

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.14.010  
文章编号: 1005-8982 (2022) 14-0053-08

综述

## 老年弥漫大B细胞淋巴瘤一线治疗进展\*

高弘焯, 朱军

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 淋巴肿瘤内科, 北京 100142)

**摘要:** 老年弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者较年轻患者预后差, 这与该人群未能接受标准治疗, 以及疾病本身的不良生物学特征相关。尽管R-CHOP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)是治疗老年DLBCL的一线标准, 但还需结合患者的年龄、治疗耐受性、分子生物学特征、危险分层等因素综合考虑。目前老年DLBCL患者中的一线改良方案多以R-CHOP方案为基础, 不断尝试添加新药单药或联合化疗, 以提高该人群治疗的安全性和有效率。

**关键词:** 弥漫大B细胞淋巴瘤; 老年; 治疗

**中图分类号:** R45

**文献标识码:** A

## Advances in the first-line therapy of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma\*

Hong-ye Gao, Jun Zhu

(Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

**Abstract:** Elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) have a worse prognosis than younger patients. It might be associated with the failure to receive standard care in these patients and the adverse biological characteristics of the disease. The R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) regimen is the standard first-line therapy for DLBCL. However, multiple factors such as the age of patients, the tolerance to the treatment, the molecular biological characteristics, and the risk stratification should also be considered. Currently, the modified first-line therapeutic strategies for the elderly patients with DLBCL were mostly based on the R-CHOP regimen with the addition of a single drug or chemotherapy, aiming to improve the safety and efficacy of the treatment.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma; elderly; therapy

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)最常见的亚型。国外DLBCL占NHL的20%~30%<sup>[1]</sup>, 中位年龄在66~70岁<sup>[2]</sup>。国内DLBCL约占NHL的50%, 中位年龄约60岁<sup>[3]</sup>。老年DLBCL患者较年轻患者预后差, <55岁患者5年生存率为78%, 而≥65岁患者仅为54%。R-CHOP方

案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)是治疗老年DLBCL的标准初始方案, 客观有效率为65%~80%<sup>[4-5]</sup>。≥65岁DLBCL患者在一线化疗失败的进展期后, 约30%的人群后续可接受高强度的挽救化疗<sup>[6]</sup>, 2年总生存率(overall survival rate, OSR)<20%<sup>[7-8]</sup>。因此, 一线治疗方案的个体化选择尤为重要, 选择须兼顾方案的安全性与有效

收稿日期: 2021-11-12

\* 基金项目: 科技重大专项重大新药创制项目(No.: 2020ZX09201023)

[通信作者] 朱军, E-mail: zhu-jun2017@outlook.com; Tel: 010-88196109

性, 实现合理的分层治疗。目前在老年 DLBCL 患者中的一线改良方案多以 R-CHOP 方案为基础, 不断尝试添加新药单药或联合化疗, 以提高该人群治疗的安全性和有效性。

## 1 老年 DLBCL 患者的疾病特点

我国 DLBCL 发病率及病死率随年龄的增长呈逐渐增加趋势<sup>[9]</sup>。通常认为老年 DLBCL 患者预后不良是由于其躯体功能下降、合并症增多、脏器功能受损等因素导致未能接受标准治疗。但老年患者自身疾病也有着区别于年轻患者的生物学特征。随着年龄的增加, 活化 B 细胞亚型的比例有增多的趋势<sup>[10]</sup>, 此外 B 细胞淋巴瘤因子-2 表达或细胞遗传学复杂性, 均与患者年龄增加显著相关<sup>[11]</sup>。这些结果提示衰老可能是 DLBCL 不良生物学特征的主要决定因素, 最终导致患者预后较差。

## 2 老年患者的综合评估

简单以年龄作为治疗决策的主要标准忽略个体化差异。老年综合评估方法 (comprehensive geriatric assessment, CGA) 为临床决策者选择合适的治疗方案提供了依据<sup>[12-13]</sup>, 涵盖的内容包括评估躯体功能状况、合并症、心理状态、认知功能、营养状态、社会经济状态等, 反映老年患者综合情况。由 CGA 衍生的多维度预后指数被认为是评估虚弱患者的有效工具<sup>[14]</sup>, 但该方法操作过程繁琐, 评估耗时较长。临床实践中多依靠医生经验对患者一般状态进行评估, 存在主观评估差异性。多数研究尝试联合多种评估工具或临床特征, 以期构建相对完善、简洁的 CGA 评分系统助力临床决策。但现有的 CGA 评估系统存在的问题有: ①部分评分细则复杂, 尚不能推广; ②评估的准确性尚待进一步验证; ③只评估患者本身治疗耐受性, 没考虑 DLBCL 存在不同危险分组下治疗策略的区别。

意大利淋巴瘤基金组织 (FIL) 近期开发了一种新的简化版 CGA, 将患者分为 Fit 组 (55%)、Unfit 组 (28%) 和 Frail 组 (18%), 以此构建新型老年患者预后指数。该指数评估分为低危组 (23%)、中危组 (48%) 和高危组 (29%), 其 3 年 OSR 分别为 87%、

69% 和 42%<sup>[15]</sup>。这是首次实现将患者耐受性的评估系统与疾病本身危险分层整合, 提示患者治疗耐受性 (治疗强度相关) 和疾病本身不良生物学特征共同影响了老年 DLBCL 患者的危险分层及预后。但是目前尚无合理平衡患者治疗相关不良反应及疗效的 CGA 评分系统, 尤其是根据不同风险分层下制定合理 CGA 评估方法, 亟待后续进一步深入研究。

## 3 治疗现状

### 3.1 老年 DLBCL 一线治疗发展历程

2002 年法国成人淋巴瘤协作组 (GELA) 的 LNH985 临床试验奠定了 R-CHOP 方案在老年 DLBCL 患者治疗中的地位<sup>[16]</sup>; 2008 年德国高度恶性淋巴瘤协作组的 III 期临床试验表明, 6 个周期的 R-CHOP14 生存获益最大<sup>[17]</sup>; 2011 年 GELA 的另一项多中心 II 期研究表明, > 80 岁患者采用 6 周期减量 R-CHOP 方案 (R-miniCHOP) 为平衡安全性和有效性的最佳选择<sup>[18]</sup>; 2013 年 GELA 又报道了 1 项对比 R-CHOP14 和 R-CHOP21 的 III 期临床研究 (LHN03-6B), 结果显示 2 周方案并没有提高疗效, 并且需要更多支持治疗, 因此不对老年患者推荐 R-CHOP14 方案<sup>[19]</sup>。扩展到其他年龄段或高危亚组, 也未发现 R-CHOP14 的优势<sup>[20]</sup>。基于上述研究结果, R-CHOP21 方案目前作为老年 DLBCL 患者推荐的一线方案。

### 3.2 蒽环禁忌方案的选择

对于高龄、虚弱、既往应用蒽环类药物、合并心脏基础疾病的老年 DLBCL 患者, 常常会选择蒽环替代的药物, 如脂质体多柔比星<sup>[21]</sup>、依托泊苷<sup>[22-23]</sup>、吉西他滨<sup>[24]</sup>。其他如 R-CVP (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)<sup>[25]</sup>、R-CHOP 分割 (R-Split)<sup>[26]</sup> 及 R-Gemox 方案 (利妥昔单抗、吉西他滨和奥沙利铂)<sup>[27]</sup> 的疗效及安全性均可。

## 4 新的药物和治疗方向

对可耐受标准治疗的患者, 目前探索的方向之一即是在 R-CHOP 基础上联合用药 (见表 1), 提高治愈率, 延长无进展生存期 (progress free survival, PFS)。

表 1 R-CHOP 联合用药的药物选择及临床试验

药物	作用机制	研究名称	试验阶段	患者年龄/岁	老年患者占全组/亚组百分率
泊洛妥珠单抗	ADC	GO29044	I、II 期	≥ 66	70.0
		POLARIX	III 期	-	-
		ULYM20030	II 期	≥ 75	100.0
维布妥昔单抗	ADC	UPCC 17413	I、II 期	≥ 65	9.4
伊布替尼	BTKi	PHOENIX	III 期	≥ 60	100.0
阿卡替尼	BTKi	ACCEPT	I、II 期	≥ 65	39.0
		REMoDL-A0	II 期	-	-
来那度胺	IMiDs	REAL07	II 期	60 ~ 80	100.0
		SENIOR	III 期	≥ 80	100.0
		MC078E	II 期	≥ 60	70.0
		ROBUST	III 期	≥ 65	52.0
		ACRIN E1412	II 期	≥ 67	50.0
帕博利珠单抗	PD-L1	MK-3475	I 期	≥ 65	37.0
度伐利尤单抗	PD-L1	MEDI4736-DLBCL-001	II 期	≥ 65	48.0
阿替利珠单抗	PD-L1	BO29563	I、II 期	≥ 65	33.0
阿维鲁单抗	PD-L1	MS100070-0068	I、II 期	≥ 54	50.0
纳武利尤单抗	PD-1	NU 17H08	I、II 期	-	-
硼替佐米	PIs	REMoDL-B	III 期	≥ 63	50.0
		LYM-2034	II 期	≥ 65	31.0
		PYRAMID	II 期	> 65	46.0
恩扎妥林	PKCβi	H6Q-MC-S028	II 期	平均 64	-
		ENGINE	III 期	-	-

  

药物	CRR/ORR	无进展生存率/OSR	注册识别码
泊洛妥珠单抗	CRR 51%, ORR 59%	1 年无进展生存率 91%, 2 年无进展生存率 83%	NCT01992653
	-	-	NCT03274492 <sup>①</sup>
	-	-	NCT04594798 <sup>②</sup>
维布妥昔单抗	CRR 86%, ORR 100%	2 年无进展生存率 85%, 2 年 OSR 100%	NCT01994850
伊布替尼	CRR 65%, ORR 87%	3 年无进展生存率 67%, 3 年 OSR 77%	NCT01855750
阿卡替尼	CRR 82%, ORR 95%	-	NCT03571308
	-	-	NCT04546620 <sup>②</sup>
来那度胺	CRR 86%, ORR 92%	2 年无进展生存率 80%, 2 年 OSR 92%	NCT00907348
	-	2 年 OSR 65.7%	NCT02128061
	CRR 80%, ORR 98%	2 年无进展生存率 59%, 2 年 OSR 78%	NCT00670358
	CRR 69%, ORR 91%	2 年 OSR 79%	NCT02285062
	CRR 73%, ORR 97%	3 年无进展生存率 73%, 3 年 OSR 83%	NCT01856192
帕博利珠单抗	CRR 77%, ORR 90%	2 年无进展生存率 83%	NCT02541565
度伐利尤单抗	CRR 54% ~ 67%	1 年无进展生存率 67% ~ 68%	NCT03003520
阿替利珠单抗	CRR 78%, ORR 88%	-	NCT02596971
阿维鲁单抗	CRR 89%, ORR 100%	1 年无进展生存率 76%, 1 年 OSR 89%	NCT03244176
纳武利尤单抗	-	-	NCT03704714 <sup>②</sup>
硼替佐米	-	2.5 年无进展生存率 74%	NCT01324596
	CRR 65%, ORR 93%	2 年无进展生存率 80%, 2 年 OSR 76%	NCT01040871
	CRR 56%, ORR 96%	2 年无进展生存率 82%	NCT00931918
恩扎妥林	CRR 52%, ORR 84%	2 年无进展生存率 59%	NCT00451178
	-	-	NCT03263026 <sup>①</sup>

注: 完全缓解率(competent response rate, CRR), 总缓解率(overall response rate, ORR), ①表示结束入组, 数据待公布; ②表示正在入组, 未报道初步结果。

## 4.1 R-CHOP联合新药方案

**4.1.1 Pola** Pola是一种靶向CD79b的抗偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)。来自美国和法国的1项Ⅱ期单臂临床研究(GO29044)中共有66例初治DLBCL患者接受Pola(1.8 mg/kg)联合R-CHP/G-CHP的方案,中位年龄67.5岁,70%患者年龄≥66岁。该研究的完全缓解率和1年的PFS均长于其他学者研究结果<sup>[28-29]</sup>。1项Pola联合R-CHP对比R-CHOP治疗DLBCL的全球多中心Ⅲ期研究(Polarix)共纳入879例患者,报道显示Pola联合R-CHP可显著延长初治DLBCL的PFS,但正式数据尚待公布。

**4.1.2 BTK抑制剂** 2019年YOUNES等<sup>[30]</sup>报道Ⅲ期PHOENIX数据结果,该研究比较了伊布替尼联合R-CHOP对比R-CHOP在非生发中心B细胞(non-germinal center B-cell-like, non-GCB)的DLBCL治疗中的安全性和有效性。在>60岁亚组患者中,伊布替尼联合R-CHOP治疗组发生严重事件风险明显增加(64.3% VS 38.2%),PFS及总生存期均短于R-CHOP组,可能与治疗毒性的增加降低了治疗完成率相关。2020年来自英国的1项Ⅱ期单臂临床试验(ACCEPT)采用二代BTK抑制剂阿卡替尼(Acalabrutinib)联合R-CHOP治疗初治DLBCL,目前报道38例患者入组,中位年龄为64岁,其中有39%的患者>65岁,初步结果显示ORR可达95%<sup>[31]</sup>。

**4.1.3 来那度胺** 2014年VITOLO等<sup>[32]</sup>1项Ⅱ期的单臂研究(REAL07)应用来那度胺联合R-CHOP方案(R2-CHOP)作为60~80岁老年DLBCL和滤泡性淋巴瘤3b级患者的一线治疗方案,结果显示ORR为92%,CRR为86%,2年无进展生存率为80%。3、4级中性粒细胞、血小板分别减少31%和13%,在non-GCB组和GCB组未显示生存差异。

2014年美国梅奥临床中心的Ⅱ期临床研究(MC078E)应用R2-CHOP治疗新诊断的DLBCL患者,中位年龄65岁,70%的患者>60岁。结果显示ORR为98%,CRR为80%,2年无进展生存率及OSR分别为59%和78%。在R-CHOP组中的non-GCB亚型生存劣于GCB亚型,但在R2-CHOP方案中未观察到两者生存差异,提示R2-

CHOP治疗可改善non-GCB不良预后。但该研究患者3级以上血液学不良反应发生率为94%,其中4级中性粒细胞减少的发生率为75%,血液学毒性仍是R2-CHOP值得关注的问题<sup>[33]</sup>。

2019年报道的1项全球多中心Ⅲ期临床研究(ROBUST)入组患者中有52%的患者年龄≥65岁,结果提示R2-CHOP在淋巴瘤国际预后指数≥3分,晚期患者中有生存改善的趋势<sup>[34]</sup>。

在2021年1项来自美国国家癌症研究所的Ⅱ期研究(ACRIN E1412)中,虽然总体分析显示R2-CHOP组可能生存获益,但≥60岁患者的生存并没有改善<sup>[35]</sup>。2021年1项纳入>80岁DLBCL患者的多中心研究(SENIOR)结果表明,在R-miniCHOP方案的基础上加用来那度胺没有改善患者的OSR,且增加了3、4级不良事件的发生率<sup>[36]</sup>。

结合现有数据,一线R-CHOP方案基础上来那度胺的加入并没有改善老年DLBCL的患者预后,但2017年的淋巴瘤学术研究组织的Ⅲ期临床研究提示来那度胺可作为60~80岁患者维持治疗的选择,可改善PFS,但没有OSR获益<sup>[4]</sup>。

**4.1.4 其他药物** 2019年DAVIES等<sup>[37]</sup>报道的1项多中心Ⅲ期研究(REMoDL-B)评价了硼替佐米联合R-CHOP方案对比R-CHOP治疗初治DLBCL的疗效,入组患者中位年龄65岁。该结果表明硼替佐米的加入并不能提高DLBCL患者的PFS。

PD-1/PD-L1联合R-CHOP方案治疗初治DLBCL患者的疗效值得肯定,且没有增加R-CHOP的毒性。目前报道的PD1/PDL1药物包括Pembrolizumab<sup>[38]</sup>、Durvalumab<sup>[39]</sup>、Atezoli-Zumab<sup>[40]</sup>以及Avelumab<sup>[41]</sup>。Nivolumab联合R-CHOP的方案正在进行中。靶向CD30的维布妥昔单抗联合R-CHOP也尝试治疗CD30阳性的初治DLBCL患者<sup>[42]</sup>。

2016年美国的1项Ⅱ期研究评估了Enzastaurin联合R-CHOP(R-CHOP/Enza)对比R-CHOP方案对初治DLBCL患者的疗效。入组患者平均年龄63.5岁,结果显示,高危组较R-CHOP对照组有改善PFS的趋势<sup>[43]</sup>。1项全球多中心Ⅲ期研究(ENGINE)在结合了生物标记物DGM1的基础上进一步探索R-CHOP/Enza的安全性与有效性,具体

数据待公布<sup>[44]</sup>。

## 4.2 无化疗方案的尝试

**4.2.1 利妥昔单抗+伊布替尼+来那度胺** 在短程化疗前后联合无化疗的方式是 Unfit 组患者未来治疗发展的方向之一。2019 年德克萨斯大学安德森癌症中心 (MD Anderson Cancer Center) 报道了 SMART START 研究的初步结果。该研究采用了利妥昔单抗+伊布替尼+来那度胺 2 周期治疗后序贯 6 周期化疗 (CHOP 或 EPOCH 方案) 治疗新诊断的 non-GCB 亚型 DLBCL 患者, 入组患者中位年龄 64 岁, > 70 岁患者约占 28%。结果显示 2 周期来那度胺治疗后, 患者 ORR 为 84.6%, CRR 为 38.5%, 1 例患者 CR 后拒绝进行化疗, 18 个月仍无复发<sup>[45]</sup>。

**4.2.2 放射免疫治疗** 2016 年意大利 1 项 II 期研究报道了 R-CHOP 化疗 4 周期后序贯 90Y-ibritumomab tiuxtan 治疗初发高危老年 DLBCL 患者的长期随访数据, 治疗结束时 32 例 CR 患者仍维持 CR 状态, 8 例部分缓解患者转为 CR, 7 年无进展生存率为 36.1%<sup>[46]</sup>。该研究提示未来针对化疗耐受性欠佳的患者可考虑通过缩短化疗周期数联合其他治疗策略, 降低化疗相关毒性。

**4.2.3 R2 方案** 2019 年来自 FIL 的 II 期临床研究应用 R2 方案 (来那度胺联合利妥昔单抗) 作为 > 70 岁虚弱 DLBCL 患者的一线治疗方案。初步结果显示接受 6 周期治疗的 24 例患者 ORR 为 50% (其中 4 例 CR)<sup>[47]</sup>。该研究结果提示 R2 方案可作为治疗有限的老年虚弱患者的替代方案之一。

**4.2.4 双特异性抗体 Mosunetuzumab (Mosun)** Mosun 是全人源化的 IgG1CD20/CD3 双特异性抗体。目前正在进行中的 G040554 研究评估单药 Mosun 作为老年 DLBCL 虚弱患者一线治疗方案的安全性及有效性, 截至 2021 年 1 月 15 日, 40 例患者接受了 Mosun 治疗, 中位年龄为 84 岁, 细胞因子释放综合征发生率为 22.5%, 未观察到 3 级以上的神经毒性。初步数据显示 ORR 为 67.7%, CR 率为 43.6%<sup>[48]</sup>。

**4.2.5 嵌合抗原受体 T 细胞** NEELAPU 等<sup>[49]</sup> 对不同年龄接受 Axi-cel 细胞治疗难治性大 B 细胞淋巴瘤的患者进行亚组分析。结果显示, 年龄 ≥ 65 岁的亚组中 ORR 为 92%, CRR 为 75%, 2 年 OSR 为

54%。疗效数据与 < 65 岁年龄组相似, 但目前尚无 DLBCL 一线应用嵌合抗原受体 T 细胞疗法的报道。

## 5 总结

老年 DLBCL 患者的一线治疗需结合患者的年龄、分子生物学特征、危险分层、CGA 综合考虑进行适合的治疗决策, 尚待未来建立通用、准确的 CGA 评分系统。目前倾向于将患者分为治疗耐受性不同的 3 个组别 (Fit 组、Unfit 组和 Frail 组), 化疗耐受性好的 Fit 组患者, 尤其是伴有高危因素, 倾向于同年轻高危患者一样, 探索比 R-CHOP 更加有效的治疗方案, 提高治愈率。Pola 联合 R-CHP 有可能成为优于 R-CHP 延长初治 DLBCL 的首个方案, 其具体数据尚待正式报道, 老年亚组是否从中获益尚未可知。

化疗耐受性差的 Frail 组患者, 去化疗方案是未来的希望。对该人群应多采用相对温和的治疗方案, 以保证生活质量、延长生存时间为治疗原则。Unfit 组患者是提高整体老年 DLBCL 预后的关键人群。目前部分高危患者尚无法直接过渡到无化疗方案。当前临床策略是在降低化疗剂量强度至患者可耐受基础上, 完成预定疗程。而短程化疗+Chemo-free 模式, 即: R-CHOP 免疫化疗前予以新药诱导, 或后以新药巩固, 通过缩短化疗周期数来降低不良反应, 开启了未来平衡安全性及有效性的新思路。

## 参 考 文 献 :

- [1] GANG A O, PEDERSEN M, KNUDSEN H, et al. Cell of origin predicts outcome to treatment with etoposide-containing chemotherapy in young patients with high-risk diffuse large b-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(7): 2039-2046.
- [2] SMITH A, HOWELL D, PATMORE R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the haematological malignancy research network[J]. *British Journal of Cancer*, 2011, 105(11): 1684-1692.
- [3] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10002 例分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115.
- [4] THIEBLEMONT C, TILLY H, GOMES DA SILVA M, et al. Lenalidomide Maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with

- first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(22): 2473-2481.
- [5] SEHN L H, MARTELLI M, TRNĚNÝ M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of GOYA[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2020, 13(1): 71.
- [6] ARBOE B, OLSEN M H, GØRLØV J S, et al. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study[J]. *Clinical Epidemiology*, 2019, 11: 207-216.
- [7] CRUMP M, NEELAPU S S, FAROOQ U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study[J]. *Blood*, 2017, 130(16): 1800-1808.
- [8] WANG S, WANG L, HU J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from a multicenter real-world study in China[J]. *Cancer Communications*, 2021, 41(3): 229-239.
- [9] LIU W, LIU J, SONG Y, et al. Burden of lymphoma in China, 2006-2016: an analysis of the global burden of disease study 2016[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2019, 12(1): 115.
- [10] ROSENWALD A, WRIGHT G, CHAN W C, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *the New England Journal of Medicine*, 2002, 346(25): 1937-1947.
- [11] KLAPPER W, KREUZ M, KOHLER C W, et al. Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 59(5): 1213-1221.
- [12] WILDIERS H, HEEREN P, PUTS M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(24): 2595-2603.
- [13] HERNANDEZ TORRES C, HSU T. Comprehensive geriatric assessment in the older adult with cancer: a review[J]. *European Urology Focus*, 2017, 3(4-5): 330-339.
- [14] PILOTTO A, CUSTODERO C, MAGGI S, et al. A multidimensional approach to frailty in older people[J]. *Ageing Research Reviews*, 2020, 60: 101047.
- [15] MERLI F, LUMINARI S, TUCCI A, et al. Simplified geriatric assessment in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: the prospective elderly project of the fondazione italiana linfomi[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(11): 1214-1222.
- [16] 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]. *the New England Journal of Medicine*, 2002, 346(4): 235-242.
- [17] PFREUNDSCHUH M, SCHUBERT J, ZIEPERT M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60) [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 105-116.
- [18] PEYRADE F, JARDIN F, THIEBLEMONT C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 460-468.
- [19] DELARUE R, TILLY H, MOUNIER N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 525-533.
- [20] CUNNINGHAM D, HAWKES E A, JACK A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 381(9880): 1817-1826.
- [21] GAO Y H, XIE Y, LIU L H, et al. Efficacy and safety of CDOP regimen with pegylated liposomal doxorubicin ± rituximab in treating diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Minerva Med*, 2019, 61(2): 180-189.
- [22] MOCCIA A A, SCHAFF K, FREEMAN C, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines[J]. *Blood Advances*, 2021, 5(5): 1483-1489.
- [23] MERLI F, LUMINARI S, ROSSI G, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and rituximab versus epirubicin, cyclophosphamide, vinblastine, prednisone and rituximab for the initial treatment of elderly "fit" patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from the anzinter3 trial of the Intergruppo Italiano Linfomi[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(4): 581-588.
- [24] FIELDS PA, TOWNSEND W, WEBB A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom national cancer research institute trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(4): 282-287.
- [25] LARIBI K, DENIZON N, BOLLE D, et al. R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Annals of Hematology*, 2016, 95(10): 1705-1714.
- [26] KREHER S, LAMMER F, AUGUSTIN D, et al. R-split-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(1): 70-76.
- [27] SHEN Q D, ZHU H Y, WANG L, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly

- patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(6): e261-e269.
- [28] TILLY H, MORSCHHAUSER F, BARTLETT N L, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study[J]. *Lancet Oncology*, 2019, 20(7): 998-1010.
- [29] VITOLO U, TRNĚNÝ M, BELADA D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-Cell Lymphoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(31): 3529-3537.
- [30] YOUNES A, SEHN L H, 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(15): 1285-1295.
- [31] DAVIES A, CADDY J, MERCER K, et al. Acalabrutinib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone(R-CHOP) as first line therapy for patients with diffuse large b-cell lymphoma(DLBCL): the accept phase Ib/II single arm study[J]. *Blood*, 2020, 136(S1):38-39.
- [32] VITOLO U, CHIAPPELLA A, FRANCESCETTI S, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 730-737.
- [33] NOWAKOWSKI G S, LAPLANT B, MACON W R, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(3): 251-257.
- [34] VITOLO U, WITZIG T E, GASCOYNE R D, et al. ROBUST: first report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hematological Oncology*, 2019, 37(S2): 36-37.
- [35] NOWAKOWSKI G S, HONG F, SCOTT D W, et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma in a randomized phase II us intergroup study ECOG-ACRIN E1412[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(12): 1329-1338.
- [36] OBERIC L, PEYRADE F, PUYADE M, et al. Subcutaneous rituximab-minichop compared with subcutaneous rituximab-miniCHOP plus lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(11): 1203-1213.
- [37] DAVIES A, CUMMIN T E, BARRANS S, et al. Gene-expression profiling 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.
- [38] SMITH S D, TILL B G, SHADMAN M S, et al. Pembrolizumab with R-CHOP in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: potential for biomarker driven therapy[J]. *British Journal of Haematology*, 2020, 189(6): 1119-1126.
- [39] NOWAKOWSKI G, WILLENBACHER W, GREIL R, et al. Safety and efficacy of the PD-L1 inhibitor durvalumab with R-CHOP or R2-CHOP in subjects with previously untreated, high-risk DLBCL[J]. *Hematological Oncology*, 2019, 37(S2): 132-134.
- [40] YOUNES A, BURKE J M, CHESON B, et al. Safety and efficacy of atezolizumab in combination with rituximab plus CHOP in previously untreated patients with diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL): primary analysis of a phase I/II study[J]. *Blood*, 2018, 132(S1): 2969-2969.
- [41] HAWKES E A, CHONG G, SMITH C, et al. Safety and efficacy of induction and maintenance avelumab plus R-CHOP in patients with diffuse large B-Cell lymphoma (dlbcl): analysis of the phase II avr-chop study[J]. *Blood*, 2020, 136(S1): 43-44.
- [42] SVOBODA J, BAIR S M, LANDSBURG D J, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas[J]. *Haematologica*, 2021, 106(6): 1705-1713.
- [43] HAINSWORTH J D, ARROWSMITH E R, MCCLEOD M, et al. A randomized, phase 2 study of R-CHOP plus enzastaurin vs R-CHOP in patients with intermediate- or high-risk diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1): 216-218.
- [44] NOWAKOWSKI G S, ZHU J, ZHANG Q, et al. ENGINE: a Phase III randomized placebo controlled study of enzastaurin/R-CHOP as frontline therapy in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients with the genomic biomarker DGM1[J]. *Future Oncology*, 2020, 16(15): 991-999.
- [45] WESTIN J R, NASTOUPIL L, HAGEMEISTER F, et al. Smart start: final results of rituximab, lenalidomide, and ibrutinib lead in prior to combination with chemotherapy for patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(S15): 7508-7508.
- [46] STEFONI V, CASADEI B, BOTTELLI C, et al. Short-course R-CHOP followed by (90)y-ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients: 7-year long-term results[J]. *Blood Cancer Journal*, 2016, 6(5): e425.
- [47] GINI G, TANI M, TUCCI A, et al. Lenalidomide and rituximab (reri) as front line chemo-free therapy of elderly frail patients with diffuse large B-Cells lymphoma. a phase II study of the fondazione italiana linfomi(FIL)[J]. *Blood*, 2019, 134(S1): 2880-2880.
- [48] OLSZEWSKI A J, AVIGDOR A, BABU S, et al.

Mosunetuzumab monotherapy in elderly/unfit pts with first-line diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL): safety and efficacy remain promising with durable complete responses[J]. Hematological Oncology, 2021, 39(S2): 328.

- [49] NEELAPU S, JACOBSON C, OLUWOLE O, et al. Outcomes of patients (pts)  $\geq$  65 years of age in ZUMA-1, a pivotal phase 1/2 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in refractory large B-cell lymphoma (DLBCL)[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019,

37(S15): 7555.

(李科 编辑)

本文引用格式: 高弘焯, 朱军. 老年弥漫大B细胞淋巴瘤一线治疗进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 53-60.

**Cite this article as:** GAO H Y, ZHU J. Advances in the first-line therapy of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(14): 53-60.