

双表达淋巴瘤的诊断前沿及治疗进展*

吴锐¹, 张苗¹, 赵攀^{1△}综述, 张曦²审校

1. 川北医学院附属医院血液科, 四川南充 637000; 2. 陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037

摘要:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)可通过标准的一线免疫化疗治愈,但仍有 30%~40%的患者会出现难治或复发,其中双表达淋巴瘤(DEL)约占复发/难治 DLBCL 患者的 50%。寻求提高 DEL 患者疗效的诊治策略至关重要。近年来,液体活检技术等新型诊断技术在 DLBCL 的应用为其在 DEL 诊治中的研究和应用前景提供了潜在的可行性。靶向药物联合化疗、造血干细胞移植、嵌合抗原受体 T 细胞治疗等治疗手段被发现可能会为 DEL 患者带来临床获益。因此,该文旨在对 DEL 的诊断前沿及治疗进展进行系统综述,展望 DEL 诊治的有效策略。

关键词:双表达; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 液体活检; 免疫治疗; 靶向治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.021 **中图法分类号:**R733.4

文章编号:1673-4130(2024)21-2668-07

文献标志码:A

Diagnostic frontiers and treatment advances of double-expressor Lymphoma*

WU Rui¹, ZHANG Miao¹, ZHAO Pan^{1△}, ZHANG Xi²

1. Department of Hematology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Medical Center of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

Abstract: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) can be cured with standard first-line immunochemotherapy, but nearly 30%–40% of patients will still be refractory or relapsed, with double-expressor lymphoma (DEL) accounting for about 50% of patients with relapsed/refractory DLBCL. It is important to seek diagnostic and therapeutic strategies that improve outcomes for patients with DEL. In recent years, the application of new diagnostic techniques such as liquid biopsy technology in DLBCL has provided potential feasibility for the research and application prospects in the diagnosis and treatment of DEL. Targeted drugs combined with chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, CAR-T cell therapy and other therapeutic methods have been found to bring clinical benefits to DEL patients. Therefore, this article aims to systematically review the diagnostic frontiers and treatment progress of DEL, and to prospect effective strategies for the diagnosis and treatment of DEL.

Key words: double-expressor; diffuse large B-cell lymphoma; liquid biopsy; immunotherapy; targeted therapy

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤亚型,占不同地区所有病例的 30%~40%^[1]。DLBCL 是一种异质性很强的疾病,具有不同的病理亚型、形态变异、基因表达谱及预后^[2]。随着 CD20 单克隆抗体的使用,以利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松组成的 R-CHOP 方案是针对 DLBCL 患者的一线治疗选择,其将 DLBCL 患者的治愈率从 30%提升至 70%左右^[3]。然而,仍有近 40%的患者将不可避免地走向复发难治阶段,预后不良。DLBCL 的可治愈性受到许多因素的影响,包括年龄、国际预后指数评分、分子起源细胞亚型及

是否存在特定的染色体重排或蛋白表达等^[4-5]。2016 年世界卫生组织将伴有 MYC 和 Bcl-2 蛋白共同表达,不伴有特定染色体重排的 DLBCL 称为双表达淋巴瘤(DEL),其被认为是一种预后不良的 DLBCL 亚型^[6]。标准的 R-CHOP 方案对 DEL 治疗效果相对较差,其 5 年总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)均低于 40%。DEL 的早期诊断识别、优化治疗策略、疾病监测等都是血液肿瘤科医生亟待解决的难题。因此,本文将对 DEL 的诊断前沿,以及近年来关于 DEL 治疗的研究进展进行系统综述,并展望针对 DEL 患者的有效诊疗策略。

* 基金项目:四川省自然科学基金项目(2022NSFSC1416)。

△ 通信作者, E-mail: 66716891@qq.com。

1 DEL 的诊断前沿

1.1 经典 DEL 诊断方法 目前 DEL 诊断的金标准仍然是组织活检, DEL 目前的主流观点将其定义为 MYC 的免疫组化阈值 $\geq 40\%$ 且伴有 Bcl-2 的免疫组化阈值 $\geq 50\%$, 同时需要通过荧光原位杂交技术排除特定染色体的重排^[6]。虽然组织活检是识别基因变异的金标准, 但它不能反映每个淋巴瘤患者的分子复杂性^[7]。同时, 其在淋巴瘤早期诊断及疗效监测中组织获取性差、检测灵敏度和特异度的相对不足使得其他的检测手段在淋巴瘤中的应用逐渐被探索^[8-9]。

1.2 液体活检技术 近年来, 作为一种非侵入性检测手段, 液体活检在淋巴瘤早期诊断、组织活检的补充诊断及疗效监测中的作用被不断涌现的研究所证实^[8]。液体活检是指从体液中的循环肿瘤 DNA(ctDNA)、循环肿瘤细胞及外泌体等获取肿瘤相关的重要信息^[10]。目前, 单独针对 DEL 亚型的液体活检研究较少, 但液体活检技术在包括 DEL 亚型的所有 DLBCL 中的研究进展为其在 DEL 中的应用前景提供了重要参考。基于 ctDNA 的液体活检是 DLBCL 中的主要液体活检手段, 主要包括基于 PCR 的微滴数字 PCR 技术和二代测序(NGS)技术^[8]。癌症个体化深度测序(CAPP-seq)是一种高灵敏度和特异度的靶向捕获 NGS 方法, CAPP-seq 与组织活检在 DLBCL 患者靶向基因突变分析中灵敏度和特异度的研究结果显示, CAPP-seq 检测的特异度在 95.0%~99.0%, 同时, 其还能够检测到 15.0%~20.0% 的在组织活检中未能发现的部分突变^[11]。因此, 相较于传统的组织活检, 液体活检具有组织易获取, 高灵敏度及特异度的特点和优势。针对液体活检在 DLBCL 中的研究发现, DLBCL 患者血浆 ctDNA 水平至少是健康者的两倍^[12], 提示其可能作为淋巴瘤早期诊断的潜在靶点。此外, 液体活检常用于针对 DLBCL 中常见突变如 XPO1、EF71K、EZH2 Y641 和 MYD88 L265P 的检测^[13], 以作为组织活检的补充诊断手段。在 DEL 中, 常存在 PIM1、Bcl-2 和 CCND3 等基因明显上调^[14], 有研究发现, 液体活检检测 PIM1 及 Bcl-2 基因检出率可达 90.5%^[15], 此外, 对于免疫组织化学已发现 MYC 及 Bcl-2 蛋白过表达的 DEL 患者可以使用液体活检来无创检测有无特定染色体的易位^[16], 提示了液体活检在 DEL 组织活检外补充诊断中的潜在可行性和应用前景。在治疗疗效的监测上, 正电子发射断层/计算机断层显像(PET/CT)是目前用于包括 DEL 在内的淋巴瘤治疗疗效评估的最常用手段, 一项比较 PET/CT 与液体活检作为淋巴瘤微小残留病(MRD)监测效用的研究表明, 液体活检较 PET/CT 表现出更高的特异度(91.3% vs. 86.9%)^[17]。基于液体活检在 MRD 检测中的优势作用, ctDNA 作为 MRD 检测

手段已在包括 DEL 在内的淋巴瘤患者中得以开展^[18]。另外一项研究发现, 采用 NGS 检测 ctDNA 可以在常规显像技术几个月前发现淋巴瘤的疾病进展^[19]。以上结果提示, 液体活检在淋巴瘤的早期诊断、补充诊断及疗效监测中可能起着重要的作用, 其在 DEL 中的应用前景值得期待, 同时, 仍需要进一步的研究加以证实。

2 DEL 的治疗进展

有研究表明, 与非 DEL 患者比较, 单独使用 R-CHOP 治疗的 DEL 患者预后极差, 5 年 PFS 率和 OS 率低于 40%^[20]。因此, 针对 DEL 患者治疗方案的优化是血液肿瘤医生不断探索的临床及科学问题。见表 1。

2.1 R-DA-EPOCH R-EPOCH 一种中等强度的化疗方案, 由依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、柔红霉素和利妥昔单抗组成, WILSON 于 1993 年首次使用, 考虑到药物清除率的个体差异, 其对该方案进行了进一步优化, 通过剂量调整改进为了 R-DA-EPOCH 方案^[21]。R-DA-EPOCH 在 DHL 中已被证实其优势, 但是在 DEL 其疗效仍不明确^[22]。一项回顾性研究表明, 接受了 R-DA-EPOCH 治疗的 16 例 DEL 患者 1 年 PFS 率为 65.0%, 1 年 OS 率为 86.0%^[23]。但因其样本量较小, 且为回顾性研究, 其结论的准确性尚有待考究。DODERO 等^[24]的一项研究表明, 在 DEL 患者中, 从整个研究人群的生存分析来看, 接受 R-CHOP 和 R-DA-EPOCH 方案治疗患者的 OS 和 PFS 相似。然而在 < 65 岁的患者中, 与接受 R-CHOP 方案的患者比较, 接受 R-DA-EPOCH 方案治疗的患者表现出更好的 PFS 和 OS, 这个结果与 OTHMAN 等^[20]的研究结果相似, 这提示了 R-DA-EPOCH 可能在年轻的 DEL 患者中具有更大的优势。但 BARTLETT 等^[25]的一项 III 期临床试验表明, 与 R-CHOP 比较, 更密集的 R-DA-EPOCH 方案毒性更强, 且不能改善患者的 PFS 或 OS。因此, 关于 R-DA-EPOCH 方案是否可为 DEL 患者带来临床获益, 目前研究仍存在争议。

2.2 靶向药物联合化疗 来那度胺是一种免疫调节剂, 在多种非霍奇金淋巴瘤中具有抗淋巴瘤活性。来那度胺的抗淋巴瘤活性通过多种机制介导, 包括抑制 ABC 亚型 DLBCL 细胞的增殖, 使 T 细胞活化增殖和细胞因子产生及增强抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用^[26]。在一项小样本的 I 期临床试验中, 共纳入了 15 例初治 DLBCL 患者, 其中 10 例为 DEL 患者。其中位随访期为 24 个月, 接受了来那度胺联合 R-DA-EPOCH 治疗的 10 例 DEL 患者均获得了完全缓解(CR), 截至最后一次随访时, 所有患者均存活且无疾病进展, 整个队列的 2 年 OS 和 PFS 率均为

87.0%^[27]。这一结果表明来那度胺联合 R-DA-EP-OCH 或许是 DEL 患者一种潜在的安全可行的治疗选择。此外,也有研究表明来那度胺可以作为嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗后的维持治疗。PING 等^[28]的一项研究评估了 16 例接受 CAR-T 细胞疗法治疗的 DLBCL 患者。在这些患者中,使用那度胺作为维持治疗患者的 1 年 OS 率明显更高,为 100.0%,而未使用来那度胺组的 1 年 OS 率为 33.0%。该研究表明,来那度胺可能作为 CAR-T 治疗后的维持治疗新选择^[29]。布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是 B 细胞受体(BCR)通路的关键酶,对 B 细胞的增殖和分化起着重要的作用,BCR 信号传导可以促进核转录因子- κ B、磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路、丝裂原活化蛋白激酶和 RAS 等信号通路的激活,而该通路异常激活见于多种 B 细胞恶性肿瘤^[30]。BOGUSZ 等^[31]通过免疫荧光定量检测探究 MYC/Bcl-2 双表达状态与 BCR 通路的关系时发现:与非双表达的 DLBCL 患者比较,DEL 患者 BCR 信号通路整体更加活跃。因此使用 BTK 抑制剂针对 BCR 通路进行干预可能有望改善 DEL 患者的预后。伊布替尼是一种口服的 BTK 抑制剂,LANDSBURG 等^[32]对 25 例复发难治型 DLBCL 进行回顾性分析,其中 19 例 DEL 患者使用单药 BTKi 治疗的总体有效(ORR)率为 47.0%,CR 率为 37.0%,中位 PFS 和 OS 分别为 4.7 个月和 5.5 个月。这些数据表明伊布替尼在 DEL 中是有治疗前景的。另一项 III 期临床试验研究发现,在 <60 岁的 DEL 患者中,接受伊布替尼联合 R-CHOP 相比于单独使用 R-CHOP 其 PFS 和 OS 具有获益表现,然而,在年龄 >60 岁的 DEL 患者中,伊布替尼联合 R-CHOP 治疗的 PFS 和 OS 无明显差异^[33]。这可能与老年患者中治疗毒性更强有关。总的来说,伊布替尼联合化疗可能为 <60 岁的 DEL 患者带来临床获益。

DEL 患者同时伴有 Bcl-2 和 MYC 蛋白过表达,因此 Bcl-2 也是治疗 DEL 的一个有吸引力的治疗靶点。维奈克拉是一种高效的口服 Bcl-2 抑制剂。在 ZELENETZ 等^[34]的一项 I 期临床实验中,可获取 IHC 的 DLBCL 患者中有 8 例为 DEL,其中 7 例患者通过维奈克拉联合 R-CHOP 方案取得了完全缓解。该研究的 II 期临床试验扩大了样本量,共纳入了 80 例初治 DEL 患者,中位随访时间为 32.2 个月,ORR 率为 84.0%,2 年 PFS 及 OS 率分别为 72.3% 和 79.0%^[35]。这一研究表明,相比于单独使用 R-CHOP,联合维奈克拉可以改善 DEL 患者的预后。

组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDACIs)是有效的抗淋巴瘤药物,体外实验观察到 HDACIs 和利妥昔单抗之间的协同活性^[36]。西达本胺作为一种口服的 HDACIs 被用于 DEL 的治疗。在一项共纳入了 49 例 DL-

BCL 患者的 II 期临床研究中,12 例患者为 DEL,所有 12 例 DEL 患者在接受了西达本胺联合 R-CHOP 方案治疗后均达到完全缓解,其 2 年 PFS 和 OS 率分别为 83.0% 和 92.0%^[37]。以上结果提示西达本胺联合 R-CHOP 有改善 DEL 患者预后的趋势,但由于该研究样本量较小,结论的可靠性尚有待证实,目前国内正在进行的一项 III 期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心的临床研究(NCT04231448)有望进一步证实西达本胺联合 R-CHOP 在 DEL 患者中的作用。

除开单种靶向治疗药物联合化疗的方案外,多种靶向药物联合化疗也是 DEL 治疗的研究方向。有研究共纳入了 60 例 non-GCB DLBCL 患者,其中 24 例为 DEL,中位随访时间为 31 个月,结果发现,采用来那度胺、伊布替尼联合 R-CHOP 或者 R-EPOCH 方案治疗患者的 2 年 PFS 率和 OS 率分别为 91.3% 和 96.6%^[38]。另外,也有研究报道了对于高危初治及难复发 DLBCL 患者使用 ZR2-CHOP(泽布替尼、来那度胺联合 R-CHOP)方案的疗效,该研究共入组了 18 例初治 DLBCL 患者,16 例患者(其中包括 14 例 DEL 患者)顺利完成了 6 个疗程的治疗,6 个疗程后,全部患者获得 CR。这些结果都表明,多种靶向药物联合化疗可能为 DEL 患者带来更好的获益。

2.3 造血干细胞移植(HCT) HCT 是指将任何供体类型和来源的造血干细胞(HSC)给予受体以全部或部分重新填充和替换造血系统的治疗手段。造血细胞移植的造血干细胞可以来源于骨髓、外周血或脐带血^[39]。自体干细胞移植(auto-HSCT)是治疗 R/R DLBCL 患者的潜在治愈性方法。HERRERA 等^[40]的一项回顾性研究显示,在接受 auto-HSCT 的 117 例 DLBCL 患者中,其中 52 例为 DEL,与非 DEL 患者相比,DEL 患者的 4 年 PFS 率分别为 48.0% vs. 59.0%($P=0.049$),4 年 OS 率分别为 56.0% 和 67.0%($P=0.10$)。该研究结论提示 DEL 患者并不能通过自体干细胞移植获益。同种异体造血干细胞移植(allo-HSCT)作为强度更大的移植技术,即使在自体造血干细胞移植失败后,也可以在部分难治性 DLBCL 患者中产生持久的缓解^[41]。KAWASHIMA 等^[42]的一项单中心回顾性分析显示,接受了同种异体造血干细胞移植的 37 例双表达性淋巴瘤患者的 2 年 PFS 率和 OS 率低于非双表达性淋巴瘤患者($P<0.05$)。这一结果提示在 DEL 患者中同种异体造血干细胞移植预后较差。在另一项共纳入 78 例 DLBCL 患者(其中 47% 的患者被诊断为 DEL 患者)的多中心回顾性研究发现,与非 DEL 患者相比,接受了 allo-HSCT 的 DEL 患者的 4 年 PFS 率或 OS 率无明显差异($P>0.05$)^[43]。因此,造血干细胞移植在 DEL 的疗效可能还需要更多的大样本前瞻性实验来证明。

2.4 CAR-T 细胞治疗 造血干细胞移植未治愈, 或者受到其他因素影响不能接受 HSCT 或挽救化疗失败的 DEL 患者可考虑接受 CAR-T 的细胞免疫治疗^[44]。 CAR-T 细胞疗法通过基因工程技术来改造 T 细胞, 使其获得识别肿瘤细胞的能力, 从而特异性地杀伤肿瘤细胞。CAR 是一种靶向抗原蛋白受体, CAR 结构主要由胞外抗原识别域、细胞膜上的铰链与跨膜结构域、胞内信号转导区 3 个部分组成。当表达 CAR 的 T 细胞与其同源抗原结合时, 可通过跨膜区向胞内结构域逐级传递活化信号, 引起 CARs 依赖的细胞活化及针对靶细胞的杀伤毒性作用, 这一过程也同时伴随大量细胞因子的释放。通过上述共刺激分子结构可扩增信号传递的作用, 引起对靶细胞杀伤作用的放大效应^[45-46]。抗 CD19 是 CAR-T 细胞治疗的最佳靶点, 因为它在多种 B 细胞肿瘤中表达, 并且在健康组织中的表达有限^[47]。在两项 III 期临床研究中, 与造血干细胞移植相比, 靶向 CD19 的嵌合抗原受体 CAR-T 细胞治疗在高危复发难治的 DLBCL 患者中显示出显著改善 PFS, OS 的趋势^[48-49]。在一项单臂、多中心、I ~ II 期临床试验中, 接受 CAR-T 治疗的 33 例双表达和高级别 B 细胞淋巴瘤患者中, 30 例 (91.0%) 通过研究者评估达到 ORR, 23 例 (70.0%) 达到 CR^[50]。这一结果表明, 对于 DEL 患者来说, CAR-T 细胞疗法是一种可行的治疗选择。

2.5 新药探索 维泊妥珠单抗 (Pola) 是一种抗体-药物结合物, 由抗 CD79b 单抗与微管抑制剂单甲基金葡胺 E 结合而成。 TILLY 等^[51] 的一项 I b ~ II 期的临床研究纳入了 66 例初治 DLBCL 患者, 在可获得 IHC 的 41 例患者中, 有 13 例患者为 DEL。在接受了 Pola 联合免疫化疗的 13 例 DEL 患者中, ORR 率为 92.0%, 其中 9 例患者达到 CR。此外, TILLY 等^[52]

研究比较了 pola-R-CHP 与 R-CHOP 在 DLBCL 患者中的疗效差异, 该研究共纳入了 879 例 DLBCL 患者 (其中 DEL 患者 290 例), 中位随访 28.2 个月后, POLA-R-CHP 组的 2 年 PFS 率高于 R-CHOP 组 (76.7% vs. 70.2%)。由于这项试验不是为了比较患者亚组的无进展存活率而设计, 同亚组间 Pola-R-CHP 治疗效果的异质性需要在未来的试验中进行评估。总之 Pola 在 DEL 患者中是一个有前途的新药。

Loncastuximab (Lonca) 是一种人源化抗 CD19 的 ADC 药物, 一项 II 期临床研究共有 179 例 R/R DLBCL 接受了 Lonca 的单药治疗, (其中 20 例为 DEL 患者), 在整个队列中, 共有 70 例患者达到完全缓解或部分缓解 (总缓解率为 48.3%); 35 例完全缓解, 35 例部分缓解^[53]。遗憾的是该研究并未对 DEL 患者进行亚组分析, 但不可否认的是, Lonca 可能是未来 DEL 患者治疗的一个新方向。

Tafasitamab 为靶向 CD19 的 Fc 结构域优化的新型人源化单克隆抗体, 2020 年在美国获批与来那度胺联合用于治疗 R/R DLBCL 患者, 多项临床试验已经证明其可以在 R/R DLBCL 患者中的疗效^[54-55]。然而, 现有研究尚未有 DEL 患者相关数据, 期待有更多的临床实验来证明其能为 DEL 患者带来获益。

贝林妥欧单抗是一种 CD3-CD19 双特异性抗体, 可以同时与 B 细胞表面的 CD19 和 T 细胞表面 CD3 结合, 激活内源性 T 细胞。在一项 II / III 期研究中, 41 例挽救化疗后未达到 CR 的 R/R DLBCL 患者 (包括 15 例 DEL) 给予贝林妥欧单抗治疗, ORR 和 CR 率分别为 37.0% 和 22.0%^[56]。虽然贝林妥欧暂未批准用于 DLBCL 患者, 但其也为挽救行化疗失败 DEL 患者带来了新的希望。

表 1 靶向药物联合化疗在 DEL 患者中的研究汇总

药物方案	纳入病例 (n)	中位年龄 (岁)	中位随访时间 (月)	疗效评价	PFS 率 (%)	OS 率 (%)
R-DA-EPOCH	16	NA	NA	NA	65.0 (1 年)	86.0 (1 年)
	37	NA	20	NA	82.0	90.0
	20	NA	NA	NA	70.1	68.4
来那度胺 + R-DA-EPOCH	10	62	28	CR 率为 100.0%	87.0	87.0
伊布替尼	19	69	NA	CR 率为 37.0% ORR 率为 47.0%	NA	NA
伊布替尼 + R-CHOP	123	NA	NA	CR 率为 67.5% ORR 率为 90.3%	NA	NA
维奈克拉 + R-CHOP	80	65	32.2	ORR 率为 84.0%	72.3	79.0
西达本胺 + R-CHOP	12	NA	30	CR 率为 100.0%	83.0	92.0
来那度胺 + 伊布替尼 + R-CHOP/R-EPOCH	24	NA	31	NA	91.3	96.6
pola-R-CHP	13	NA	NA	ORR 率为 92.0% CR 率为 69.0%	NA	NA

注: 所有未特别注明均为 2 年时 PFS 及 OS; NA 为数据无法获取。

3 总结与展望

综上所述, DEL 侵袭性强且异质性明显, 具有许多与不良预后相关的临床病理特征。在诊断方面, 组织活检仍是目前的金标准, 液体活检可以作为非侵入性补充手段用于疾病的早期检测、补充诊断及疗效监测。在治疗方面, DEL 患者能否从以 R-DAEPOCH 为主的强化疗中受益存在争议, 多数的研究提示年轻患者有可能从中获益。对于高危患者, 靶向药物联合化疗的方案, 如 BTK 抑制剂、BCL2 抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂等有望改善 DEL 患者的疗效。上述靶向药物单药联合化疗均在不同程度提高了 DEL 患者的 CR 率(67.5%~100.0%), 其 PFS 及 OS 也较传统化疗有了一定的提升, 2 年 PFS 率为 72.3%~87.0%, 2 年 OS 率为 79.0%~92.0%。除此之外, 目前的数据显示, 来那度胺联合伊布替尼及联合化疗的方案在 DEL 患者中显示出较单药联合化疗更好的疗效, 其 2 年 PFS 率及 OS 率分别达到 91.3% 和 96.6%, 因此, 对于能耐受多药联合化疗的年轻 DEL 患者或高危 DEL 患者, 多种靶向药物联合常规化疗可能是更好的选择。此外, 对于一线治疗失败的 DEL 患者, CAR-T 或者 allo-HCT 也是 DEL 患者的可行治疗选择。Pola、Lonca、tafasitamab 和贝林妥欧单抗等新药作为 DEL 治疗新靶点的研究结果值得期待及进一步的临床研究证实。

综上所述, 早期识别 DEL 患者, 并给予合适的治疗方案, 是进一步提高 DEL 患者治疗疗效的有效策略。

参考文献

- [1] LI S, YOUNG K H, MEDEIROS L J. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Pathology*, 2018, 50(1): 74-87.
- [2] WRIGHT G W, HUANG D W, PHELAN J D, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 551-568. e514.
- [3] LEONARD J P, KOLIBABA K S, REEVES J A, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(31): 3538-3546.
- [4] RUPPERT A S, DIXON J G, 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.
- [5] SEHN L H, SALLES G. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 842-858.
- [6] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [7] BASTOS-OREIRO M, SUÁREZ-GONZÁLEZ J, ANDRÉS-ZAYAS C, et al. Incorporation of next-generation sequencing in clinical practice using solid and liquid biopsy for patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22815.
- [8] CIRILLO M, CRAIG A F M, BORCHMANN S, et al. Liquid biopsy in lymphoma: molecular methods and clinical applications[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 91: 102106.
- [9] LI M, DING N, MI L, et al. Liquid biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: utility in cell origin determination and survival prediction in Chinese patients[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(3): 608-617.
- [10] GÖTZE J, NITSCHKE C, UZUNOGLU F G, et al. Tumor-stroma interaction in PDAC as a new approach for liquid biopsy and its potential clinical implications[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 918795.
- [11] TALOTTA D, ALMASRI M, COSENTINO C, et al. Liquid biopsy in hematological malignancies: current and future applications[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1164517.
- [12] CAMUS V, JARDIN F, TILLY H. The value of liquid biopsy in diagnosis and monitoring of diffuse large b-cell lymphoma: recent developments and future potential[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(6): 557-566.
- [13] BOU ZERDAN M, KASSAB J, SABA L, et al. Liquid biopsies and minimal residual disease in lymphoid malignancies[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1173701.
- [14] 赵维莅, 张慕晨, 付迪. 我如何诊断和治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤[J]. *中华血液学杂志*, 2021, (12): 978-984.
- [15] KIM J J, KIM H M, KIM H, et al. Circulating tumor DNA reflects histologic and clinical characteristics of various lymphoma subtypes[J]. *Cancer Res Treat*, 2024, 56(1): 314-323.
- [16] MERIRANTA L, ALKODSI A, PASANEN A, et al. Molecular features encoded in the ctDNA reveal heterogeneity and predict outcome in high-risk aggressive B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2022, 139(12): 1863-1877.
- [17] FIGAREDO G, MARTÍN-MUÑOZ A, BARRIO S, et al. Genetic profiling of cell-free DNA in liquid biopsies: a complementary tool for the diagnosis of B-cell lymphomas and the surveillance of measurable residual disease[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(16): 4022.
- [18] FRANK M J, HOSSAIN N M, BUKHARI A, et al. Monitoring of circulating tumor DNA improves early relapse detection after axicabtagene ciloleucel infusion in large B-Cell lymphoma: results of a prospective multi-institutional trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3034-3043.
- [19] ROSCHEWSKI M, DUNLEAVY K, PITTALUGA S, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 541-549.

- [20] OTHMAN T, PENALOZA J, ZHANG S, et al. R-CHOP vs DA-EPOCH-R for double-expressor lymphoma: a university of california hematologic malignancies consortium retrospective analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(10): e947-e957.
- [21] WILSON W H, GROSSBARD M L, PITTALUGA S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy [J]. *Blood*, 2002, 99(8): 2685-2693.
- [22] OKI Y, NOORANI M, LIN P, et al. Double hit lymphoma: the MD anderson cancer center clinical experience [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(6): 891-901.
- [23] RIEDELL P A, SMITH S M. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment [J]. *Cancer*, 2018, 124(24): 4622-4632.
- [24] DODERO A, GUIDETTI A, TUCCI A, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 1047-1051.
- [25] BARTLETT N L, WILSON W H, JUNG S H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-Cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(21): 1790-1799.
- [26] CZUCZMAN M S, TRNĚNY M, DAVIES A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4127-4137.
- [27] GODFREY J K, NABHAN C, KARRISON T, et al. Phase 1 study of lenalidomide plus dose-adjusted EPOCH-R in patients with aggressive B-cell lymphomas with deregulated MYC and BCL2 [J]. *Cancer*, 2019, 125(11): 1830-1836.
- [28] PING N, QU C, LI M, et al. Overall survival benefits provided by lenalidomide maintenance after chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6): 298.
- [29] NEGISHI S, GIRSCH J H, SIEGLER E L, et al. Treatment strategies for relapse after CAR T-cell therapy in B cell lymphoma [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1305657.
- [30] 杨丹, 李凤, 杨斐斐, 等. BTK 抑制剂联合基础化疗治疗初诊双表达弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 5 例临床分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(1): 42-48.
- [31] BOGUSZ A M, KOVACH A E, LE L P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with concurrent high MYC and BCL2 expression shows evidence of active B-cell receptor signaling by quantitative immunofluorescence [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172364.
- [32] LANDSBURG D J, HUGHES M E, KOIKE A, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory double-expressor B-cell lymphoma treated with ibrutinib monotherapy [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(2): 132-135.
- [33] JOHNSON P W M, BALASUBRAMANIAN S, HODKINSON 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.
- [34] ZELENETZ A D, SALLES G, MASON K D, et al. Venetoclax plus R-or G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma: results from the CAVALLI phase 1b trial [J]. *Blood*, 2019, 133(18): 1964-1976.
- [35] MORSCHHAUSER F, FEUGIER P, FLINN I W, et al. A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 137(5): 600-609.
- [36] ZHAO W L, WANG L, LIU Y H, et al. Combined effects of histone deacetylase inhibitor and rituximab on non-Hodgkin's B-lymphoma cells apoptosis [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(12): 1801-1811.
- [37] ZHANG M C, FANG Y, WANG L, et al. Clinical efficacy and molecular biomarkers in a phase II study of tucidostat plus R-CHOP in elderly patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 160.
- [38] 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.
- [39] SNOWDEN J A, SÁNCHEZ-ORTEGA I, CORBACIO-GLU S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(8): 1217-1239.
- [40] HERRERA A F, MEI M, LOW L, et al. Relapsed or refractory double-expressor and double-hit lymphomas have inferior progression-free survival after autologous stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 24-31.
- [41] FENSKE T S, AHN K W, GRAFF T M, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(2): 235-248.
- [42] KAWASHIMA I, INAMOTO Y, MAESHIMA A M, et al. Double-expressor lymphoma is associated with poor outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(2): 294-300.
- [43] HERRERA A F, RODIG S J, SONG J Y, et al. Outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with double-hit and double-expressor lymphoma [J]. *Biol Blood*

Marrow Transplant, 2018, 24(3):514-520.

- [44] ATALLAH-YUNES S A, ROBERTSON M J, DAVÉ U P, et al. Novel immune-based treatments for diffuse large B-cell lymphoma: the post-CAR T cell era[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:901365.
- [45] 何爱丽, 杨云, 王夏曼. CAR-T 细胞疗法在难治复发血液肿瘤中的应用与展望[J]. *西南医科大学学报*, 2023, 46(5):393-399.
- [46] GUEDAN S, CALDERON H, POSEY A D, JR, et al. Engineering and design of chimeric antigen receptors[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, 12:145-156.
- [47] LOCKE F L, GO W Y, NEELAPU S S. Development and use of the Anti-CD19 Chimeric antigen receptor T-Cell therapy axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2):281-290.
- [48] LOCKE F L, MIKLOS D B, JACOBSON C, et al. Primary analysis of ZUMA-7: a phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):2.
- [49] KAMDAR M, SOLOMON S R, ARNASON J E, et al. Lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T Cell therapy, versus standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): results from the randomized phase 3 transform study[J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):91.
- [50] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):31-42.
- [51] TILLY H, MORSCHHAUSER F, BARTLETT N L, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7):998-1010.
- [52] TILLY H, MORSCHHAUSER F, SEHN L H, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(4):351-363.
- [53] CAIMI P F, AI W, ALDERUCCIO J P, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6):790-800.
- [54] SALLES G, DUELL J, GONZÁLEZ BARCA E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7):978-988.
- [55] NOWAKOWSKI G S, YOON D H, PETERS A, et al. Improved efficacy of tafasitamab plus lenalidomide versus systemic therapies for relapsed/refractory DLBCL: RE-MIND2, an observational retrospective matched cohort study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(18):4003-4017.
- [56] COYLE L, MORLEY N J, RAMBALDI A, et al. Open-label, phase 2 study of blinatumomab as second salvage therapy in adults with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(9):2103-2112.

(收稿日期:2024-02-26 修回日期:2024-07-11)

(上接第 2667 页)

- [44] SHEN J, JU Z, ZHAO W, et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5):556-562.
- [45] JILL E C, MICHAEL B G, KARIN D. MSH2 missense mutations alter cisplatin cytotoxicity and promote cisplatin-induced genome instability[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(10):3323-3330.
- [46] PARK J, PARK E, LEE H, et al. Mammalian SWI/SNF complexes facilitate DNA double-strand break repair by promoting gamma-H2AX induction[J]. *EMBO J*, 2006, 25(17):3986-3997.
- [47] WATANABE R, UI A, KANNO S, et al. SWI/SNF factors required for cellular resistance to DNA damage include ARID1A and ARID1B and show interdependent protein stability[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(9):2465-2475.
- [48] MU Y, LI Y, GAO J, et al. PDPF promotes the progression and acts as an antiapoptotic protein in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1):214-228.
- [49] TAO X, LI L, YIRAN C, et al. Targeting the TCA cycle through cuproptosis confers synthetic lethality on ARID1A-deficient hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11):101264.
- [50] WU S, FUKUMOTO T, LIU J H, et al. Targeting glutamine dependence through GLS1 inhibition suppresses ARID1A-inactivated clear cell ovarian carcinoma[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(2):189-200.

(收稿日期:2024-04-14 修回日期:2024-06-27)