

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.024

综 述

维泊妥珠单抗联合用药在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的应用进展

肖羽综述 黄韵红审校



基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbj2021-065)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学临床医学院(肖羽); 550001 贵阳, 贵州医科大学附属肿瘤医院淋巴瘤科(黄韵红)

通信作者: 黄韵红, E-mail: 1046403187@qq.com

【摘要】 维泊妥珠单抗(Pola)是首个靶向 CD79b 的抗体药物偶联物,于 2023 年 1 月在我国获批联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松(Pola-R-CHP)方案用于未经治疗的成人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者。基于 Pola 的细胞毒性作用和信号转导通路方面的病理机制,近年来针对 Pola 的联合用药展开了多项研究,显示出良好的疗效和安全性,特别是在复发性或难治性 DLBCL 患者中,为更进一步的亚组(如老年、双/三表达)研究提供了新的方向。文章对其应用研究进展进行综述。

【关键词】 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;维泊妥珠单抗;抗体药物偶联物;CD79b**【中图分类号】** R733.4 **【文献标识码】** A**Progress in polatuzumab vedotin combination therapies for diffuse large B-cell lymphoma** Xiao Yu*, Huang Yunhong.

* Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (gzwbj2021-065)

Corresponding author: Huang Yunhong, E-mail: 1046403187@qq.com

【Abstract】 Polatuzumab Vedotin (Pola), the inaugural antibody-drug conjugate (ADC) targeting CD79b, received approval in China in January 2023 for use in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (Pola-R-CHP) as a frontline regimen for adult patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Leveraging the cytotoxic properties of Pola and its impact on signaling pathways implicated in the pathogenesis of DLBCL, numerous studies have explored combination therapies with Pola in recent years. These studies have demonstrated favorable efficacy and safety profiles, particularly in patients with relapsed or refractory DLBCL. The findings have paved the way for further research into the efficacy of Pola-based regimens in specific patient subgroups, such as the elderly and those with double/triple-hit DLBCL.

【Key words】 Diffuse large B-cell lymphoma; Polatuzumab vedotin; Antibody-drug conjugate; CD79b

淋巴瘤是一组源于淋巴结和淋巴组织的免疫系统恶性肿瘤的总称,根据中国国家癌症中心定期报告全国癌症发病率和死亡率的统计数据,2022 年我国新发霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL) 6 984 例,死亡 2948 例;新发非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 97 788 例,居我国所有恶性肿瘤的第 13 位^[1]。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是一种来源于成熟 B 细胞的侵袭性肿瘤,是最常见的非霍奇金淋巴瘤类型,占全部非霍奇金淋巴瘤的 30% ~ 40%^[2]。在使用标准免疫化疗利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)进行一线治疗后,仍有 30% ~ 40% 的患者难治或复发,而大多数患者不适合接受自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)强化治疗,且接受除 ASCT 外挽救方案的患者中位无进展生存期(PFS)通常短

于 6 个月^[3]。维泊妥珠单抗(polatuzumab vedotin, Pola)是全球首个靶向 CD79b 的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC),在 2019 年美国食品和药物管理局(FDA)快速批准与苯达莫司汀和利妥昔单抗(BR)联合治疗至少接受过 2 次前期治疗的复发/难治(R/R) DLBCL 成人患者^[4]。基于 POLARIX 临床试验于 2023 年 1 月 13 日获得我国国家药品监督管理局的批准,适应症为联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松(Pola-R-CHP)治疗既往未经治疗的成人 DLBCL 患者。目前该方案已被纳入《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2022》。文章就 Pola 的药理机制、联合用药临床疗效及近年的临床研究进行综述。

1 Pola 的药理机制

1.1 作用机制及药代动力学(PK) Pola 由抗 CD79b 单克隆

抗体 polatuzumab 与单甲基奥瑞他汀 E (MMAE) 通过链接子连接而成。Pola 通过与 CD79b 结合, 将 MMAE 递送至肿瘤细胞, 抑制细胞分裂和诱导凋亡^[5]。体外实验显示, MMAE 的血浆蛋白结合率为 71% ~ 77%, 血液与血浆比率为 0.79 ~ 0.98。性别、体质量、血清白蛋白水平等协变量对 MMAE 及其抗体缀合形式 (acMMAE) 的 PK 有显著影响, 因此 Pola 基于不同体质量确定用药剂量。在 I b/II 期研究中, Pola 与 R/G (利妥昔单抗/奥滨尤妥珠单抗)-CHP (环磷酰胺 + 多柔比星 + 泼尼松) 联合应用时, 不同治疗组间 PK 相似, 表明与治疗方案无关^[6]。Pola 的分布体积和清除率分别为 57.3 ~ 95.6 ml/kg 和 12.7 ~ 18.2 ml · kg⁻¹ · d⁻¹, 消除半衰期约 1 周^[7]。种族敏感性分析显示亚洲和非亚洲患者间 PK 差异无统计学意义, 表明亚洲患者用药无需调整剂量^[8]。

1.2 药物相互作用及分子病理基础 MMAE 为 CYP3A4/5 的底物和抑制剂, 在 GO29365 研究中, Pola 与利妥昔单抗 (R) 联用时, R 的药物暴露量与单独使用时相似, 差异在 10% 以内, 表明无显著的药物相互作用^[9]。Shemesh 等^[7]的研究也发现, Pola 与 R/G-CHP 联用时的暴露量与不使用 CHP 时相似, 证实 Pola 与利妥昔单抗之间的药物相互作用无临床意义。Kawasaki 等^[10]研究发现, MMAE 增强了细胞外信号调节激酶 (ERK) 的磷酸化, 而对蛋白激酶 B (AKT) 磷酸化作用较弱; 相反, CD79b 能够增强 AKT 磷酸化, 同时抑制 ERK 磷酸化。表明 Pola 通过激活 AKT 和 ERK 信号通路, 增强了 CD20 表达和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 敏感性, 从而提高了 R 的疗效, 且这种效应可能与基线 CD20 表达水平无关, 并且受肿瘤微环境或肿瘤特异性的影响。Pola 还能通过泛素/蛋白酶体系统促进抗凋亡蛋白 (MCL-1) 降解, 增强体内抗肿瘤疗效^[11]。研究发现 CD79b 抗原上的糖基化修饰 (α₂, 6 唾液酸化) 能在 CD79b 表面形成“糖盾”, 减少 Pola 与 CD79b 的结合, 降低其抗肿瘤效果。泛素连接酶 (KLHL6) 通过降低 CD79b 表达可能减弱 Pola 疗效, 但 KLHL6 突变或功能失调时可能增加 BCR 表达, 提高 Pola 敏感性, 尤其在生发中心 B 细胞样 (GCB) 亚型 DLBCL 中, 提示 Pola 的疗效可能与 DLBCL 细胞起源有关^[12]。

2 Pola 联合用药在 DLBCL 应用的临床疗效

2.1 Pola 用于未治疗的 DLBCL

2.1.1 Pola-R-CHP 方案 (POLARIX 研究): I 期研究 DCS4968g 中确定了 Pola 单独给药的 II 期剂量 (RP2D) 为 2.4 mg/kg, DLBCL 患者客观反应率 (ORR) 为 56%, 惰性 NHL 为 47%, 其中 9 例患者尝试联合用药 (Pola-R) 的 ORR 为 78%, I b/II 期研究确定了 Pola 的 RP2D 为 1.8 mg/kg^[13]。II 期扩展研究中, 66 例新诊断 DLBCL 患者接受 Pola 联合治疗, 中位观察时间为 21.5 个月, 患者的总缓解率为 89%, 完全缓解 (CR) 率为 77%, 部分缓解 (PR) 率为 12%, 1 年无进展生存 (PFS) 率为 91%^[14]。经典的 POLARIX 的 III 期研究在此基础上进一步探讨了 Pola-R-CHP 的疗效^[15], 879 例患者随机分配至 Pola-R-CHP 组 (440 例) 和 R-CHOP 组 (439 例), 在中位随访 28.2 个月后, Pola-R-CHP 组的 PFS 显著优于 R-CHOP 组 ($HR = 0.73, 95\% CI 0.57 \sim 0.95, P = 0.02$), 2 年 PFS 分别为 76.7% 和 70.2%。中位随访时间超

过 3 年 (39.7 个月) 时, PFS 差异持续存在 ($HR = 0.76, 95\% CI 0.60 \sim 0.97$)。2 组的 3, 4 级不良事件主要包括中性粒细胞减少症 (28.0% vs. 30.8%) 和贫血 (12% vs. 8%)。Pola-R-CHP 组发热性中性粒细胞减少症更常见, 但 3 ~ 4 级感染率相似 (15.2% vs. 12.6%)。3 ~ 4 级周围神经病变罕见 (<2%), Pola-R-CHP 组剂量减少率为 9.2%^[16]。亚组分析提示 IPI 评分 ≥ 3 分、非大体积病变、活化 B 细胞 (non-GCB) 表型或 Myc/Bcl-2 过表达的患者中, Pola-R-CHP 治疗的 2 年无进展生存率提高了 10% 以上; EZB 和 MCD 亚型患者可能从 Pola-R-CHP 中获益, BN2 亚型患者则显示出 Pola-R-CHP 效果降低的趋势^[17]。

2.1.2 Pola-DA-EPCH-R 方案: 一项单中心 II 期临床试验 (NCT04231877)^[18] 将 Pola 加入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) 方案治疗侵袭性淋巴瘤的效果。初步数据显示, 患者的 ORR 为 94%, CR 为 76%, 中位随访时间为 12.9 个月时, 12 个月的 EFS 为 72% (95% CI 0.54 ~ 0.96), 12 个月的总生存率 (OS) 为 94% (95% CI 0.84 ~ 1.00), 达到了主要安全终点。

2.1.3 Pola-R-mini-CHP (POLAR BEAR) 方案: 2023 年首次评估了 Pola-R-mini-CHP 方案在 11 例 80 岁及以上新发 DLBCL 患者中的疗效和安全性。结果显示 ORR 达到 100%, 高于 R-mini-CHOP 组 (73%)。血液学不良事件中, 9% 患者出现 3 级以上的中性粒细胞减少, 无粒细胞减少性发热 (FN)。研究初步证实了 Pola-R-mini-CHP 的短期安全性, 但需长期随访以评估疗效和长期安全性^[19]。回顾性研究结果显示, 老年组 (>80 岁) 与年轻组在疗效和安全性方面表现相似, 完全代谢反应率分别为 50% 和 48%, 6 个月 PFS 分别为 100% 和 95% (95% CI 0.71 ~ 0.99), 表明减量的 Pola-R-CHP 对 80 岁以上患者是一个有效且安全的治疗选择^[20]。目前关于此方案的 III 期研究正在进行中。

2.1.4 ZPR 方案: Pola、zanubrutinib (Z, 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂) 和 R 的三联方案 (ZPR) 正在一项针对未经治疗的老年 DLBCL 患者的试验中进行研究。最新数据显示, 在接受 ZPR 治疗的患者中, 总体缓解率达到 100%, 显示出快速起效和良好的安全性。关于该方案的 II b 期试验 (NCT05940064) 已经启动^[21]。该联合用药方案的疗效和安全性研究同时也在 R/R DLBCL 患者中展开 (NCT05940051)^[22], CR 率达到 100%, 且所有患者的血液学毒性不超过 CTCAE 2 级, 仅 1 例患者出现肺部感染。提示 ZPR 方案在 R/R DLBCL 患者中具有极高的 CR 率和可控的毒性, 为这部分患者提供了一种有效的挽救治疗方案。

2.1.5 R-Pola-Glo 方案: R-Pola-Glo (Glotamab, 一种抗 CD3XCD20 的双特异性抗体) 是一项针对既往未经治疗的老年 (年龄 >60 岁) DLBCL 前瞻性、多中心、II 期试验, 旨在评估该联合化疗方案作为一线治疗的 1 年无进展生存期。该项安全磨合分析纳入了 10 例患者, 体现出了良好的安全性。在 62 d 的中位随访期间, 共记录 34 例次不良事件 (AE), 包括感染、神经精神问题、细胞因子释放综合征 (CRS)、心血管不良反应等, 无 4/5 级事件^[23]。

2.2 Pola 用于 R/R DLBCL

2.2.1 Pola-BR 方案: NCT02257567 研究评估了 Pola 联合 Ben-

damustine 和 R(Pola + BR)在不适合移植的 R/R DLBCL 患者中的疗效,在该研究中,80 例不适合移植的 R/R DLBCL 患者随机接受 Pola + BR 或 BR 治疗。在 22.3 个月中位随访时,Pola + BR 组 CR 率(40.0%)显著高于 BR 组(17.5%),中位 PFS 和 OS 分别为 9.5 个月和 12.4 个月,优于 BR 组的 3.7 个月和 4.7 个月。Pola + BR 组的 3~4 级血液学毒性较高,但感染率与 BR 组相似^[9,24]。Pola + BR 组在 ABC 型和双表达(DE)患者中显示出更显著的 PFS 和 OS 改善(ABC 型 PFS:10.5 个月 vs. 2.5 个月,OS:13.9 个月 vs. 4.3 个月;DE 型 PFS:7.0 个月 vs. 0.7 个月,OS:9 个月 vs. 0.8 个月)^[25]。在 106 例患者接受 Pola + BR 治疗的扩展队列中结果与随机队列一致,未发现新的安全问题^[26]。5 年随访的最终结果显示,Pola + BR 组的 CR 率、中位缓解持续时间(DoR)、PFS 和 OS 均优于 BR 组,进一步证实了 Pola + BR 在提高 R/R DLBCL 患者生存率和反应持久性方面的显著益处^[27]。此外,研究中共有 9 例患者在接受 Pola + BR 治疗后成功接受了 CAR-R-T 细胞治疗,Pola + BR 治疗后的生存时间为 11.5~28.0 个月,提示 Pola + BR 可能是潜在的桥接治疗方案,涉及桥接治疗的回顾性研究也为这个观点提供了依据^[28-29]。

2.2.2 Pola-R-Len 方案:在一项多中心、单臂、I b/II 期研究(GO29834)中^[30],评估了 Pola + R + Len(Lenalidomide,一种免疫调节药物)用于治疗不适合干细胞移植的 R/R DLBCL 患者的疗效和安全性。在中位随访 11.8 个月后,显示完全缓解率为 31%,其中最常见 3~4 级不良事件为中性粒细胞减少症(61%)和血小板减少症(14%)。

2.2.3 Pola-R-GemOx 方案(POLARGO 研究):POLARGO 研究(MO40598,NCT04182204)是一项 III 期研究,评估 Pola-R-GemOx 在不适合移植的 R/R DLBCL 患者中的安全性和有效性。截至 2021 年 10 月,15 例患者入组,11 例完成了至少 4 个周期治疗,中位年龄 76 岁。5 例患者出现 3~4 级不良事件,主要是血小板和中性粒细胞减少。无治疗相关死亡或停药不良事件,8 例患者出现 1~2 级周围神经病变。治疗结束时 ORR 为 40%,CR 为 27%。研究显示 Pola-R-GemOx 具有良好耐受性和可控毒性,目前正在进一步招募患者以评估其疗效^[31]。

2.2.4 Pola-R-ICE 方案:在一项 II 期多中心研究中,41 例 R/R DLBCL 患者接受了 Pola-R-ICE 方案作为二线治疗。37 例患者可评估,治疗结束时 ORR 为 89%,CR 为 61%。21 例患者后续接受自体干细胞移植,13 例接受 Pola 巩固治疗。常见不良事件包括贫血、恶心和血小板减少,主要 3 级或以上不良事件为贫血和血小板减少。研究认为 Pola-R-ICE 是有效的二线治疗方案,但需要长期随访评估持久性和结果^[32]。

2.2.5 M-Pola 方案(SUNMO 研究)、Pola-Glo 方案:Mosunetuzuma(M,莫妥珠单抗)和 Glo 均属于抗 CD20XCD3 双特异性抗体,在 I b/II 期 M-Pola(GO40516,NCT03671018)试验中^[33-34],纳入 120 例 R/R DLBCL 患者,98 例参与了剂量扩增阶段,最佳总体反应率为 59.2%(58/98,95%CI 0.48~0.69),完全反应率为 45.9%(45/98,95%CI 0.35~0.56),PFS 为 11.4 个月,OS 为 23.3 个月。最常见的 3 级或以上级别不良事件为中性粒细

胞减少症(25.0%)和疲劳(6.7%),CRS 发生率为 16.7%。提示 M-Pola 良好的安全性和持久反应,适合作为不适合移植的 R/R DLBCL 患者的二线治疗。Pola 与 Glo 的联合治疗在 R/R DLBCL 中也显示出可管理的安全性和良好的疗效,73%(24/33)的患者实现了总体反应,51.5%达到了完全反应,CRS 多为 1~2 级,未观察到 3 级及以上事件^[35]。

2.2.6 Pola-Lonca 方案:Loncastuximab tesirine(泰朗妥昔单抗,Lonca)是一种靶向 CD19 的 ADC,是国内首个申报上市的靶向 CD19 的 ADC 药物,在 R/R DLBCL 患者单独用药方案的桥接 II 期研究中显示出良好的安全性和疗效^[36]。目前的研究评估了 Pola-Lonca 在 NHL 前临床模型中的抗肿瘤效果。体外实验显示,该联合用药在 NHL 细胞系中具有协同/相加效应,并增加凋亡。在异种移植瘤模型中也观察到该方案提高了抗肿瘤活性和反应率,且耐受性良好。这些结果支持将 Lonca 与 Pola 的联合治疗策略进一步转化为针对 R/R NHL 患者的临床研究(NCT04970901)^[37]。

2.2.7 Pola-R-Ven 方案:在 GO29833 研究中,对 57 例 R/R DLBCL 患者应用 Pola、Venetoclax(Ven,BCL-2 抑制剂)和 R 三联疗法进行初步疗效分析,结果显示 CR 率为 29%和最佳总体反应率(BOR)为 65%,中位 DoR、PFS、OS 分别为 5.8 个月、4.4 个月和 11 个月。几乎所有患者都至少经历了 1 次不良事件,其中 79%为 3~4 级不良事件,最常见的包括中性粒细胞减少(53%)、感染(16%)和贫血(11%)。结果提示该三联疗法的安全性各个药物已知的安全性一致,并在 R/R DLBCL 患者中显示出良好的疗效^[38]。

3 小结及展望

Polatuzumab vedotin 作为首个靶向 CD79b 的 ADC,在淋巴瘤治疗中展现了显著疗效。它通过结合 CD79b 并释放 MMAE,有效抑制肿瘤细胞增殖。Pola 的作用不仅局限于直接的细胞毒性作用,还涉及调节信号通路和肿瘤免疫微环境,这些机制的发现为 Pola 的优化使用和新联合方案的开发提供了科学依据。POLARIX 研究表明,Pola 联合 R-CHP 方案较标准 R-CHOP 方案显著提高无进展生存期。在复发/难治性 DLBCL 中,Pola 与其他药物的联合方案也显示出较高的完全缓解率和客观反应率。特别是在老年或不适合移植的患者中,Pola 的联合方案提供了新的治疗选择。此外,Pola 在滤泡性淋巴瘤和其他 B 细胞非霍奇金淋巴瘤中的应用也在积极研究中,显示出良好的应用前景。未来 Pola 的研究将继续探索其在不同淋巴瘤亚型中的应用,并评估与其他药物联合使用的潜力,如新型 ADC、BTK 抑制剂、双特异性抗体等的联合治疗,以及针对特定分子亚型或细胞起源的 DLBCL 患者的定制化治疗方案。随着对 Pola 作用机制的深入理解和新联合方案的开发,预期 Pola 将为淋巴瘤患者提供更多的治疗选择,特别是在难治性或复发性疾病的治疗中发挥重要作用。

参考文献

- [1] Han B,Zheng R,Zeng H,et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] Barraclough A,Hawkes E,Sehn LH,et al. Diffuse large B-cell lym-

- phoma [J]. *Hematol Oncol*, 2024, 42(6): e3202. DOI:10.1002/hon.3202.
- [3] Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 842-858. DOI:10.1056/NEJMra2027612.
- [4] Tolcher AW. The evolution of antibody-drug conjugates: A positive inflexion point[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2020, 40: 1-8. DOI:10.1200/edbk_281103.
- [5] Pfeifer M, Zheng B, Erdmann T, et al. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes [J]. *Leukemia*, 2015, 29(7): 1578-1586. DOI:10.1038/leu.2015.48.
- [6] Lu D, Lu T, Gibiansky L, et al. Integrated two-analyte population pharmacokinetic model of polatuzumab vedotin in patients with non-hodgkin lymphoma [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2020, 9(1): 48-59. DOI:10.1002/psp4.12482.
- [7] Shemesh CS, Agarwal P, Lu T, et al. Pharmacokinetics of polatuzumab vedotin in combination with R/G-CHP in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(5): 831-842. DOI:10.1007/s00280-020-04054-8.
- [8] Liao MZ, Deng R, Gibiansky L, et al. Ethnic sensitivity assessment: Polatuzumab vedotin pharmacokinetics in Asian and non-Asian patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma in POLARIX [J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(12): 2744-2755. DOI:10.1111/cts.13669.
- [9] Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single-Arm Extension [J]. *BLOOD*, 2020, 136: 17-19. DOI:10.1182/blood-2020-137078.
- [10] Kawasaki N, Nishito Y, Yoshimura Y, et al. The molecular rationale for the combination of polatuzumab vedotin plus rituximab in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2022, 199(2): 245-255. DOI:10.1111/bjh.18341.
- [11] Lasater EA, Amin DN, Bannerji R, et al. Targeting MCL-1 and BCL-2 with polatuzumab vedotin and venetoclax overcomes treatment resistance in R/R non-Hodgkin lymphoma: Results from preclinical models and a Phase Ib study [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(3): 449-463. DOI:10.1002/ajh.26809.
- [12] Corcoran SR, Phelan JD, Choi J, et al. Molecular determinants of sensitivity to polatuzumab vedotin in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(9): 1653-1674. DOI:10.1158/2159-8290.CD-23-0802.
- [13] Palanca-Wessels MCA, Czuczman M, Salles G, et al. 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 704-715. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70128-2.
- [14] Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy 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. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30091-9.
- [15] Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(4): 351-363. DOI:10.1056/NEJMoa2115304.
- [16] Herrera AF, McCord R, Kimes PK, et al. Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) By Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study [J]. *Blood*, 2022, 140: 1297-1300. DOI:10.1182/blood-2022-157559.
- [17] Franck M, Leung W, Raghavan V, et al. ABCL-183 Deciphering the Clinical Benefit of Pola-R-CHP versus R-CHOP in Different Genetic Subtypes Beyond Cell of Origin (COO) in the POLARIX Study [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2024, 24: S460. DOI:10.1016/S2152-2650(24)01493-9.
- [18] Lynch RC, Poh C, Ujjani CS, et al. Polatuzumab vedotin with infusional chemotherapy (Pola-DA-EPCH-R) for untreated aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(11): 2449-2458. DOI:10.1182/bloodadvances.2022009145.
- [19] Sekiguchi Y, Tsutsumi H, Gomyo A, et al. Use of R-mini-CHP in combination with polatuzumab vedotin (pola-R-mini-CHP) as the primary treatment in ≥ 80 -year-old cases with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2023, 63(4): 262-265. DOI:10.3960/jslrt.23043.
- [20] Miyao K, Wakayama T, Ozaki S, et al. Efficacy and safety of reduced-dose polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (Pola-R-CHP) in patients over 80 with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. *BLOOD*, 2023, 142: 6243. DOI:10.1182/blood-2023-185548.
- [21] Ren Y, Zhuang JL, Yuan L, et al. Polatuzumab vedotin, zanubrutinib and rituximab achieved rapid and deep response in previously untreated frail and elderly diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *BLOOD*, 2023, 142: 1747. DOI:10.1182/blood-2023-186170.
- [22] Zhang YA, Yuan L, Zhuang JL, et al. Zanubrutinib, polatuzumab vedotin and rituximab (ZPR) combination regimen for relapsed/refractory patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2023, 142: 6304. DOI:10.1182/blood-2023-185411.
- [23] Melchardt T, Wurm-Kuczera RI, Altmann B, et al. Feasibility and safety of the first-in-human chemotherapy-light combination of rituximab, polatuzumab vedotin and glofitamab in previously untreated aggressive B cell lymphoma patients above 60 years of age ineligible for a fully dosed R-CHOP-RPola-Glo/Ikf-062, a study of the Austrian Group for Medical Tumor Therapy (AGMT-NHL16) and the German Lymphoma Alliance (GLA2022-10) [J]. *BLOOD*, 2023, 142: 1734. DOI:10.1182/blood-2023-188854.
- [24] Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Addition of Polatuzumab vedotin to bendamustine and rituximab (BR) improves outcomes in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) versus BR alone: Results from a randomized phase 2 study [J]. *BLOOD*, 2017, 130: 2821. DOI:10.1182/blood.v130.suppl_1.2821.2821.
- [25] Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Polatuzumab vedotin (Pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma

- (DLBCL): Updated results of a phase (Ph) Ib/II study [J]. BLOOD, 2018, 132 : 1683. DOI: 10. 1182/ blood-2018-99-118551.
- [26] Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data [J]. Blood Adv, 2022, 6 (2) : 533-543. DOI: 10. 1182/ bloodadvances. 2021005794.
- [27] Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) : Final Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Single-Arm Extension (Ext) Study [J]. Blood, 2022, 140 : 9464-9467. DOI: 10. 1182/ blood-2022-157679.
- [28] Khurana A, Bansal R, Hathcock M, et al. Polatuzumab vedotin use before chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in aggressive lymphoma: A US single center experience [J]. BLOOD, 2021, 138 : 3842. DOI: 10. 1182/ blood-2021-152313.
- [29] Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas [J]. Blood Adv, 2021, 5 (13) : 2707-2716. DOI: 10. 1182/ bloodadvances. 2020004155.
- [30] Abrisqueta P, Gonzalez-Barca E, Panizo C, et al. Polatuzumab vedotin plus rituximab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study [J]. Lancet Haematol, 2024, 11 (2) : e136-e46. DOI: 10. 1016/ S2352-3026 (23) 00345-9.
- [31] McMillan A, Haioun C, Sancho JM, et al. P1189: initial safety run-in results of the phase iii polargo trial: Polatuzumab vedotin plus rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma [J]. Hema Sphere, 2022, 6 : 1075-1076. DOI: 10. 1097/ 01. hs9. 0000847620. 60858. 05.
- [32] Herrera Alex F, Chen L, Crombie JL, et al. Polatuzumab vedotin combined with R-ICE (PolaR-ICE) as second-line therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. BLOOD, 2022, 140 : 1065-1067. DOI: 10. 1182/ blood-2022-165699.
- [33] Budde LE, Ghosh N, Chávez JC, et al. Promising tolerability and efficacy results from dose-escalation in an ongoing phase Ib/II study of mosunetuzumab (M) with polatuzumab vedotin (Pola) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (15 _suppl) : 7520. DOI: 10. 1200/ jco. 2021. 39. 15 _suppl. 7520.
- [34] Budde LE, Olszewski AJ, Assouline S, et al. Mosunetuzumab with polatuzumab vedotin in relapsed or refractory aggressive large B cell lymphoma: A phase 1b/2 trial [J]. Nat Med, 2024, 30 (1) : 229-239. DOI: 10. 1038/ s41591-023-02726-5.
- [35] Hutchings M, Sureda A, Terol MJ, et al. Glofitamab (Glofit) in Combination with Polatuzumab Vedotin (Pola) : Phase Ib/II Preliminary Data Support Manageable Safety and Encouraging Efficacy in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [J]. Blood, 2021, 138 : 525. DOI: 10. 1182/ blood-2021-148359.
- [36] Lin NJ, Sun XH, Zhou H, et al. Loncastuximab tesirine in Chinese patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter, open-label, single-arm, phase II trial [J]. Haematologica, 2020. DOI: 10. 3324/ haematol. 2024. 284973.
- [37] Sachini N, Jabeen A, van Berkel PH, et al. Combination of loncastuximab tesirine and polatuzumab vedotin shows increased anti-tumor activity in pre-clinical models of non-hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2021, 138 : 2273. DOI: 10. 1182/ blood-2021-146800.
- [38] Gritti G, Marlton P, Phillips TJ, et al. Polatuzumab vedotin plus venetoclax with rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Primary efficacy analysis of a phase Ib/II study [J]. Blood, 2020, 136 : 45-47. DOI: 10. 1182/ blood-2020-136361.

(收稿日期: 2024 - 11 - 15)

(上接 507 页)

- [38] Shen Y, Zou Y, Bie B, et al. Combining dual-targeted liquid metal nanoparticles with autophagy activation and mild photothermal therapy to treat metastatic breast cancer and inhibit bone destruction [J]. Acta Biomater, 2023, 157 : 578-592. DOI: 10. 1016/ j. actbio. 2022. 11. 044.
- [39] You Y, Lai X, Pan Y, et al. Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7 (1) : 156. DOI: 10. 1038/ s41392-022-00994-0.
- [40] Callaway E. AI protein-prediction tool AlphaFold3 is now more open [J]. Nature, 2024, 635 (8039) : 531-532. DOI: 10. 1038/ d41586-024-03708-4.
- [41] Bian H, Liang X, Lu D, et al. In silico discovery of stapled peptide inhibitor targeting the Nur77-PPAR γ interaction and its anti-breast-cancer efficacy [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11 (26) : e2308435. DOI: 10. 1002/ advs. 202308435.
- [42] Ouyang B, Shan C, Shen S, et al. AI-powered omics-based drug pair discovery for pyroptosis therapy targeting triple-negative breast cancer [J]. Nat Commun, 2024, 15 (1) : 7560. DOI: 10. 1038/ s41467-024-51980-9.
- [43] Zhao J, Sun Z, Yu Y, et al. Radiomic and clinical data integration using machine learning predict the efficacy of anti-PD-1 antibodies-based combinational treatment in advanced breast cancer: A multicenter study [J]. Immunother Cancer, 2023, 11 (5) : e006514. DOI: 10. 1136/ jitc-2022-006514.
- [44] Shiner A, Kiss A, Saednia K, et al. Predicting patterns of distant metastasis in breast cancer patients following local regional therapy using machine learning [J]. Genes (Basel), 2023, 14 (9) : 1768. DOI: 10. 3390/ genes14091768.
- [45] Sammut SJ, Crispin-Ortuzar M, Chin SF, et al. Multi-omic machine learning predictor of breast cancer therapy response [J]. Nature, 2022, 601 (7894) : 623-629. DOI: 10. 1038/ s41586-021-04278-5.
- [46] Kumar M, Nguyen TPN, Kaur J, et al. Opportunities and challenges in application of artificial intelligence in pharmacology [J]. Pharmacol Rep, 2023, 75 (1) : 3-18. DOI: 10. 1007/ s43440-022-00445-1.

(收稿日期: 2024 - 12 - 03)