

• 论著-研究报告 •

ZR2 方案治疗老年难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效观察

周佩瑶¹ 赵红玉² 杨文采¹ 李燕¹ 李大启²

[摘要] 目的:观察泽布替尼联合来那度胺及利妥昔单抗(ZR2 方案)治疗老年难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的近期疗效及不良反应。方法:采用 ZR2 方案(泽布替尼 320 mg/d,口服,第 1~21 天;来那度胺 25 mg/d,口服,第 1~14 天;利妥昔单抗 375 mg/m²,静脉滴注,第 0 天)治疗 20 例年龄>65 岁的难治性 DLBCL 患者,21 d 为 1 个疗程,持续 6~8 个周期,达完全缓解后给予来那度胺单药维持治疗。结果:20 例患者共完成 90 个疗程,中位疗程数 5(2~8)个,总有效率为 75.0%(15/20),其中完全缓解率为 65.0%(13/20),≥80 岁患者的完全缓解率为 75.0%(6/8)。乳酸脱氢酶≥245 U/L 与<245 U/L、双表达(DEL、c-Myc≥40%伴 Bcl-2≥50%)与无双表达(non-DEL)患者的完全缓解率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。中位随访 5.5(3~8)个月,总生存率为 90.0%,中位无进展生存期及中位总生存期均未达到。不良反应主要为血液系统不良反应,大多在 II 级及以下水平,经治疗后好转;治疗及随访期间未出现严重的心脏(如心律失常、心房颤动、心力衰竭)毒性及肾脏功能异常等不良反应。结论:ZR2 方案治疗老年难治性 DLBCL 安全、耐受且具有一定疗效,可作为临床合适的治疗选择。

[关键词] 泽布替尼;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;老年;疗效;不良反应

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.009

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Efficacy of ZR2 regimen in the treatment of refractory diffuse large B-cell lymphoma in the elderly

ZHOU Peiyao¹ ZHAO Hongyu² YANG Wencai¹ LI Yan¹ LI Daqi²

(¹Clinical College, Weifang Medical University, Weifang, 261053, China; ²Department of Hematology, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University)

Corresponding author: LI Daqi, E-mail: ldq9194@126.com

Abstract Objective: To observe the short-time effects and adverse events of zanubrutinib combined with lenalidomide and rituximab(ZR2) for elderly patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL). **Methods:** A total of 20 patients(more than 65 years old) with refractory DLBCL who had received R-miniCHOP for at least 2 cycles but did not achieve complete remission or developed rapidly after a brief complete remission were treated with ZR2(zanubrutinib 320 mg/d, oral, day 1-21; lenalidomide 25 mg/d, oral, day 1-14; rituximab 375 mg/m², iv drip, day 0). 21 days was a course of treatment, lasting for 6-8 cycles. After achieving complete remission, patients were given lenalidomide single drug for maintenance treatment. **Results:** The 20 patients completed total of 90 cycles, at the 5 median courses, the overall response rate at the end of induction phase was 75.0%(15/20), 13 patients(65.0%) achieved complete response. The complete response rate was 75.0%(6/8) in patients older than 80 years. There was no significant difference in the complete remission rate between patients with lactate dehydrogenase≥245 U/L and <245 U/L, double expression(DEL, c-Myc≥40% and Bcl-2≥50%) and non-double expression(non-Del)(P>0.05). The median follow-up was 5.5(3-8) months. The overall survival rate was 90.0%. The median progression free survival and median overall survival were not achieved. The main adverse events were hematological adverse events, which were mostly in grade II and below, and improved after treatment. There were no serious adverse events such as cardiac toxicity(arrhythmia, atrial fibrillation, heart failure), abnormal renal function during treatment and follow-up. **Conclusion:** ZR2 regimen is safe, tolerable and effective in the treatment of senile refractory DLBCL, which can be used a suitable choice for clinical treatment.

Key words zanubrutinib; diffuse large B-cell lymphoma; elderly patients; efficacy; adverse events

¹潍坊医学院临床医学院(山东潍坊,261053)

²山东第一医科大学附属济南市中心医院血液科
通信作者:李大启,E-mail:ldq9194@126.com

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤最常见的病理亚型,也是老年人常见的恶性肿瘤^[1-4]。目前老年患者的一线治疗是 R-miniCHOP 方案,但老年患者常伴有 IPI 高分、双表达、结外受累及大包块病灶(≥ 7.5 cm)等高危因素,减低剂量不能达到缓解或短暂缓解后迅速进展,经一线治疗无效的难治性老年患者,目前尚无有效治疗方案^[5-7]。因此,临床亟需探索更加低毒高效的治疗方案。泽布替尼是第二代布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi),也是我国自主研发的抗癌新药,与第一代 BTKi 相比具有更高的靶标性和耐受性^[8-9]。多个临床试验已证实泽布替尼单药治疗 B 细胞淋巴瘤具有可观的临床效应及安全性^[10-11]。本文将对泽布替尼联合利妥昔单抗及来那度胺(ZR2 方案)在老年难治性 DLBCL 患者中的疗效及安全性进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料

选取济南市中心医院 2019 年 1 月—2021 年 7 月收治的 20 例年龄 >65 岁 DLBCL 患者的临床资料,所有患者诊断均符合世界卫生组织(WHO) 2016 年淋巴组织肿瘤修订版分类标准^[12],既往接受 R-miniCHOP 方案至少 2 个周期但未达缓解或短暂缓解后迅速发展。其中 ≥ 80 岁 8 例; <80 岁的 12 例患者由于合并心脑血管等严重并发症,不能耐受常规化疗剂量,因此选择 R-miniCHOP 治疗。20 例患者中男 11 例,女 9 例,中位年龄 76(68~84)岁;GCB 亚型和 Non-GCB 亚型各 10 例;IPI 评分均在 4 分及以上,血清乳酸脱氢酶(LDH) ≥ 245 U/L 者 9 例, β_2 微球蛋白升高者 12 例, Ki-67 $\geq 80\%$ 者 12 例, CD10 阴性患者 8 例,既往接受治疗 ≥ 4 个周期的患者 14 例,合并其他恶性肿瘤者 1 例,累及结外器官受累者 10 例,合并高血压者 11 例,合并糖尿病者 10 例,合并冠心病者 13 例。中枢继发者 1 例(原发于颈部的 DLBCL,应用 4 个周期 R-miniCHOP 后继发中枢性淋巴瘤),高级别 B 细胞淋巴瘤 1 例,6 例双表达(DEL、c-Myc、Bcl-2/Bcl-6),经荧光染色体原位杂交(FISH)检查后均排除双打击/三打击。由于经济原因,仅有 3 例患者完善了基因检查,均未发现异常基因。

1.2 治疗方案

泽布替尼 320 mg/d,口服,第 1~21 天;来那度胺 25 mg/d,口服,第 1~14 天;利妥昔单抗 375 mg/m²,静脉滴注,第 0 天;21 d 为 1 个疗程。每周复查 1 次外周血常规及血生化,每 2 个周期进行影像学评估。DLBCL 疗效评价参照 2014 年 Lugano 疗效评估标准^[13]及 2020 版中国临床肿瘤

学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南分为影像学缓解(CT/MRI)及代谢缓解(PET/CT),其中完全缓解(CR):Deauville 评分 1~3 分,伴或不伴有残余病灶;部分缓解(PR):Deauville 评分 4~5 分,伴摄取较基线减低,残余病灶可为任意大小;疾病稳定(SD):中期/终末期,Deauville 评分 4~5 分、代谢与基线比较无明显改变;疾病进展(PD):Deauville 评分 4~5 分,伴摄取较基线增加,和(或)中期或终末期出现新发摄取增高。来那度胺的不良反应包括血栓形成^[14],而应用泽布替尼有出血风险,因此治疗中未常规抗凝。若中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9$ /L,给予重组人白细胞刺激因子升白细胞治疗;且合并粒细胞缺乏的患者,下一个周期来那度胺可减量至 10 d。ZR2 治疗 6~8 个周期达 CR 患者,予以来那度胺单药维持治疗。

1.3 随访及观察指标

采用门诊复查及电话随访方式,随访时间截止 2021 年 7 月 31 日。根据 WHO 实体瘤相关评估标准^[15],近期治疗效果分为 CR、PR、SD、PD,总有效率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数;远期治疗效果主要为疾病无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS)。随访第 1 年每 3 个月强化 CT/MRI 检查,第 2 年每 3~6 个月强化 CT/MRI 检查,第 3 年每 6 个月强化 CT/MRI 检查。根据美国国立癌症研究所 CTCAE 5.0 版本进行不良反应评价,包含血液系统不良反应及非血液系统不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 进行统计学分析。计数资料以例(%)表示,单因素分析采用 Fisher 确切概率法;生存分析采用 Kaplan-Meier 法及对数秩检验(log-rank 检验),并绘制生存曲线;双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

全组 20 例患者均有随访资料且疗效均可评价,患者每接受 2 个周期治疗后均能完善强化 CT 检查评估疗效;其中 6 例患者接受 4 个周期治疗后选择 PET-CT 检查,5 例患者 Deauville ≤ 3 分,评价为 CR;1 例患者 Deauville 评分为 4 分, SUV_{max} 较前降低,疗效评价为 PR。截至随访结束共完成 90 个疗程,中位疗程数 5(2~8)个,2 个周期 PR 率为 90.0%(18/20)。截至随访结束,患者 ORR 为 75.0%(15/20),CR 率为 65.0%(13/20),PR 率为 10.0%(2/20)。LDH ≥ 245 U/L 患者的 CR 率为 44.4%(4/9),LDH <245 U/L 患者的 CR 率为 81.8%(9/11),2 组比较差异无统计学意义($P = 0.160$);双表达(DEL、c-Myc $\geq 40\%$ 伴 Bcl-2 $\geq 50\%$)患者的 CR 率为 50.0%(3/6),无双表达(non-DEL)患者的 CR 率为 71.4%(10/14),2 组

比较差异无统计学意义($P=0.613$)。20 例患者的疗效分析详见表 1。中位随访 5.5(3~8)个月,OS 率为 90.0%,中位 PFS 及中位 OS 均未达到。其中 1 例患者(原发于腹部)完成 2 个疗程后肿瘤进展因消化道出血死亡,1 例患者(原发于颈部)完成 4 个疗程后肿瘤进展合并噬血细胞综合征死亡。

2.2 不良反应

所有患者均可进行不良反应评估,治疗期间主要为血液系统相关不良反应,白细胞减少 6 例(I 级 2 例,III 级 4 例),中性粒细胞减少 10 例(I 级 7 例,II 级 1 例,III 级 2 例),贫血 11 例(I 级 4 例,II 级 7 例),血小板减少 10 例(I 级 9 例,II 级 1 例),给予相关支持治疗后恢复至基线。非血液系统不良反应包括:8 例发生恶心、呕吐,均为 II 级及以下,护胃治疗后好转;4 例发生肺部细菌合并真菌感染,抗感染治疗后复查影像学检查痊愈;1 例发生药物性肝损害,保肝治疗后恢复至基线;1 例发生下肢静脉血栓,抗凝治疗后复查彩超未再发现血栓;1 例出现药疹,激素治疗后好转;未发生严重的心脏及肾脏毒性,左心室射血分数均在 55%以上,治疗及随访期间射血分数降低率 0~5%。截至随访结束,未见严重不良反应,提示 ZR2 方案的安全性较好。

表 1 20 例 DLBCL 患者的疗效分析 例(%)

特征	例数	CR/例(%)	P
性别			0.160
男	11	9(81.8)	
女	9	4(44.4)	
年龄			0.642
<80 岁	12	7(58.3)	
≥80 岁	8	6(75.0)	
亚型			>0.999
GCB	10	7(70.0)	
non-GCB	10	6(60.0)	
B 症状			0.374
有	11	7(63.6)	
无	9	6(66.7)	
LDH/(U·L ⁻¹)			0.160
≥245	9	4(44.4)	
<245	11	9(81.8)	
β2 微球蛋白/(mg·L ⁻¹)			0.642
≥3	12	7(58.3)	
<3	8	6(75.0)	
双表达			0.613
否	14	10(71.4)	
是	6	3(50.0)	

3 讨论

DLBCL 是强侵袭性的 B 细胞淋巴瘤,具有明

显的异质性及耐药性,预后存在显著差异^[15]。老年患者因药物代谢改变、身体机能下降、骨髓储备有限等,无法耐受标准剂量化疗,目前减低剂量的化疗方案是一线用药,但肿瘤负荷大及复发难治的老年患者却难以长期获益。Yamasaki 等^[16]研究发现,老年患者经 R-miniCHOP 治疗后 ORR 为 63%(其中 CR 率 56%,PR 率 7%),死亡率为 37%,肿瘤进展是患者死亡的主要原因,几乎所有的不良事件发生在前 2 个治疗周期。Hounsime 等^[17]研究发现,在 ≥80 岁的 DLBCL 患者中,接受 R-miniCHOP 方案及 R-CHOP 方案患者的 3 年 OS 率无明显差异,均在 54%左右。Wang 等^[18]研究发现,复发难治性患者接受来那度胺联合利妥昔单抗(R2)治疗后 ORR 仅为 33%,中位 PFS 和 OS 分别为 3.7 和 10.7 个月。因此,R-miniCHOP 及 R2 方案难以使难治性 DLBCL 的老年患者得到有效控制和长期生存。

BTK 是 TEC 非受体酪氨酸激酶家族的成员之一,参与调控 B 细胞的增殖、分化、凋亡过程,对恶性增殖的 B 细胞具有重要作用^[16]。研究发现 BTK 在多种 B 细胞淋巴瘤中表达异常^[18],可成为重要的治疗靶点。Goy 等^[19]采用 RIL(利妥昔单抗联合伊布替尼及来那度胺)方案治疗复发难治性 DLBCL 患者,ORR 为 44%,其中 CR 率为 28%;中位 PFS 及 OS 分别为 5.5 个月和 18.8 个月;non-GCB 患者较 GCB 型患者获益明显,具有更高的缓解率(65% vs 29%);而伴有双打击患者的 ORR 仅为 26%;不良反应包括骨髓抑制、出血、乏力及皮疹,最严重的 3~4 级不良事件为中性粒细胞减少。本组 20 例患者 ORR 为 75.0%,CR 率为 65.0%,提示 ZR2 方案在超高龄及伴有基础疾病的老年人中疗效尚可。

双表达淋巴瘤(DEL)存在 MYC 和 BCL-2 蛋白过表达但无染色体重排,约占 DLBCL 患者的 19%~34%,预后介于 DHL 及 non-DEL 之间^[20]。DEL 患者应用 R-CHOP 治疗 5 年后 PFS 率和 OS 率分别为 32% 和 36%,且易形成难治复发性 DLBCL^[21-22],而难治复发性 DLBCL 的中位生存期仅为 6 个月^[23]。有研究应用 R-ECHOP 方案治疗初诊高危 DLBCL,53 例患者中位年龄 61 岁,24 例患者伴 MYC 及 BCL-2 和(或)BCL-6 重排,结果总生存率为 76.7%,48 个月无事件生存率为 71%,53% 的患者出现 4 级中性粒细胞减少,3 例患者因治疗相关性感染死亡^[24]。Petrich 等^[25]多中心回顾性分析亦支持强化方案(R-DACHOP 或 R-HyperCVAD/MA)治疗 DEL/DHL 有效。一项 meta 分析显示,强化治疗方案虽可改善患者的 PFS,但最终不能延长患者的 OS^[26]。目前国内外对 DEL/DHL 的研究较少,多数研究也为回顾性分析,暂未

发现对 DEL/DHL 的有效治疗措施。本组结果显示 DEL 患者 CR 率为 50.0% (3/6), 比 Goy 等^[19]报道的 CR 率高, 提示 ZR2 治疗 DEL 效果肯定, 但考虑病例数较少, 还需扩大样本量进一步探究。

El-Sharkawi 等^[27]对 102 例 DLBCL 患者回顾性分析发现, LDH 升高的患者较 LDH 正常的患者达 CR 更为困难, 缓解后再次升高提示复发的可能性大。Iioka 等^[28]对 24 例老年患者 (≥ 80 岁) 采用 R-miniCHOP 方案治疗结果显示, LDH > 225 U/L 的患者较 LDH ≤ 225 U/L 的患者 PFS 及 OS 差异有统计学意义 ($P = 0.002, P < 0.001$); 研究还发现伴有中枢复发的患者 LDH 水平均较高 (分别为 1588 U/L、2520 U/L、5059 U/L)。本研究发现 LDH ≥ 245 U/L 和 LDH < 245 U/L 患者间 CR 率差异无统计学意义 ($P = 0.160$)。

老年患者基础疾病多, 身体机能差, 化疗耐受性低, 标准剂量化疗方案毒副作用大, 而肿瘤负荷大的难治性老年患者减低剂量化疗生存周期则受到影响。本研究中共 20 例 DLBCL 老年患者, 其中 ≥ 80 岁的 8 例患者 CR 率为 75.0%; 患者中位年龄 76 岁, 伴有冠心病患者 13 例, 心功能均为 II 级及以下, 应用该方案治疗后无心脏不良事件 (心房颤动、心力衰竭及快速性心律失常等脱靶效应) 发生^[29], 各疗程结束后评估心脏功能, 左心室射血分数均在 55% 以上。治疗及随访期间均未发生严重不良反应, 证明此方案在老年患者中安全性较好, 且年龄 > 80 岁的患者也能够耐受此方案。

由于泽布替尼在我国上市时间短, 现处于大量的临床试验阶段, 临床应用病例数少, 随访时间短, 多项分析显示差异无统计学意义, 因此还需要扩大样本量并设计进一步前瞻性临床试验加以探讨。

综上所述, 本研究结果提示 ZR2 方案不良反应较少, 在老年患者中安全性较高, 具有一定的疗效, 可作为老年难治性 DLBCL 患者合适的治疗选择之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity[J]. *Blood*, 2015, 125(1): 22-32.
- 徐卫, 梁金花. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤新基因分型及分子靶向的治疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(9): 594-598.
- Issa DE, van de Schans SA, Chamuleau ME, et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010 [J]. *Haematologica*, 2015, 100(4): 525-533.
- 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.
- Tavares A, Moreira I. Diffuse large B-cell lymphoma in very elderly patients: Towards best tailored treatment-A systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 160(2): 1032-1039.
- Thieblemont C, Bernard S, Meignan M, et al. Optimizing initial therapy in DLBCL[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(3): 199-208.
- Nowakowski GS, Blum KA, Kahl BS, et al. Beyond RCHOP: A Blueprint for Diffuse Large B Cell Lymphoma Research[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(12): 257-261.
- Syed YY. Zanubrutinib: First Approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(1): 91-97.
- Wu J, Liu C, Tsui ST, et al. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 80-87.
- Beltran BE, Castro D, Paredes S, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(4): 435-445.
- 张慕晨, 钱樱, 郝杰, 等. 二线方案治疗 98 例复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(6): 511-516.
- Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias[J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35 Suppl 1: 37-45.
- Davies K, Barth M, Armenian S, et al. Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas, Version 2. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(8): 1105-1123.
- Sorigue M, Orna E, Sancho JM. Venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukemia treated with lenalidomide: a systematic review[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(11): 2602-2611.
- 邵奕, 唐善浩, 陆滢, 等. R-CDOP 方案治疗大包块和 (或) 结外多部位累及的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 2 年疗效和安全性观察[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7): 481-485, 492.
- Yamasaki S, Matsushima T, Minami M, et al. Clinical impact of comprehensive geriatric assessment in patients aged 80 years and older with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-mini-CHOP: a single-institute retrospective study [J]. *Eur Geriatr Med*, 2022, 13(1): 195-201.
- Hounsborne L, Eyre TA, Ireland R, et al. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) in patients older than 65 years: analysis of 3 year Real World data of practice patterns and outcomes in England[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(1): 134-143.
- Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory

- diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma; a phase II clinical trial [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (9):1902-1909.
- [19] Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL [J]. *Blood*, 2019, 134(13):1024-1036.
- [20] Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma [J]. *Blood Rev*, 2017, 31(2): 37-42.
- [21] 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):4021-4250.
- [22] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28):3452-3459.
- [23] Patel KK, Isufi I, Kothari S, et al. Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(14):3387-3394.
- [24] Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement; a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5 (12):e609-e617.
- [25] Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis [J]. *Blood*, 2014, 124 (15): 2354-2361.
- [26] Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas; a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4):504-514.
- [27] El-Sharkawi D, Basu S, Ocampo C, et al. Elevated lactate dehydrogenase levels detected during routine follow-up do not predict relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma who achieve complete remission after primary treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone-like immunochemotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(10):1949-1952.
- [28] Iioka F, Izumi K, Kamoda Y, et al. Outcomes of very elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with reduced-dose chemotherapy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(3):498-505.
- [29] Burger JA. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Present and Future [J]. *Cancer J*, 2019, 25(6):386-393.

(收稿日期:2022-03-16)