

# 复发难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗进展

王思淇 邢宏运<sup>(通讯作者)</sup>

西南医科大学附属医院血液科 四川 泸州 646000

**【摘要】**：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是成人最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤。R-CHOP (利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱及泼尼松) 作为一线标准治疗的广泛应用显著提升了 DLBCL 患者的整体疗效, 初治患者完全缓解率 (complete remission rate, CRR) 可达 70%~80%, 5 年总生存率 (overall survival, OS) 为 60%~70%<sup>[1]</sup>。然而, 仍有约 30%~40% 的患者对一线治疗表现为原发耐药或最终出现疾病复发, 进展为复发/难治性 (relapsed/refractory, R/R) DLBCL。此类患者整体预后极差, 2 年总生存率仅为 20%~40%<sup>[2,3]</sup>, 疾病复发与难治仍是当前临床亟待解决的重要挑战。

为进一步改善 R/R DLBCL 患者的治疗效果, 减少治疗相关不良反应, 近年来该领域取得了重要进展。本文就 R/R DLBCL 的定义、预后相关因素及最新治疗研究进展作一综述。

**【关键词】**：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 复发/难治性; CAR-T 疗法; 双特异性抗体; 抗体药物偶联物; 靶向治疗; 免疫治疗; 预后因素

DOI:10.12417/2705-098X.26.13.060

## 1 R/R DLBCL 的定义、预后影响因素、复发原因

### 1.1 定义

R/R DLBCL 的定义如下: 难治性 DLBCL 的定义为符合下述标准之一: (1) 经一线免疫化疗 4 个疗程或二线及以上免疫化疗 2 个疗程后, 最佳疗效未获得 PR 及以上疗效; (2) 在造血干细胞移植后 12 个月内复发<sup>[4]</sup>。复发性 DLBCL 定义为: 获得 CR 后再次出现新发病灶, 其中自接受治疗起 2 年内出现为早期复发, 2 年后为晚期复发<sup>[4]</sup>。

### 1.2 预后影响因素

R/R DLBCL 患者的预后受多重因素影响, 识别这些因素对优化风险分层与治疗策略具有重要意义。在前期治疗反应方面, 有研究表明既往治疗线数越多, 治疗选择越受限, 累积的药物毒性也越明显, 通常与更差的预后相关<sup>[5]</sup>。患者自身因素中, ECOG 体能状态评分 $\geq 2$  分及年龄 $> 60$  岁被证实为重要的独立不良预后因素<sup>[5,6]</sup>。肿瘤生物学特征方面, 活化 B 细胞样 (Activated B-Cell like, ABC) 亚型 DLBCL 的预后劣于生发中心 B 细胞样 (non-Germinal Center B-cell like, GCB) 亚型<sup>[6,7]</sup>。高危细胞遗传学异常是导致弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后不良的重要因素, 其中“双打击”及“双表达”淋巴瘤患者的预后尤差<sup>[8]</sup>。研究显示, 双表达患者与非双表达患者的 4 年 PFS 分别为 48% 和 59% ( $P=0.049$ ), 4 年 OS 分别为 56% 和 67% ( $P=0.10$ ); 双打击患者与非双打击患者的 4 年 PFS 分别为 28% 和 57% ( $P=0.013$ ), 4 年 OS 分别为 25% 和 61% ( $P=0.002$ )<sup>[9]</sup>。此外, 多项研究证实 TP53 突变与 R/R DLBCL 患者的不良预后显著相关, 携带该突变的患者对化疗及免疫治疗的应答率均较低<sup>[10]</sup>。其他如 MYD88、CD79B、CREBBP、EP300、IRF4 等基因突变也被报道与患者预后相关<sup>[11,12]</sup>。

### 1.3 复发原因

R/R DLBCL 的发生机制极为复杂, 涉及多因素共同作用。当前观点认为, 耐药性是导致疾病复发难治的最核心原因<sup>[11,13]</sup>。其中, 信号通路的异常活化扮演了关键角色, 例如 BCR/NF- $\kappa$ B 通路的持续性激活可驱动肿瘤细胞的生存与增殖, 在预后较差的 ABC 亚型中尤为突出<sup>[3,14]</sup>。针对该通路的 BTK 抑制剂也因此成为重要的治疗策略。此外, BCL10 功能获得性突变不仅能激活该通路, 还可通过上调 BCL2 等抗凋亡蛋白的表达, 导致对维奈克拉等多种药物产生耐药<sup>[15]</sup>。免疫逃逸同样是复发的重要机制之一。一方面, CD58 等免疫相关分子的失活突变使肿瘤细胞能够直接逃避 T 细胞和 NK 细胞的攻击<sup>[16]</sup>; 另一方面, PD-L1、CD47 等“免疫检查点”分子的上调则向免疫细胞传递抑制信号, 构建起复杂的免疫抑制网络, 从而进一步增强肿瘤的存活能力<sup>[3]</sup>。

## 2 R/R DLBCL 的治疗

### 2.1 化疗治疗

#### 2.1.1 传统挽救化疗方案

在新型疗法问世前, 对于适合接受移植的 R/R DLBCL 患者, 标准二线治疗以含铂类药物的挽救化疗为主。常用方案包括 R-ICE (利妥昔单抗联合异环磷酰胺、卡铂及依托泊苷)、R-DHAP (利妥昔单抗联合地塞米松、阿糖胞苷及顺铂)、R-GDP (利妥昔单抗联合吉西他滨、地塞米松及顺铂) 以及 R-GemOx (利妥昔单抗联合吉西他滨和奥沙利铂) 等<sup>[17]</sup>。现有研究显示, R-ICE 与 R-DHAP 方案的疗效无显著差异, ORR 约为 63%, 3 年 OS 率为 47%<sup>[18]</sup>。另一项研究表明, R-GDP 组的 CRR 显著高于 R-DHAP 组 (82.35% vs. 52.94%), 且疾病进展 (progressive disease, PD) 率明显低于对照组<sup>[19]</sup>。此外, 对比 R-GemOx 与 R-ICE 方案的研究发现, 两组在 ORR 和疾病控制率方面无显

著差异,但治疗期间 R-GEMOX 组的毒副作用发生率显著低于 R-ICE 组<sup>[20]</sup>。值得注意的是,总体而言仅有约 50% 的患者对挽救化疗敏感,能够顺利进入自体干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT)<sup>[18]</sup>。

### 2.1.2 化疗联合新药的探索

为提升挽救化疗的疗效,研究者积极探索将新型靶向药物与传统化疗方案联合应用。一项关于西达本胺联合 DICE 方案的研究显示,在 31 例 R/R DLBCL 患者中,ORR 达 67.7%, CRR 为 38.7%,其 ORR 及 CRR 均优于历史对照<sup>[21]</sup>。

## 2.2 造血干细胞移植治疗

### 2.2.1 自体造血干细胞移植

目前, R/R DLBCL 的标准治疗方案为二线挽救性化疗后序贯 ASCT<sup>[22,23]</sup>。研究结果显示移植组 5 年 OS 和无病生存率均显著优于单纯化疗组 (53%vs 32%和 46%vs 12%)<sup>[24]</sup>。

对于 ASCT 后复发或不适合 ASCT 的患者,传统上只能选择姑息性化疗或参加临床试验,疗效甚微。目前, ASCT 在 R/R DLBCL 中的地位正受到 CAR-T 疗法的挑战,但对于晚期复发且对挽救化疗敏感的患者, ASCT 仍是一线选择<sup>[25]</sup>。

### 2.2.2 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植通过移植抗淋巴瘤效应提供潜在的治愈可能,主要适用于 ASCT 后复发或原发难治性患者<sup>[26]</sup>。与 auto-HSCT 相比, allo-HSCT 治疗淋巴瘤虽未显著改善患者总生存期,但其移植相关死亡率较高。因此,对于 R/R DLBCL 患者,行 allo-HSCT 前需严格筛选,审慎权衡获益与风险。

## 2.3 靶向治疗

### 2.3.1 小分子靶向药物

在 BTK 抑制剂方面,伊布替尼在 ABC 亚型 DLBCL 中显示出一定的单药活性,ORR 为 37%,但整体疗效仍有限<sup>[27]</sup>。因此,联合治疗成为其主要探索方向,例如伊布替尼联合来那度胺和利妥昔单抗在 non-GCB 亚型中的 ORR 可达 65%<sup>[28]</sup>。同样针对 R/R DLBCL,泽布替尼联合挽救性化疗的研究显示 ORR 可达 74.1%, CRR 为 33.3%,中位 PFS 为 8.1 个月<sup>[29]</sup>。BCL-2 抑制剂维奈克拉单药在 R/R DLBCL 中的 ORR 仅为 18%,目前主要作为联合用药的一部分,与化疗或其他靶向药物开展联合研究<sup>[30]</sup>。XPO1 抑制剂塞利尼索基于 SADAL 研究结果获批用于接受过  $\geq 2$  线治疗的 R/R DLBCL, ORR 为 28%, CRR 为 12%,中位 PFS 为 2.6 个月<sup>[31]</sup>。然而,其临床应用受到明显的胃肠道和血液学毒性限制。

### 2.3.2 表观遗传修饰药物

组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺在 R/R DLBCL 中具有活性,可通过下调 MYC 和 BCL2 表达、协同利妥昔单抗增强

抗肿瘤效应<sup>[32]</sup>。联合化疗的研究显示疗效提升。EZH2 抑制剂他泽司他在携带 EZH2 突变的 DLBCL 中 ORR 为 40%,在野生型中为 18%,已获批用于 EZH2 突变型滤泡淋巴瘤,但在 DLBCL 中的应用仍在探索<sup>[33]</sup>。

## 2.4 免疫治疗

### 2.4.1 抗体药物偶联物

抗体药物偶联物通过连接器将细胞毒性药物与单抗偶联,实现对肿瘤细胞的精准杀伤,在 R/R DLBCL 治疗中展现出重要价值。目前,靶向 CD79b 的维泊妥珠单抗与化疗联合的方案显著改善了不适合移植患者的预后。GO29365 研究显示,维泊妥珠单抗联合苯达莫司汀及利妥昔单抗的 ORR 为 56.6%, CRR 达 52.8%,中位 PFS 为 6.6 个月,且相较于对照组显著延长了 OS<sup>[34]</sup>。POLARGO 研究进一步证实,维泊妥珠单抗联合吉西他滨和奥沙利铂的 ORR 达到 52.7%,为这类患者提供了新的治疗选择<sup>[35]</sup>。

对于至少二线治疗失败的 R/R DLBCL 患者,靶向 CD19 的朗妥昔单抗单药治疗在 LOTIS-2 试验中显示出良好疗效: ORR 为 48.3%, CRR 达 24.8%,中位 PFS 为 4.9 个月<sup>[36]</sup>。一项真实世界研究进一步验证了其在更广泛、更高危患者人群中的疗效, ORR 为 32%。尽管在经多线治疗的患者中疗效有所下降,但整体结果仍证实了其临床价值<sup>[37]</sup>。

### 2.4.2 双特异性抗体

双特异性抗体通过同时结合 T 细胞表面的 CD3 分子和肿瘤细胞表面的 CD20 抗原,重定向并激活 T 细胞以精准杀伤肿瘤,为 R/R DLBCL 提供了免疫治疗的又一重要策略。关键研究显示,在接受过中位三线治疗的大量预处理患者中, Epcoritamab 单药治疗的 ORR 为 59%-65%, CR 可达 41%,中位 PFS 约为 4.4 个月。在中国人群中的研究数据与此高度一致, ORR 为 64.9%, CRR 达 37.8%,且安全性可控<sup>[1,38]</sup>。

格菲妥单抗同样靶向 CD20×CD3。在其关键研究中,针对三线及以上治疗的 R/R DLBCL 患者, ORR 为 52%, CRR 为 40%,中位 PFS 为 4.9 个月<sup>[39]</sup>。然而,一项真实世界研究显示,在更后线治疗 (中位五线) 的人群中,其 ORR 为 34%,提示真实世界患者的基线特征差异可能对疗效产生影响<sup>[40]</sup>。另一项大型真实世界分析对比了 Epcoritamab 和格菲妥单抗,结果显示两者的 ORR 分别为 51%和 53%, CRR 分别为 23%和 30%<sup>[41]</sup>。

莫妥珠单抗同为 CD20×CD3 双抗,早期研究数据显示其 ORR 为 42%, CRR 为 23.9%,但目前相关研究多为早期阶段,临床应用尚不广泛<sup>[1]</sup>。

综上所述,以 Epcoritamab 和格菲妥单抗为代表的双特异性抗体在 R/R DLBCL 中展现出良好的抗肿瘤活性。

### 2.4.3 免疫检查点抑制剂

我国学者创新性探索了 PD-1 单抗联合利妥昔单抗方案。一项 II 期研究共纳入 36 例 R/R DLBCL 患者,结果显示 ORR 达 52.8%,中位缓解持续时间达 18.7 个月<sup>[42]</sup>。多组学分析进一步揭示,伴有结外受累、PD-L1 CPS $\geq$ 5、肿瘤微环境中免疫细胞浸润程度较高的患者获益更为显著<sup>[43]</sup>。机制研究提示,鸟苷酸结合蛋白 5 可能通过 STAT1-IRF1 信号通路上调 PD-L1 表达,从而提高肿瘤对 PD-1 单抗的敏感性<sup>[44]</sup>。

### 2.4.4 嵌合抗原受体 T 细胞疗法

靶向 CD19 的 CAR-T,包括 Axi-cel、Tisa-cel 和 Liso-cel,目前已获批用于接受过 $\geq$ 2 线治疗失败的 R/R 大 B 细胞淋巴瘤。关键临床试验显示了其良好的疗效:ZUMA-1 研究(Axi-cel)的 5 年 OS 率为 42.6%<sup>[45]</sup>;JULIET 研究(Tisa-cel)的 ORR 为 52%,CRR 为 40%<sup>[46]</sup>;TRANSCEND 研究(Liso-cel)的 ORR 达 73%,CRR 为 53%<sup>[47]</sup>。对于原发性难治或早期复发( $<$ 12 个月)的患者,CAR-T 已对 ASCT 的传统地位形成挑战。ZUMA-7 和 TRANSFORM 研究均显示,CAR-T 组的无事件生存期显著优于标准治疗组,且 Axi-cel 组的 4 年 OS 亦显著更优<sup>[48,49]</sup>。基于这些结果,Axi-cel 和 Liso-cel 已获批用于该部分患者的二线治疗。

尽管疗效显著,CAR-T 治疗仍面临多重挑战,主要包括严重毒性(如细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征)、抗原逃逸所致的 CD19 阴性复发(发生率高达 30%),以及 T 细胞耗竭等问题<sup>[50,51]</sup>。

### 2.5 新兴靶点药物

近年来,针对新靶点的药物研发为 R/R DLBCL 治疗带来了更多选择。在 ADC 药物领域,靶向 ROR1 的 Zilovetamab vedotin 展现出初步抗肿瘤活性,临床研究中 ORR 为 29%,CRR

为 13%<sup>[52]</sup>。在双特异性抗体方面,靶向 CD19 $\times$ CD3 的 AZD0486 通过采用低亲和力 CD3 结合域的设计,旨在降低细胞因子释放综合征风险。研究显示,在 $\geq$ 2.4mg 剂量组中,其 ORR 达到 43%,CRR 为 33%<sup>[53]</sup>。此外,新型 CELMoD 类药物的研发也取得进展。Golcadomide 和 Iberdomide 作为新一代免疫调节剂,与来那度胺相比,对 Ikaros/Aiolos 的降解作用更强、更深入,在 R/R DLBCL 中已显示出初步治疗活性<sup>[54,55]</sup>。上述针对新靶点的药物探索,有望进一步丰富 R/R DLBCL 的治疗策略。

## 3 结论

近年来,R/R DLBCL 的治疗格局经历了革命性变革。从传统化疗和 ASCT 的有限选择,到如今 CAR-T 疗法、双特异性抗体、抗体药物偶联物及新型靶向治疗等多种创新疗法的涌现,患者的治疗反应率和长期生存已得到显著改善,个体化精准治疗新时代正在开启。

当前的治疗策略需要基于精准的风险分层和个体化考量。对于原发性难治或早期复发患者,CAR-T 已成为二线治疗的新标准。对于不适合或 CAR-T 后复发的患者,双特异性抗体(格菲妥单抗、Epcoritamab)提供了有效的免疫治疗选择。ADC 药物(维泊妥珠单抗、朗妥昔单抗)以及坦昔妥单抗联合来那度胺等方案,为不适合移植的患者提供了更多选择。PD-1 单抗联合利妥昔单抗等创新方案,为特定获益人群带来新希望。

然而,挑战依然存在。如何优化各种疗法的序贯与联合以克服耐药、如何精准识别不同疗法的获益人群、如何管理长期毒性和提高治疗可及性,是未来需要重点攻关的难题。对 DLBCL 生物学和肿瘤免疫微环境的持续深入研究,以及高质量转化研究和临床试验的开展,将推动 R/R DLBCL 治疗向真正的个体化精准医疗迈进,最终实现为更多患者带来长期生存乃至治愈的目标。

## 参考文献:

- [1] Bock M A,Epperla N.Therapeutic landscape of primary refractory and relapsed diffuse large B-cell lymphoma:Recent advances and emerging therapies[J].J Hematol Oncol,2025,18(1):68.
- [2] Yang L,Klaus S B.Diffuse large B-cell lymphoma:2019 update on diagnosis,risk stratification,and treatment[J].Am J Hematol,2019,94(5):604-616.
- [3] Jing Z,Yan G,Baoan C,et al.Drug-Resistance Mechanism and New Targeted Drugs and Treatments of Relapse and Refractory DLBCL[J].Cancer Manag Res,2023,15:245-255.
- [4] 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组,中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会.老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2024 年版)[J].中华血液学杂志,2024,45(4):322-329.
- [5] Tresckow V B,Abrisqueta P,Zamanillo I,et al.Prognostic Factors and Effect Modifiers in Patients With Relapse or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma After Two Lines of Therapy:A Systematic Literature and Expert Clinical Review[J].Eur J Haematol,2025,115(2):104-116.
- [6] 赵洁,姜言,郝思国.弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床特征及预后分析[J].上海交通大学学报(医学版),2023,43(10):1282-1288.
- [7] Guo Y,Lian J,Chen Y,et al.Factors affecting refractoriness or recurrence in diffuse large B-cell lymphoma:development and validation of

- a novel predictive nomogram[J].Hematology,2025,30(1):2445395.
- [8] A N J,W G S,J K S,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.
- [9] F A H,Matthew M,Lawrence 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.
- [10] Jia W,Min X,Zekai M,et al.Outcome of aggressive B-cell lymphoma with TP53 alterations administered with CAR T-cell cocktail alone or in combination with ASCT[J].Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):101.
- [11] Roland S,W G W,Wei D H,et al.Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J].N Engl J Med,2018,378(15):1396-1407.
- [12] 陈馨蕊.复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤免疫治疗的作用及机制研究[D].北京:北京协和医学院,2025.
- [13] Walker J S,Wenzl K,Novak J P,et al.Integrated genomics with refined cell-of-origin subtyping distinguishes subtype-specific mechanisms of treatment resistance and relapse in diffuse large B-cell lymphoma[J].Blood Cancer J,2025,15(1):120.
- [14] Wang L,Li L R.R-CHOP resistance in diffuse large B-cell lymphoma:biological and molecular mechanisms[J].Chin Med J, 2020,134(3):253-260.
- [15] Coughlin A C,Chahar D,Lekakis M,et al.Bruton's tyrosine kinase inhibition re-sensitizes multidrug-resistant DLBCL tumors driven by BCL10 gain-of-function mutants to venetoclax[J].Blood Cancer J,2025,15(1):9.
- [16] Han X,Sui J,Nie K,et al.Tumor evolution analysis uncovered immune-escape related mutations in relapse of diffuse large B-cell lymphoma[J].Leukemia,2024,38(10):2276-2280.
- [17] Christian G,Eric N D V.How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma[J].Br J Haematol,2018, 182(5):633-643.
- [18] Christian G,Bertram G,Nicolas M,et al.Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era[J].J Clin Oncol,2010,28(27):4184-4190.
- [19] Manali K,R S S,Jon A,et al.Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma(TRANSFORM):results from an interim analysis of an open-label,randomised,phase 3 trial[J].Lancet,2022,399(10343):2294-2308.
- [20] 郑锐年,林顺欢,林钦雄,等.R-GEMOX 方案二线治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床疗效观察[J].中国医学工程,2016,24(3):9-11.
- [21] 武莉丽,史俐,李炜静,等.西达本胺联合 DICE 方案治疗复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效和生存分析[J].中国实验血液学杂志,2025,33(2):373-378.
- [22] Sarkozy C,Sehn H L.Management of relapsed/refractory DLBCL[J].Best Pract Res Clin Haematol,2018,31(3):209-216.
- [23] E N D V,N S N M,et al.Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study[J].Bone Marrow Transplant,2016,51(1):51-57.
- [24] Philip T,Guglielmi C,Hagenbeek A,et al.Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma[J].N Engl J Med,1995,333(23):1540-1545.
- [25] Epperla N,Kumar A,Abutalib S A,et al.ASTCT Clinical Practice Recommendations for Transplantation and Cellular Therapies in Diffuse Large B Cell Lymphoma[J].Transplant Cell Ther,2023,29(9):548-555.
- [26] W J R K V,Carmen C,C H S,et al.Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation:an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry[J].J Clin Oncol,2011,29(10):1342-1348.
- [27] H W W,M R Y,Roland S,et al.Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma[J].Nat Med,2015, 21(8):922-926.
- [28] Andre G,Radhakrishnan R,Nilanjan G,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.
- [29] Xianggui Y,Xian L,Yurong H,et al.Zanubrutinib plus salvage chemotherapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J].*Front Immunol*,2022,13:1015081.
- [30] S M D,W A R,F J S,et al.Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma[J].*J Clin Oncol*,2017,35(8):826-833.
- [31] Kalakonda N,Maerevoet M,Cavallo F,et al.Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma(SADAL):a single-arm,multinational,multicentre,open-label,phase 2 trial[J].*Lancet Haematol*,2020,7(7):e511-e522.
- [32] Xu-Wen G,Hua-Qing W,Wei-Wei B,et al.Novel HDAC inhibitor Chidamide synergizes with Rituximab to inhibit diffuse large B-cell lymphoma tumour growth by upregulating CD20[J].*Cell Death Dis*,2020,11(1):20.
- [33] Morschhauser F,Salles G,McKay P,et al.Interim report from a phase 2 multicenter study of tazemetostat,an EZH2 inhibitor,in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphomas[J].*Hematol Oncol*,2017,35(S2):24-25.
- [34] H L S,F A H,R C F,et al.Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J].*J Clin Oncol*,2020,38(2):155-165.
- [35] Wang Y W,Tsai X C,Hou H A,et al.Polatuzumab vedotin-based salvage immunochemotherapy as third-line or beyond treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma:a real-world experience[J].*Ann Hematol*,2022,101(2):349-358.
- [36] Wilson K,Chiodi F,Paine A,et al.Loncastuximab Tesirine Versus Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory DLBCL After $\geq 2$  Lines of Therapy:Matching-Adjusted Indirect Comparison[J].*Adv Ther*,2025,42(5):2673-2692.
- [37] Zelikson V,Gurumurthi A,Sawalha Y,et al.Loncastuximab in high-risk and heavily pretreated relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma:a realworld analysis from 21 US centers. *Haematologica*.2025;110(3):706-714.
- [38] Zhao W,et al.First data from phase 1b/2 EPCORE NHL-4:Eporitamab(Epcor)in Chinese patients(Pts)with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma(R/R DLBCL)[J].*J Clin Oncol*,2025,43(16\_suppl):e19001.
- [39] Dickinson M J,Carlo-Stella C,Morschhauser F,et al.Fixed-Duration Glofitamab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma:3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study[J].*Blood*,2024,144(S1):865.
- [40] Gurion R,Guz D,Kedmi M,et al.Efficacy and safety of Glofitamab in patients with R/R DLBCL in real life setting-a retrospective study[J].*Ann Hematol*,2025,104(7):2513-2519.
- [41] Brooks T R,Zabor C E,Bedelu Y,et al.Real-world outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma treated with eporitamab or glofitamab[J].*Blood*,2025,146(18):2177-2188.
- [42] Yan Q,Xiaohui H,Xinrui C,et al.Efficacy and safety of PD-1 monoclonal antibody plus rituximab in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma patients[J].*Eur J Haematol*,2023,111(3):356-364.
- [43] Chen X,Qin Y,Xue X,et al.Multi-omics analysis and response prediction of PD-1 monoclonal antibody containing 8 regimens in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J].*Cancer Immunol Immunother*,2024,73(12):250.
- [44] JM A,Kaljiti B,Roger H,et al.Expression of PD-1(CD279)and FoxP3 in diffuse large B-cell lymphoma[J].*Virchows Arch*,2014,465(3):351-358.
- [45] Neelapu S S,Jacobson C A,Ghobadi A,et al.Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma[J].*Blood*,2023,141(19):2307-2315.
- [46] JS S,R M B,S C T,et al.Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J].*N Engl J Med*,2019,380(1):45-56.
- [47] Abramson J S,Palomba M L,Gordon L I,et al.Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas(TRANSCEND NHL 001):a multicentre seamless design study[J].*Lancet*,2020,396(10254):839-852.
- [48] L F L,B D M,A C J,et al.Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma[J].*N Engl J Med*,2021,

386(7):640-654.

[49] R J W, O O O, José M K, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2):148-157.

[50] Lee D W, Santomasso B D, Locke F L, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4):625-638.

[51] N N S, J T F. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6):372-385.

[52] Norasetthada L, Diaz J, Lv F, et al. Updated Results from the Phase 2 Waveline-004 Study of Zilovetamab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *Blood*, 2024, 144(S1):1738.

[53] Gaballa S, Hou J Z, Devata S, et al. Evaluation of AZD0486, a Novel CD19xCD3 T-Cell Engager, in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in an Ongoing First-in-Human Phase 1 Study: High Complete Responses Seen in CAR-T-Naive and CAR-T-Exposed Patients[J]. *Blood*, 2024, 144(S1):868.

[54] Michot J M, Morschhauser F, Ferrari S, et al. Longer Follow-up of Golcadomide (GOLCA), a Cereblon E3 Ligase Modulator (CELMoD™) Agent ± Rituximab (RTX), in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)[J]. *Blood*, 2024, 144(S1):869.

[55] Catherine T, Javier M, Alessandra T, et al. Iberdomide (CC-220) Monotherapy or in Combination with an Anti-CD20 Monoclonal Antibody As Effective Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Lymphoma: Early Results from a Phase 1/2 Study[J]. *Blood*, 2022, 140(S1):569-572.