M. and Hatake, K. (2008) CD5 Expression Is Potentially Predictive of Poor Outcome among Biomarkers in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving Rituximab plus CHOP Therapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **19**, 1921-1926. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn392>
- [11] Hayashi, K., Nagasaki, E., Kan, S., Ito, M., Kamata, Y., Homma, S. and Aiba, K. (2016) Gemcitabine Enhances Rituximab-Mediated Complement-Dependent Cytotoxicity to B Cell Lymphoma by CD20 Upregulation. *Cancer Science*, **107**, 682-689. <https://doi.org/10.1111/cas.12918>
- [12] Aribi, M., Mesli, N., Remla, N., Sari, B.E., Taleb, A., Touhami, H., Bekadja, M.A., Zouaoui-Benhadj, Z., Bouzid, K. and Meguenni, K. (2010) Gemcitabine and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Relapsed or Refractory Elderly Patients: A Prospective Randomized Trial in Algeria. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **6**, 41-46. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.63572>
- [13] Lucas, F. and Woyach, J.A. (2019) Inhibiting Bruton's Tyrosine Kinase in CLL and Other B-Cell Malignancies. *Targeted oncology*, **14**, 125-138. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00635-7>
- [14] Cai, J., Tian, X., Ma, S., Zhong, L., Li, W., Wang, L., Guo, L., Li, Z., Wu, Y., Zhong, G., Huang, H., Xia, Z., Xia, Y., Liu, P., Su, N., Fang, Y., Zhang, Y. and Cai, Q. (2021) A Nomogram Prognostic Index for Risk-Stratification in Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era: A Multi-Institutional Cohort Study. *British Journal of Cancer*, **125**, 402-412. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01434-6>
- [15] Miyazaki, K., Asano, N., Yamada, T., Miyawaki, K., Sakai, R., Igarashi, T., Nishikori, M., Ohata, K., Sunami, K., Yoshida, I., Yamamoto, G., Takahashi, N., Okamoto, M., Yano, H., Nishimura, Y., Tamaru, S., Nishikawa, M., Izutsu, K., Kinoshita, T., Suzumiya, J., *et al.* (2020) DA-EPOCH-R Combined with High-Dose Methotrexate in Patients with Newly Diagnosed Stage II-IV CD5-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Study. *Haematologica*, **105**, 2308-2315. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.231076>