

本文引用格式:蒋鑫露,倪金菊,丁凯阳.老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征及疗效分析[J].安徽医学,2023,44(4):372-377.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.04.003

老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征及疗效分析

蒋鑫露 倪金菊 丁凯阳

[摘要] **目的** 探讨老年弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的临床特征及总体疗效,并对比使用含与不含蒽环类药物方案的疗效差异。**方法** 回顾性分析2017年1月至2021年12月安徽省立医院西区血液科初治的130例老年(年龄 ≥ 65 岁)DLBCL患者的临床资料,对患者的临床特征及实验室指标进行分析,同时结合电话随访结果,进行生存和预后影响因素分析。**结果** 130例患者,中位年龄71(68,75)岁,男女比例1.13:1,78例(60%)病理亚型为非生发中心B细胞型(non-GCB),91例(70%)Ann-Arbor分期Ⅲ/Ⅳ期,100例(76.9%)国家综合癌症网络预后指数(NCCN-IPI)评分4~8分,75例(57.7%)初诊时血清乳酸脱氢酶(LDH)高于正常值。所有患者初始治疗总有效率(ORR)77.7%,3年总生存率和3年无进展生存率分别为57.5%和41.2%。含蒽环类药物化疗组和不含蒽环类药物化疗组,ORR分别为79.1%、70%,2年总生存率分别为72.1%、59.5%,2年无进展生存率分别为53.1%、27.8%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。40.7%的患者出现了Ⅲ~Ⅳ级血液学毒性,非血液系统方面,感染最常见(15.4%)。单因素Cox分析提示,细胞起源、Ann Arbor分期、ECOG评分、NCCN-IPI评分、LDH升高及3~5疗程疗效为预后相关因素。多因素Cox分析显示,3~5疗程疗效($HR = 9.040, 95\%CI: 3.741 \sim 22.002$)为独立预后因素。**结论** 老年DLBCL患者的临床生物学及病理呈现高度侵袭性,化疗耐受性差,总体预后较差,不良反应率较高,蒽环类药物的应用可以改善患者预后。

[关键词] 弥漫大B细胞淋巴瘤;临床特征;蒽环类药物;预后
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.04.003

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)最常见的病理类型^[1],我国DLBCL在NHL中占比达50%^[2]。DLBCL的发生率随年龄增长而增加,诊断时中位年龄超过60岁^[3-4]。经标准的R-CHOP方案治疗,DLBCL患者5年总生存率可达70%以上^[5]。而老年患者由于不利的生物学特征、基线健康状况等因素,即使是接受全剂量的R-CHOP,生存期也并不理想^[6]。因此本研究对年龄 ≥ 65 岁的DLBCL患者资料进行回顾性分析,探讨老年DLBCL的临床特征、疗效及预后影响因素,旨在为患者的临床诊疗及预后分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析130例2017年1月至2021年12月在安徽省立医院西区血液内科初诊且年龄 ≥ 65 岁的老年DLBCL患者的临床资料,所有患者均经组织病理学和/或免疫组织化学染色确诊,肿瘤细胞来源分类依据Hans标准^[6]。本研究经安徽省立医院伦理审查通过(伦理审批编号:202209232254000358897)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 患者年龄、性别、有无合并症、有无B组症状、发病部位、有无结外累及数量、有无骨髓和/或中枢累及、包块最大直径、东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分、国家综合癌症网络预后指数(National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index, NCCN-IPI)评分、危险度分层、细胞起源、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)水平、 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)水平、病理及免疫组化结果、治疗方案及疗程、疗效等。

1.2.2 治疗方案 130例患者均接受化疗。初始治疗方案含蒽环类化疗药物110例,其中,100例使用CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)联合或不联合R(利妥昔单抗)方案,5例采用REPOCH(利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)方案,2例采用EPOCH(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)方案,2例采用RCHOP联合地西他滨方案,1例使用RCHOP联合泽布替尼方案。20例患者初始治疗方案不含蒽环类,其中8例采用R2(利妥昔单抗联合来那度胺)方案治疗,5例采用

R-GemOX(利妥昔单抗、吉西他滨、奥沙利铂)方案,4例因心功能低使用R-COP(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)方案,1例原发中枢患者使用利妥昔单抗联合甲氨蝶呤方案,1例使用R-COP联合来那度胺,1例采用R-GemOX联合来那度胺方案。药物剂量依据患者年龄、分期、脏器基础功能等进行调整。

1.2.3 疗效评估 所有患者完成3~5周期化疗后采用PET-CT或MRI、CT、B超等检查进行评估,疗效评价根据Lugano反应评价标准^[7],治疗效果可分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)4种情况。

1.2.4 随访 采取门诊、住院、电话随访,以患者确诊时间作为观察起点,所有患者随访截止日期为2022年8月,随访内容主要为患者生存状况及有无进展。无进展生存期(progressive-free survival, PFS)定义为从开始治疗之日起至患者首次出现肿瘤进展或死亡的时间;总生存期(overall survival, OS)定义为自诊断至患者因任何原因出现死亡的时间。

1.3 统计学方法 用SPSS 26.0软件分析。符合偏态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验;生存率分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并使用Log-rank检验来比较组间的OS和PFS;预后影响因素分析采用单因素及多因素Cox比例风险模型。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 共有130例患者纳入研究,截至随访日期,47例患者死亡,死因皆为疾病进展,83例未出现阳性终点事件,其中5例失访。130例患者的中位年龄71(68,75)岁,首发症状以淋巴肿大、消化道症状为主;结内起病67例(51.5%),结外起病63例(48.5%),其中消化道21例,扁桃体6例,皮肤软组织及肾上腺者各5例,骨及肺者各4例,骨髓、甲状腺、乳腺、睾丸及腮腺者各3例,鼻咽、中枢神经系统及肝起病者各1例;64例(49.2%)患者初诊时合并至少1种其他疾病,其中以原发性高血压最常见[44例(33.8%)],有5例合并第二肿瘤。见表1。

2.2 生存分析 130例患者接受抗肿瘤治疗,3~5个疗程后评估总有效率(overall response rate, ORR)77.7%,CR率、PR率分别为54.6%、23.1%。中位随访31.03(19.67,48.67)月,患者的中位OS未达到,中位PFS为18.87个月(95%CI:6.9~30.8);所有患者1、2、3年总生存率分别为86.6%、67.5%、57.5%,1、2、3年无进展生存率分别为63.3%、49.2%及41.2%。见

图1、2。

2.3 疗效对比 100例初始治疗方案含蒽环类化疗药物组与20例不含蒽环类化疗药物组ORR分别为79%、70%,组间差异无统计学意义($\chi^2=2.132, P=0.144$),CR为59%、30%,组间差异有统计学意义($\chi^2=17.026, P<0.001$)。使用含蒽环类化疗药物的患者的中位OS未达到,不含蒽环类患者的中位OS为23.3个月(95%CI:16.1~30.5),组间差异有统计学意义($\chi^2=5.450, \text{Log-rank } P=0.02$);含蒽环类化疗药物与不含蒽环类的中位PFS分别为27.57个月(95%CI:6.8~11.2)、9.03个月(95%CI:10.8~44.3),组间差异有统计学意义($\chi^2=6.271, \text{Log-rank } P=0.014$)。含蒽环类化疗药物与不含蒽环类化疗药物的2年总生存率分别为72.1%、39.5%,组间差异有统计学意义($\chi^2=21.374, P<0.001$);2年无进展生存率分别为53.1%、27.8%,组间差异有统计学意义($\chi^2=12.968, P<0.001$)。见图3、4。

2.3 不良反应 40.7%的患者出现III级及以上血液学毒性。非血液系统方面,15.4%的患者出现了感染,其中以呼吸道感染最常见;10.8%的患者出现消化道不良反应,主要为纳差、恶心、腹泻等;10.8%患者出现心血管系统不良反应,主要为静脉血栓形成、心律失常、血压升高,其中静脉血栓形成多为静脉置管导致;肝功能受损者达6.1%,以肝酶升高为主;其他不良反应如肾功能异常、带状疱疹、间质性肺炎、神经毒性等,发生率均较低。无与治疗相关的死亡患者。

2.4 预后影响因素分析 单因素及多因素各纳入15项进行分析,各变量赋值情况见表2。单因素Cox分析提示,细胞起源、B组症状、Ann Arbor分期、ECOG评分、NCCN-IPI评分、LDH水平及3~5疗程疗效为影响老年DLBCL患者OS的预后因素。见表3。多因素Cox分析显示,3~5疗程疗效为独立影响预后因素,3~5疗程评估未达CR患者的死亡风险是达CR的9.040倍。见表4。

3 讨论

DLBCL是成人淋巴瘤最常见的亚型,约占每年全球新诊断病例的1/3,发病率占NHL 31%~34%,在亚洲国家一般高于40%,且具有高度侵袭性、高度异质性,主要累及老年人,1/3患者在>75岁时确诊^[1,8]。本研究中,患者中位年龄71(68,75)岁,男性多于女性,原发于结内者占51.5%,结外累及占68.5%,70%的患者Ann-Arbor分期为III~IV期,76.9%患者NCCN-IPI评分 ≥ 4 分,80%患者属中高危及以上,53.1%的患者Ki-

表1 130例老年DLBCL患者的基本临床特征[例(%)]

患者特征	例数(%)	患者特征	例数(%)
性别		Ann Arbor分期	
男性	69(53.1)	I~II期	39(30.0)
女性	61(46.9)	III~IV期	91(70.0)
合并症		ECOG评分	
有	64(49.2)	<2分	55(42.3)
无	66(50.8)	≥2分	75(57.7)
细胞起源		NCCN-IPI评分	
GCB型	45(34.6)	0~3分	30(23.1)
non-GCB型	78(60.0)	4~8分	100(76.9)
UK	7(5.4)	初诊LDH	
大包块(>10 cm)		升高	75(57.7)
是	17(13.1)	正常	55(42.3)
否	113(86.9)	β2微球蛋白	
结外累及数目		<2	14(10.8)
<2个	78(60.0)	≥2	116(89.2)
≥2个	52(40.0)	Ki-67	
骨髓受累		≥80%	69(53.1)
是	19(14.6)	<80%	55(42.3)
否	111(85.4)	UK	6(4.6)
中枢受累		初始治疗是否含蒽环类	
是	2(1.5)	是	110(84.6)
否	128(98.5)	否	20(15.4)
B组症状		3~5疗程是否达CR	
是	65(50.0)	是	71(54.6)
否	65(50.0)	否	59(45.4)

注:GCB为生发中心B细胞型;non-GCB为非生发中心B细胞型;UK为未知;ECOG为美国东部肿瘤协作组;NCCN-IPI为美国国立综合癌症网络-国际预后评分;LDH为乳酸脱氢酶;CR为完全缓解;B组症状包括发热、盗汗及体质量下降。

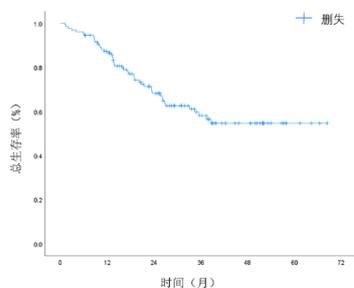


图1 130例患者的总生存曲线

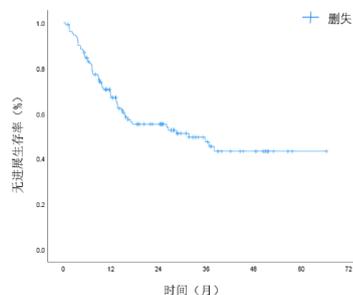


图2 130例患者无进展生存曲线

67%≥80%,这一结果与国内外的研究报告基本一致^[9-10],也说明老年患者起病多较隐匿,初诊时即处于疾病晚期。另外,老年患者基线健康状况较差,本研究中超过一半的患者有不同程度的贫血、血清白蛋白水平降低及 ECOG 评分≥2分,近一半的患者合并高血压、糖尿

病等其他慢性疾病,这也使老年人化疗耐受性降低。由于以上这些特点,老年 DLBCL 患者总体疗效及预后都较年轻患者差。

本研究中,初始治疗含蒽环类化疗药物方案的 ORR、CR 较不含蒽环类高,而在含蒽环类药物的方案

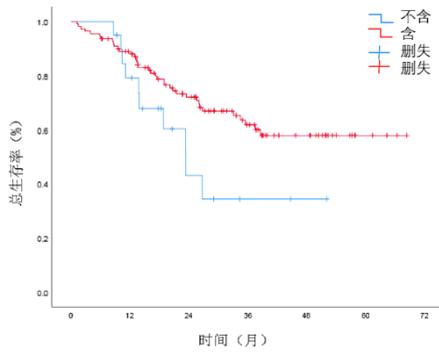


图 3 初始治疗方案含与不含蒽环类化疗药物的患者的总生存曲线

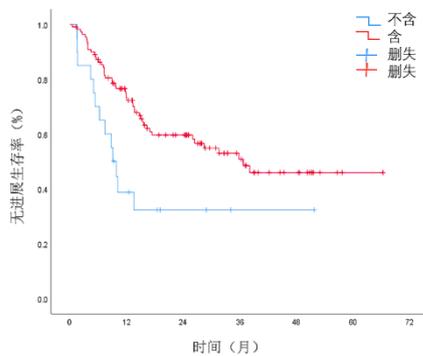


图 4 初始治疗方案含与不含蒽环类化疗药物的患者的无进展生存曲线

表 2 影响因素赋值

变量	因素	赋值
自变量	性别	0=女性, 1=男性
	合并症	0=无, 1=有
	细胞起源	0=GCB 亚型, 1=non-GCB 亚型
	大包块	0=否, 1=是
	结外累及数目	0=<2 个, 1= \geq 2 个
	骨髓受累	0=无, 1=有
	B 组症状	0=无 B 组症状, 1=有 B 组症状
	Ann Arbor 分期	0=I ~ II 期, 1=III ~ IV 期
	ECOG 评分	0=0 ~ 1 分, 1=2 ~ 4 分
	NCCN-IPI 评分	0=0 ~ 3 分, 1=4 ~ 8 分
	LDH 水平	0=正常, 1=升高
	β_2 -微球蛋白	0=正常, 1=升高
	Ki-67	0=<80%, 1= \geq 80%
	初始治疗是否含蒽环类	0=不含, 1=含
3 ~ 5 疗程疗效	0=未达 CR, 1=达 CR	
因变量	存活状态	0=存活或失访, 1=死亡

中,使用 R-CHOP 方案者占 86.4%,说明 RCHOP 作为一种广泛认可的标准方案,对于老年 DLBCL 患者仍是有效的。然而,超一半的患者由于高龄、体能状态差、心功能低等原因使用了 R-miniCHOP、R-CDOP(多柔

表 3 影响老年 DLBCL 患者预后的单因素分析

临床因素	HR 值	95%CI	P 值	标准误
性别	1.483	0.802 ~ 2.742	0.209	0.314
合并症	1.293	0.714 ~ 2.342	0.397	0.303
细胞起源	2.288	1.129 ~ 4.638	0.022	0.361
大包块	1.984	0.911 ~ 4.317	0.084	0.397
结外累及数目	1.375	0.759 ~ 2.489	0.293	0.303
骨髓受累	1.566	0.727 ~ 3.373	0.252	0.392
B 组症状	1.857	1.012 ~ 3.408	0.046	0.310
Ann Arbor 分期	3.062	1.294 ~ 7.246	0.011	0.439
ECOG 评分	3.091	1.526 ~ 6.624	0.002	0.355
NCCN-IPI 评分	2.952	1.163 ~ 7.495	0.023	0.475
LDH 水平	2.644	1.336 ~ 5.233	0.005	0.348
β_2 -微球蛋白	3.443	0.833 ~ 14.234	0.088	0.724
Ki-67	1.509	0.821 ~ 2.775	0.185	0.311
初始治疗是否含蒽环类	0.501	0.246 ~ 1.022	0.057	0.363
3 ~ 5 疗程疗效	0.106	0.047 ~ 0.239	<0.001	0.414

注:ECOG 为美国东部肿瘤协作组;NCCN-IPI 为美国国立综合癌症网络-国际预后评分;LDH 为乳酸脱氢酶;Ki-67 为肿瘤增殖抗原。

表 4 影响老年 DLBCL 患者预后的多因素分析

临床因素	HR 值	95%CI	P 值	标准误
性别	0.775	0.386 ~ 1.559	0.475	0.356
合并症	1.307	0.642 ~ 2.661	0.460	0.363
细胞起源	0.561	0.244 ~ 1.287	0.172	0.424
大包块	0.762	0.308 ~ 1.886	0.556	0.462
结外累及数目	1.634	0.741 ~ 3.603	0.223	0.403
骨髓受累	1.433	0.522 ~ 3.936	0.485	0.515
B 组症状	0.686	0.307 ~ 1.533	0.358	0.410
Ann Arbor 分期	0.388	0.118 ~ 1.280	0.120	0.609
ECOG 评分	0.420	0.160 ~ 1.099	0.077	0.491
NCCN-IPI 评分	2.860	0.503 ~ 16.254	0.236	0.887
LDH 水平	0.708	0.272 ~ 1.845	0.480	0.488
β_2 -微球蛋白	0.503	0.091 ~ 2.785	0.431	0.873
Ki-67	1.018	0.507 ~ 2.043	0.960	0.355
初始治疗是否含蒽环类	0.861	0.361 ~ 2.053	0.736	0.443
3 ~ 5 疗程疗效	9.040	3.714 ~ 22.002	<0.001	0.454

注:ECOG 为美国东部肿瘤协作组;NCCN-IPI 为美国国立综合癌症网络-国际预后评分;LDH 为乳酸脱氢酶;Ki-67 为肿瘤增殖抗原。

比星脂质体代替多柔比星)、R-miniCDOP 等方案,即便如此,本研究中老年 DLBCL 患者的 3 年 OS 率仅 57.5%,与国内一研究的 DLBCL 群体 3 年 OS 率(87.7%)^[11]相比仍较低。因此,如何为老年患者寻求合适的治疗方案、减低化疗毒性、提高生存率十分重

要。来那度胺是一种新型的免疫调节剂,与地塞米松联用最初被批准用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者^[12-13],一项来那度胺用于治疗硼替佐米暴露的复发/难治性套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)的Ⅱ期临床试验结果使其在美国得到了扩大适应症的批准^[14]。来那度胺通过直接抗肿瘤活性及免疫调节发挥作用,并且其与利妥昔单抗连用可增强抗体依赖的细胞毒作用(antibody dependent cytotoxicity, ADCC)^[15]。临床研究发现,来那度胺联合利妥昔单抗的显示出更好的疗效^[16-18],且无交叉耐药,有较好的临床应用前景,有望改善老年 DLBCL 患者的预后。本研究中,在使用不含蒽环类药物的患者中,有 8 例患者采用来那度胺联合利妥昔单抗(R2)的非化疗方案,这 8 例患者初始治疗的 ORR 为 50%,1 年 OS 率为 85.7%。但由于本研究中使用 R2 方案的本量过少,仍需进一步扩大样本量进行研究分析。另外,Westin 等^[19]的研究表明,在 60 例老年初诊的 non-GCB 型 DLBCL 患者中,采用利妥昔单抗、来那度胺联合伊布替尼方案治疗后,所有患者 2 个周期后评估 ORR 为 86.2%,化疗结束时 CR 率为 94.5%,2 年无进展生存率和总生存率分别为 91.3% 和 96.6%。可见 BTK 抑制剂如伊布替尼或泽布替尼联合 R2 方案在老年新发或复发/难治 DLBCL 患者中显示出较好的疗效,尤其是对 non-GCB 患者。

在本研究中,笔者分析了影响患者 OS 的因素,其中,细胞起源、有无 B 症状、Ann Arbor 分期、ECOG 评分、NCCN-IPi 评分、LDH 升高及 3~5 疗程疗效为影响老年 DLBCL 患者 OS 预后的因素,而多因素 Cox 分析显示 3~5 疗程疗效为影响老年患者预后独立影响因素。国外一项研究评估了一线治疗后达 CR、PR 或难治性的 DLBCL 患者的预后,中位 OS 分别为 15 年、1.5 年和 0.4 年,表明 3~5 疗程疗效对预后影响的重要性^[20]。本研究中患者的 3~5 疗程疗效也是 OS 的独立预后因素,与上述结果一致。另外,研究表明 Ki-67 是影响淋巴瘤患者预后的重要因素^[21],但本研究并未显示 Ki-67 与预后的关系,考虑可能是由于老年患者基础合并症较多、体能状态差及治疗并发症较多,从而导致总体预后较差有关。由于本研究样本量较少、部分患者随访时间较短,仍需进一步纳入更多数据以明确其他指标对预后的影响。

结合上述,老年 DLBCL 患者在发病时即分期晚、危险度高、肿瘤侵袭性高、合并症多、基线健康状况差等,故总体预后较差。3~5 疗程疗效是影响老年 DLBCL 患者预后的独立影响因素,另外观察到,初始治疗方案含蒽环类化疗药物可改善老年患者的预后。因此通过对化疗药物剂量的调整以提高耐受及及时进行

疗效评估是必要的。

参考文献

- [1] CHESON B D, NOWAKOWSKI G, SALLES G. Diffuse large B-cell lymphoma: new targets and novel therapies[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4):68.
- [2] 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, 160:103294.
- [3] 李江涛,刘辉,范芸,等. 老年初诊弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者临床特点回顾性分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(2): 201-204.
- [4] CHIAPPELLA A, CASTELLINO A, NICOLOSI M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: standard treatment and new perspectives[J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(4): 289-297.
- [5] KUMAR A, FRAZ M A, USMAN M, et al. Treating diffuse large B cell lymphoma in the very old or frail patients[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(10):50.
- [6] HANS C P, WEISENBUXGER D D, GRENIER T C, 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.
- [7] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. *Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068.
- [8] DI M, HUNTINGTON S F, OLSZEWSKI A J. Challenges and opportunities in the management of diffuse large B-cell lymphoma in older patients[J]. *Oncologist*, 2021, 26(2):120-132.
- [9] JUUL M B, JENSEN P H, ENGBERG H, et al. Treatment strategies and outcomes in diffuse large B-cell lymphoma among 1011 patients aged 75 years or older: a Danish population-based cohort study[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 99: 86-96.
- [10] 张娜,郝彩霞,王健红,等. 老年弥漫大B细胞淋巴瘤 50 例患者的临床特征和预后分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015(11): 804-808.
- [11] 李春源. 超高龄老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征和疗效分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(42):3296-3302.
- [12] MISIADES C S. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2123-2132.
- [13] HOLSTEIN S A, SUMAN V J, MCCARTHY P L. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma [J]. *Ther Adv Hematol*, 2018, 9(7):175-190.
- [14] GOY A, SINHA R, WILLIAMS M E, et al. Single-agent le-

- nalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001(EMERGE)study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3688.
- [15] CHONG E A, AHMADI T, AQUI N A, et al. Combination of lenalidomide and rituximab overcomes rituximab resistance in patients with indolent B-cell and mantle cell lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(8): 1835-1842.
- [16] TUSCANO J M, DUTIA M, CHEEK K, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(3): 375-381.
- [17] 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]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12):1329-1338.
- [18] LEE Y P, HHONG J Y, YOON S E, et al. Real-world, single-center data for lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and transformed follicular lymphoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 4241-4250.
- [19] WESTIN J, DAVIS R E, FENG L, et al. Smart start: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in patients with newly diagnosed large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4): 745-755.
- [20] ROVIRA J, VALERA A, COLOMO L, et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(5): 803-812.
- [21] ASKER H A, KHORSHEH E N, AHMED M R, et al. Prognostic values of microRNA-21 and Ki-67 in diffuse large B-cell lymphoma patients: Egyptian experience[EB/OL].(2017-07-01) [2022-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34258959/>.

(2022-09-23收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)