

Pola-BR方案治疗复发/难治弥漫大B细胞淋巴瘤的真实世界研究现状

闻一格, 曾瀚庆*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

为方便了解Pola-BR方案在真实世界中治疗复发/难治弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效及安全性, 本文分析总结了9项回顾性真实世界研究, 结果表明使用Pola-BR方案的真实世界数据虽没有G029365试验的结果理想, 但仍然是治疗R/R DLBCL的一种比较好的选择。

关键词

维泊妥珠单抗, 苯达莫司汀, 利妥昔单抗, 复发/难治弥漫大B细胞淋巴瘤, 真实世界研究

Current Status of Real-World Studies of Pola-BR in the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Yige Wen, Hanqing Zeng*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

To facilitate understanding of the efficacy and safety of the Pola-BR in the treatment of relapsed/

*通讯作者。

文章引用: 闻一格, 曾瀚庆. Pola-BR 方案治疗复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的真实世界研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1535-1539. DOI: 10.12677/acm.2025.152506

refractory diffuse large B-cell lymphoma in the real world, this article analyzes and summarizes nine retrospective real-world studies, and the results suggest that real-world data using the Pola-BR regimen, although not as promising as the results of the GO29365 trial, is still a better option for the treatment of R/R DLBCL.

Keywords

Polatuzumab Vedotin, Bendamustine, Rituximab, Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Real Word Studies

Copyright © 2025 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. 研究背景

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤的主要亚型, 具有高度异质性[1]。DLBCL 常规的一线治疗方案是利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松(R-CHOP), 该方案的完全缓解率(CR)约为 60%, 5 年总生存率(OS)约为 70%, 但仍有高达 25%的患者表现为复发难治性[2]。目前已有多种方案治疗复发或难治性(R/R) DLBCL, 包括 R-ICE (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、R-DHAP (利妥昔单抗、地塞米松、大剂量阿糖胞苷、顺铂)、高剂量化疗后自体干细胞移植(HDT-ASCT)等, 但仍有部分不符合上述治疗条件或者治疗失败的患者预后较差。对于复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗仍需进一步探索。

Polatuzumab vedotin (Pola)是一种靶向 CD79b 的抗体偶联药物, CD79b 是 B 细胞受体复合物的一部分。Pola 与 cd79b 结合后被迅速递送至溶酶体内, 溶酶体蛋白酶释放与微管结合的甲基奥瑞他汀 E (Monomethyl auristatin E, MMAE), MMAE 干扰微管蛋白的聚合, 抑制细胞分裂, 最终导致肿瘤细胞凋亡[3]。

苯达莫司汀(Bendamustine, B)是一种双功能烷基化剂, 具有抗肿瘤和杀细胞作用, 主要作用机制是通过 DNA 单链和双链通过烷化作用交联, 打乱了 DNA 的功能和 DNA 的合成, 从而发挥抗肿瘤作用[4]。利妥昔单抗(Rituximab, R)是一种单克隆抗体, 可与 B 细胞淋巴瘤细胞表面的 CD20 抗原结合后, 导致抗体 Fc 段构象改变并与细胞毒效应细胞表面上表达的 FcγRIIIa (CD16)结合, 从而激发 NK、巨噬细胞等效应细胞的杀伤活性, 杀伤肿瘤靶细胞[5]。

一项 Ib/II 期随机临床试验 GO29365 [6]评估了 Pola-BR 方案治疗 R/R DLBCL 的疗效及安全性, 在这项研究中, Pola-BR 展现出优于单独使用 BR 的疗效, 完全缓解率为 42.5%, 中位总生存期为 12.4 个月, 而 BR 方案的完全缓解率为 17.5%, 中位总生存期为 4.5 个月, 表明 Pola-BR 方案比传统挽救性治疗疗效显著。然而此试验中患者数量有限, 需要更多真实世界数据来评估该治疗方案的疗效。

2. 研究方法

本文纳入的研究是通过检索外文数据库 PubMed、Embase、Web of Science, 中文数据库中国知网和万方数据平台获得。外文数据库以 Polatuzumab vedotin、DLBCL 为主题词, 中文数据库以弥漫大 B 细胞淋巴瘤、维泊妥珠单抗为主题词, 主题词之间均以“AND”连接。纳入标准为以 Pola-BR 方案为干预措施治疗 R/R DLBCL 的真实世界回顾性研究。

3. 研究现状

Segman 等[7]人做的回顾性研究纳入了 47 例患者, 其中 31 例为 DLBCL, 16 例为转化性淋巴瘤, 在这项研究中患者的中位年龄为 66.1 岁(60.4~78.8 岁), 总缓解率(ORR)为 61%, 包括 40%完全缓解(CR)和 21%部分缓解(PR), 中位总生存期(OS)和无进展生存期分别为 8.3 个月和 5.6 个月, 其中 pola-B ± R 组的患者 ORR 和 CR 分别为 62.5%和 37.5%。此研究结果与 GO29365 试验结果相差不大, 表明 Pola-BR 方案为 R/R DLBCL 提供了一个新的治疗选择。

一项来自土耳其的回顾性研究[8]收入了 Pola-BR 治疗的 71 例 R/R DLBCL 患者的数据, 患者的中位年龄为 55 岁(19~84 岁), 总缓解率为 47.9%, 中位 OS 为 5 个月, 不良事件中 3~4 级中性粒细胞减少症和血小板减少症是最常见的血液学毒性。此研究结果不及 2 期 GO29365 试验结果理想, 考虑可能与纳入更多具有不良因素的患者相关。

Rattanathammethee 等[9]人的一项研究纳入了 35 名接受 Pola-BR 治疗的患者, 将他们的数据与 180 例接受不含 Pola 治疗方案的匹配患者进行比较, Pola 组的总缓解率为 62.8%, 完全缓解率和部分缓解率分别为 17.1%和 45.7%, 中位无进展生存期和总生存期分别为 10.6 个月和 12.8 个月。研究发现, 与对照组相比, Pola 组的 ORR 显著更高(62.8%对 33.3%), Pola 组的中位 PFS 和 OS 也显著优于对照组。

Shaw 等[10]人的回顾性研究收集了 58 例患者, 其中 30 例(58.8%)接受 Pola-BR 治疗, 12 例(23.5%)接受 Pola 联合利妥昔单抗治疗, 5 例(9.8%)接受 Pola 联合单药苯达莫司汀和 4 例(7.8%)接受 Pola 单药治疗。患者总体中位随访时间为 18.8 个月, 中位 PFS 为 2.3 个月, 中位 OS 为 3.5 个月, 而接受 Pola-BR 治疗的患者中位 OS 为 5.9 个月, 而 Pola 单药治疗加 Pola-R 治疗的患者中位 OS 为 3.4 个月(95%CI: 1.8~4.6 个月)($p = 0.29$), 总体患者的 ORR 为 45.8%, CR 和 PR 分别为 25%和 20.8%。遗憾的是, 这一真实世界研究也没有达到 GO29365 试验的理想结果。

Liu 等[11]人的一项研究共纳入 28 例中国患者, 这些患者接受最多 6 个周期的 Pola 联合利妥昔单抗(R)或 BR 治疗, 结果显示最佳总缓解率(BOR)为 71.4%, CR 率为 25.0%, 中位 PFS 为 200 天。此研究样本量相对较小和随访时间较短, 后续需要长期随访来获得更准确的数据, 但初步结果是令人鼓舞的。

Dimou 等[12]人报告了 49 例接受 Pola-BR 治疗的 R/R DLBCL 患者, 结果表明总缓解率为 43%, 完全缓解率 25%和部分缓解率为 18%, 中位无进展生存期、总生存期分别为 4.0 个月和 8.5 个月, 55%的患者出现≥3 级不良事件, 主要是血液学不良事件。此研究的中位 PFS、OS 结果与 Segman 等人的研究相一致, 同样也没达到 GO29365 试验的结果。

Vodicka 等[13]人的一项研究纳入了 21 例 R/R DLBCL 患者, 分析 Pola-BR 方案的现实疗效及安全性, 结果显示中位总生存期为 8.7 个月, 无进展生存期为 3.8 个月, ORR 为 33.3%, 其中 CR 为 23.8%, PR 为 9.5%。不良事件包括 3~4 级中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、感染、周围神经病变。这项研究的 OS (8.7 个月)和 PFS (3.8 个月)仍短于 GO29365 试验的 Pola-BR 组(12.4 个月和 7.6 个月), 但与 BR 对照组(4.7 个月和 2.0 个月)相比, Pola-BR 方案治疗 R/R DLBCL 患者依然是一个更优的选择。

Argnani 等[14]人的一项多中心观察性回顾性研究, 将 55 例患者分为两组, 36 例患者使用 Pola-BR 方案, 19 例患者使用 Pola-R 方案治疗, 结果为 Pola-BR 组的最佳 CR 率为 27.8%, 中位 PFS 达到 5.5 个月, 而 Pola-R 组的最佳 CR 率为 26.3%, 中位 PFS 达到 5.1 个月, 而在不良事件发生方面, 两组存在统计学差异: Pola-BR 组更容易观察到血液学不良事件和≥3 级的不良事件, 而 Pola-R 组更容易发生神经病变。

Northend 等[15]人的一项研究中, 78 例患者使用 Pola-BR 方案, 结果为 ORR 为 65.8% (CR: 39.7%), 中位随访时间为 8.2 个月, 中位 PFS 为 5.4 个月(95%CI: 3.0~10.8 个月), 中位 OS 为 10.2 个月(95%CI: 5.2~14.3 个月)。与 GO29365 试验的结果相比, 此研究的中位 OS 和中位 PFS 相对较短, 但 ORR 结果相当。

4. 讨论

R/R DLBCL 目前标准有效的治疗方法仍在探索中, 一项 Ib/II 期随机临床试验 GO29365 进入了我们的视野, 证实了 Pola-BR 方案为 R/R DLBCL 提供了一种新的治疗方法。然而, 这种治疗方案需要更多的真实世界研究数据进一步评估疗效。Vodicka 等[13]人的研究结果与其他人接近一致, 虽然患者的 OS 和 PFS 短于 GO29365 试验的 Pola-BR 组, 但仍然比 BR 组理想, 而且此研究的 OS (8.7 个月) 与 Northend [15] (8.2 个月)、Segman [7] (8.3 个月) 和 Dimou [12] (6.5 个月) 发表的数据接近。Northend 等[15]人的研究样本量较大, 但其 PFS 没有 GO29365 试验理想, 原因可能是纳入的患者年龄中位数更大、高危人群更多。随机对照试验入组的人群是标准化人群, 治疗方案也是标准化治疗, 而真实世界研究中纳入更多具有不良因素的患者, 治疗过程中也存在更多的混杂因素, 而且回顾性研究也存在局限性, 比如有些缺乏对照组, 纳入患者的数量也相对较少, 随访时间短等问题。然而这些研究让我们了解到真实世界的数据, 相对于传统方案, Pola-BR 方案是一种更优的选择。目前基于 Polatuzumab vedotin 的治疗方法仍在进一步探索中, 包括桥接嵌合抗原受体 t 细胞疗法、造血干细胞移植等, 可以为 R/R DLBCL 患者提供更多、更有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Garg, M., Takyar, J., Dhawan, A., Saggu, G., Agrawal, N., Hall, A., *et al.* (2022) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Structured Literature Review of the Epidemiology, Treatment Guidelines, and Real-World Treatment Patterns. *Blood*, **140**, 12106-12107. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-169045>
- [2] Sehn, L.H. and Salles, G. (2021) Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **384**, 842-858. <https://doi.org/10.1056/nejmra2027612>
- [3] Sehn, L.H., Herrera, A.F., Flowers, C.R., Kamdar, M.K., McMillan, A., Hertzberg, M., *et al.* (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 155-165. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00172>
- [4] Molina, M.S., Hoffman, E.A., Stokes, J., Kummet, N., Smith, K.A., Baker, F., *et al.* (2021) Regulatory Dendritic Cells Induced by Bendamustine Are Associated with Enhanced Flt3 Expression and Alloreactive T-Cell Death. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 699128. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.699128>
- [5] Payandeh, Z., Bahrami, A.A., Hoseinpoor, R., Mortazavi, Y., Rajabibazl, M., Rahimpour, A., *et al.* (2019) The Applications of Anti-CD20 Antibodies to Treat Various B Cells Disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 2415-2426. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.121>
- [6] Sehn, L.H., Hertzberg, M., Opat, S., Herrera, A.F., Assouline, S.E., Flowers, C., *et al.* (2020) 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. *Blood*, **136**, 17-19. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137078>
- [7] Segman, Y., Ribakovsky, E., Avigdor, A., Goldhecht, Y., Vainstein, V., Goldschmidt, N., *et al.* (2020) Outcome of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Polatuzumab Vedotin-Based Therapy: Real-Life Experience. *Leukemia & Lymphoma*, **62**, 118-124. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1824069>
- [8] Dal, M.S., Ulu, B.U., Uzay, A., Akay, O.M., Beşışık, S., Yenerel, M.N., *et al.* (2022) Polatuzumab Vedotin, Rituximab, and Bendamustine Combination in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Real-World Data from Turkey. *Annals of Hematology*, **102**, 133-140. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-05052-x>
- [9] Rattanathammethee, T., Norasetthada, L., Bunworasate, U., Wudhikarn, K., Julamanee, J., Noiperm, P., *et al.* (2023) Outcomes of Polatuzumab Vedotin-Containing Regimens in Real-World Setting of Relapsed and or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Matched-Control Analysis from the Thai Lymphoma Study Group (TLSG). *Annals of Hematology*, **102**, 1887-1895. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05273-8>
- [10] Shaw, B., Chung, E., Wellard, C., Yoo, E., Bennett, R., Birks, C., *et al.* (2024) Poor Outcomes for Trial-Ineligible Patients Receiving Polatuzumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Routine Care: An Australian Lymphoma and Related Diseases Registry Project. *eJHaem*, **5**, 325-332. <https://doi.org/10.1002/jha2.870>
- [11] Liu, Y., Wuxiao, Z., Kong, F., Feng, J., Wu, J., Yao, Z., *et al.* (2022) A Retrospective Cohort Study of Polatuzumab Vedotin Combined with Immunochemotherapy in Chinese Patients with Relapse/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 1070-1070. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4593>

-
- [12] 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*, **39**, 336-48. <https://doi.org/10.1002/hon.2842>
 - [13] Vodicka, P., Benesova, K., Janikova, A., Prochazka, V., Belada, D., Mocikova, H., *et al.* (2022) Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Patients with Relapsed/refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Real World. *European Journal of Haematology*, **109**, 162-165. <https://doi.org/10.1111/ejh.13784>
 - [14] Argnani, L., Broccoli, A., Pellegrini, C., Fabbri, A., Puccini, B., Bruna, R., *et al.* (2022) Real-World Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Polatuzumab Vedotin-Based Therapy. *HemaSphere*, **6**, e798. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000798>
 - [15] Northend, M., Wilson, W., Osborne, W., Fox, C.P., Davies, A.J., El-Sharkawi, D., *et al.* (2022) Results of a United Kingdom Real-World Study of Polatuzumab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab for Relapsed/Refractory DLBCL. *Blood Advances*, **6**, 2920-2926. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005953>