

[文章编号] 1007-7669(2024)09-0651-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.09.03

抗体偶联药物治疗恶性淋巴瘤的研究进展

王娜^{1,2,3}, 孔凡铭^{1,2,3}

(1. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300381; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381; 3. 天津市中医肿瘤研究所, 天津 300381)

[关键词] 抗体偶联药物; 恶性淋巴瘤; 抗肿瘤药

[摘要] 恶性淋巴瘤是血液系统中的一种异质性恶性肿瘤, 现有治疗手段未能满足临床需求, 新型治疗方案的快速兴起提高了复发或难治性恶性淋巴瘤患者的生存获益。抗体偶联药物作为一种由特异性靶向肿瘤细胞表面抗原的单克隆抗体通过化学连接子偶联小分子细胞毒性载荷而组成的新型高效抗肿瘤药物, 在恶性淋巴瘤中的应用前景备受瞩目。目前已有多款治疗恶性淋巴瘤的抗体偶联药物获批, 包括维布妥昔单抗、奥加伊妥珠单抗、moxetumomab pasudotox、维泊妥珠单抗和 loncastuximab tesirine 等。这些药物可通过靶向肿瘤细胞表面的 CD30、CD22、CD79b、CD19 等发挥抗肿瘤作用, 疗效和安全性均较好。

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

Research progress of antibody-drug conjugate therapy for malignant lymphoma

WANG Na^{1,2,3}, KONG Fan-ming^{1,2,3}

(1. Department of Oncology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, TIANJIN 300381, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, TIANJIN 300381, China; 3. Tianjin Cancer Institute of Traditional Chinese Medicine, TIANJIN 300381, China)

[KEY WORDS] antibody-drug conjugate; malignant lymphomas; antineoplastic agents

[ABSTRACT] Malignant lymphoma (ML) is a heterogeneous malignant tumor in the hematological system, the existing treatment methods can not meet the clinical needs, and the rapid rise of new treatment schemes has improved the survival benefits of patients with recurrent or refractory ML. Antibody-drug conjugate (ADC), as a new type of highly effective anti-tumor drug composed of monoclonal antibodies specifically targeting tumor cell surface antigens, coupled with small molecular cytotoxic loads through chemical connectors, has attracted much attention in the application prospect of malignant lymphoma. Several ADCs have been approved for the treatment of ML, including brentuximab vedotin, inotuzumab ozogamicin, moxetumomab pasudotox, polatuzumab vedotinands, loncastuximab tesirine, etc. These drugs can exert anti-tumor effects by targeting CD30, CD22, CD79b, CD19, etc. on the surface of tumor cells with good efficacy and safety.

恶性淋巴瘤 (malignant lymphoma, ML) 是血液系统中最常见的恶性肿瘤, 其病理类型或亚型繁杂且具有高度异质性。与实体瘤不同, ML 的病理类型往往比临床分期更能提示临床预后^[1,2]。随着精准治

[收稿日期] 2022-07-15 [接受日期] 2024-07-24

[基金项目] 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程项目; 吴阶平医学基金会项目 (320.6750.2023-10-5)

[作者简介] 王娜, 女, 博士在读, 主要从事中西医结合治疗肿瘤的临床及基础研究, E-mail: wangna_mona@163.com。孔凡铭, 男, 主任医师, 博士生导师, 博士, 主要从事中西医结合治疗肿瘤的临床及基础研究, E-mail: kongfanming08@163.com

[责任作者] 孔凡铭

疗和个体化治疗理念的不断深入, 除外科手术和放疗等传统的治疗手段外, 靶向治疗、免疫治疗和联合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T) 等一系列新兴抗肿瘤方案在 ML 的临床治疗实践中发挥了日益重要的作用^[3-5]。尽管以上治疗方法发挥了一定的抗肿瘤效应, 但仍有约 10% 的 ML 患者复发或对标准治疗无效。这些患者通常需接受挽救性化疗, 若对化疗敏感, 则可采用自体外周血造血干细胞支持下的大剂量化疗方案。然而, 即使如此, 仍有约 50% 的患者会再次复发, 后续的治疗方案仅限于姑息性治疗或参与临床试验^[6]。

抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 作为一种新型高效的抗肿瘤药物, 在 ML 等血液系统肿瘤中的临床应用日益受到重视。ADC 主要由 3 个部分组成, 分别是特异性靶向肿瘤细胞表面抗原的单抗抗体, 对肿瘤细胞发挥高效杀伤作用的小分子细胞毒性载荷, 以及稳定性好、裂解效率高的化学连接子^[7]。细胞毒性载荷又分为 DNA 损伤剂和微管蛋白抑制剂, 其中, DNA 损伤剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 的合成、诱导 DNA 双链的断裂和损伤等作用发挥抗肿瘤活性; 微管蛋白抑制剂则通过抑制微管蛋白的聚集和纺锤体的形成, 或改变细胞骨架结构而诱导肿瘤细胞的生长抑制和细胞凋亡^[8]。近年来, ADC 在 ML 的临床试验中取得了令人瞩目的成果。本文重点对现阶段获批治疗 ML 的 ADC 的研究进展作一综述, 旨在探讨 ADC 在 ML 患者中的临床疗效、用药安全性及其应用前景。

靶向 CD30 的 ADC CD30 是一种 I 型跨膜受体糖蛋白, 属于肿瘤坏死因子超家族 (tumor necrosis factor superfamily, TNFRSF) 中的一员。CD30 主要表达于霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 和间变大细胞淋巴瘤, 部分表达于活化的 T 细胞和 B 细胞中, 且通常不表达于健康组织, 这种差异化表达使 CD30 成为一个理想的治疗靶点^[9]。CD30 具有依赖于环境和靶细胞的多种功能, 参与了细胞的增殖和凋亡^[10]。

维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV) 是一种由靶向 CD30 的免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G1 单抗本妥昔单抗组成的 ADC, 通过蛋白酶可裂解的二肽连接子, 偶联微管蛋白抑制剂—甲基澳瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE), 其药物-抗体比 (drug-to-antibody ratio, DAR) 为 4^[11]。

一项关键性的 II 期临床试验 (NCT00848926) 纳入了 102 例既往接受自体干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 治疗后复发或难治

性 (relapsed/refractory, R/R) HL 患者, 用于评估 BV 在 CD30 阳性 HL 患者中的临床疗效和用药安全性。研究结果表明, 患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 75% (95%CI 为 64.9%~82.6%), 其中 34% 的受试者达到完全缓解 (complete remission, CR) (95%CI 为 25.32%~44.4%); 患者的中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为 5.6 个月 (95%CI 为 5.0~9.0), 其中 CR 患者的中位缓解持续时间 (duration of response, DOR) 为 20.5 个月。最常见的治疗相关不良反应 (treatment-related adverse events, TRAEs) 是周围感觉神经病变 (42%)、恶心 (35%) 和疲劳 (34%) 等^[12]。基于此项试验结果, BV 于 2011 年 8 月被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于治疗 ASCT 失败, 或既往接受 2 种及以上多药化疗方案失败且不适合进行 ASCT 的 R/R HL 患者。随后的一项 5 年随访研究数据表明, 上述患者的生存率和无进展生存率分别为 41% 和 22%, 其中 CR 患者的总生存率和无进展生存率分别为 64% 和 52%。使用 BV 单药治疗 R/R HL 实现了疾病的长期控制, 并有可能实现治愈^[13]。2020 年 5 月, BV 正式获得我国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准上市, 适应证为 R/R 系统性间变性大细胞淋巴瘤 (systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL) 和 R/R 经典型霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin lymphoma, cHL)。

此外, NCT01060904 和 ECHELON-1 (NCT01712490) 等临床试验表明, BV 联合化疗在 HL 一线治疗中日趋重要, 其能在减少传统化疗方案严重毒副作用的同时提高总体生存疗效^[14-16]。NCT01393717 和 NCT02280993 等临床试验表明, BV 联合化疗作为一线治疗后 R/R HL 患者行 ASCT 前的挽救治疗方案, 可获得较高的 CR 率并有助于患者最终完成 ASCT^[17, 18]。NCT01657331 和 NCT01990534 等临床研究表明, BV 作为多线治疗后的挽救治疗方案, 可显著延长 R/R HL 患者的生存期^[19, 20]。AETHERA (NCT01100502) 研究证明, R/R HL 患者完成 ASCT 后早期行 BV 维持治疗可使患者达到长期疾病控制, BV 组患者的 PFS 显著长于安慰剂组 [42.9 个月 vs. 24.1 个月, 风险比 (hazard ratio, HR) = 0.57, 95%CI 为 0.40~0.81, $P=0.0013$]^[21]。NCT00947856 研究还表明, 对于经 BV 维持治疗后仍然进展的 HL 患者, 再次行 BV 治疗仍可从获益^[22]。综上所述, BV 用于 HL 患者的一线治疗或挽救治疗均表现出良好的临床获益和安全性。

靶向 CD22 的 ADC CD22 是唾液酸结合免疫球蛋白

样凝集素家族中的一员, 部分表达于成熟 B 细胞和大多数恶性 B 淋巴瘤的表面, 在 B 细胞的增殖、分化和抑制 B 细胞受体 (B-cell receptor, BCR) 钙信号传导方面发挥重要作用^[23]。

1 奥加伊妥珠单抗 (inotuzumab ozogamicin, InO) InO 是一种由靶向 CD22 的人源化 IgG4 单抗 (G544) 通过可酸解的连接子偶联卡奇霉素衍生物组成的 ADC^[24]。细胞毒性载荷卡奇霉素衍生物通过与肿瘤细胞的 DNA 小沟槽结合, 可使 DNA 双链断裂, 从而引起细胞周期停滞和细胞凋亡^[25]。

INO-VATE 研究 (NCT01564784) 是一项开放标签、国际多中心的 III 期临床试验, 该研究纳入了 326 例 R/R 前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 患者, 治疗组予以 InO 单药治疗, 对照组予以标准强化化疗。研究表明, 治疗组患者的 CR 率显著高于对照组 (80.7% vs. 29.4%, $P < 0.001$), 且治疗组的中位 DOR 显著长于对照组 (4.6 个月 vs. 3.1 个月, $P < 0.001$); 治疗组和对照组的 PFS 分别为 5.0 个月 (95%CI 为 3.7~5.6) 和 1.8 个月 (95%CI 为 1.5~2.2), 总生存期 (overall survival, OS) 分别为 7.7 个月 (95%CI 为 6.0~9.2) 和 6.7 个月 (95%CI 为 4.9~8.3)。治疗组和对对照组最常见的 3 级及其以上 TRAEs 是血小板减少 (37% vs. 59%) 和发热性中性粒细胞减少 (24% vs. 49%); 与对照组相比, 治疗组患者肝脏相关毒性的发生率更高 (转氨酶水平升高 20% vs. 10%, 高胆红素血症 15% vs. 10%, 肝窦阻塞综合征 11% vs. 1%), 尤其是接受造血干细胞移植的患者发生肝窦阻塞综合征的风险更高 (21% vs. 5%)^[26]。基于此项研究结果, FDA 和 NMPA 先后于 2017 年 8 月和 2021 年 12 月批准 InO 用于治疗 R/R B-ALL 的成年患者^[27, 28]。除单药治疗外, InO 与化疗方案联合治疗 R/R B-ALL 的临床试验也在开展中。一项 II 期临床试验 (NCT01371630) 给予 59 例 R/R B-ALL 患者 InO 联合低强度的化疗方案 (mini-HCVD: 环磷酰胺, 地塞米松剂量减少 50%, 不使用蒽环类药物, 甲氨蝶呤剂量减少 75%, 阿糖胞苷 $0.5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \times 4$), 结果表明, ORR 为 78%, CR 为 59%, 微小残留病变 (minimal residual disease, MRD) 阴性率为 82%, 26 例 (44%) 患者接受了 ASCT; 3 级及其以上 TRAEs 包括血小板减少 (81%)、感染 (73%) 和高胆红素血症 (14%) 等; 患者无复发存活期 (relapse-free survival, RFS) 和 OS 分别为 8 个月和 11 个月, 1 年无复发存活率和总生存率分别为 40% 和 46%。可见, InO 在单药治疗或联合治疗 R/R B-ALL 患者中均表现出良好的临床

疗效和用药安全性; 44% 的患者顺利进行了随后的 ASCT, 表明 InO 联合 miniHCVD 是过渡性治疗的一种选择方案^[29]。

2 moxetumomab pasudotox (MP) MP 是一种抗 CD22 的免疫重组 ADC, 由靶向 CD22 的单抗 Fv 片段和假单胞菌外毒素的 38 000 片段 (PE38) 通过二肽连接子偶联组成^[30]。PE38 可通过诱导延伸因子-2 (elongation factor-2, EF-2) 的邻苯二甲酰胺残基被腺苷二磷酸核糖基化, 使抗凋亡蛋白 Mcl-1 水平迅速下降, 从而造成细胞凋亡^[31]。

一项关键性的单臂试验 (NCT01829711) 纳入了 80 例 R/R 毛细胞白血病 (hairy cell leukemia, HCL) 患者, 予其 $40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MP 治疗, 主要研究终点是持久 CR 率 (定义为血液学缓解持续时间 $> 180 \text{ d}$ 或 $\geq 360 \text{ d}$ 的患者比例; 血液学缓解要求中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 血小板计数 $\geq 100 \times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 血红蛋白计数 $\geq 11.0 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$, 无输血或输注生长因子 ≥ 4 周)。研究表明, 患者达到 CR 持续时间 $> 180 \text{ d}$ 的持久 CR 率为 36%, 持续时间 $\geq 360 \text{ d}$ 的 CR 率为 33%, 总 CR 率为 41%; 27 例 (82%) CR 患者的 MRD 为阴性; 最常见的 TRAEs 是恶心 (28%)、水肿 (26%)、头痛 (21%) 和发热 (20%), 严重不良反应包括溶血性尿毒症综合征和毛细血管渗漏综合征^[32]。基于此项研究结果, FDA 于 2018 年 9 月批准 MP 用于治疗既往接受过 2 种及以上系统疗法 (包括嘌呤核苷类似物) 治疗失败的 R/R HCL 成年患者^[33]。

靶向 CD79b 的 ADC CD79b 是一种 B 细胞表面抗原, 对 BCR 的表达和功能具有重要意义^[34], 其可在 90% 以上的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 中表达。CD79b 与抗体结合后会被迅速内吞并递送至溶酶体内, 因此 CD79b 是递送细胞毒性载荷的重要靶点^[35]。

维泊妥珠单抗 (polatuzumab vedotin, Pola) 是一种由靶向 CD79b 的 IgG1 单抗 (SN8) 通过蛋白酶可裂解的连接子偶联 MMAE 而组成的 ADC, 其 DAR 平均为 3~4^[36]。一项开放标签、多中心的 I 期临床试验 (NCT01290549) 结果表明, $2.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 Pola 单药治疗对 NHL 有效而对慢性淋巴细胞白血病疗效较差^[37]。ROMULUS 研究是一项 II 期临床试验 (NCT01691898), 该研究纳入了 39 例接受利妥昔单抗联合 Pola 治疗的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 患者, 其 ORR 为 54%, 8 例 (21%) 患者获得 CR; 在接受利妥昔单抗联合 Pola 治疗的 20 例滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma,

FL) 患者中, 其 ORR 为 70%, 9 例 (45%) 患者获得 CR。在 DLBCL 队列中, 最常见的 TRAEs 是中性粒细胞减少 (23%)、贫血 (8%) 和腹泻 (8%); 在 FL 队列中, 最常见的 TRAEs 是中性粒细胞减少 (15%) 和腹泻 (10%)^[38]。一项 I b/ II 期临床试验 (NCT02257567) 评估了 Pola+ 苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗 (Pola-BG) 以及 Pola+ 利妥昔单抗联合或不联合苯达莫司汀 (Pola-BR 或 BR) 的疗效和安全性。结果, Pola-BG 队列的 CR 为 29.6%, OS 为 10.8 个月; 与 BR 方案相比, Pola-BR 方案可显著提高 DLBCL 患者的 CR (40% vs. 17%), 延长 PFS (9.5 个月 vs. 3.7 个月) 和 OS (12.4 个月 vs. 4.7 个月), 并可降低 58% 的死亡风险^[39]。一项开放标签、非随机化的 I b/ II 期临床试验 (NCT01992653) 评估了 Pola+ 环磷酰胺 + 阿霉素 + 泼尼松 + 利妥昔单抗或奥妥珠单抗 (Pola-R-CHP 或 Pola-G-CHP) 联合治疗方案在既往未接受过治疗的 DLBCL 患者中的安全性和有效性。结果, 其 ORR 为 89%, CR 为 77%; 最常见的 3 级及以上 TRAEs 是中性粒细胞减少 (30%) 和发热性中性粒细胞减少 (18%)^[40]。POLARIX 研究 (NCT03274492) 是一项双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 该研究纳入了 879 例既往未接受过治疗的 DLBCL 患者, 并将其随机分为治疗组和对照组, 治疗组患者 ($n=440$) 接受 Pola+ 利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 强的松 (Pola-R-CHP) 治疗, 对照组患者 ($n=439$) 接受利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 强的松 (R-CHOP) 治疗。结果, 患者中位随访时间为 28.2 个月, Pola-R-CHP 组的进展、复发或死亡的风险显著低于 R-CHOP 组 (HR=0.73, 95%CI 为 0.57~0.95, $P=0.02$), Pola-R-CHP 组的 2 年无进展存活率显著高于 R-CHOP 组 (76.7% vs. 70.2%, $P<0.05$), 但两组的 2 年总生存率无显著差异 (88.7% vs. 88.6%, $P>0.05$), 且安全性也相似^[41]。

综上, Pola 在 DLBCL 患者的治疗中显示出优越的疗效和可控的安全性, 作为首款靶向 CD79b 的 ADC, 2019 年 6 月 FDA 批准 Pola-BR 联合方案可用于治疗不适合进行 ASCT 的 R/R DLBCL 成年患者。此外, 欧盟于 2022 年 5 月批准 Pola-R-CHP 联合方案可用于一线治疗 DLBCL 成年患者。

靶向 CD19 的 ADC CD19 是特异性表达于 B 淋巴细胞及滤泡树突状细胞的表面蛋白, 属于免疫球蛋白超家族成员。CD19 可通过 BCR 依赖和非依赖方式调节 B 细胞的活化、增殖和信号传导^[42]。

loncastuximab tesirine 是一种由靶向 CD19 的人

源化单抗通过蛋白酶可切割的连接子偶联吡咯苯并二氮杂萘 (pyrrolobenzodiazepine, PBD) 二聚体细胞毒素 SG3199 而组成的 ADC^[43]。一项剂量递增、剂量扩展的 I 期临床试验 (NCT02669017) 结果表明, loncastuximab tesirine 治疗 R/R DLBCL 的 II 期推荐剂量为每 3 周 1 次, 每次 $150 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 连续 2 个周期; 之后每 3 周 1 次, 每次 $75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[44, 45]。LOTIS-2 研究 (NCT03589469) 是一项单臂、多中心的 II 期临床试验, 145 例接受 loncastuximab tesirine 治疗的 R/R DLBCL 患者中各有 35 例患者达到 CR 和部分缓解 (partial response, PR), ORR 为 48.3% (95%CI 为 39.9%~56.7%); 最常见的 3 级及以上 TRAEs 是中性粒细胞减少 (26%)、血小板减少 (18%) 和 γ -谷氨酰基转移酶升高 (17%), 未发生治疗相关性死亡事件^[46]。基于该项临床试验的积极效果, FDA 于 2021 年 4 月批准 loncastuximab tesirine 用于治疗既往接受过 2 线及以上治疗的 R/R 大 B 细胞淋巴瘤成年患者, 其中包括 DLBCL、由低级别淋巴瘤引起的 DLBCL 以及高级别 B 细胞淋巴瘤。

loncastuximab tesirine 是 FDA 批准的首款靶向 CD19 的 ADC^[47]。最近的研究表明, 靶向 CD19 的其他 ADC 如 coltuximab ravtansine (SAR3419)、denintuzumab mafodotin (SGN-CD19A) 等也在前期临床试验中表现出一定的抗肿瘤活性和用药安全性, 但其投入临床实践仍需进一步的数据支持^[48, 49]。

结语 ADC 能特异性靶向肿瘤细胞表面抗原并直接提供小分子细胞毒性药物, 实现了小分子化疗和单抗药物靶向治疗以减毒增效为目的的强强联合, 为实现 ML 的精准治疗提供了一种崭新的途径。ML 会表达多种特异的细胞表面标记物, 除上文所述的多个靶点外, 其他一系列靶向 ML 抗原靶点 (例如 CD25、CD37、CD70 等) 的 ADC 也正在临床前研究或临床试验中。然而, ADC 仍存在诸如半衰期短、DAR 不均质、偶联位点杂乱等不利的药理学特征和非靶向效应, 且 ADC 中的连接子若在抗体识别并结合靶抗原前裂解, 会导致全身毒性, 进而使靶抗原表达下调或突变, 降低 ADC 疗效。生产工艺的改进、ADC 结构的修改以及其他抗 ML 药物的联合应用可能有助于减轻毒副作用, 克服耐药。目前 ADC 的研发重点在于不断优化单抗和靶标的选择以提高靶向杀伤的特异性, 探索更有效的细胞毒性载荷以增强抗肿瘤活性和避免器官特异性毒性, 继续改善接头和连接技术以获得均一的 DAR, 提高药物的稳定性并将脱靶毒性降至最低。此外, 随着 ADC 联合治疗方案的不断优化,

进一步准确筛选优势患者人群、选择合适的药物剂量和周期、完善用药方案和不良反应的长期管理方案,均有助于改善 ML 患者的临床疗效和预后。

[参考文献]

- [1] WIMBERGER N, OBER F, AVAR G, *et al.* Oncogene-induced MALT1 protease activity drives posttranscriptional gene expression in malignant lymphomas [J] . *Blood*, 2023, 142 (23) : 1985–2001.
- [2] OUYANG C, HE QR, HAN QJ, *et al.* Mechanisms and treatments of neuropathic itch in a mouse model of lymphoma [J] . *J Clin Invest*, 2023, 133 (4) : e160807.
- [3] FALINI B, MARTINO G, LAZZI S. A comparison of the international consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas [J] . *Leukemia*, 2023, 37 (1) : 18–34.
- [4] TIAN XP, CAO Y, CAI J, *et al.* Novel target and treatment agents for natural killer/T-cell lymphoma [J] . *J Hematol Oncol*, 2023, 16 (1) : 78.
- [5] CHANG EWY, TAN YH, CHAN JY. Novel clinical risk stratification and treatment strategies in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma [J] . *J Hematol Oncol*, 2024, 17 (1) : 38.
- [6] ONG SY, ZAIN JM. Aggressive T-cell lymphomas: 2024: updates on diagnosis, risk stratification, and management [J] . *Am J Hematol*, 2024, 99 (3) : 439–456.
- [7] CHU YR, ZHOU XX, WANG X. Antibody-drug conjugates for the treatment of lymphoma: clinical advances and latest progress [J] . *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1) : 88.
- [8] YU B, LIU DL. Antibody-drug conjugates in clinical trials for lymphoid malignancies and multiple myeloma [J] . *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1) : 94.
- [9] SCHIRRMANN T, STEINWAND M, WEZLER X, *et al.* CD30 as a therapeutic target for lymphoma [J] . *Bio Drugs*, 2014, 28 (2) : 181–209.
- [10] KARUBE K, KAKIMOTO Y, TONOZUKA Y, *et al.* The expression of CD30 and its clinico-pathologic significance in peripheral T-cell lymphomas [J] . *Expert Rev Hematol*, 2021, 14 (8) : 777–787.
- [11] SCOTT LJ. Brentuximab vedotin: a review in CD30-positive Hodgkin lymphoma [J] . *Drugs*, 2017, 77 (4) : 435–445.
- [12] YOUNES A, GOPAL AK, SMITH SE, *et al.* Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J] . *J Clin Oncol*, 2012, 30 (18) : 2183–2189.
- [13] CHEN R, GOPAL AK, SMITH SE, *et al.* Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J] . *Blood*, 2016, 128 (12) : 1562–1566.
- [14] STRAUS DJ, DŁUGOSZ-DANECKA M, ALEKSEEV S, *et al.* Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III / IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study [J] . *Blood*, 2020, 135 (10) : 735–742.
- [15] STRAUS DJ, DŁUGOSZ-DANECKA M, CONNORS JM, *et al.* Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1) : 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial [J] . *Lancet Haematol*, 2021, 8 (6) : e410–e421.
- [16] CONNORS JM, JURCZAK W, STRAUS DJ, *et al.* Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma [J] . *N Engl J Med*, 2018, 378 (4) : 331–344.
- [17] CHEN R, PALMER JM, MARTIN P, *et al.* Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma [J] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (12) : 2136–2140.
- [18] KERSTEN MJ, DRIESSEN J, ZIJLSTRA JM, *et al.* Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC transplant BRaVE study [J] . *Haematologica*, 2021, 106 (4) : 1129–1137.
- [19] O'CONNOR OA, LUE JK, SAWAS A, *et al.* Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19 (2) : 257–266.
- [20] WALEWSKI J, HELLMANN A, SIRITANARATKUL N, *et al.* Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy [J] . *Br J Haematol*, 2018, 183 (3) : 400–410.
- [21] MOSKOWITZ CH, NADEMANEE A, MASSZI T, *et al.* Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2015, 385 (9980) : 1853–1862.
- [22] BARTLETT NL, CHEN R, FANALE MA, *et al.* Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies [J] . *J Hematol Oncol*, 2014, 7 : 24.
- [23] LANZA F, MAFFINI E, RONDONI M, *et al.* CD22 expression in B-cell acute lymphoblastic leukemia: biological significance and implications for inotuzumab therapy in adults [J] . *Cancers*, 2020, 12 (2) : 303.
- [24] AL-SALAMA ZT. Inotuzumab ozogamicin: a review in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia [J] . *Target Oncol*, 2018, 13 (4) : 525–532.
- [25] SAVOY JM, WELCH MA, NASNAS PE, *et al.* Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia [J] . *Ther Adv Hematol*, 2018, 9 (12) : 347–356.

- [26] KANTARJIAN HM, DEANGELO DJ, STELLJES M, *et al.* Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (8): 740–753.
- [27] LAMB YN. Inotuzumab ozogamicin: first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77 (14): 1603–1610.
- [28] SHI Z, ZHU Y Q, ZHANG J, *et al.* Monoclonal antibodies: new chance in the management of B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology*, 2022, 27 (1): 642–652.
- [29] JABBOUR E, RAVANDI F, KEBRIAEI P, *et al.* Salvage chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD for patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (2): 230–234.
- [30] KREITMAN RJ, DEARDEN C, ZINZANI PL, *et al.* Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (8): 1768–1777.
- [31] FEURTADO J, KREITMAN RJ. Moxetumomab pasudotox: clinical experience in relapsed/refractory hairy cell leukemia [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2019, 23 (3): E52–E59.
- [32] KREITMAN RJ, DEARDEN C, ZINZANI PL, *et al.* Moxetumomab pasudotox in heavily pre-treated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1): 35.
- [33] DHILLON S. Moxetumomab pasudotox: first global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78 (16): 1763–1767.
- [34] 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.
- [35] TAKEUCHI T, YAMAGUCHI M, KOBAYASHI K, *et al.* MYD88, CD79B, and CARD11 gene mutations in CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2017, 123 (7): 1166–1173.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] MORSCHHAUSER F, FLINN IW, ADVANI R, *et al.* 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) [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (5): e254–e265.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] KOCHENDERFER JN, ROSENBERG SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10 (5): 267–276.
- [43] ZAMMARCHI F, CORBETT S, ADAMS L, *et al.* ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies [J]. *Blood*, 2018, 131 (10): 1094–1105.
- [44] KAHL BS, HAMADANI M, RADFORD J, *et al.* A phase I study of ADCT-402 (loncastuximab tesirine), a novel pyrrolobenzodiazepine-based antibody-drug conjugate, in relapsed/refractory B-cell non-hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (23): 6986–6994.
- [45] HAMADANI M, RADFORD J, CARLO-STELLA C, *et al.* Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 137 (19): 2634–2645.
- [46] CAIMI PF, AI W Y, ALDERUCCIO JP, *et al.* Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (6): 790–800.
- [47] LEE A. Loncastuximab tesirine: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81 (10): 1229–233.
- [48] TRNENY M, VERHOEF G, DYER MJ, *et al.* A phase II multi-center study of the anti-CD19 antibody drug conjugate coltuximab ravtansine (SAR3419) in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma previously treated with rituximab-based immunotherapy [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (8): 1351–1358.
- [49] JONES L, MCCALMONT H, EVANS K, *et al.* Preclinical activity of the antibody-drug conjugate denintuzumab mafodotin (SGN-CD19A) against pediatric acute lymphoblastic leukemia xenografts [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66 (8): e27765.