

[文章编号] 1007-7669(2024)01-0075-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.01.14

维泊妥珠单抗联合 BR 方案桥接异基因移植治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例

杨 华, 李回军, 何金辉, 丘妙玲, 张思婉, 邱小玲, 卓家才, 安晓娟, 王 钧, 朱知梅, 王 清, 李 宝

(香港大学深圳医院 血液科及骨髓移植实验室, 广东 深圳 518000)

[关键词] 淋巴瘤, 大 B 细胞, 弥漫性; 维泊妥珠单抗; 造血干细胞移植

[中图分类号] R457; R733.4

[文献标志码] B

A case of recurrent and refractory diffuse large B-cell lymphoma by sequential allogeneic transplantation with polatuzumab vedotin combined with BR regimen chemotherapy

YANG Hua, LI Hui-jun, HE Jin-hui, QIU Miao-ling, ZHANG Si-wan, QIU Xiao-ling, ZHUO Jia-cai, AN Xiao-juan, WANG Jun, ZHU Zhi-mei, WANG Qing, LI Bao

(Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Laboratory, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen GUANGDONG 518000, China)

[KEY WORDS] lymphoma, large B-cell, diffuse; polatuzumab vedotin; hematopoietic stem cell transplantation

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是一种侵袭性高且异质性强的疾病, 在当前标准治疗方案下仍有 30%~40% 的患者复发, 且复发之后再治疗达到完全缓解 (CR) 的概率非常低。目前复发难治性 (R/R) DLBCL 的治疗主要以靶向治疗、免疫治疗、嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 治疗、造血干细胞移植 (异体、自体) 为主。如何提高 R/R DLBCL 的 CR 率, 进一步改善患者生存是当前面临的巨大挑战。

维泊妥珠单抗 (polatuzumab vedotin, Pola) 是一种新型的抗体偶联药物 (ADC), 2019 年欧美批准其用于 R/R DLBCL 的治疗。Pola 兼具了免疫治疗药物和化疗药物两方面的作用: 一方面, 其免疫治疗靶点 CD79b 在 B 细胞肿瘤细胞上的阳性表达率为 96% 以上, 而正常组织如肌肉细胞、黏膜细胞等基本不表达,

因此该药的靶向作用更加“精准”, 治疗的毒副反应也更小, 患者耐受性也更好^[1,2]。另一方面, 其偶联的甲基澳瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE) 是一种抗微管药物, 通过抗体结合下的精准定位, 可直达肿瘤细胞, 因此对于淋巴瘤的“杀伤力”较其他的纯免疫治疗及小分子靶向药物选择性更高、靶向性更强。目前该药在中国内地尚未上市, 本院依托“港澳药械通”政策从国外引进该药, 使患者在中国内地率先得到应用。本文报道 1 例 R/R DLBCL 患者应用 Pola 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗 (bendamustine and rituximab, BR) 方案化疗缓解后序贯异基因造血干细胞移植成功的治疗过程, 为 R/R DLBCL 的相关治疗策略提供临床参考。

患者, 男性, 29 岁, 2021 年 7 月因“确诊 DLBCL 4 年余, 多

[收稿日期] 2022-06-13 [接受日期] 2023-09-28

[作者简介] 杨 华, 女, 主任医师, 博士, 主要从事恶性血液病的化疗及造血干细胞移植治疗, E-mail: yananshen2006@163.com

[责任作者] 李 宝, E-mail: lib@hku-szh.org

次治疗复发后为寻求新的治疗”于本院血液科门诊就诊。患者于 2017 年 4 月发现腹部肿块, 5 月行腹部肿块穿刺活检术, 病理免疫组化染色显示: LCA 部分 (+), CD20 (+), Bcl-6 (弱 +), CD10 (-), Mum-1 (弱 +), CD3 (-), CD2 (-), CD30 (-), MPO (-), EMA (-), MNF-16 (-), SALL-4 (-), Melan-A (-), Desmin (-), S-100 (-), Ki-67 约 45% 肿瘤细胞阳性。PET-CT 检查示: 膈肌上下淋巴结及腹膜后区、双侧髂血管旁多发肿大淋巴结, 肠系膜上见多发结节状及条块病灶, 最大为 14.3 cm × 6.6 cm × 12.2 cm, 标准摄取值 (standardized uptake value) 16.2。骨穿检查可见 4% 分类不明细胞。诊断为 DLBCL [Ann-Arbor 分期 IV A 期 X (X 代表大肿块), 非生发中心 (non-GCB) 型, 年龄调整的国际预后指数 (aaPI) 3 分, 中 - 高危组]。2018 年 5 月至 9 月行 R-hyper CVAD A 方案 (利妥昔单抗 760 mg ivgtt d0+ 环磷酰胺 600 mg ivgtt q12h d1~3+ 美司钠 900 mg ivgtt d1~4+ 长春新碱 2 mg ivgtt d4、11+ 多柔比星 100 mg ivgtt d4+ 地塞米松 40.5 mg ivgtt d1~4、d11~14) 2 周期化疗, 28 d 为一个周期。R-hyper CVAD B 方案 (利妥昔单抗 750 mg ivgtt d0+ 甲强龙 40 mg ivgtt q12h d1~3+ 甲氨蝶呤 2 000 mg ivgtt d1+ 阿糖胞苷 6 000 mg ivgtt q12h d2~3) 2 周期化疗, 28 d 为一个周期。复查 PET-CT, 评估为 CR。2018 年 10 月 16 日行自体外周血造血干细胞动员及采集, 共采集 CD34⁺ 细胞 $3.48 \times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$, 置液氮冻存。后续又行第 5、6 周期上述方案重复化疗。化疗期间患者均出现 IV 度骨髓抑制, 曾出现铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌败血症。共行鞘注 7 次, 鞘注药物为甲氨蝶呤 10 mg, 联合阿糖胞苷 50 mg 及地塞米松 5 mg, 脑脊液检查均正常。12 月 30 日, 开始予 NEAC 方案 [尼莫司汀 575 mg ivgtt 回输前 6 d (d-6) + 足叶乙甙 386 mg ivgtt d-5~-2 + 阿糖胞苷 579 mg ivgtt d-5~-2 + 环磷酰胺 2 400 mg ivgtt d-5~-2] 预处理, 2019 年 1 月 5 日自体外周血造血干细胞复苏后顺利回输, 回输 CD34⁺ 细胞 $3.48 \times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$, 回输后 16 d (+16 d) 粒系及血小板均植入, 曾经出现革兰阳性球菌败血症。患者移植后每 3 个月复查超声、血液乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、红细胞沉降率、肝肾功能及血常规等均正常, 每年复查 PET-CT, 均评估为 CR。自体移植后 2 年 3 个月 (2020 年 3 月) 患者颈部出现肿物, 患者左颈部及腹腔腹膜后均出现多发高代谢肿块, 提示淋巴瘤复发。颈部肿大淋巴结活检病理: CD20 (+), Bcl-6 (弱 +), CD10 (-), Mum-1 (弱 +), CD3 (-), CD2 (-), CD30 (-), Ki-67 (70%+)。诊断: DLBCL 复发。给予二线 R+ICE 方案 (利妥昔单抗 700 mg ivgtt d0, 异环磷酰胺 3 200 mg ivgtt q8h d4+ 美司钠解救 + 卡铂 (800 mg ivgtt d4+ 足叶乙甙 192 mg ivgtt d3~5) 治疗 1 周期, 评估为疾病进展 (PD)。2020 年 5 月 12 日, 患者在外院采集外周血淋巴细胞, 5 月 26 日予 FC 方案 (氟达拉滨 50 mg ivgtt d1~3+ 环磷酰胺 200 mg ivgtt d1~3) 预处理, 完成 CAR-T 细胞回输。CAR-T 治疗后患者一直口服伊布替尼 560 mg po qd 治疗, 2020 年 7 月 12 日复查 PET-CT, 评估为第 2 次 CR。6 个月后 (2021 年 1 月 14 日) 患者出现第二次复发。此次患者因缓解时间短, 未再取病理, 直接入磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 双靶点抑制剂 II 期临床试验, 给予 2 周期 PI3K 临床试验药物化疗, 28 d 为一个周期。疗效评估为 PD, PET-CT 示腹膜后出现多发高代谢肿大淋巴结, 最大直径 3 cm × 3 cm, 提示 PD。至此, 患者自体外周血造血干细胞移植后

第 1 次复发, CAR-T 细胞免疫疗法治疗后第 2 次复发, 经 PI3K 新药临床试验评估为 PD。

2021 年 3 月 15 日, 患者接受 ZR2 方案 (泽布替尼 160 mg po bid d1~28+ 来那度胺 10 mg po qd d1~21+ 利妥昔单抗 700 mg ivgtt d1、8、15、22) 3 周期化疗, 疗效评估为疾病稳定 (SD)。2021 年 7 月 15 日患者应用 Pola [生产厂家为 BSP Pharmaceuticals S.P.A, 进口药品注册号: 粤药监许业 - (2021) 151 号, 规格为每瓶 140 mg] 140 mg ivgtt d2 联合 BR 方案 (苯达莫司汀 173 mg ivgtt d2~3+ 利妥昔单抗 700 mg ivgtt d1) 化疗 3 周期。2021 年 9 月 15 日 PET-CT 示原腹膜后高代谢淋巴结消失。评估为第 3 次 CR。在此过程中患者耐受性良好, 仅出现 II 度骨髓抑制, 无败血症发生, 未出现末梢神经炎、腹泻等并发症。2021 年 9 月患者获中华骨髓库 10/10 全相合无关供者, 在 BUCY+ATG 方案 (白消安 50 mg ivgtt q6h d-8~-5+ 环磷酰胺 3 720 mg ivgtt d-4~-3+ 抗人胸腺淋巴细胞球蛋白 500 mg ivgtt d-5~-2) 预处理下, 9 月 28 日顺利完成异基因外周血造血干细胞回输, 回输 CD34⁺ 细胞 $2.41 \times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$ 。造血重建前出现肛周脓肿及 III 级口腔黏膜炎, 经对症治疗后好转。+16 d 粒细胞植入, +19 d 血小板植入。移植后每 3 个月评估一次嵌合体 100%, PET-CT 示持续 CR 状态, 无急慢性移植宿主病 (GVHD) 出现。移植后未给予巩固治疗, 随访至 2023 年 6 月即异基因造血干细胞移植后一年半, 评估仍为 CR 状态, 生活质量好。

讨论 本例患者为青年男性, 诊断为 R/R DLBCL, 骨髓受累, non-GCB 型, IVA 期 X (大肿块), aaPI 3 分, 中 - 高危组, 病程中采用了 R-hyper CVAD A+B 方案、自体外周血造血干细胞移植、伊布替尼、ZR2 方案、CAR-T 临床试验、PI3K 临床试验、Pola 单抗、无关供者全相合异基因造血干细胞移植等, 在应用 Pola 联合 BR 方案化疗 3 周期后达到 CR, 截至 2023 年末已生存近 7 年。Pola 作为 ADC 兼具了靶向治疗的选择性和化疗药物的细胞毒作用, 在 R/R DLBCL 中不仅疗效优于免疫治疗, 而且产生的毒副反应也小于化疗药物, 兼具了免疫、化疗两方面的优点, 是未来 R/R DLBCL 治疗领域疗效较好的药物。本例患者应用 Pola 联合 BR 方案治疗后出现 II 度骨髓抑制, 无发热, 无败血症, 无需输血, 安全性及患者耐受性均良好。

Pola 于 2019 年获美国食品和药物管理局 (FDA) 批准^[3], 与 BR 方案联用治疗 R/R DLBCL 成人患者。Pola 联合 BR 方案是在 BR 方案的基础上, 通过 CD79b 这个靶点结合产生免疫治疗作用, 再引入 MMAE 发挥化疗作用。本例患者应用 Pola 联合 BR 方案治疗 3 周期后达到 CR, 为后续异基因移植的成功及长生存创造了条件。GO29365 研究^[4]结果表明, Pola 联合 BR 方案 (联用组) 较单用 BR 方案 (BR 组) 在 R/R DLBCL 中获得了更高的 CR 率 (40.0% vs. 17.5%, $P=0.026$)、无进展生存期 (PFS, 9.5 个月 vs. 3.7 个月,

$P < 0.001$) 和总生存期 (OS, 12.4 个月 vs. 4.7 个月, $P = 0.002$)。联用组 2 年 PFS 率和 OS 率为 28.4% 和 38.2%, 提示 Pola 联合 BR 方案杀伤肿瘤细胞的作用更强, 治疗效果更好。与 BR 组相比, 联用组 3~4 级中性粒细胞减少症 (46.2% vs. 33.3%)、贫血 (28.2% vs. 17.9%) 和血小板减少症 (41% vs. 23.1%) 发生率较高, 但 3~4 级感染率相似 (23.1% vs. 20.5%)。联用组中 43.6% 的患者发生周围神经病变, 均为 1~2 级, 无需特殊治疗^[5]。

R/R DLBCL 的最新诊疗进展有如下几个方面: (1) 以 Pola 为代表的 ADC 治疗效果好, 副作用低, 尤其适用于多线复发的 DLBCL^[6]。(2) loncastuximab tesirine (Lonca) 为人源化抗 CD19 的 ADC, 2021 年 FDA 批准 Lonca 用于接受过二线或以上治疗的 R/R DLBCL。Lonca 单药治疗的客观缓解率 (ORR) 可达 48.3%、中位缓解持续时间 (mDOR) 为 10.3 个月、mPFS 为 4.9 个月、mOS 为 9.9 个月; 此外, Lonca 对 CAR-T 细胞治疗后复发患者同样有效^[7]。(3) 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 成人患者; 其联合来那度胺治疗 R/R DLBCL 的 ORR 可达 57.5%, 40% 的患者可达 CR^[8]。(4) XOP1 抑制剂塞利尼索为首个口服选择性核输出蛋白抑制剂, 2020 年 FDA 批准其用于既往接受过二线及以上治疗的 R/R DLBCL, 2021 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南推荐塞利尼索用于 DLBCL 的三线及后续治疗。SADAL 研究结果表明, 塞利尼索单药治疗可使部分 R/R DLBCL 患者获得深度、持久的疗效^[9]。(5) 布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂 tirabrutinib, 其在 MCD 亚型 (MYD88 和 CD78B 突变) 的 DLBCL 患者中疗效较好。一项 I / II 期临床研究结果表明, tirabrutinib 单药治疗 R/R 原发中枢神经系统淋巴瘤, ORR 可达 64%, CR 率可达 34%, 为 DLBCL 精准治疗提供了良好的参考^[10]。(6) CAR-T 治疗: 输注抗 CD19 CAR-T 细胞治疗 R/R DLBCL 可获得高反应率和持续缓解。多中心临床研究 (ZUMA-1) 的总缓解率为 82%, CR 率为 54%^[11]。但是高昂的价格限制了其在临床的广泛应用。

一项 Pola 剂量递增的 I 期临床试验在非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 及慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者中开展^[12]。34 例 NHL 患者采用 Pola 单药治疗, 剂量递增水平为 0.1、0.25、0.5、1.0、1.8 和 2.4 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。在 R/R NHL 患者中 II 期临床研究推荐应用剂量 2.4 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作为单药或与利妥昔单抗联合应用。在

R/R DLBCL 治疗过程中, 若 Pola 单药或仅联合利妥昔单抗治疗, 建议按照 2.4 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 应用。如果 Pola 联合 BR 方案治疗, 建议按照药品说明书应用剂量 1.8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 体重过重的患者注意应用矫正体重计算药物剂量。本例患者为联合用药, 故 Pola 应用剂量为 1.8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

对于 R/R DLBCL, 在自体移植和 CAR-T 治疗后复发的, 异基因移植可能是一种治愈该病的方法, 尽管移植相关毒性大, 但可能带来长久生存。BENTO 等^[13]进行的回顾性研究纳入 R/R DLBCL 患者 144 例, 中位年龄 47 岁, 75% 在自体移植后复发, 异基因移植前 CR 率为 58%, PR 率为 29%, PD 率为 13%。异基因移植后 100 d CR 率为 62%, 1 年及 4 年的 OS 率为 56% 和 38%。本例患者经历了自体移植后复发, CAR-T 治疗后复发, 新药临床试验用药后 PD, 选择 Pola 联合 BR 方案第 3 次达到 CR, 序贯异基因外周造血干细胞移植的方法, 过程顺利, 随访一年半, 无病生存, 后续将持续长生状态。

综上, Pola 联合 BR 方案治疗 R/R DLBCL, 患者能够迅速达到 CR, 副作用较低, 耐受性良好, 为异基因造血干细胞移植创造了机会, 为患者生存带来了希望。本例 R/R DLBCL 患者的成功诊治经过值得参考及借鉴。

[参考文献]

- [1] POLSON AG, YU SF, ELKINS K, *et al.* Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2007, 110 (2): 616-623.
- [2] DORNAN D, BENNETT F, CHEN Y, *et al.* Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2009, 114 (13): 2721-2729.
- [3] DEEKS ED. Polatuzumab vedotin: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79 (13): 1467-1475.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] SCHRAMA D, REISFELD RA, BECKER JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5 (2): 147-159.
- [7] XU B. Loncastuximab tesirine: an effective therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Eur J Clin*

- Pharmacol, 2022, 78 (5) : 707–719.
- [8] SALLES G, DUELL J, BARCA EG. *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.
- [9] MAEREVOET M, ZIJLSTRA JM, FOLLOWS G, *et al.* Survival among patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma treated with single-agent selinexor in the SADAL study [J] . *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1) : 111.
- [10] NARITA Y, NAGANE M, MISHIMA K, *et al.* Phase I / II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton’s tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma [J] . *Neuro Oncol*, 2021, 23 (1) : 122–133.
- [11] WESTIN JR, KERSTEN MJ, SALLES G, *et al.* Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials [J] . *Am J Hematol*, 2021, 96 (10) : 1295–1312.
- [12] PALANCA-WESSELS MC, CZUCZMAN M, SALLES G, *et al.* Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatumab 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.
- [13] BENTO L, GUTIERREZ A, NOVELLI S. Allogeneic stem cell transplantation as a curative option in relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma: Spanish multicenter GETH/GELTAMO study [J] . *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56 (8) : 1919–1928.