

# Polatuzumab Vedotin 联合利妥昔单抗和苯达莫司汀 治疗复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 单中心疗效和安全性分析

孔繁聪 喻敏 周玉兰 王诗轩 李菲

南昌大学第一附属医院血液病诊治中心,南昌大学淋巴瘤疾病研究所,南昌 330006

通信作者:李菲,Email:yx021021@sina.com

基金项目:国家自然科学基金(81960043、81600180);江西省自然科学基金(20192ACB20030、20203BBGL73197)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.013

## Efficacy and safety of Polatuzumab Vedotin in combination with rituximab plus bendamustine in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a single center analysis

Kong Fancong, Yu Min, Zhou Yulan, Wang Shixuan, Li Fei

Center of Hematology, Institute of Lymphoma of Nanchang University, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Li Fei, Email: yx021021@sina.com

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 31%~34%<sup>[1]</sup>,部分患者接受 R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)方案一线治疗可治愈,但仍有 30%~40% 的患者复发或难治,特别是活化 B 细胞型(ABC)、双表达或双打击淋巴瘤等<sup>[2]</sup>。复发/难治性(R/R)DLBCL 患者中位总生存(OS)期仅为 6 个月<sup>[3-4]</sup>,治疗尚无统一标准,含吉西他滨和(或)铂类药物等二线方案、自体造血干细胞移植(auto-HSCT)和新型靶向药物等均可作为挽救性治疗选择。近年来,嵌合抗原受体修饰 T 细胞(CAR-T 细胞)疗法成为治疗 R/R DLBCL 的重要手段,但细胞制备周期长、费用高及细胞因子释放综合征等限制了其临床应用<sup>[5-6]</sup>。因此,临床上仍然亟需寻找有效的新型药物和治疗手段。

CD79b 是一种 B 细胞特异性表面蛋白,表达于 90% 的 B-NHL。Polatuzumab vedotin(Pola)是一种靶向 CD79b 蛋白的抗体偶联药物,包括靶向 CD79b 的重组人源化 IgG1 单抗、可裂解型 linker(连接桥)及小分子药物 MMAE(单甲基澳瑞他汀 E)。Pola 与肿瘤细胞的 CD79b 结合后抑制细胞分裂并诱导细胞凋亡,实现对细胞的靶向杀伤作用<sup>[7-8]</sup>。2019 年,一项全球 I b/II 期临床研究显示 Pola 联合 BR(苯达莫司汀+利妥昔单抗)方案治疗 R/R DLBCL 患者的完全缓解(CR)率为 40%(对照组 BR 方案组的 CR 率为 18%)<sup>[9]</sup>。基于此,Pola 获得美国食品药品监督管理局(FDA)突破性疗法认定,并被加速批准用于治疗既往已接受至少 2 种疗法的 R/R DLBCL 患者<sup>[10]</sup>。但 Pola 在我国尚未获批上市,本研究通过分析总结本中心 R/R DLBCL 患者应用 Pola 的临床数据评估其疗效及安

全性,为中国 R/R DLBCL 患者使用该方案提供临床依据。

### 病例与方法

1. 入组病例: Pola 同情用药项目(compassionate use program, CUP)得到南昌大学第一附属医院医学伦理委员会批准,伦理批号:伦临审 2019 第 164 号。入组标准为:①诊断为 R/R DLBCL,并经组织病理学确诊;②既往已接受至少二线治疗方案,如 R-CHOP 方案(或与 DLBCL 一线治疗方案相似的方案,如 R-DA-EPOCH、R-mini-CHOP、R-EDOCH、R-EPOCH、R2-COP 方案等);③不适合接受 allo-HSCT 或 auto-HSCT;④既往未接受过 BR 方案治疗;⑤未发生≥2 级周围神经病变(peripheral neuropathy, PN)。复发或难治定义为在接受标准或常规治疗后 < 6 个月内发生疾病进展(PD)或疾病稳定(SD),或接受治疗后缓解≥6 个月后疾病复发。共纳入我院 2020 年 3 月 1 日至 2021 年 3 月 31 日符合 Pola CUP 入组条件的 11 例患者,所有患者均签署了书面知情同意书。

2. 治疗方案:纳入分析的 11 例患者均使用 Pola+BR 方案。具体用药剂量如下:利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天,静脉输注;Pola 1.8 mg/kg,第 2 天,静脉输注;苯达莫司汀 90 mg/m<sup>2</sup>,第 2、3 天,静脉输注。每 21 d 为一个周期。下一疗程给药前如出现以下情况需进行剂量调整:①≤3 级输注反应,中断 Pola 输注并予支持治疗。如首次出现喘息、支气管痉挛、全身性荨麻疹等 3 级或 4 级输注反应,需永久终止 Pola 用药。②中性粒细胞绝对计数(ANC) < 1×10<sup>9</sup>/L 或 PLT < 75×10<sup>9</sup>/L,延迟所有用药。若中性粒细胞和血小板恢复时间超过 1 周,苯达莫司汀剂量逐次递减为 70 mg/m<sup>2</sup>、50 mg/m<sup>2</sup>,若苯达莫

司汀已减至 50 mg/m<sup>2</sup>,则降低Pola剂量至 1.4 mg/kg。③PN: 对于2~3级PN,暂停Pola直至恢复至≤1级PN,若恢复时间不超过2周,Pola剂量降至 1.4 mg/kg,如既往已降至 1.4 mg/kg或恢复时间超过2周则终止Pola用药;4级PN需永久终止Pola用药。

3. 疗效和生存分析:参照2014版Lugano分类标准<sup>[11]</sup>进行疗效评估,临床主要观察指标为CR、部分缓解(PR)、SD或PD。次要观察指标包括OS期、无进展生存(PFS)期和缓解持续时间(DOR)。所有患者在治疗的第1、3、5个疗程前以及第6个疗程结束后通过增强CT或PET-CT检查评估疗效。

4. 安全性评价:观察并记录患者在治疗期间出现的各种不良反应(AE)。AE分度参照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)5.0版本进行。安全性评估包括AE、严重AE(SAE)和特别关注的AE(AESI)。本研究中的AESI定义为血小板减少≥3级、中性粒细胞减少≥3级、贫血≥3级、PN≥2级、感染≥3级。

5. 统计学处理:采用SPSS 25.0软件进行数据分析,分类资料用例数描述,计量资料用中位数(范围)描述。生存分析采用Kaplan-Meier法。

### 结 果

1. 患者基线临床特征:共纳入11例已接受至少2个疗程Pola+BR方案并进行了至少1次疗效评估的患者,其中男6例,女5例;中位年龄60(20~75)岁;既往中位接受4(2~7)线治疗。Ann Arbor分期I、II、III、IV期患者分别为2例、0例、2例、7例;美国东部肿瘤协作组体能状态评分0分1例,1~2分10例;生发中心来源(GCB)患者5例,非生发中心来源(non-GCB)患者6例。双表达患者4例(定义为病理组织免疫组化MYC表达>40%,BCL-2表达>50%)。所有患者在既往治疗方案中均使用过利妥昔单抗,9例患者既往使用过包括PD-1单抗、HDAC抑制剂、BTK抑制剂或BCL-2抑制剂等药物的治疗。2例患者既往接受过靶向CD19的CAR-T细胞治疗,其中1例患者接受CD19和CD22双靶点CAR-T细胞治疗。1例患者为原发耐药(定义为一线治疗中对治疗无反应,包括SD及PD)。

2. 治疗:共11例患者接受了Pola+BR联合治疗,其中1例患者因经济原因在第3、4个疗程未用苯达莫司汀。4例患者因出现血小板减少2级且持续时间超过1周,苯达莫司汀减量至70 mg/m<sup>2</sup>;1例患者因血小板减少4级且恢复时间超过2周,苯达莫司汀先后减量至70 mg/m<sup>2</sup>、50 mg/m<sup>2</sup>。所有患者Pola未发生剂量调整。

3. 疗效:截至2021年4月30日,4例患者结束了全部6个疗程治疗;4例患者由于PD分别在第2个疗程后(1例)、第4个疗程后(3例)更换治疗方案;1例患者第3个疗程结束后因血小板减少恢复时间长退组,更换治疗方案;1例患者在第3个疗程结束后因粒细胞缺乏并发严重感染死亡而终止治疗;1例患者已结束3个疗程治疗,目前仍处于治疗中。所有患者的疗效及生存情况见图1。11例患者的最佳疗效分别为:CR 1例,PR 8例,SD 1例,PD 1例,总反应率(ORR) 81.8%。

4. 生存分析:截至2021年4月30日,中位随访时间9.5(1.7~13.5)个月,存活病例7例,其中5例在随访期间发生PD,1例疾病复发,目前均更换为其他方案,1例患者仍处于治疗进程中。4例患者死亡,其中3例因PD死亡,1例因粒细胞缺乏并发严重感染死亡。11例患者中位OS期、PFS期分别为未达到(NR)和7.5个月,9例获得PR以上疗效患者的中位DOR为5.0个月。

5. 安全性:大部分患者对Pola+BR方案耐受性良好。8例患者发生了至少1种AE,大部分为血液学不良反应,经对症治疗后或观察等待后均可恢复,5例患者因AE调整药物剂量。最常见的AE为:血小板减少(5例)、贫血(3例)、中性粒细胞减少(2例)、恶心(2例)。5例发生血小板减少的患者中4例程度为2级,经升血小板药物治疗后血小板恢复正常;1例发生4级血小板减少,此例患者因血小板恢复时间长而退组,被认定为AESI。2例患者发生中性粒细胞减少,1例1级,1例2级,经对症治疗或观察等待后恢复。1例患者发生发热性中性粒细胞减少,此例患者在第3个疗程治疗结束后因粒细胞缺乏并发严重感染而死亡,该事件被认定为SAE。3例贫血患者均为2级。其他较少出现的AE为:PN(1例)、嗜睡(1例)、乏力(1例),均为1级。1例患者发生3级肺部感染,经抗感染治疗后恢复。值得注意的是,1例患者在治疗过程

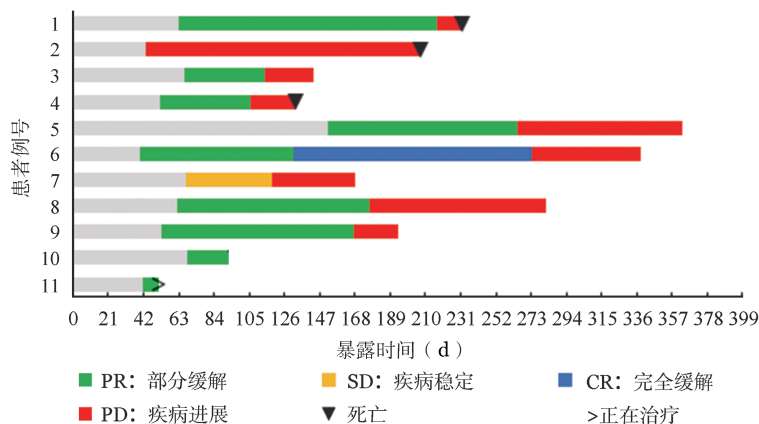


图1 11例复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者的疗效及生存情况

中出现噬血细胞综合征,被定为SAE,经过积极治疗后患者达CR,至今存活。

## 讨 论

CUP是指对患有严重或危及生命疾病的患者,在无法通过现有药品或进入临床试验获得有效治疗时,医师可在临床试验以外申请使用试验药品的制度。近年来,同情用药在欧盟国家陆续开展并建立法律依据。随着我国医疗健康保障水平的提升及医药产业发展,在我国建立同情用药制度具有迫切的临床和社会价值<sup>[12-13]</sup>。作为在中国开展的CUP,Pola CUP使R/R DLBCL患者在疾病进展阶段能得到及时、有效的治疗,并为中国R/R DLBCL患者使用Pola联合BR方案提供初步的疗效和安全性数据。

目前全世界范围内开展了多项关于Pola治疗R/R DLBCL患者的临床研究。Sehn等<sup>[9]</sup>的研究表明,Pola+BR组与BR组相比,ORR为45.0%对17.5%、CR率为40.0%对17.5% ( $P=0.026$ )、PR率为5.0%对0、SD率为15.0%对2.5%,BR组更低,而PD率为20.0%对25.0%,Pola+BR组更低。与BR组相比,Pola+BR组的死亡风险降低了58%,患者PFS期(9.5个月对3.7个月, $P<0.001$ )和OS期(12.4个月对4.7个月, $P=0.002$ )明显延长。在接受Pola+BR方案治疗的患者中,48% (12/25)的患者治疗反应持续时间至少1年,而应用BR方案的患者治疗反应持续时间达1年者仅占20% (2/10)。中位随访30个月,约20%应用Pola+BR方案治疗的患者维持无进展状态<sup>[14]</sup>。

R/R DLBCL患者后续治疗缓解率低。一项回顾性研究分析了636例R/R DLBCL患者的临床资料,治疗后ORR为26%,CR率仅7%,中位OS期为6.3个月<sup>[15]</sup>。本研究中,Pola+BR方案治疗11例R/R DLBCL患者的ORR为81.8%,CR率9.1%,PR率72.7%,中位随访9.5个月,中位OS期、PFS期、DOR分别为NR、7.5个月、5.0个月。本中心入组患者均为临床难治患者,经Pola+BR方案治疗后短期疗效显著。

截至末次随访日期,大部分存活患者(6/7)均发生PD或复发,提示该方案短期疗效好,但长期疾病控制率有限,患者达到PR及以上疗效后需积极寻求其他治疗手段,如CAR-T细胞治疗或造血干细胞移植以获取最佳生存。因此Pola+BR方案可作为后续治疗的有效桥接治疗手段。

Pola+BR方案AE主要表现为血液学AE、PN和胃肠道反应<sup>[10]</sup>。血液学AE主要为血小板减少、贫血、中性粒细胞减少及发热性中性粒细胞减少。在Pola单药或Pola联合利妥昔单抗方案的临床试验中,3~4级中性粒细胞减少发生率分别为4.0%和23.0%。Pola联合BR治疗时,3~4级中性粒细胞减少发生率升高为46.0%<sup>[16]</sup>。Pola+BR组与BR组相比,发热性中性粒细胞减少发生率相似(23.1%对20.5%),而所有级别贫血和血小板减少的发生率较高(分别为46.7对28.2%和48.9对33.3%)<sup>[17]</sup>。本研究中1~2级中性粒细胞减少发生率为18.2%,无3~4级中性粒细胞减少,3~4级血小

板减少发生率约为9.1%。本研究中仅观察到1例患者出现1级PN,1例患者发生噬血细胞综合征。总体上,本组患者血液学和非血液学AE比例与国外报道相比并未增加,Pola+BR方案用于R/R DLBCL患者总体安全性和耐受性良好。

作为回顾性真实世界研究,本研究受到以下因素制约:①Pola CUP入组标准为既往二线上治疗失败的患者,本研究纳入患者既往接受的中位治疗线数为4(2~7)线,因此治疗难度相对更高;②1例患者因经济原因在第3、4个疗程未联合使用苯达莫司汀,评估的是2个疗程的疗效,既往研究表明Pola+R两药联合方案的疗效劣于Pola+BR三药联合方案<sup>[14]</sup>;③部分患者在治疗中因PD和AE退出,虽然ORR为81.8%,但因随访时间短,无法准确评估DOR;④样本量偏小。由于存在上述缺陷,该结果不适合与Sehn等<sup>[9]</sup>国外研究结果进行直接比较。

总之,中国关于Pola治疗R/R DLBCL患者的临床研究数据较少,本研究数据来自中国第一个Pola CUP,结果证实Pola+BR方案用于R/R DLBCL患者的安全性和耐受性均良好,对R/R DLBCL患者不失为一种有效治疗选择,特别是对于既往接受过多疗程、多线治疗的复发难治患者,能获得明显的短期疗效,延长PFS期,为桥接后续治疗赢得时间和机会。由于纳入样本量偏少,随访时间短,未来需纳入更多患者以获得长期疗效、安全性和生存数据。

**利益冲突** 本研究由罗氏公司提供研究方案及药物(利妥昔单抗及polatumab vedotin)

**作者贡献声明** 孔繁聪:实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析;喻敏、周玉兰、王诗轩:实施研究、采集数据;李菲:对文章进行审阅、获取研究经费、行政、技术或材料支持、指导

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9):816-819. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.019.
- [2] 应志涛,黄玲. Polatumab Vedotin联合苯达莫司汀及利妥昔单抗(pola-BR)对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)治疗复发/难治性DLBCL的疗效分析[J]. 循证医学, 2020, 20(2): 72-75. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2020.02.002.
- [3] Patel KK, Isufi I, Kothari S, et al. Cost-effectiveness of polatumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(14):3387-3394. DOI: 10.1080/10428194.2020.1808208.
- [4] Zhang J, Li J, Ma Q, et al. A Review of Two Regulatory Approved Anti-CD19 CAR T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible?[J]. Adv Ther, 2020, 37(7): 3040-3058. DOI: 10.1007/s12325-020-01397-9.
- [5] Cabanillas F, Shah B. Advances in Diagnosis and Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(12): 783-796. DOI: 10.1016/j.clml.2017.10.007.
- [6] Jacobson CA, Farooq U, Ghobadi A. Axicabtagene Ciloleucel, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for

- Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Practical Implications for the Community Oncologist [J]. *Oncologist*, 2020, 25(1):e138-e146. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0395.
- [7] Kinoshita T, Hatake K, Yamamoto K, et al. Safety and pharmacokinetics of polatuzumab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase I dose-escalation study [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(1):70-77. DOI: 10.1093/jjco/hyaa169.
- [8] Shingleton JR, Dave SS. Polatuzumab Vedotin: Honing in on Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2):166-168. DOI: 10.1200/JCO.19.02587.
- [9] Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2): 155-165. DOI: 10.1200/JCO.19.00172.
- [10] Lu T, Gibiansky L, Li X, et al. Exposure-safety and exposure-efficacy analyses of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(12): 2905-2914. DOI: 10.1080/10428194.2020.1795154.
- [11] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [12] 仲宣惟, 韩若斯, 李波. 美国同情用药制度对我国的启示 [J]. 中国药事, 2020, 34(12):1414-1421. DOI: 10.16153/j.1002-7777.2020.12.010.
- [13] Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, et al. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2016, 5(4):244-254. DOI: 10.5582/irdr.2016.01054.
- [14] Sehn LH, Matasar MJ, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study [J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl 1):4081-4081. DOI:10.1182/blood-2019-123449.
- [15] Crump M, Neelapu SS, 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. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
- [16] Camus V, Tilly H. Polatuzumab vedotin, an anti-CD79b antibody-drug conjugate for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(2):127-135. DOI: 10.2217/fon-2020-0675.
- [17] Bourbon E, Salles G. Polatuzumab vedotin: an investigational anti-CD79b antibody drug conjugate for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(10):1079-1088. DOI: 10.1080/13543784.2020.1800638.

(收稿日期:2021-05-26)

(本文编辑:律琦)

## 中华医学会第十七次全国血液学学术会议征文、参会通知

由中华医学会、中华医学会血液学分会主办,上海市医学会承办,上海交通大学医学院附属瑞金医院协办的中华医学会第十七次全国血液学学术会议将于2022年9月23-25日在上海市举办。大会组委会诚挚邀请各位参加。

会议内容包括:①继续教育:邀请国内外著名专家介绍血液病领域的最新进展;②大会特邀报告:特邀国内外专家相关领域专题报告;③大会报告,从投稿的论文中择优选出;④专题发言按红细胞疾病、白细胞疾病、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、出血性疾病与易栓症、骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)、造血干细胞移植、感染、实验诊断、中西医整合和血液基础研究等专题中则择优选出。

会议时间:2022年9月23-25日;会议地点:上海。

### 一、征文事宜

征文内容:有关感染、护理、白血病、淋巴瘤、实验诊断、骨髓瘤、基础研究、MDS/MPN、血栓与止血、红细胞疾病、细胞治疗、造血干细胞移植、中西整合医学等临床和实验研究结果论文均可投稿。

征文要求:①未在国内公开发行人物上发表的论文;②摘要一份,500字以内,摘要正文格式包括:目的、方法、结果和结论四部分,不要附图、表;③为保证投稿后的通讯效率,请第一作者尽量自行投稿并填写手机信息;④请登陆大会官网 [www.cmacsh.org](http://www.cmacsh.org) 进行在线投稿,不接受E-mail形式投稿。

截稿日期:2022年7月15日

### 二、参会注册

注册费:9月1日前注册交费的代表1000元/人,之后1400元/人;护士、学生700元/人(现场报到需出示证明文件以享受优惠)。未提前注册者现场不保证有全套资料。个人信息请填写完整,信息不完整将无法获得学分。

酒店预订:请登录大会网站 [www.cmacsh.org](http://www.cmacsh.org) 订房并交费。

联系方式:中华医学会学术会务部 联系人:吕春雨 电话:18612976547, 邮箱:[cmacsh@126.com](mailto:cmacsh@126.com) / [10075882@qq.com](mailto:10075882@qq.com)



识别二维码下载征文、参会通知