

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

郭宝平 王明月 廖成成 周达 柯晴 李喆 岑洪

广西医科大学附属肿瘤医院淋巴血液肿瘤科, 南宁 530021

通信作者: 岑洪, Email: cen_hong@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240914-00347

【摘要】 目的 探索奥布替尼与 R-CHOP 方案联合使用, 治疗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 (non-GCB DLBCL) 患者的疗效与安全性。**方法** 回顾性纳入 2021 年 1 月至 2022 年 12 月期间广西医科大学附属肿瘤医院淋巴血液肿瘤科收治的 DLBCL 患者 35 例。患者为经免疫组化证实、国际预后指数评分为 3 ~ 5 分, 且经 PET-CT 证实存在 2 处或以上结外受累的 non-GCB DLBCL。治疗方案为标准 R-CHOP 方案联合奥布替尼口服 (150 mg/d), 完成 6 个周期治疗。对于治疗中出现中性粒细胞缺乏症或 3 级中性粒细胞减少伴有发热的患者, 下一个周期开始在化疗结束 48 h 后给予预防性聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子治疗。观测终点包括有效率 (ORR)、完全缓解 (CR) 率、无进展生存 (PFS) 期、总生存 (OS) 期和安全性评估。**结果** 患者中位年龄 53 (21 ~ 72) 岁, 中位随访时间为 28 (12 ~ 36) 个月, 其中 19 例为双表达患者。ORR 为 88.6%, CR 率为 68.6%, 2 年 PFS 率和 OS 率分别为 68.6% (95% CI 54.0% ~ 87.2%) 和 87.5% (95% CI 76.7% ~ 100%)。双表达 DLBCL 患者的 2 年 PFS 率低于非双表达患者 [54.4% (95% CI 35.4% ~ 84.2%) 对 85.2% (95% CI 68.3% ~ 100%), $P=0.048$]。严重不良事件包括发热性中性粒细胞减少症、肺炎和心房扑动, 未观察到治疗相关死亡病例。**结论** 在高危伴有结外受累的 non-GCB DLBCL 患者中, 奥布替尼联合 R-CHOP 方案治疗显示出较好的疗效和可控的不良反应。

【关键词】 淋巴瘤, 大 B 细胞, 弥漫性; 非生发中心起源; 国际预后指数高危; 结外病变; 奥布替尼

基金项目: 广西自然科学基金区域高发疾病研究联合专项资助 (2023GXNSFDA026019)

Clinical study of orelabrutinib combined with R-CHOP regimen for newly diagnosed high-risk non-GCB diffuse large B-cell lymphoma with extranodal involvement

Guo Baoping, Wang Mingyue, Liao Chengcheng, Zhou Da, Ke Qing, Li Zhe, Cen Hong

Department of Hematology, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China

Corresponding author: Cen Hong, Email: cen_hong@163.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of orelabrutinib combined with R-CHOP in patients with high-risk nongerminal center B-cell (non-GCB) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with extranodal involvement. **Methods** This retrospective study was conducted on 35 patients who were seen at Guangxi Medical University Cancer Hospital and were immunohistochemically confirmed to have non-GCB DLBCL, had an International Prognostic Index score of 3 - 5, and confirmed to have ≥ 2 extranodal involvement on PET/CT. The treatment comprised the standard R-CHOP regimen combined with oral orelabrutinib (150 mg/day) for six cycles. In patients who developed neutropenia or grade 3 neutropenia with fever during treatment, administration of prophylactic pegylated granulocyte colony-stimulating factor 48 h after the end of chemotherapy was started on the next cycle. The endpoints included overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS) time, overall survival (OS) time, and safety assessment. **Results** The 35 eligible patients enrolled had a median age of 53 years (21 - 72 years) and a median follow-up time of 28 months (12 - 36 months); 19 patients had double-expressor (DE) status. The ORR was 88.6%, and the CR rate was 68.6%. The 2-year PFS and OS

rates were 68.6% (95% CI 54.0% - 7.2%) and 87.5% (95% CI 76.7% - 100%), respectively. The 2-year PFS rate was significantly lower in patients with DE status than in those without DE status [54.4% (95% CI 35.4% - 84.2%) vs. 85.2% (95% CI 68.3% - 100%), $P=0.048$]. Serious adverse events included febrile neutropenia, pneumonia, and atrial flutter, but no treatment-related deaths. **Conclusion** In patients with high-risk non-GCB DLBCL and extranodal involvement, the combination of orelabrutinib with R-CHOP regimen had good efficacy and manageable toxicity.

【Key words】 Lymphoma, large B-Cell, diffuse; non-GCB; High-risk IPI; Extranodal disease; Orelabrutinib

Fund program: Joint Project on Regional High - Incidence Diseases Research of Guangxi Natural Science Foundation (2023GXNSFDA026019)

目前国际预后指数(IPI)、淋巴瘤细胞起源(origin of cells, COO)以及分子亚型等是被广泛应用的弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)预后评价指标。其中,高IPI指数和非生发中心起源(non-GCB)亚型被认为是预后不良的重要标志^[1]。此外,对于伴有结外累及的患者,其临床表现往往呈现出高侵袭性特征,这部分患者通常是MCD分子亚型,预后极差^[2-4]。如何有效改善这部分患者的预后,是当前临床实践中亟待解决的主要挑战。

本研究旨在探索奥布替尼联合R-CHOP方案在这类患者中的有效性和安全性,为改善预后不良的DLBCL患者的治疗效果提供新的临床证据和思路。

病例与方法

1. 病例:本研究为一项回顾性真实世界研究,纳入了2021年1月至2022年12月期间,在广西医科大学附属肿瘤医院接受奥布替尼联合R-CHOP方案治疗的DLBCL患者。纳入标准:患者年龄达到18岁或以上,经组织学确诊为non-GCB DLBCL,且通过PET-CT证实至少存在2个淋巴结外部位的受累,同时IPI评分为3~5分。免疫组化提示MYC与BCL2蛋白高表达,称为双表达。排除标准则包括中枢神经系统淋巴瘤、HIV阳性的DLBCL、双打击淋巴瘤以及由惰性淋巴瘤转化而来的DLBCL患者。病历资料不完整或失访的患者被排除在外。本研究已获得广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会的批准(批件号:LW2024091),患者均已知情同意。

2. 治疗方案:患者的治疗方案为奥布替尼联合R-CHOP方案,具体用药包括:静脉注射利妥昔单抗(375 mg/m²)、环磷酰胺(750 mg/m²)、表阿霉素(70 mg/m²)、长春新碱(1.4 mg/m²,最大总剂量限制为2 mg)以及口服泼尼松(100 mg/d,持续5 d)和奥布替尼(150 mg/d)。治疗周期为21 d,重复6个周期。对于在治疗周期中出现粒细胞缺乏或3级中性

粒细胞减少伴发热的患者,在后续每一个周期化疗结束后48 h,给予预防性聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子(Peg-G-CSF)治疗。根据DLBCL中枢神经系统复发预测模型^[5],对于高危患者采用三联鞘注(甲氨蝶呤12.5 mg、阿糖胞苷35 mg、地塞米松5 mg)预防中枢神经系统复发。本研究未常规进行预防性抗感染治疗。

3. 疗效与安全性评估:采用2014版Lugano淋巴瘤疗效评价标准来评估患者的治疗效果。基线成像检查包括PET-CT,而在4个治疗周期后以及治疗结束时,会再次进行PET-CT检查以评估是否达到代谢缓解。通过住院病历、门诊就诊记录和电话对所有患者进行定期随访,随访间隔为3~6个月,随访截止日期为2023年12月31日。无进展生存(PFS)期定义为从诊断到疾病进展、复发、任何原因导致的死亡或最后一次随访之间的时间;总生存(OS)期定义为从诊断到任何原因导致的死亡或最后一次随访之间的时间。有效率(ORR)为部分缓解(PR)率与完全缓解(CR)率的总和。治疗期间发生的所有不良事件,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. 统计学处理:患者的临床病理特征数据采用描述性统计方法进行总结。计数资料采用频数和百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。计量资料采用 M (范围)或 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验。所有的统计分析均使用SPSS 23.0版本软件完成。采用Kaplan-Meier生存曲线描述PFS和OS。在本研究中,双侧 $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

结 果

1. 入组患者的临床特征:本研究共纳入了35例符合纳入标准的non-GCB DLBCL患者,其详细基线特征参见表1。在诊断时,患者的中位年龄为53(21~72)岁,IPI评分为3~5分,且均通过PET-

表 1 35 例非生发中心起源的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征

临床特征	例(%)
性别	
男	16(45.7)
女	19(54.3)
年龄	
<60 岁	24(68.6)
≥60 岁	11(31.4)
双表达	
是	19(54.3)
否	16(45.7)
结外累及部位	
肾或肾上腺	10(28.6)
肝	2(5.7)
肺	2(5.7)
骨	5(14.3)
乳腺	9(25.7)
子宫及附件	2(5.7)
骨髓	10(28.6)
浆膜腔(胸膜、腹膜、心包)	17(48.6)
胃肠道	9(25.7)
皮肤与软组织	5(14.3)
中枢神经系统复发指数	
低中危	15(42.9)
高危	20(57.1)

CT 证实存在至少 2 处结外病灶。值得注意的是,19 例(54.3%)患者为双表达 DLBCL。这些患者的结外受累部位主要包括浆膜腔、肾脏及肾上腺、胃肠道、乳腺、骨髓以及卵巢。其中 20 例中枢神经系统复发指数高危的患者进行了三联鞘注预防治疗。

2. 疗效与生存期分析:ORR 为 88.6%(31/35)、CR 率为 68.6%(24/35)。亚组分析显示,双表达患者的 CR 率低于非双表达患者(63.1%对 75.0%, $P=0.795$),具体数据参见表 2。中位随访时间为 28(12~36)个月,10 例患者出现了疾病进展,包括 8 例双表达患者、2 例非双表达患者,其中 4 例患者死亡,随访期间未观察到中枢神经系统复发或进展。随

访期内、2 年 PFS 率和 OS 率分别为 68.6%(95% CI 54.0%~87.2%)和 87.5%(95% CI 76.7%~100%)。亚组分析显示,双表达患者的 2 年 PFS 率低于非双表达患者[54.4%(95% CI 35.4%~84.2%)对 85.2%(95% CI 68.3%~100%)], $P=0.048$]。这一发现提示,对于具有双表达特征和高 IPI 评分的患者,需要采取更为积极的治疗方案以改善其预后。

3. 安全性:12 例(34.3%)患者发生 3~4 级中性粒细胞减少症,5 例(14.3%)出现中性粒细胞减少伴发热,3 例(8.6%)发生肺炎,其中 2 例(5.7%)年龄>60 岁合并肺部感染的患者,后续单纯给予 R-CHOP 方案治疗,停用奥布替尼;1 例(2.9%)出现了心房扑动,该例患者行射频消融术后继续完成后续治疗。尽管存在上述不良反应,但所有不良反应均可控,未观察到与治疗直接相关的死亡病例。

讨 论

DLBCL 作为最常见的非霍奇金淋巴瘤类型,占 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%^[6]。当前,R-CHOP 方案被视为 DLBCL 患者的一线标准治疗,尽管其长期生存率可达 60%~70%,但仍有 30%~40%的患者面临难治或复发,这部分患者的预后不佳^[7-8]。如何前瞻性鉴别出这些预后不良的患者,并在 R-CHOP 方案基础上探索联合其他药物治疗,成为当前临床研究的热点与挑战。

在预后评价方面,IPI、COO 及分子亚型是常用的评估工具。其中,IPI 为评估 DLBCL 预后的有效手段,高 IPI 评分的患者在接受 R-CHOP 免疫化疗后预后较差,IPI 评分为 3~5 分的患者 5 年生存率约 60%^[1]。基于免疫组化检测的 COO 起源,DLBCL 可分为 GCB 和 non-GCB 两种亚型,non-GCB 亚型的预后通常被认为比 GCB 亚型差^[9]。尽管过去有研究尝试将 R-CHOP 方案与其他药物(如硼替佐米、

表 2 35 例非生发中心起源的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的疗效分析[例(%)]

指标	总体(35 例)	非双表达(16 例)	双表达(19 例)	χ^2 值	P 值
ORR(%)	88.6	100	78.9	0.058	0.805
CR[例(%)]	24(68.6)	12(75.0)	12(63.1)	0.149	0.795
PR[例(%)]	7(20.0)	4(25.0)	3(15.8)	0.065	0.691
2 年 PFS 率(%)	68.6(95% CI 54.0~87.2)	85.2(95% CI 68.3~100)	54.4(95% CI 35.4~84.2)	3.910	0.048
2 年 OS 率(%)	87.5(95% CI 76.7~100)	93.7(95% CI 82.6~100)	82.0(95% CI 65.2~100)	0.860	0.350

注 ORR:总体反应率;CR:完全缓解;PR:部分缓解;PFS:无进展生存;OS:总生存

来那度胺和伊布替尼等)联合用于治疗 non-GCB DLBCL,但均未取得成功^[10-12]。最近的 POLARIX 研究^[13]显示,对于 IPI 评分为 2~5 分的 DLBCL 患者,Pola-R-CHP 方案相较于 R-CHOP 方案在 PFS 方面具有优势,但 OS 的改善并不明显,这可能与该研究纳入了部分预后良好的患者有关(例如 IPI 评分为 2 分的患者)。因此,如何提前筛选出预后不良的患者进行临床研究,仍是当前面临的主要挑战。

在复发或难治性 non-GCB DLBCL 中,伊布替尼单药治疗显示出一定的疗效^[14]。PHOENIX 研究为首个探索布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)伊布替尼联合 R-CHOP 方案在 non-GCB DLBCL 患者中一线治疗效果的临床研究,研究未达到主要研究终点,分析提示伊布替尼药物不良反应导致的治疗不完整是研究失败的主要原因^[12]。但亚组分析显示年轻患者(<60 岁)的无事件生存(EFS)和 OS 得到改善^[12],特别是 MCD 和 N1 亚型的年轻患者,在接受伊布替尼联合 R-CHOP 治疗后,3 年 EFS 率达到 100%^[15]。此外该研究中 BCL2/MYC 双表达的患者中,伊布替尼联合 R-CHOP 方案治疗组相较于仅接受 R-CHOP 方案治疗组,显著改善了 EFS,OS 也有改善趋势^[16]。上述亚组分析结果均提示预后不良的患者更能从伊布替尼治疗中获益。我们注意到 PHOENIX 研究的入组患者中,56% 左右的患者 IPI 评分为 1~2 分,这些患者 R-CHOP 方案治疗预后较好,再加入 BTKi 对这部分患者可能获益不大,入组人群不够精准是导致研究未达到主要研究终点的重要原因。

结外累及多部位的 DLBCL 患者常表现出高侵袭性临床特征,且分子亚型多为预后不良的 MCD 亚型^[2],这部分患者有可能是 BTKi 治疗的优势获益人群,由于检测可及性的原因,本研究大部分患者未行二代测序进行基因突变分析。结合分子亚型进一步探索适合 BTKi 治疗的优势人群是未来研究的方向。

奥布替尼作为一种新型的 BTKi,具有低脱靶效应和良好的患者耐受性^[17]。本研究将奥布替尼与 R-CHOP 方案联合用于治疗新诊断的、具有 2 个及以上淋巴结外病变且 IPI 评分较高(3~5 分)的 non-GCB DLBCL 患者。结果显示,ORR 为 88.6%、CR 率为 68.6%,在中位随访 28(12~36)个月后,2 年 PFS 率和 OS 率分别为 68.6% 和 87.5%。尽管样本量有限,但这些数据提示患者呈现获益趋势。亚组分析进一步显示,双表达组患者的 CR 率低于非双

表达组($P=0.048$)。与 PHOENIX 研究相比,本研究中观察到的严重不良事件较少,且均通过治疗完全恢复,未发生治疗相关死亡事件。未来有必要开展更大规模的临床研究以进一步验证这一联合治疗方案的有效性和安全性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 郭宝平:研究实施、数据分析、文章撰写;王明月:采集数据、文章撰写;廖成成、周达、柯晴、李喆:研究实施;岑洪:研究设计和实施、文章审核

参考文献

- [1] Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI [J]. *Blood*, 2020, 135 (23): 2041-2048. DOI: 10.1182/blood.2019002729.
- [2] Chen R, Zhou D, Wang L, et al. MYD88(L265P) and CD79B double mutations type (MCD type) of diffuse large B-cell lymphoma: mechanism, clinical characteristics, and targeted therapy [J]. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13: 20406207211072839. DOI: 10.1177/20406207211072839.
- [3] Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Cancer*, 2012, 118 (17): 4166-4172. DOI: 10.1002/cncr.27381.
- [4] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (15): 1396-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
- [5] Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (26): 3150-3156. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520.
- [6] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (6): 443-459. DOI: 10.3322/caac.21357.
- [7] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116 (12): 2040-2045. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276246.
- [8] Morrison VA. Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: where have we come (or not come)? a perspective [J]. *J Geriatr Oncol*, 2021, 12 (2): 320-325. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.09.015.
- [9] Alacacioglu I, Ozcan MA, Ozkal S, et al. Prognostic significance of immunohistochemical classification of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematology*, 2009, 14 (2): 84-89. DOI: 10.1179/102453309X385205.
- [10] Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profil-

ing of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5):649-662. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.

[11] Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(12): 1317-1328. DOI: 10.1200/JCO.20.01366.

[12] 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.

[13] Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 351-363. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2115304.

[14] Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma[J]. Nat Med, 2015, 21(8):922-926. DOI: 10.1038/nm.3884.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Dhillon S. Orelabrutinib: First Approval[J]. Drugs, 2021, 81(4):503-507. DOI: 10.1007/s40265-021-01482-5.

(收稿日期:2024-09-14)
(本文编辑:杨津津)

·读者·作者·编者·

2025年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转移酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	本刊编辑部