

BTK抑制剂联合R-CHOP方案治疗初诊双表达弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效与安全性观察

卢锦波^{1,2} 曹蕾¹ 刘海玲¹ 缪祎¹ 申浩睿¹ 夏奕¹ 尹华¹ 程月新² 李建勇¹ 范磊¹
¹南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)血液科,南京 210029;²盐城市第一人民医院血液科,盐城 224000

通信作者:范磊,Email:fanlei@jsph.org.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20250811-00375

【摘要】 目的 探讨布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)联合R-CHOP方案治疗初诊双表达(DE)弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的疗效与安全性。方法 回顾性分析2021年6月至2024年6月期间南京医科大学第一附属医院收治的95例确诊为DLBCL且免疫组织化学染色判断MYC蛋白表达 $\geq 40\%$ 、BCL2蛋白表达 $\geq 50\%$ 的DE患者临床资料。其中35例接受BTKi(泽布替尼/奥布替尼/阿可替尼)联合R-CHOP方案治疗(BTKi+R-CHOP组),60例接受R-CHOP方案治疗(R-CHOP组)。观测指标包括客观缓解率(ORR)、完全缓解(CR)率、无进展生存(PFS)、总生存(OS)以及安全性评估。结果 BTKi+R-CHOP组患者中位年龄61(29~73)岁。诱导治疗结束时,BTKi+R-CHOP组ORR和CR率均高于R-CHOP组(ORR:94.3%对71.7%, $P=0.008$;CR率:91.4%对65.0%, $P=0.006$)。中位随访30(6~47)个月,BTKi+R-CHOP组1年及2年PFS率分别为88.5%(95% CI:78.5%~99.8%)和85.1%(95% CI:73.8%~98.1%),1年及2年OS率均为94.3%(95% CI:86.9%~100%)。R-CHOP组1年、2年PFS率分别为61.7%(95% CI:50.5%~75.3%)和48.8%(95% CI:37.4%~63.6%);1年、2年OS率分别为80.0%(95% CI:70.5%~90.8%)和65.1%(95% CI:53.7%~78.8%)。两组生存差异均具有统计学意义(PFS: $P=0.002$;OS: $P=0.010$)。亚组分析显示,BTKi+R-CHOP组在不同临床特征患者中均获得较高缓解率,各亚组ORR均 $>85\%$ 。BTKi联合R-CHOP方案治疗期间 ≥ 3 级不良事件主要为中性粒细胞减少症(28.6%)和肺部感染(14.3%),无致死性出血或心血管事件。结论 BTKi联合R-CHOP方案可显著提高DE-DLBCL患者的缓解率并增加生存获益,安全性可控。

【关键词】 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂; R-CHOP; 疗效; 安全性

基金项目:国家自然科学基金(82470186,82100211);江苏省自然科学基金省市联合资助项目(BK20232039);江苏省人民医院揭榜挂帅项目(JBGS202404)

Efficacy and safety analysis of BTK inhibitors combined with R-CHOP regimen in newly diagnosed double-expressor diffuse large B-cell lymphoma

Lu Jinbo^{1,2}, Cao Lei¹, Liu Hailing¹, Miao Yi¹, Shen Haorui¹, Xia Yi¹, Yin Hua¹, Cheng Yuexin², Li Jianyong¹, Fan Lei¹

¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Province Hospital), Nanjing 210029, China; ²Department of Hematology, Yancheng First People's Hospital, Yancheng 224000, China

Corresponding author: Fan Lei, Email: fanlei@jsph.org.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) combined with R-CHOP regimen in newly diagnosed double-expressor diffuse large B-cell lymphoma (DE-DLBCL). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 95 patients with DLBCL meeting DE criteria by immunohistochemistry (MYC protein expression $\geq 40\%$, BCL-2 protein expression $\geq 50\%$) treated at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between June 2021 and June 2024. Among them, 35 patients received BTKi (zanubrutinib, orelabrutinib, acalabrutinib)

combined with R-CHOP (BTKi + R-CHOP group), and 60 received R-CHOP regimen alone (R-CHOP group). Outcomes included objective response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and safety. **Results** The median age of the BTKi+R-CHOP group was 61 (range, 29 - 73) years. At the end of induction therapy, the BTKi+R-CHOP group had a higher ORR (94.3% vs 71.7%, $P=0.008$) and CR rate (91.4% vs 65.0%, $P=0.006$) than the R-CHOP group. After a median follow-up of 30 (range, 6 - 47) months, the 1- and 2-year PFS rates in the BTKi+R-CHOP group were 88.5% (95% CI: 78.5% - 99.8%) and 85.1% (95% CI: 73.8% - 98.1%), respectively, and the 1- and 2-year OS rate was 94.3% (95% CI: 86.9% - 100%). In the R-CHOP group, the 1-year and 2-year progression-free survival (PFS) rates were 61.7% (95% CI: 50.5% - 75.3%) and 48.8% (95% CI: 37.4% - 63.6%), respectively; the 1-year and 2-year overall survival (OS) rates were 80.0% (95% CI: 70.5% - 90.8%) and 65.1% (95% CI: 53.7% - 78.8%), respectively. Between-group differences were significant for both PFS ($P=0.002$) and OS ($P=0.010$). Subgroup analyses showed high ORRs across clinical subgroups in the BTKi+R-CHOP group (all ORR>85%). Grade ≥ 3 adverse events primarily included neutropenia (28.6%) and pulmonary infection (14.3%); no fatal bleeding or cardiovascular events occurred. **Conclusion** BTKi combined with R-CHOP significantly improved response rates and survival in patients with DE-DLBCL, with manageable safety.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Bruton tyrosine kinase inhibitor; R-CHOP; Efficacy; Safety

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82470186, 82100211); Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20232039); Jiangsu Province Hospital Clinical Diagnosis and Treatment Technology Innovation Open Bidding and Leader Selecting Project (JBGS202404)

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是一组高度异质性的侵袭性淋巴瘤, 占成人非霍奇金淋巴瘤的 30% ~ 40%^[1]。双表达淋巴瘤 (DEL) 是 MYC 和 BCL2 蛋白过表达但不伴相应基因重排的一类特殊亚群。根据世界卫生组织 (WHO) 分类标准, DEL 的诊断需满足 MYC 蛋白表达 $\geq 40\%$ 且 BCL2 蛋白表达 $\geq 50\%$ ^[1-2]。尽管 DEL 尚未被列为独立病理类型, 但其在 DLBCL 中占比 20% ~ 30%, 且多富集于活化的 B 细胞样亚型, 与肿瘤微环境的免疫抑制、原发耐药等不良生物学行为密切相关^[3]。

目前 R-CHOP \pm 维泊妥单抗方案仍是 DLBCL 的一线标准治疗方案。但大量研究证实, DE-DLBCL 患者的预后显著劣于非 DE-DLBCL 患者^[4-5], 其对传统免疫化疗方案的缓解率及长期生存率均不理想^[6]。这种治疗挑战可能与 DEL 独特的分子机制相关, MYC/BCL2 双表达与 B 细胞受体 (BCR) 信号通路的异常激活密切相关^[7], 而布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 正是该信号通路的核心调控节点^[8]。BTK 抑制剂 (BTKi) 通过不可逆共价结合 BTK 蛋白 481 位点半胱氨酸抑制其 223 位点酪氨酸磷酸化, 进而抑制 BTK 活性。因此, BTKi 有潜在的治疗 DE-DLBCL 的理论基础。

Phoenix 研究首次探索 BTKi 联合 R-CHOP 方案治疗非生发中心 (non-GCB) 亚型 DLBCL 患者的疗效, 其中伊布替尼联合 R-CHOP 的组合相较于安慰剂联合 R-CHOP 对照组在年龄小于 60 岁的

MYC/BCL2 双表达患者中显示出更优的无事件生存 (EFS) 和总生存 (OS)^[9]。然而, 该研究整体人群未能达到主要终点, 可能与老年患者治疗相关不良反应导致剂量调整有关^[10]。这提示了对特殊患者人群筛选策略的精细化和新一代 BTKi 使用优化的需求。

因此, 本研究着眼于新一代高选择性 BTKi (包括泽布替尼、奥布替尼、阿可替尼), 并通过回顾性分析 35 例初治 DE-DLBCL 患者接受 BTKi 联合 R-CHOP 方案的疗效与安全性数据, 提供针对这一高危人群个体化治疗的医学证据。

病例与方法

1. 病例: 本研究为回顾性队列研究, 回顾性分析 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于南京医科大学第一附属医院 (江苏省人民医院) 血液科就诊的接受 BTKi+R-CHOP 方案或 R-CHOP 方案治疗的初诊 DE-DLBCL 患者的结局。患者纳入标准: ①根据 WHO 2022 版淋巴瘤造血系统肿瘤分类标准诊断为 DLBCL^[1]; ②免疫组织化学染色结果判断 DEL: MYC 蛋白表达 $\geq 40\%$, BCL2 蛋白表达 $\geq 50\%$; ③既往未接受过系统性抗淋巴瘤治疗; ④完成至少 4 个周期治疗并具有可评估疗效。排除标准包括原发中枢神经系统 DLBCL、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、EB 病毒阳性 DLBCL、双打击淋巴瘤或高级别 B 细胞淋巴瘤。研究共纳入 95 例 DE-DLBCL 患者, 收

集基线人口统计学数据和临床特征包括性别、年龄、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、Ann Arbor分期、B症状(发热、盗汗、乏力或体重下降)、LDH、结外累及部位、国际预后指数(IPI)评分[年龄 >60 岁、Ann Arbor III~IV期、ECOG评分 ≥ 2 分、结外病灶 >1 个、LDH $>$ 正常值上限(ULN)]、免疫组织化学染色指标(MYC、BCL2、BCL6、Ki-67)。影像学资料包括治疗过程中的 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(FDG) PET-CT显像资料。本研究已获得南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准(批件号:2025-SR-551),纳入患者均签署知情同意书。

2. 治疗方案:R-CHOP方案,具体用药包括:利妥昔单抗 $375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注,第0天;环磷酰胺 $750\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注,第1天;多柔比星 $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (多柔比星脂质体 $30\sim 40\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$)静脉滴注,第1天;长春新碱 $1.4\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (最大剂量 $2\text{ mg}/\text{次}$)静脉推注,第1天;泼尼松 $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (分2次)口服第1~5天。治疗周期为21 d,重复6~8个周期。BTKi用法如下:泽布替尼 160 mg 早晚口服;或奥布替尼 150 mg 每日1次口服;或阿可替尼 100 mg 早晚口服。BTKi持续口服给药,每21天为1个疗程。参照NCCN指南,中枢神经系统(CNS)IPI评分4~6分或特殊部位(肾、肾上腺、睾丸、乳腺)受累患者均进行了4~6个周期CNS三联鞘内注射预防(甲氨蝶呤 12.5 mg 、阿糖胞苷 35 mg 、地塞米松 5 mg)。

3. 疗效和安全性评估:疗效评价标准根据2014版Lugano疗效评定标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。疗效评估时间点在治疗中期、诱导治疗结束时以及治疗结束后的2年内每3个月1次。治疗期间发生的所有不良事件(AE),均按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准5.0版进行评估。

4. 随访和研究终点:通过住院病历、门诊就诊记录和电话对所有患者进行随访,随访截止日期为2025年6月30日,中位随访时间 $30(6\sim 47)$ 个月。主要研究终点为客观缓解率(ORR),为CR率和PR率之和。次要研究终点包括无进展生存(PFS)期和OS期。PFS期定义为从诊断至肿瘤进展/复发、任何原因死亡或未次随访的时间。OS期定义为从诊断至任何原因死亡的时间或未次随访的时间。

5. 统计学处理:采用Graphpad prism 10软件和R Studio 4.3.2版进行统计学分析。患者的临床病理特征、疗效和AE数据采用描述性统计方法进行总

结。偏态分布的计量资料以 $M(\text{范围})$ 表示,分类变量以例数(百分比)表示。分类资料的组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法,Log-rank检验进行组间比较。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 入组患者的临床特征:本研究共纳入95例DE-DLBCL患者,其中BTKi+R-CHOP组35例,R-CHOP组60例。两组患者的基线临床特征比较见表1。所有纳入比较的变量,包括性别、年龄、细胞起源、Ann Arbor分期、B症状、ECOG评分、IPI评分、结外受累部位、骨髓侵犯、LDH水平及Ki-67增殖指数,其组间差异均无统计学意义(P 值均 >0.05),表明两组基线均衡,具有可比性。BTKi+R-CHOP组,中位年龄 $61(29\sim 73)$ 岁,non-GCB亚型(97.1%)、晚期(III~IV期,74.3%)和高肿瘤负荷(IPI评分3~5分者占51.4%)患者比例较高。

2. 疗效与生存分析:95例患者均至少完成4个周期治疗,中位化疗周期数为 $8(4\sim 8)$ 个。BTKi+R-CHOP组中位化疗周期数为 $8(4\sim 8)$ 个,R-CHOP组中位化疗周期数为 $8(4\sim 8)$ 个,组间差异无统计学意义($P=0.084$)。BTKi+R-CHOP组中,25例(71.4%)接受泽布替尼联合R-CHOP(zR-CHOP)方案治疗,6例(17.1%)接受奥布替尼联合R-CHOP(oR-CHOP)方案治疗,4例(11.4%)接受阿可替尼联合R-CHOP(aR-CHOP)方案治疗。中期评估显示,BTKi+R-CHOP组的ORR为97.1%(34/35),21例(60.0%)患者获得CR、13例(37.1%)患者获得PR、1例(2.9%)患者获得PD。诱导治疗结束后,该组ORR为94.3%(33/35),32例(91.4%)患者获得CR、1例(2.9%)患者PD。而R-CHOP组诱导治疗结束后的ORR为71.7%(43/60),CR率为65.0%(39/60)。BTKi+R-CHOP组在ORR($P=0.008$)和CR率($P=0.006$)上均优于R-CHOP组。诱导治疗结束后,BTKi+R-CHOP组中有4例(11.4%)患者接受了自体造血干细胞移植(auto-HSCT)巩固治疗;3例(8.6%)患者因自身原因未进行后续维持治疗,30例(85.7%)患者均接受BTKi口服维持治疗。BTKi治疗的中位时间为 $26(4\sim 32)$ 个月。

如表2所示,诱导治疗结束时,各临床亚组中BTKi+R-CHOP方案均呈现较高缓解率,组间比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。 ≥ 60 岁患者(20例)CR率与 <60 岁患者(15例)相当(90.0%对

表 1 95例双表达弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床及生物学特征[例(%)]

临床特征	BTKi+R-CHOP组 (35例)	R-CHOP组 (60例)	χ^2 值	P值
性别			0.951	0.330
男	18(51.4)	37(61.7)		
女	17(48.6)	23(38.3)		
年龄			0.075	0.785
≥60岁	20(57.1)	36(60.0)		
<60岁	15(42.9)	24(40.0)		
细胞起源			2.879	0.090
GCB	1(2.9)	10(16.7)		
non-GCB	34(97.1)	50(83.3)		
Ann Arbor分期			1.990	0.158
I ~ II期	9(25.7)	24(40.0)		
III ~ IV期	26(74.3)	36(60.0)		
B症状			0.148	0.701
有	16(45.7)	25(41.7)		
无	19(54.3)	35(58.3)		
ECOG评分			2.130	0.144
0 ~ 1分	24(68.6)	49(81.7)		
≥2分	11(31.4)	11(18.3)		
IPI评分			0.850	0.356
0 ~ 2分	17(48.6)	35(58.3)		
3 ~ 5分	18(51.4)	25(41.7)		
结外受累部位			0.424	0.809
0个	7(20.0)	10(16.6)		
1个	14(40.0)	22(36.7)		
≥2个	14(40.0)	28(46.7)		
骨髓侵犯			0.076	0.782
有	6(17.1)	9(15.0)		
无	29(82.9)	51(85.0)		
LDH水平			0.113	0.736
≤250 U/L	18(51.4)	33(55.0)		
>250 U/L	17(48.6)	27(45.0)		
Ki-67增殖指数			0.022	0.883
≥80%	25(71.4)	42(70.0)		
<80%	10(28.6)	18(30.0)		

注 BTKi: 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂; R-CHOP: 利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星/多柔比星脂质体+长春新碱+泼尼松; GCB: 生发中心来源; non-GCB: 非生发中心来源; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; IPI: 国际预后指数; LDH: 乳酸脱氢酶

93.3%, $P>0.99$); IPI评分为3~5分的患者(18例) CR率低于0~2分的患者(17例)(83.3%对100%, $P=0.229$); Ann Arbor III~IV期的患者(26例) CR率低于I~II期的患者(9例)(88.5%对100%, $P=0.553$); 值得注意的是, 多结外受累(≥2个部位)患者

(14例) CR率低于无/单结外受累患者(21例)(78.6%对100%, $P=0.055$), 虽差异无统计学意义但提示临床趋势。尽管样本量存在差异, 各BTKi亚组均显示良好疗效。zR-CHOP组(25例) CR率为88.0%, oR-CHOP组(6例) CR率为100%, aR-CHOP组(4例) CR率为100%, 组间差异无统计学意义($P>0.99$)。所有亚组ORR均>85%, 提示BTKi+R-CHOP方案对不同特征患者均具有良好疗效。

表 2 诱导治疗结束后35例双表达弥漫大B细胞淋巴瘤患者的亚组疗效分析[例(%)]

临床特征及治疗选择	例数	CR率	P值	ORR	P值
年龄			>0.99		>0.99
≥60岁	20	18(90.0)		18(90.0)	
<60岁	15	14(93.3)		14(93.3)	
IPI评分			0.229		0.523
0~2分	17	17(100)		17(100)	
3~5分	18	15(83.3)		16(88.9)	
Ann Arbor分期			0.553		>0.99
I~II期	9	9(100)		9(100)	
III~IV期	26	23(88.5)		24(92.3)	
B症状			0.086		0.201
无	19	19(100)		19(100)	
有	16	13(81.3)		14(87.5)	
结外受累部位			0.055		0.153
0~1个	21	21(100)		21(100)	
≥2个	14	11(78.6)		12(85.7)	
Ki-67增殖指数			0.541		>0.99
≥80%	25	22(88.0)		23(92.0)	
<80%	10	10(100)		10(100)	
治疗方案			>0.99		>0.99
zR-CHOP	25	22(88.0)		23(92.0)	
oR-CHOP	6	6(100)		6(100)	
aR-CHOP	4	4(100)		4(100)	

注 CR: 完全缓解; ORR: 客观缓解率; IPI: 国际预后指数; z: 泽布替尼; R-CHOP: 利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星/多柔比星脂质体+长春新碱+泼尼松; o: 奥布替尼; a: 阿可替尼; 所有分类变量的组间比较均采用Fisher精确检验, 故无 χ^2 值

随访截至2025年6月30日, 中位随访时间为30(6~47)个月, BTKi+R-CHOP组共3例患者死亡: 1例中期PD患者于PD后3个月死亡; 1例患者在治疗期间因新型冠状病毒感染死亡, 最佳疗效评价为PR; 1例CR患者于随访期复发, 经CAR-T细胞治疗后合并肺部感染死亡, 判断与泽布替尼的使用无关。该组患者中位PFS期和OS期均未达到。1年

和2年PFS率分别为88.5% (95% CI: 78.5% ~ 99.8%) 和85.1% (95% CI: 73.8% ~ 98.1%)。1年及2年OS率均为94.3% (95% CI: 86.9% ~ 100%)。R-CHOP组1年、2年PFS率分别为61.7% (95% CI: 50.5% ~ 75.3%) 和48.8% (95% CI: 37.4% ~ 63.6%); 1年、2年OS率分别为80.0% (95% CI: 70.5% ~ 90.8%) 和65.1% (95% CI: 53.7% ~ 78.8%)。BTKi+R-CHOP组在PFS ($P=0.002$) 和OS ($P=0.010$) 上均优于R-CHOP组。单因素分析结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、IPI评分3~5分、B症状、LDH升高、 β_2 微球蛋白、BCL6表达与PFS均无关联 (P 值均 >0.05)。

3. 安全性分析: BTKi联合R-CHOP方案治疗总体耐受性良好。常见的 ≥ 3 级血液学AE: 中性粒细胞减少症(10例, 28.6%)、血小板减少(6例, 17.1%)、贫血(4例, 11.4%)、发热性中性粒细胞减少症(3例, 8.6%)。最常见的非血液学AE是 ≥ 3 级肺部感染(5例, 14.3%)。其余1~2级非血液学AE: 黏膜出血(3例, 8.5%)、恶心呕吐(2例, 5.7%)、皮疹(2例, 5.7%)和关节痛(1例, 2.9%)。随访过程中观察到有3例患者合并基础心脏病(冠状动脉粥样硬化性心脏病1例、心房颤动2例), 但未观察到 ≥ 3 级治疗相关心血管事件。值得注意的是, 泽布替尼相关黏膜出血均为1~2级(3/35, 8.5%), 无严重或致死性出血事件发生。

讨 论

本研究基于真实世界数据, 对BTKi联合R-CHOP方案治疗初治DE-DLBCL的疗效与安全性进行评估。结果显示该联合方案在诱导治疗结束时ORR为94.3%, CR率为91.4%, 均高于本中心同期接受单纯R-CHOP方案治疗的患者。该亚组均维持高缓解率, 并显著提升短期缓解指标, 1年和2年PFS率分别达88.5%和85.1%, 1年及2年OS率均为94.3%, 安全性可控, 为高危亚型患者提供了新的治疗选择。

MYC和BCL2的共表达现象不仅增强肿瘤细胞增殖和抗凋亡能力, 还通过持续激活BCR信号通路, 导致肿瘤细胞对R-CHOP方案的敏感性降低^[11]。既往Phoenix研究数据支持这一观点, 标准R-CHOP方案治疗DE-DLBCL的CR率仅为64.9%, 即使联合伊布替尼也仅提升至67.5%^[12]。中期治疗反应对患者长期预后具有重要预测价值。一项纳入46例DLBCL患者的回顾性研究(中位随访65.9个月)显

示, 代谢部分缓解(mPR)组患者的OS率、无复发生存(RFS)率和免于疾病进展期(FFDP)均显著低于代谢完全缓解(CMR)组 ($P<0.05$)^[13]。另一项研究进一步证实, 中期PET-CT阳性患者的2年PFS率为50.0%, 显著低于PET-CT阴性患者(86.4%, $P=0.001$)^[14]。以上结果提示, 中期评估为PR可能预示着疾病快速进展风险增加和远期预后不良, 因此应考虑强化后续治疗方案。近期一项回顾性研究比较了zR-CHOP方案和R-CHOP方案在DE-DLBCL中的疗效, 结果显示zR-CHOP组在4个周期(82.6%对50.9%, $P=0.019$) 和6个周期(95%对65.2%, $P=0.025$) 后的CR率均高于R-CHOP组^[15]。虽然两组ORR差异均无统计学意义, 但CR率的显著提升提示BTKi可能通过诱导深度缓解改善预后。本研 究结果显示, 患者诱导治疗结束时ORR为94.3%, CR率为91.4%, 高于本中心同期接受R-CHOP治疗的对照组。短期疗效指标尤其是CR率较历史数据亦显著改善。相较于第一代BTKi伊布替尼, 新一代药物具有更高的靶点选择性和更佳的药代动力学特征, 可能带来更少的脱靶效应、更高的安全性以及潜在的疗效优势^[16]。BTKi的及时加入可能克服DE-DLBCL的化疗耐药性, 提高肿瘤深度缓解以及长期的生存获益。

亚组分析显示BTKi联合方案在年龄、IPI评分、Ann Arbor分期及结外受累程度的亚组患者中ORR均超过85%。结外受累的解剖学分布和数量对疾病预后具有重要影响。中国一项大型多中心回顾性研究(1 085例)数据表明, 结外受累(EN-DLBCL)在DLBCL患者中的发生率为37.4%, 且此类患者的预后显著差于结内受累(N-DLBCL), 其5年OS率和PFS率分别为56.9%和49.0%^[17]。近期临床研究显示, 新型BTKi联合方案可能改善这类高危患者的预后。zR-CHOP方案治疗伴结外受累的初诊non-GCB亚型DLBCL患者可获得91.3%的ORR和82.61%的CR率, 2年累积PFS率和OS率分别为74.0%和88.5%^[18]。oR-CHOP方案在高危伴结外累及的non-GCB亚型DLBCL中也显示出良好的抗肿瘤活性(ORR为88.6%、CR率68.6%), 2年PFS率和OS率分别为68.6%和87.5%^[19]。本研究97.1%(34/35)的患者为non-GCB亚型, 40%(14/35)伴多个结外受累(≥ 2 个部位), 多结外受累组患者诱导治疗结束时的ORR为85.7%, CR率为78.6%。虽然差异无统计学意义, 但多结外受累组的CR率较无/单结外受累组(100%)低, 可能与多结外受累患者

的肿瘤生物学特性相关。BTKi对这类亚群可能具有选择性优势,但仍需延长随访时间以明确CR率提升是否转化为生存获益。值得注意的是,基于PET-CT评估的结外受累部位数量已被证实是DLBCL患者CNS复发的预测因素^[20]。此外,双表达状态也与CNS复发密切相关。有数据显示,与非DE-DLBCL相比,DE-DLBCL在初诊2年后CNS复发风险显著增高(9.7%对2.2%, $P<0.001$)^[21]。本研究zR-CHOP组随访期间观察到1例IE期原发乳腺癌DLBCL合并MYC基因重排患者在治疗2年后出现孤立性CNS复发。尽管BTKi类药物具有一定程度的血脑屏障穿透能力,但对于存在高危因素(如MYC重排、特定结外部位受累)的患者,其预防CNS复发的效果可能有限。对于具有CNS复发高危因素的患者,需要考虑更加优化的预防策略。

本研究中长期生存分析显示,中位随访30个月,BTKi+R-CHOP组中位PFS期和OS期均未达到,1年及2年PFS率分别为88.5%和85.1%,不仅显著优于既往文献中R-CHOP方案作为标准治疗所报告的2年EFS率(75%)^[22],也明显高于本中心同期采用单纯R-CHOP方案治疗DE-DLBCL患者的2年PFS率(48.8%)。尽管样本量有限,这一结果与近期多项研究报道的BTKi联合化疗生存改善趋势吻合^[23-24]。单因素分析未发现年龄、IPI评分、LDH升高等传统高危因素与PFS的显著关联,可能与随访时间较短或样本量不足有关,需延长随访时间进一步验证。本研究中BTKi+R-CHOP组3例死亡患者年龄皆 ≥ 70 岁,这提示我们对高龄患者需个体化调整治疗强度并加强支持治疗。

血液学不良反应是BTKi联合化疗最常见的AE,本研究中3~4级中性粒细胞减少症发生率较低。可能与使用新一代BTKi、骨髓受累率低(17.1%,6/35)及长效粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预防性应用相关。肺部感染(14.3%)是最常见的非血液学AE,且本队列未观察到BTKi相关 ≥ 3 级心血管事件或严重出血事件发生。

本研究存在一定局限性,因单中心设计、样本量较小及中位随访时间较短,可能影响生存分析。此外,不同BTKi的亚组样本量不均衡,尽管均显示高缓解率,但差异仍需更大样本验证。同时,本研究缺乏二代测序基因突变分析结果,导致无法基于基因突变特征精准筛选BTKi治疗的潜在获益人群。未来可开展多中心III期随机对照试验,延长随访时间,明确长期生存获益;整合基因突变谱及动

态疗效监测指标,建立个体化治疗预测模型。

综上所述,BTKi+R-CHOP方案在DE-DLBCL患者中展现显著抗肿瘤活性与可控安全性,有望成为这一高危亚型的一线治疗新选择,为后续大规模临床试验提供依据。同时支持进一步探索靶向药物联合化疗在DLBCL精准治疗时代的应用价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 卢锦波:研究实施、采集数据、数据分析、文章撰写;曹蕾、刘海玲、尹华:数据整理;缪祎、申浩睿、夏奕:研究实施;程月新、李建勇:研究设计和实施;范磊:研究指导、数据分析、文章审核、经费支持

参考文献

- [1] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [2] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. *Blood*, 2004, 103(1): 275-282. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545.
- [3] Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program [J]. *Blood*, 2013, 121(20): 4021-4031; quiz 4250. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063.
- [4] Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35): 3359-3368. DOI: 10.1200/JCO.19.00743.
- [5] Bettelli S, Marcheselli R, Pozzi S, et al. Cell of origin (COO), BCL2/MYC status and IPI define a group of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with poor prognosis in a real-world clinical setting [J]. *Leuk Res*, 2021, 104: 106552. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106552.
- [6] Hwang J, Suh C, Kim K, et al. The incidence and treatment response of double expression of MYC and BCL2 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3369. DOI: 10.3390/cancers13133369.
- [7] Xu-Monette ZY, Wei L, Fang X, et al. Genetic subtyping and phenotypic characterization of the immune microenvironment and MYC/BCL2 double expression reveal heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 972-983. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2949.
- [8] Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nature*, 2010, 463(7277): 88-92. DOI: 10.1038/nature08638.

- [9] Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15): 1285-1295. DOI: 10.1200/JCO.18.02403.
- [10] Wilson WH, Wright GW, Huang DW, et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39 (12): 1643-1653. e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.006.
- [11] 詹景, 杨诗婕, 张薇, 等. MYC及BCL-2蛋白双表达对弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后影响:倾向性评分匹配分析[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(1): 41-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.009.
- Zhan J, Yang SJ, Zhang W, et al. MYC and BCL-2 protein co-expression and prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma: a propensity score matching analysis [J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43 (1): 41-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.009.
- [12] Johnson P, Balasubramanian S, Hodgkinson B, et al. Clinical impact of ibrutinib plus R-CHOP in untreated DLBCL coexpressing BCL2 and MYC in the phase 3 PHOENIX trial [J]. *Blood Adv*, 2023, 7 (10): 2008-2017. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009389.
- [13] Yu J, Jung SU, Choi JH, et al. Clinical outcomes in patients with DLBCL treated with R-CHOP according to radiotherapy and interim PET response [J]. *Cancer Diagn Progn*, 2024, 4(2): 172-181. DOI: 10.21873/cdp.10304.
- [14] Kitajima K, Okada M, Yoshihara K, et al. Predictive value of interim FDG-PET/CT findings in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *Oncotarget*, 2019, 10 (52): 5403-5411. DOI: 10.18632/oncotarget.27103.
- [15] Zhang M, Wu Y, Cheng Z, et al. Zanubrutinib plus R-CHOP improves the treatment effect of newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma with double expression of MYC and BCL-2 [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1526318. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1526318.
- [16] Guo Y, 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 (17): 7923-7940. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00687.
- [17] Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31 (1): 152-161. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10.
- [18] Geng H, Jia S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of zanubrutinib plus R-CHOP in treatment of non-GCB DLBCL with extranodal involvement [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1219167. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1219167.
- [19] 郭宝平, 王明月, 廖成成, 等. 奥布替尼联合R-CHOP方案治疗初治高危伴结外累及的非生发中心起源的弥漫大B细胞淋巴瘤的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2025, 46(2): 169-173. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240914-00347.
- Guo BP, Wang MY, Liao CC, et al. Clinical study of orelabrutinib combined with R-CHOP regimen for newly diagnosed high-risk non-GCB diffuse large B-cell lymphoma with extranodal involvement [J]. *Chin J Hematol*, 2025, 46 (2): 169-173. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240914-00347.
- [20] El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 195-203. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.
- [21] Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL [J]. *Blood*, 2016, 127(18): 2182-2188. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676700.
- [22] Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (4): 235-242. DOI: 10.1056/NEJMoa011795.
- [23] Yin X, He Q, Liu D, et al. Zanubrutinib plus R-CHOP for the treatment of newly diagnosed double-expressor lymphoma: a phase 2 clinical study [J]. *Cancer*, 2025, 131(1): e35697. DOI: 10.1002/cncr.35697.
- [24] Lu B, Wang Y, Jin M, et al. Treatment outcomes of zanubrutinib-based regimen in newly diagnosed patients with MYC/BCL2 double-expressor diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective multicenter real-world study [J]. *Ann Hematol*, 2025, 104(10): 5139-5150. DOI: 10.1007/s00277-025-06669-4.

(收稿日期:2025-08-11)

(本文编辑:杨津津)