

# 基于奥布替尼的联合方案治疗 28 例初治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效与安全性分析

张钰奇<sup>1</sup> 武盈盈<sup>1</sup> 张奥<sup>1</sup> 韦若文<sup>1</sup> 张璐<sup>1</sup> 刘林<sup>1</sup> 梅恒<sup>1</sup> 刘芳<sup>1</sup> 崔国惠<sup>1</sup>  
夏凌辉<sup>1</sup> 胡豫<sup>1</sup> 程志鹏<sup>1</sup> 方峻<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨基于奥布替尼的联合方案治疗初治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者的疗效和安全性。方法:回顾性分析 2020 年 9 月至 2023 年 10 月在华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科接受基于奥布替尼联合方案治疗的初治 DLBCL 患者的临床资料。结果:共纳入 28 例患者,中位年龄 61.5(36~83)岁。双表达淋巴瘤 14 例;老年(年龄>60 岁)患者 15 例。所有患者中 20 例使用奥布替尼联合 R-CHOP/CDOP 方案,4 例使用奥布替尼联合 R-miniCDOP 方案,4 例使用奥布替尼联合利妥昔单抗和来那度胺(ORL)方案。使用 PET/CT 评估疗效,所有患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 85.7%,完全缓解(complete remission, CR)率为 67.9%,疾病进展(progressive disease, PD)率为 14.3%。双表达患者的 ORR 为 78.6%,CR 率为 64.3%,PD 率为 21.4%。年龄>60 岁患者的 ORR 为 86.7%,CR 率为 66.7%,PD 率为 13.3%。使用奥布替尼联合 R-CHOP/CDOP 方案患者的 ORR 为 85.0%,CR 率为 75.0%,PD 率为 15.0%;使用奥布替尼联合 R-miniCDOP 方案患者的 ORR 为 75.0%,CR 率为 50.0%,PD 率为 25.0%;使用 ORL 方案患者的 ORR 为 100.0%,CR 率为 50.0%。中位随访 14.5(4~40)个月,所有患者的预期 3 年总生存(overall survival, OS)率和无进展生存(progression-free survival, PFS)率分别为 84.9%和 70.6%,双表达患者的预期 3 年 OS 率和 PFS 率分别为 100.0%和 70.9%,老年患者的预期 3 年 OS 率和 PFS 率分别为 71.4%和 65.5%。双表达和非双表达患者的 ORR、CR 率、预期 3 年 OS 率和预期 3 年 PFS 率比较均差异无统计学意义。老年和年轻患者的 ORR、CR 率、预期 3 年 OS 率和预期 3 年 PFS 率比较差异亦无统计学意义。最常见的不良反应为贫血(1~2 级 76.9%、3~4 级 19.2%)、中性粒细胞减少(1~2 级 46.2%、3~4 级 38.5%)及血小板减少(1~2 级 34.6%、3~4 级 15.4%);最常见的非血液学不良反应为肺部感染(17.9%)、食欲减退(10.7%)、恶心(10.7%)和呕吐(10.7%)。结论:基于奥布替尼的联合方案在初治 DLBCL 患者中展现出良好的疗效和可控的安全性,可能改善双表达淋巴瘤和老年患者的疗效及预后,值得进一步探索。

**[关键词]** 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;奥布替尼

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2024.09.007

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** A

## Efficacy and safety of orelabrutinib-based regimens in 28 cases of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma

ZHANG Yuqi WU Yingying ZHANG Ao WEI Ruowen ZHANG Lu LIU Lin MEI Heng  
LIU Fang CUI Guohui XIA Linghui HU Yu CHENG Zhipeng FANG Jun

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: FANG Jun, E-mail: junfangtyx@hust.edu.cn

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy and safety of orelabrutinib-based regimens in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL). **Methods:** The clinical data of 28 newly diagnosed patients with DLBCL, who were treated with orelabrutinib-based regimens between September 2020 and October 2024 in the Institute of Hematology in Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, were collected and retrospectively analyzed. **Results:** A total of 28 patients with a median age of 61.5 years(range 36-83 years) were included. Fourteen patients had double-expression lymphoma(DEL) and 15 patients were 60 years old and above. Of all the patients, 20 cases received orelabrutinib in combination with R-CHOP/CDOP(OR-CHOP/CDOP) regimens, 4 cases received orelabrutinib in combination with R-miniCDOP(OR-miniCDOP) regimens, and 4 cases received ORL regimens. PET/CT was used for the evaluation of the treatment response. The

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(武汉,430022)

通信作者:方峻,E-mail:junfangtyx@hust.edu.cn

objective response rate(ORR) and complete remission(CR) rate of all the patients were 85.7% and 67.9%, and the progressive disease(PD) rate was 14.3%. The ORR, CR rate and PD rate of the DEL patients were 78.6%, 64.3% and 21.4%, respectively. The ORR, CR rate and PD rate of the elderly patients (> 60 years) were 86.7%, 66.7% and 13.3%, respectively. The ORR, CR rate and PD rate were 85.0%, 75.0% and 15.0% in the OR-CHOP/CDOP regimens; the ORR, CR rate and PD rate were 75.0%, 50.0% and 25.0% in the OR-miniCDOP regimens; the ORR and CR rate were 100.0% and 50.0% in the ORL regimens. With a median follow-up of 14.5 months, the estimated 3-year overall survival(OS) and progression-free survival(PFS) rate were 84.9% and 70.6% for all the patients, 100.0% and 70.9% for the DEL patients, and 71.4% and 65.5% for the elderly patients. There was no statistical difference in ORR, CR rate, 3-year OS and PFS between the DEL and non-DEL patients. There was no statistical difference in ORR, CR rate, 3-year OS and PFS between the elderly and young patients, neither. The most common adverse events were anemia(76.9% of grade 1-2, 19.2% of grade 3-4), neutropenia(46.2% of grade 1-2, 38.5% of grade 3-4) and thrombocytopenia(34.6% of grade 1-2, 15.4% of grade 3-4). The most common non-hematological adverse events were pulmonary infection(17.9%), loss of appetite(10.7%), nausea(10.7%) and vomiting(10.7%). **Conclusion:** Orelabrutinib-based regimens show promising efficacy and tolerable safety in newly diagnosed DLBCL, with a promising improvement of the efficacy and survival in the DEL and old patients, which deserves further study.

**Key words** diffuse large B-cell lymphoma; orelabrutinib

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤中最常见的亚型,占 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%<sup>[1]</sup>。R-CHOP 方案是 DLBCL 的标准一线疗法,但仅可治愈 50%~60%的患者,仍有约 1/3 的患者在一线治疗后出现难治或复发<sup>[2-3]</sup>。在我国,15%~25%的患者表现为对治疗耐药,20%~30%的患者在获得完全缓解(complete remission,CR)后复发<sup>[4]</sup>。既往已有多项研究探索优化初治 DLBCL 的治疗方案,或增加化疗强度或密度,或使用新一代 CD20 单抗代替利妥昔单抗,但这些方案并没有表现出显著的获益,同时化疗强度的增加带来的不良反应也不可忽视。此外,亦有探索将新型药物与传统化疗方案相结合组成 R-CHOP+“X”方案<sup>[3]</sup>。布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton tyrosine kinase inhibitor,BTKi)是新型的治疗 B 细胞淋巴瘤的小分子靶向药物。奥布替尼(orelabrutinib)是新一代 BTKi,与第一代 BTKi 比较,奥布替尼具有结构更优化、靶点占有率和选择性更高的优点,展现出更少的不良反应和更高的安全性<sup>[5]</sup>。目前有关奥布替尼治疗 DLBCL 的相关报道较少。因此,我们回顾性分析了本中心使用基于奥布替尼的联合方案治疗初治 DLBCL 患者的有效性和安全性,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究为回顾性、观察性研究,研究对象为 2020 年 9 月至 2023 年 10 月华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科使用基于奥布替尼的联合方案治疗的 28 例初治 DLBCL 患者。双表达淋巴瘤(double-expression lymphoma,DEL)是指肿瘤细胞免疫组织化学染色 BCL2 阳性率 $\geq 50\%$ ,MYC 阳性率 $\geq 40\%$ 。

### 1.2 治疗方案

本研究的 28 例初治 DLBCL 患者中,20 例使用奥布替尼联合 R-CHOP/CDOP(OR-CHOP/CDOP)方案,4 例使用奥布替尼联合 R-miniCDOP(OR-miniCDOP)方案,4 例使用奥布替尼联合利妥昔单抗和来那度胺(ORL)方案。大于 60 岁患者 15 例(53.6%),其中 7 例患者年龄为 60~70 岁,在 3~4 级骨髓受抑期和(或)活动性感染时暂停奥布替尼,待骨髓抑制恢复或感染控制后重启用药,2 例患者因骨髓受抑和感染相关不良反应对环磷酰胺和意环类药物进行减量调整,但均足疗程完成 OR-CHOP/CDOP 治疗;4 例年龄 70~78 岁患者使用 OR-miniCDOP 方案,在 3~4 级骨髓受抑期和(或)活动性感染时暂停奥布替尼,待骨髓抑制恢复或感染控制后重启用药,但均足疗程完成治疗;4 例年龄 75~83 岁患者使用 ORL 方案,诱导治疗期间奥布替尼均未减量,其中 2 例因骨髓抑制对来那度胺进行减量调整。

### 1.3 临床疗效评估

本研究以 PET/CT 或增强 CT、骨髓穿刺及骨髓活检(骨髓受累患者)、胃肠镜(胃肠受累患者)进行疗效评估。参考 2014 版 Lugano 会议修订标准评估疗效,分为 CR、部分缓解(partial remission,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)或疾病进展(progressive disease,PD)。客观缓解率(objective response rate,ORR)是指达到 CR 和 PR 的患者占全部或相应亚组患者的百分比。

### 1.4 随访

以最后一次住院或门诊就诊时间为最后随访时间。无进展生存(progression-free survival,PFS)定义为诊断日期至复发、进展、全因死亡或最后随访日之间的时间间隔。总生存(overall survival,OS)定义为从诊断日期到全因死亡日期或最

后随访日之间的时间间隔。

### 1.5 不良反应

观察和记录治疗期间出现的各种不良反应,并根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCICTCAE)5.0 版本分级。

### 1.6 统计学处理

使用 SPSS 26.0 版和 Microsoft Excel 2021 版进行统计分析。通过描述性统计分析方法对患者的基本资料和临床数据进行分析。连续变量用中位数和范围表示。亚组分析使用 Fisher 精确检验统计差异性。使用 Kaplan-Meier 方法对 OS 和 PFS 进行计算,使用 log-rank 检验统计差异性。

## 2 结果

### 2.1 患者基线资料

共计 28 例初治 DLBCL 患者纳入本研究,中位年龄 61.5 岁(范围 36~83 岁);其中年轻(年龄≤60 岁)患者 13 例(46.4%),老年(年龄>60 岁)患者 15 例(53.6%);non-GCB 型患者 19 例(67.9%);DEL 患者 14 例(50.0%);有结外累及的患者 20 例(71.4%)。IPI 评分 0~2 分的患者 18 例(64.3%),其中 6 例为 DEL 同时伴结外受累,2 例为 DEL,8 例为结外累及,1 例为滤泡性淋巴瘤转化,1 例为 CD5 阳性 DLBCL;IPI 评分 3~5 分的患者 10 例(35.7%)。28 例患者的基本情况见表 1。

### 2.2 随访及疗效

截至随访日期 2024 年 5 月 9 日,随访时间为 4~40 个月,中位随访时间为 14.5 个月。28 例患者的 ORR 为 85.7%(24/28),CR 率为 67.9%(19/28),PR 率为 17.9%(5/28),PD 率为 14.3%(4/28)。其中 DEL 和非 DEL 患者的 ORR 分别为 78.6%和 92.3%( $P=0.596$ ),CR 率分别为 64.3%和 76.9%( $P=0.678$ ),PR 率分别为 14.3%和 15.4%,PD 率分别为 21.4%和 7.7%。老年患者和年轻患者的 ORR 分别为 86.7%和 84.6%( $P=1.000$ ),CR 率分别为 66.7%和 69.2%( $P=1.000$ ),PR 率分别为 20.0%和 15.4%,PD 率分别为 13.3%和 15.4%。使用奥布替尼联合 R-CHOP/CDOP 方案患者的 ORR 为 85.0%,CR 率为 75.0%,PR 率为 10.0%,PD 率为 15.0%;使用奥布替尼联合 R-miniCDOP 方案患者的 ORR 为 75.0%,CR 率为 50.0%,PR 率为 25.0%,PD 率为 25.0%;使用 ORL 方案患者的 ORR 为 100.0%,CR 率为 50.0%,PR 率为 50.0%。具有不同临床特征的患者分组缓解情况见图 1。

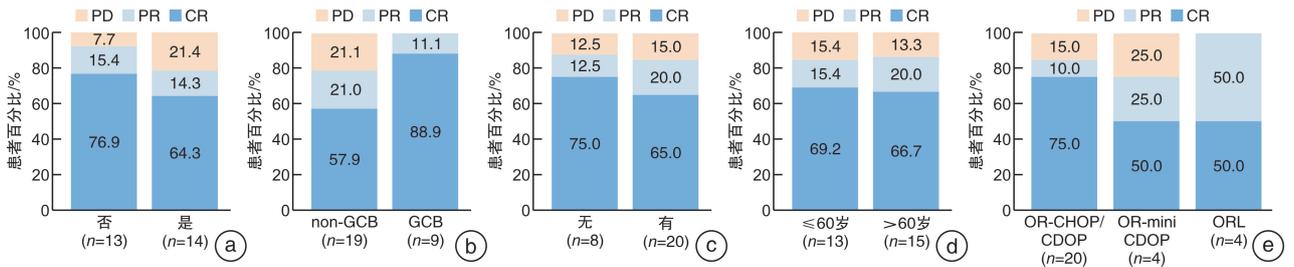
所有患者的预期 3 年 OS 率和 PFS 率分别为 84.9%、70.6%;DEL 患者和非 DEL 患者的预期 3 年 OS 率分别为 100.0%和 68.2%( $P=0.063$ ),

预期 3 年 PFS 率分别为 70.9%和 68.2%( $P=0.886$ )。老年患者和年轻患者的预期 3 年 OS 率分别为 71.4%和 100.0%( $P=0.095$ ),预期 3 年 PFS 率分别为 65.5%和 77.9%( $P=0.394$ )。3 例患者死亡,年龄均>60 岁,其中 1 例因疾病进展死亡,1 例在治疗期间发生颅内感染死亡,1 例在诱导治疗结束后随访期间因重症肺炎死亡。

表 1 DLBCL 患者基本情况 例(%)

特征	整个队列
患者例数	28
中位年龄/岁	61.5(36~83)
性别	
男	15(53.6)
女	13(46.4)
ECOG 评分	
0~1	23(82.1)
≥2	5(17.9)
B 症状	
无	19(67.9)
有	9(32.1)
诊断时乳酸脱氢酶	
正常	16(57.1)
升高	12(42.9)
Lugano 分期	
I~II 期	13(46.4)
III~IV 期	15(53.6)
IPI 评分	
0~2	18(64.3)
3~5	10(35.7)
细胞起源	
GCB	9(32.1)
non-GCB	19(67.9)
DEL	
否	13(46.4)
是	14(50.0)
未知	1(3.6)
骨髓受累	
无	25(89.3)
有	3(10.7)
结外累及	
无	8(28.6)
有	20(71.4)
结外病灶数/个	
<2	10(50.0)
≥2	10(50.0)
中位随访时间/月	14.5(4~40)
中位 PFS 时间/月	14.5(4~40)

ECOG 评分:美国东部肿瘤协作组活动状态评分;IPI:国际预后指数。



a: 是否双表达的患者缓解情况; b: 不同细胞来源的患者缓解情况; c: 是否有结外累及的患者缓解情况; d: 不同年龄的患者缓解情况; e: 不同治疗方案的患者缓解情况。

图 1 分组缓解情况

2.3 不良反应

大部分患者对奥布替尼可耐受, 安全性良好, 所有患者发生不良反应的情况见表 2。绝大多数不良反应经对症处理或观察等待后可恢复。最常见的不良反应为贫血(1~2 级 76.9%、3~4 级 19.2%)、中性粒细胞减少(1~2 级 46.2%、3~4 级 38.5%)及血小板减少(1~2 级 34.6%、3~4 级 15.4%)。最常见的非血液学不良反应为肺部感染(17.9%)、食欲减退(10.7%)、恶心(10.7%)和呕吐(10.7%)。5 级不良反应 1 例(颅内感染)。此外, 所有患者在奥布替尼治疗期间均未发生房颤事件。

表 2 患者治疗相关不良反应情况 例(%)

整个队列	1~2 级	3~4 级	5 级
血液学不良反应 <sup>△</sup>			
贫血	20(76.9)	5(19.2)	
血小板减少	9(34.6)	4(15.4)	
中性粒细胞减少	12(46.2)	10(38.5)	
发热性中性粒细胞减少		9(34.6)	
紫癜	2(7.1)		
非血液学不良反应			
肺部感染	5(17.9)		
颅内感染			1(3.6)
心律失常	2(7.1)		
心包积液	1(3.6)		
肝功能不良	2(7.1)		
食欲减退	3(10.7)		
恶心	3(10.7)		
呕吐	3(10.7)		

<sup>△</sup> 血液学不良反应中部分患者数据缺失。

3 讨论

布鲁顿酪氨酸激酶是 B 细胞发育过程中关键的效应分子, 其异常活化与 B 细胞肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[5-6]</sup>。作为新一代 BTKi, 奥布替尼已被证明在套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤以及边缘区淋巴瘤中具有良好

的疗效<sup>[7]</sup>。本研究初步提示, 基于奥布替尼的联合方案在初治 DLBCL 中具有较好的疗效及可控的安全性。

目前探索奥布替尼治疗 DLBCL 的临床研究较少。一项分析奥布替尼联合方案治疗 MCD 亚型(同时出现 MYD88L265P 和 CD79B 突变) DLBCL 的研究表明, 奥布替尼联合 R-CHOP 或 R-EPOCH 方案作为一线治疗的 CR 率为 75.00% (6/8), 奥布替尼联合 R-ICE、R-CHOP 或 R2(利妥昔单抗联合来那度胺)方案作为二线治疗的 CR 率为 66.67% (4/6)<sup>[8]</sup>。在一项 R-CHOP 方案治疗初治 DLBCL 患者的研究中, ORR 为 83.8%, CR 率为 74.0%<sup>[9]</sup>。本研究中患者总体的 ORR 和 CR 率分别为 85.7% (24/28) 和 67.9% (19/28); 其中使用奥布替尼联合 R-CHOP/CDOP 方案治疗的患者 ORR 和 CR 率分别达 85.0% (17/20) 和 75.0% (15/20)。本研究结果同样提示, 基于奥布替尼的联合方案在 DLBCL 中能有效地诱导缓解, 其中奥布替尼联合 R-CHOP/CDOP 方案的疗效尤为显著。而且本研究中的患者多数具有不良预后因素, 如乳酸脱氢酶升高(42.9%)、Lugano 分期 III~IV 期(53.6%)、IPI 评分 3~5 分(35.7%)、non-GCB 型(67.9%)、双表达(50.0%)、结外受累(71.4%), 提示对于预后不良的 DLBCL 患者, 奥布替尼与 R-CHOP/CDOP 等方案的联合应用可能有助于提高初治患者对治疗的反应率, 从而改善疗效。

我们进一步对具有不同临床特征的初治 DLBCL 患者进行了疗效的亚组分析。有研究表明在所有新诊断的 DLBCL 中, 大约一半检测到 MYC 蛋白免疫组织化学的过表达, 几乎 1/3 的 DLBCL 患者存在 MYC 和 BCL2 的过度表达(即 DEL), 被认为具有较低的生存率<sup>[10]</sup>。目前有多项研究正在探索 BTKi 联合方案在 DEL 中的疗效, 在一项正在进行的奥布替尼联合 R-CHOP 方案治疗 DEL 的研究中, 仅纳入的 8 例 DEL 患者均达到 CR (100.0%)<sup>[11]</sup>。一项 BTKi 用于初治 MYD88<sup>mut</sup>/CD79B<sup>mut</sup> 的 DLBCL 患者的单中心回顾性真实世界研究表明, 在 DEL 患者中 BTKi+R-CHOP 方

案的CR率(90%)优于单用R-CHOP方案(44.4%)<sup>[12]</sup>。但尚无奥布替尼联合方案的相关研究。本研究中奥布替尼联合方案治疗DEL和非DEL患者的ORR分别为78.6%(11/14)和92.3%(12/13),差异无统计学意义;CR率分别达到64.3%(9/14)和76.9%(10/13),差异亦无统计学意义;提示基于奥布替尼的联合方案可能抵抗双表达对DLBCL预后的不良影响,还需要前瞻性研究进一步验证。

既往多项研究表明,GCB型DLBCL患者的治疗反应和预后优于non-GCB型DLBCL患者<sup>[2]</sup>。与GCB亚型比较,non-GCB亚型的5年OS率(54% vs 78%)和PFS率(48% vs 76%)显著降低<sup>[1]</sup>。在一项泽布替尼联合R-CHOP方案治疗结外累及的non-GCB型初治DLBCL的单臂II期临床研究中,ORR达91.3%,CR率达82.6%<sup>[1]</sup>,提示BTKi的联合使用有可能提高non-GCB型DLBCL对治疗的反应、改善预后。本研究中GCB型患者的ORR和CR率分别为100%(9/9)和88.9%(8/9),而non-GCB型患者的ORR为78.9%(15/19),CR率为57.9%(11/19),考虑到本研究中患者数量较少、接受的治疗方案存在差异,基于奥布替尼的联合方案是否能为non-GCB型患者带来更多获益,以及不同联合方案是否存在疗效差异,还有待更大样本量的前瞻性对照研究加以验证。

约有30%的DLBCL患者可伴有结外受累<sup>[10]</sup>,而存在多个结外部位受累是IPI评分中的一个重要不良预后因素<sup>[11]</sup>。本研究中伴结外累及患者的ORR(85.0%,17/20)与无结外累及患者(87.5%,7/8)相近,提示基于奥布替尼的联合方案可能为伴有结外受累的DLBCL患者带来较好的获益,但考虑到结外受累部位不同对患者的预后也存在不同影响<sup>[13]</sup>,基于奥布替尼的联合方案是否对不同受累部位存在疗效的差异,仍需更大样本量的研究加以验证。

DLBCL患者的中位年龄约为60岁,约30%的患者年龄大于75岁<sup>[14]</sup>。一项随机、安慰剂对照的III期临床研究发现,伊布替尼联合R-CHOP方案能够使年轻(年龄<60岁)的DLBCL患者获益,而在年龄≥60岁的患者中,伊布替尼的加入增加了严重不良反应和不良反应的发生率,使得化疗暴露剂量降低,可能影响疗效<sup>[15]</sup>。本研究中老年患者和年轻患者的ORR(86.7% vs 84.6%)和CR率(66.7% vs 69.2%)相当且差异无统计学意义,提示奥布替尼为基础的联合方案对老年初治DLBCL患者也可能是合适的治疗选择。

同时,老年DLBCL患者治疗方案的进一步优化也是研究的热点。老年、虚弱患者的耐受性较

差,治疗时尤其需要兼顾有效性和安全性。近年来,针对此类患者的轻化疗方案、无化疗方案的探索日趋增多。有临床前模型的相关研究表明,奥布替尼与利妥昔单抗联合使用增强了NK细胞介导的抗体依赖的细胞毒作用,增强体外肿瘤细胞的凋亡,并且奥布替尼在Mino和TMD8细胞系中不会降低补体依赖的细胞毒性<sup>[16]</sup>,这些结果都支持了奥布替尼与利妥昔单抗联合应用于临床的合理性。在一项使用IR2方案治疗75岁以上的新发DLBCL患者的II期单臂临床研究中,全部患者的ORR为66.7%,CR率为56.7%,提示无化疗的IR2方案在老年DLBCL患者中有效,但仍有一些与脱靶效应相关的不良反应发生,如房颤(10%)、3~4级肺部感染(23%),从而导致部分患者的治疗中断<sup>[17]</sup>。新一代的BTKi具有更高的选择性<sup>[5]</sup>。本研究中使用ORL方案治疗的4例患者年龄均≥75岁,ORR可达100.0%(4/4),CR率为50.0%(2/4)。提示基于奥布替尼的ORL无化疗联合方案也能为老年初治DLBCL患者争取有效的缓解,为老年、虚弱、不能耐受强化疗的患者提供更多的治疗选择。

本研究中所有患者的预期3年OS率和PFS率分别为84.9%、70.6%,提示基于奥布替尼的联合方案对初治DLBCL患者的生存有较好的改善。同时,与非DEL患者比较,DEL患者的预期3年OS率(100% vs 68.2%)明显更高,但差异无统计学意义;预期3年PFS率(70.9% vs 68.2%)相近,差异亦无统计学意义,提示奥布替尼联合方案可能对DEL和非DEL患者的PFS均有改善。老年(年龄>60岁)患者和年轻(年龄≤60岁)患者的预期3年OS率分别为71.4%和100.0%,预期3年PFS率分别为65.5%和77.9%,但差异均无统计学意义,表明奥布替尼可能在一定程度上改善老年患者的生存。但本研究患者例数少,仍需要更大样本量的研究来证实这些结论。

作为新一代BTKi,奥布替尼通过分子结构的优化,实现了更精准的靶点选择性,减少了脱靶效应带来的不良反应<sup>[18-20]</sup>。本研究中大部分患者对奥布替尼联合方案治疗的耐受性良好;主要不良反应包括贫血、中性粒细胞减少以及血小板减少,以1~2级为主;非血液学不良反应主要为肺部感染、食欲减退、恶心和呕吐。除2例老年患者因感染死亡,其余不良反应均在予以积极对症支持治疗后缓解。此外,本研究所有患者在使用奥布替尼治疗期间无房颤事件发生。提示初治DLBCL患者对基于奥布替尼的联合方案具有较好的耐受性,但老年患者仍需警惕、重视感染防治和对症支持治疗。

综上所述,本研究表明基于奥布替尼的联合方案在初治DLBCL患者中展现出良好的疗效和可

控的安全性,可能改善 DEL 和老年患者的疗效及预后。但本研究仍存在诸多不足,如属于回顾性研究、样本量较小、治疗方案不统一、患者之间存在异质性问题,有待进一步开展前瞻性、大样本量、随机对照的临床研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Liu Y, Barta SK. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: 2019 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Treatment[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(5): 604-616.
- [3] Poletto S, Novo M, Paruzzo L, et al. Treatment Strategies for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 110: 102443.
- [4] 吴剑秋, 刘艳艳, 李菲, 等. Polatuzumab vedotin 联合方案治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的有效性及其安全性研究[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(25): 1985-1990.
- [5] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂治疗 B 细胞恶性肿瘤中国专家共识[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(9): 513-526.
- [6] Alu A, Lei H, Han X, et al. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 138.
- [7] Robak P, Witkowska M, Wolska-Washer A, et al. The preclinical discovery and development of orelabrutinib as a novel treatment option for B-cell lymphoid malignancies[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2023, 18(10): 1065-1076.
- [8] Xu PP, Liu T, Li Z, et al. Efficacy and safety of orelabrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A real-world analysis [J]. *JCO*, 2022, 40 ( 16 \_ suppl ): e19556-e19556.
- [9] 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.
- [10] Vodicka P, Klener P, Trneny M. Diffuse Large B-Cell Lymphoma(DLBCL): Early Patient Management and Emerging Treatment Options[J]. *Onco Targets T-*
- her, 2022, 15: 1481-1501.
- [11] Yang Y, He J, Zhao Y, et al. Preliminary Outcomes of Orelabrutinib Plus RCHOP in Treatment-Naive Patients with Double-Expression Diffuse Large B Cell Lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 140 ( Supplement 1 ): 12102-12103.
- [12] Deng T, Zhang S, Xiao M, et al. A single-centre, real-world study of BTK inhibitors for the initial treatment of MYD88<sup>mut</sup>/CD79B<sup>mut</sup> diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(4): e7005.
- [13] 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.
- [14] Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 842-858.
- [15] 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.
- [16] Yu H, Wang X, Li J, et al. Addition of BTK inhibitor orelabrutinib to rituximab improved anti-tumor effects in B cell lymphoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 21: 158-170.
- [17] Xu PP, Shi ZY, Qian Y, et al. Ibrutinib, rituximab, and lenalidomide in unfit or frail patients aged 75 years or older with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2, single-arm study [J]. *Lancet Healthy Longevity*, 2022, 3(7): e481-e490.
- [18] Shirley M. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in B-Cell Malignancies: Their Use and Differential Features [J]. *Target Oncol*, 2022, 17(1): 69-84.
- [19] Song Y, Xu W, Song Y, et al. Pooled Analysis of Safety Data from Clinical Trials of Orelabrutinib Monotherapy in Hematologic Malignancies [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 43-43.
- [20] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会. 奥布替尼治疗 B 细胞淋巴瘤中国专家推荐临床应用指导原则(2021 年版) [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(8): 455-460.

(收稿日期: 2024-06-12)