

# 维泊妥珠单抗治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的治疗进展

刘 海<sup>1</sup>, 耿 惠<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月20日

## 摘 要

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见非霍奇金淋巴瘤(NHL)亚型。目前利妥昔单抗联合CHOP方案化疗为DLBCL患者的一线治疗方案, 但目前仍有约30%~40%患者可能出现难治或复发。维泊妥珠单抗是首个获批的CD79bADC药物, 其联合化疗方案可治疗初治或复发/难治性DLBCL患者, 可显著延长患者的生存期, 且耐受性良好。维泊妥珠单抗联合化疗治疗DLBCL常见的不良反应包括输注相关反应(IRR)、血细胞减少、周围神经病等。笔者拟就维泊妥珠单抗治疗DLBCL的作用机制、用药方案、临床疗效及不良反应等最新研究进展进行综述, 旨在为维泊妥珠单抗临床治疗DLBCL患者提供参考。

## 关键词

淋巴瘤, CD79b, 抗体-药物偶联物, 维泊妥珠单抗

# Research Progress of Polatuzumab Vedotin in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Hai Liu<sup>1</sup>, Hui Geng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 20<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

## Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). At present, rituximab combined with CHOP chemotherapy is the first-line treatment for DLBCL patients, but at present, about 30%~40% of patients may be refractory or relapse. Polatuzumab vedotin is the first approved CD79bADC drug to be treated with a combination chemotherapy regimen that significantly extends survival and is well tolerated in initially treated or relapsed/refractory DLBCL patients. Common adverse reactions of polatuzumab vedotin combined with chemotherapy for DLBCL include infusion related reactions (IRR), hemocytopenia, peripheral neuropathy, etc. The author intends to review the latest research progress on the mechanism of action, medication regimen, clinical efficacy and adverse reactions of polatuzumab vedotin in the treatment of DLBCL, in order to provide reference for the clinical treatment of polatuzumab vedotin in patients with DLBCL.

## Keywords

Lymphoma, CD79b, Antibody-Drug Conjugate, Polatuzumab Vedotin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)占非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的 30%~40%, 是最常见的非霍奇金淋巴瘤病理亚型[1]。弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗目的在于缓解疾病、延长生存, 目前治愈率约为 60%, 约 30%~40%患者可能出现难治或复发[2]。利妥昔单抗 + CHOP 联合化疗方案是治疗 DLBCL 一线治疗方案在临床中广泛应用, 但在治疗有着高危因素存在的患者时疗效不理想, 找寻新的药物一直是研究的热点, 部分学者通过研究 R-CHOP + X 方案[3], 但以阴性结果而告终。近些年来, 随着科学技术的不停发展, 出现许多新的药物, 治疗方案出现了更多的变化[4] [5] [6]。美国食品与药物监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2019 年批准了维泊妥珠单抗与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合治疗至少接受过 2 次治疗的复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)成人患者[7]。维泊妥珠单抗是一种 CD79b 靶向抗体偶联物(ADC), 有多项临床研究结果显示其联合化疗治疗 DLBCL 患者的疗效及安全性良好, 并可有效延长患者的无进展生存期(Progression-free survival, PFS) [8] [9] [10] [11]。目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)及中国抗癌协会临床肿瘤协作专家委员会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南均推荐维泊妥珠单抗联合化疗可作为治疗 DLBCL 的一线治疗方案[12] [13]。目前维泊妥珠单抗已于 2023 年在我国上市, 但目前国内临床工作者尚缺少相关用药经验, 笔者拟就维泊妥珠单抗的作用机制, 治疗 DLBCL 的疗效及不良反应的近些年相关研究进行综述, 为维泊妥珠单抗的在我国的临床应用提供依据。

## 2. 维泊妥珠单抗的作用机制

抗体 - 药物偶联物(ADC)通常为单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)通过化学连接器共价附着到

细胞毒性药物上的产物, 具有高特异性靶向能力和强效杀伤作用的优点, 可准确、高效的消灭肿瘤细胞。ADC 药物由抗体、连接头及细胞毒药物组成, 同时每部分也在治疗过程中起着关键的作用, 因此替换这三种物质中的任何一种都会严重影响 ADC 的有效性治疗情况[14]。维泊妥珠单抗是一种靶向 B 细胞抗原受体复合物相关蛋白  $\beta$  链(CD79b)的 ADC, 由 Polatuzumab、mc-vc-PABC 及 MMAE3 个部分组成[15]。多项研究结果显示, 与传统 R-CHOP 方案相比, 联合 Pola 的化疗方案在治疗 DLBCL 及 R/R DLBCL 的疗效有着显著优势, 考虑与 ADC 药物的作用相关, 并可延长患者有效生存期及总生存期[7] [8] [9] [10] [11]。目前维泊妥珠单抗的相关作用机制及其对临床疗效的影响程度尚未完全明确, R-CHOP 方案在国内仍为主流, 仍需相关研究明确。

## 2.1. CD79b 的选择及相应作用机制

ADC 药物中抗体与肿瘤抗原须保持高亲和力。CD79b 蛋白是一种 B 细胞表面抗原, 几乎在超过 90% 的 B 细胞 NHL 中表达。Pfeifer M 等[16]分析了不同药物在不同分子亚型弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中的活性, 发现抗 CD22-MMAE 和抗 CD79B-MMAE 在绝大多数 DLBCL 细胞中都具有高活性并诱导细胞死亡。同时, CD22 和 CD79B 在体外和体内的表达之间没有很强的相关性, 这表明患者不应因为靶标表达低而被排除在抗 CD22-MMAE 或抗 CD79B-MMAE 治疗之外。同时 CD79b 作为 ADC 很有吸引力, 作为受体在与抗体结合后被迅速内吞并递送至溶酶体内[17]。基于这一独特功能, CD79b 成为靶向递送细胞毒性剂的潜在靶点。ADC 药物与 CD79b 结合后, 药物对正常细胞的作用最小化, 同时能使肿瘤细胞死亡最大化, 同时抗体成分与免疫效应细胞相互作用, 通过 CDC、ADCC 和 ADCP 效应诱导抗肿瘤免疫[14]。

## 2.2. 可裂解型 Linker 的选择及相应作用机制

部分研究表明[14], ADC 药物需要一个稳定的连接头来限制其非靶点毒性, 所以连接子首先需要稳定, 并且不会过早释放细胞毒性药物, 当到达靶位点后会通过完成内源化并快速有效释放药物分子。同时需考虑药物抗体比(drug-antibody ratio, DAR), 该数值过高或过低都会影响药效及稳定性, 一般在 2~4 时比较理想。维泊妥珠单抗的连接头为可裂解型 linker, 即 mc-vc-PABC, 其中 mc-vc 为一种组织蛋白酶裂解二肽, PABC (对氨基苄基甲酸酯)是细胞毒性药物与连接头之间的一种间隔单元, 可以让组织蛋白酶 B 对接头表现出完全的蛋白酶活性, 在酶切除二肽后 PABC 很快发生自身降解。研究表明[18] linker 按照裂解方式主要分为化学裂解和酶裂解两大类。mc-vc-PABC 方式为酶裂解, 通常以组织蛋白酶 B 作为靶标, 因为该酶在细胞内外也均存在活性, 同时二肽的结构在 P1 位有亲水性残基, P2 处有疏水性残基, 这样即可以被蛋白酶水解, 同时保持 linker 在血浆输送过程中的稳定性。

## 2.3. MMAE 的选择及相应作用机制

ADC 药物必须有效释放活性的细胞毒性药物, 即使在低浓度下, 释放药物的效力也必须足以杀死癌细胞。甲基奥瑞他汀 E (Monomethyl auristatin E, MMAE)是一种合成的微管相关抑制剂, 可阻断微管蛋白的聚合来抑制细胞分裂。MMAE 通过与单克隆抗体相连, 并将其导向癌细胞。MMAE 分子稳定性强, 在血浆或蛋白酶中均难以降解。David Dornan 等的研究[19]发现淋巴瘤或白血病细胞的增殖率不太可能扰乱或预测抗 CD79b-vcMMAE 的益处, 同时 CD79b-vcMMAE 的功效不会因体细胞突变或细胞倍增时间而减弱。对于大部分淋巴瘤的患者, 常见的体细胞突变, 如: TP53 突变型, p79 野生型, p53 突变及其他已知的体细胞突变, 可能不会扰乱抗 CD79b-vcMMAE 活性的可能性, 同时抗 CD79b-vcMMAE 在体内和体外都非常有效。

### 3. 维泊妥珠单抗的临床应用及疗效

#### 3.1. 维泊妥珠单抗的安全剂量及静脉输注相关事项

维泊妥珠单抗的药品说明书[20]推荐, 对于初治的弥漫大 B 细胞淋巴瘤或复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者, 推荐剂量均为 1.8 mg/kg, 且在治疗过程中如果出现相应不良反应或输注反应需随时调整剂量或输注速率, 必要时需直接停用该药物。在治疗 DLBCL 中任何周期第 1 天出现 1~3 级的输液相关反应(IRR)时, 需中断输注并给予支持性治疗。对于首次发生 3 级哮喘、支气管痉挛或全身性荨麻疹的情况, 永久停用本品。对于复发的 2 级哮喘或荨麻疹或复发的任何 3 级症状, 永久停用本品。除上述情况外, 也可以在症状完全消退时, 按照中断前所达到速率的 50%重新开始输注。在无输注不良症状的情况下, 可每 30 分钟以 50 mg/小时的增量递增输注速率。对于下一个周期, 本品的输注持续时间需在 90 分钟以上。如果未发生输液相关反应, 后续输注持续时间可在 30 分钟以上。所有周期均给予输注前用药。如输液相关反应为 4 级, 则需立即停止输注本品, 并给予支持性治疗, 后永久停用本品。一项 I 期多中心研究[21]采用 3+3 剂量递增设计, 将维泊妥珠单抗(每 21 天 0.1~2.4 mg/kg)单药用于 NHL 和 CLL 患者的剂量递增队列。在推荐的 2 期剂量(2.4 mg/kg)下, 42 例 NHL 患者中有 23 例出现了客观反应(14 例为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 7 例为惰性 NHL, 2 例为套细胞淋巴瘤)。9 例维泊妥珠单抗联合利妥昔单抗治疗的患者中有 7 例出现了客观反应。在 CLL 患者中没有观察到客观的反应。同时 Tomohiro Kinoshita 等的研究中[22]纳入了 7 例患者, 给予受试患者每 21 天静脉注射一次维泊妥珠单抗(4 例给予 pola 1.0 mg/kg, 3 例给予 1.8 mg/kg), 直到疾病进展或不耐受, 后提示耐受性良好, 未观察到剂量限制性毒性。在研究期间, 四名患者获得了客观反应(三名完全缓解, 一名部分缓解), 没有疾病进展。表明维泊妥珠单抗具有可接受的安全性, 但由于这项 I 期研究的样本量很小, 剂量范围有限, 同时需要进一步的研究来阐明不同剂量及治疗持续时间下出现不同反应的可能性。

#### 3.2. 维泊妥珠单抗单药治疗 DLBCL 疗效

目前, 最新的 NCCN 指南及 CSCO 指南[12] [13]均推荐维泊妥珠单抗联合化疗方案可作为 DLBCL 患者的一线治疗, 目前临床暂不考虑单药治疗 DLBCL。但在维泊妥珠单抗出现早期, 也有部分学者行单药与其余方案药物治疗 DLBCL 的对比试验, 为临床提供相关经验, 指导相应治疗。Maria Corinna A Palanca-Wessels 等人做的临床研究[21]中纳入了 95 例患者, 其中 86 例患者接受了维泊妥珠单抗单药治疗, 中位随访时间为 4.3 个月(IQR 1.6~11.5)。维泊妥珠单抗作为单药治疗时剂量分别为 0.1 mg/kg、0.25 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、1.8 mg/kg 和 2.4 mg/kg。联合方案为每 21 天接受利妥昔单抗(375 mg/m<sup>2</sup>) + 维泊妥珠单抗剂量为 2.4 mg/kg。该研究结果显示, 肿瘤减少主要是在维泊妥珠单抗剂量为 1.8 mg/kg 或更高时。许多专家学者曾进行多项临床试验对比单药与联合化疗方案的安全性及治疗效果, 逐渐发现其联合化疗较单药治疗可明显延长患者无进展生存期和总生存期, 并能够改善患者预后, 目前通常不考虑单药治疗, 但单药治疗 DLBCL 患者的相关疗效仍需更多数据样本本研究进一步评估与判断。

#### 3.3. 维泊妥珠单抗联合化疗方案治疗 DLBCL 疗效

Hervé Tilly 等人做的临床研究[23]中纳入了 879 例患者, 随机分配为 pola-R-CHP 组(n = 440)或者 R-CHOP 组(n = 439), 计划给予 8 个 21 天周期的治疗。在前六个周期内, 患者接受 pola-R-CHP 或 R-CHOP 治疗, 其中 pola-R-CHP 组将长春新碱(1.4 mg/m<sup>2</sup>, 最大 2 mg d1)改为维泊妥珠单抗(1.8 mg/kg d1), 其余药物维持不变, 为静脉注射利妥昔单抗(375 mg/m<sup>2</sup> d0)、环磷酰胺(750 mg/m<sup>2</sup> d1)和多柔比星(50 mg/m<sup>2</sup> d1), 口服强的松(100 mg/d d1~5)。在第 7 和第 8 周期, 两组患者均接受利妥昔单抗(375 mg/m<sup>2</sup>)治疗, pola-R-CHP

和 R-CHOP 组分别有 88.0%和 85.9%的患者接受了全部 8 个周期的治疗。该研究结果显示, 在既往未治疗的 DLBCL 患者中 pola-R-CHP 组患者 2 年 PFS 较 R-CHOP 组显著改善(76.7% [95% CI, 72.7~80.8] vs. 70.2% [95% CI, 65.8~74.6]), 同时 Pola-R-CHP 组的 EFS 结果也比 R-CHOP 组更为优秀(HR 0.75, 95% CI 0.58~0.96, P = 0.02)。Laurie H Sehn 等人做的临床研究[24]比较了复发/难治性 DLBCL 患者接受 pola-BR 组(pola-BR 组, n = 40)与 BR 组(BR 组, n = 40)治疗的效果, 并根据反应时间(Duration of Response, DOR)到最后一次治疗( $\leq 12$  个月 vs  $> 12$  个月)进行分层。BR 组[接受苯达莫司汀 90 mg/m<sup>2</sup> 第 1 周期 d2~3, 第 2~6 周期 d1~2; 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 第 1~6 周期 d1], pola-BR 组增加了维泊妥珠单抗(1.8 mg/kg, 第 1 周期 d2, 第 2~6 周期 d1)联合治疗, 中位随访时间为 22.3 个月。结果显示 pola-BR 与 BR 相比, PFS、OS 和 DOR 均显著改善, 中位 OS 更长(12.4 个月; 95% CI, 9.0~未达到), 死亡风险降低 58% (HR, 0.42; 95% CI, 0.24 至 0.75; P = 0.002)。由此可见, 维泊妥珠单抗联合化疗方案对于治疗 DLBCL 患者有着显著优势。

### 3.4. 联合维泊妥珠的无化疗方案治疗 DLBCL 疗效

#### 3.4.1. 维泊妥珠联合单克隆抗体药物治疗 DLBCL 疗效

CD20 单抗在治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤中有着显著优势, 维泊妥珠单抗 + CD20 单抗联合治疗可增加 CD20 的表达和对 Rit 诱导的补体依赖性细胞毒性(CDC)的敏感性, 直接和间接的增强 CD20 单抗药物的疗效。Franck Morschhauser 等人做的临床试验[25]共纳入 122 例患者, 随机分配为 R-pola 组(n = 59)或 R-pina 组(n = 63), 1 个周期为 21 天, 直到出现疾病进展或不可接受的毒性发生, 最长 1 年。R-pina 组中 DLBCL 的中位周期为 7 个周期(IQR 3~9; 范围 1~17), R-pola 组为 6 个周期(IQR 2~11; 范围 1~17)。42 例 R/R DLBCL 患者接受 R-pina 治疗, 其中 25 例(60%, 95% CI 43~74)获得客观缓解, 11 例(26%, 95% CI 14~42)获得完全缓解。39 名接受 R-pola 治疗的 DLBCL 患者, 21 名(54%, 95% CI 37~70)达到了客观缓解, 8 名(21%, 95% CI 9~36)达到了完全缓解。R-pina 的中位无进展生存期为 5.4 个月(95% CI 3.9~10.6), R-pola 为 5.6 个月(4.3~12.8); R-pola 的中位反应持续时间为 13.4 个月(95% CI 6.5~21.2), R-pina 为 6.2 个月(3.6~12.4), R-pina 患者的中位总生存期为 16.5 个月(95% CI 7.5~32.5), R-pola 患者的中位总生存期为 20.1 个月(10.4~38.6)。该研究显示, 在 R/R DLBCL 患者中, R-pina 和 R-pola 的疗效和生存结果也优于利妥昔单抗与其余 ADC 药物组合。并且, Pola 在治疗非霍奇金淋巴瘤上其反应时间比 pina 更长, 而且总体获益 - 风险更倾向于 R-pola。Natsumi Kawasaki 等人做的研究[26]发现维泊妥珠单抗处理后增加了 CD20 的表达和对 Rit 诱导的补体依赖性细胞毒性(CDC)的敏感性, 同时抗 CD79b 抗体可增加 AKT 的磷酸化, 但抑制 ERK 的磷酸化。相比之下, MMAE 增强了 ERK 的磷酸化, 但略微减弱了 AKT 的磷酸化。Pola 还增加了 Pola-难治性异种移植肿瘤上的 CD20 表达, 并与 Rit 联合后可显著增强其抗肿瘤活性。因此维泊妥珠单抗与 CD20 单抗联合使用可有效延缓 DLBCL 患者的疾病进展。

#### 3.4.2. 包含维泊妥珠的多药联合方案疗效

多种不同类型的靶向药物、免疫抑制药物甚至化疗药物联合应用于 DLBCL 的治疗, 是一种更有前景的治疗模式。Lynch RC 等人做的一项研究[27]纳入 18 名患者, 给予维泊妥珠单抗与剂量调整的依托泊苷、环磷酰胺、阿霉素和利妥昔单抗(pola-DA-EPCH-R)联合方案治疗。治疗方案为 6 个 21 天周期的第 1 天以 1.8 mg/kg 的剂量给予 pola 同时给予 DA-EPCH-R 治疗, 同时环磷酰胺、依托泊苷和阿霉素的剂量遵循中性粒细胞计数及血小板的数值相应调整。治疗结束时患者反应包括 CR 13 (76%), PR 3 (18%)和一个基于 PET-CT 的 PR 患者在第 2 周期后的进展事件(6%), 所有患者的肿瘤负担均较前有所减轻。中位随访时间为 12.9 个月, 12 个月的 EFS 为 72% (95% CI 54%~96%), 12 个月的 OS 为 94% (95% CI 84%~100%)。4 例患者出现疾病进展, 并接受了其余方案治疗, 其中 2 例接受了 CAR-T 治疗。该研究发现在

DA-EPOCH-R 方案中使用 1.8 mg/kg 的 pola 替代长春新碱是安全且耐受性良好的, 并且达到了主要的安全性终点。来那度胺为一种免疫抑制剂, 可在体内通过刺激 NK 细胞的激活从而间接增强 DLBCL 的固有免疫和适应性免疫应答, 一项临床试验[28]通过利妥昔单抗、维泊妥珠单抗及来那度胺(lenalidomide), 使用 2 种不同的靶向药物与免疫抑制剂联合治疗 R/R DLBCL 患者的研究正在进行。多种不同靶向药物、免疫抑制剂及不同通路的抑制剂相关药物联合方案为治疗 R/R DLBCL 患者提高新的治疗选择, 但是对其疗效仍需更多的临床试验及相关研究验证其有效性及安全性。

#### 4. 维泊妥珠单抗的药物不良反应

维泊妥珠单抗单药或者与其他药物联合治疗的常见不良反应包括输注相关反应(IRR)、血液学不良反应(中性粒细胞减少症、血小板减少、贫血)以及周围神经病、感染、乏力、肝毒性、腹泻等非血液学不良反应, 大多数不良反应 ≤ 3 级[8] [9] [10] [11] [23] [24]。此外, 不良反应也包括比较少见的进行性多灶性脑白质病(PML)及肿瘤溶解综合征等。维泊妥珠单抗联合治疗中最常见的不良反应为周围神经病、骨髓抑制及消化道症状, 主要表现为四肢麻木、疼痛、恶心、乏力、感染及出血等。在维泊妥珠单抗用药期间严密监测患者用药反应、周围神经症状和血常规、肝肾功、尿便常规等指标的变化, 注意预防感染, 及时调整静脉滴速或减低剂量, 必要时甚至有随时停用的可能, 有利于控制上述不良反应。

#### 5. 总结和展望

第 1 代 CD20 单抗药物利妥昔单抗的出现, 在很大程度上提高了 DLBCL 患者的生存率, 但是仍然由部分患者出现复发或难治, 甚至产生耐药性。多年以来, 许多专家学者在探索 DLBCL 患者新的治疗方案, 并不断尝试不同的方案。ADC 药物的出现使得治疗迈入一个新的台阶, 它可将化疗药物特异性靶向肿瘤细胞可能会减弱全身化疗的不良影响, 展现出不错的疗效及安全性。维泊妥珠单抗目前已在国内已上市, 为 DLBCL 中国患者提供更多选择, 但目前在国内仍应用较少, 仍需积累用药经验, 为了减少细胞毒性及提高治疗的有效性, 目前已有 pola-R-CHP 治疗初治 DLBCL、pola-BR 治疗 R/R DLBCL 等方案, 但同时多位学者及医院仍在积极探索维泊妥珠单抗与其他多种药物联合治疗方案治疗 DLBCL 的效果, 并在探索 pola 联合方案应用于移植及 CAR-T 治疗的桥接治疗中的作用及疗效, 有望进一步缓解疾病、延长生存。

#### 参考文献

- [1] Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., *et al.* (2016) The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. *Blood*, **20**, 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- [2] 万梦迪, 洪煌明. 复发/难治弥漫性大 B 淋巴瘤免疫治疗进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(9): 875-881.
- [3] 李亚军, 刘禹婷, 周辉, 等. Phoenix 研究: 伊布替尼联合 R-CHOP 在非-GCB 型 DLBCL 的 III 期随机试验[J]. 循证医学, 2020, 20(2): 80-82.
- [4] 李明, 王子安. 复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗的新进展[J]. 中华全科医学, 2015, 13(6): 1000-1003. <https://doi.org/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2015.06.062>
- [5] 姜文奇, 黄慧强. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗方案的演变及疗效[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 357-360.
- [6] 刘卫平, 朱军. 2021 年淋巴瘤治疗进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(1): 94-98.
- [7] Deeks, E.D. (2019) Correction to: Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. *Drugs*, **16**, 1829. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01214-w>
- [8] Dimou, M., Papageorgiou, S.G., Stavroyianni, N., *et al.* (2021) Real-Life Experience with the Combination of Polatuzumab Vedotin, Rituximab, and Bendamustine in Aggressive B-Cell Lymphomas. *Hematological Oncology*, **3**, 336-348.
- [9] Malecek, M.K., Watkins, M.P. and Bartlett, N.L. (2020) Polatuzumab Vedotin for the Treatment of Adults with Re-

- lapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **21**, 831-839. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1777979>
- [10] Bourbon, E. and Salles, G. (2020) Polatuzumab Vedotin: An Investigational Anti-CD79b Antibody Drug Conjugate for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **10**, 1079-1088. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1800638>
- [11] Amaya, M.L., Jimeno, A. and Kamdar, M. (2020) Polatuzumab Vedotin to Treat Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, in Combination with Bendamustine plus Rituximab. *Drugs Today (Barc)*, **4**, 287-294. <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.4.3127026>
- [12] Liu, Y. and Barta, S.K. (2019) Diffuse Large B-Cell Lymphoma: 2019 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Treatment. *American Journal of Hematology*, **5**, 604-616. <https://doi.org/10.1002/ajh.25460>
- [13] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7): 707-735. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20210516-00382>
- [14] Fu, Z., Li, S., Han, S., *et al.* (1970) Antibody Drug Conjugate: The “Biological Missile” for Targeted Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **1**, 93.
- [15] Deeks, E.D. (2019) Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. *Drugs*, **13**, 1467-1475. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01175-0>
- [16] Pfeifer, M., *et al.* (2015) Anti-CD22 and Anti-CD79B Antibody Drug Conjugates Are Active in Different Molecular Diffuse Large B-Cell Lymphoma Subtypes. *Leukemia*, **29**, 1578-1586. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.48>
- [17] Drake, J.R., Lewis, T.A., Condon, K.B., Mitchell, R.N. and Webster, P. (1999) Involvement of MIIC-Like Late Endosomes in B Cell Receptor-Mediated Antigen Processing in Murine B Cells. *The Journal of Immunology*, **162**, 1150-1155. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.162.2.1150>
- [18] Bargh, J.D., Isidro-Llobet, A., Parker, J.S., *et al.* (1970) Cleavable Linkers in Antibody-Drug Conjugates. *Chemical Society Reviews*, **16**, 4361-4374. <https://doi.org/10.1039/C8CS00676H>
- [19] Dornan, D., Bennett, F., Chen, Y., *et al.* (2009) Therapeutic Potential of an Anti-CD79b Antibody-Drug Conjugate, Anti-CD79b-vc-MMAE, for the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **13**, 2721-2729. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205500>
- [20] 中国国家药品监督管理局. 注射用维泊妥单抗说明书[EB/OL]. [https://www.roche.com.cn/content/dam/rochexx/roche-com-cn/roche\\_china/zh\\_CN/pdf/2023/ZhusheyongWeibotuozhuDankang\\_20230110.pdf](https://www.roche.com.cn/content/dam/rochexx/roche-com-cn/roche_china/zh_CN/pdf/2023/ZhusheyongWeibotuozhuDankang_20230110.pdf), 2023-04-25.
- [21] Palanca-Wessels, M.C., Czuczman, M., Salles, G., *et al.* (2015) Safety and Activity of the Anti-CD79B Antibody-Drug Conjugate Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Phase 1 Study. *The Lancet Oncology*, **6**, 704-715. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70128-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70128-2)
- [22] Kinoshita, T., Hatake, K., Yamamoto, K., *et al.* (2021) Safety and Pharmacokinetics of Polatuzumab Vedotin in Japanese Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Phase 1 Dose-Escalation Study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **1**, 70-77. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa169>
- [23] Tilly, H., Morschhauser, F., Sehn, L.H., *et al.* (1970) Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **4**, 351-363. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304>
- [24] Sehn, L.H., Herrera, A.F., Flowers, C.R., *et al.* (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **2**, 155-165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172>
- [25] Morschhauser, F., Flinn, I.W., Advani, R., *et al.* (2019) Polatuzumab Vedotin or Pinatuzumab Vedotin plus Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results from a Phase 2 Randomised Study (ROMULUS). *The Lancet Haematology*, **5**, e254-e265. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30026-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30026-2)
- [26] Kawasaki, N., Nishito, Y., Yoshimura, Y., *et al.* (2022) The Molecular Rationale for the Combination of Polatuzumab Vedotin plus Rituximab in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *British Journal of Haematology*, **2**, 245-255. <https://doi.org/10.1111/bjh.18341>
- [27] Lynch, R.C., Poh, C., Ujjani, C.S., *et al.* (1970) Polatuzumab Vedotin with Infusional Chemotherapy (Pola-DA-EPCH-R) for Untreated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Blood Advances*, **11**, 2449-2458.
- [28] Roche, H.-L., *et al.* (2022) A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination with Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02600897>