

抗体药物治疗复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤的研究进展^Δ

孙艳艳*,赵为陈,何春远,夏一淼,周炜,甄媛媛,蒋俊杰,王法财[†][安徽医科大学附属六安医院(六安市人民医院)药学部,安徽六安 237005]

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)13-1677-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.13.21



摘要 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种高度异质性疾病,经标准化方案治疗后,虽然有超过一半的患者治愈,但仍有约1/3的患者发展成复发/难治性DLBCL(r/r DLBCL)。针对分子靶点异常的免疫疗法是r/r DLBCL的重要治疗手段。本文综述结果显示,随着DLBCL病理机制与肿瘤免疫微环境研究的深入,抗体类药物发展迅速,由单克隆抗体(如利妥昔单抗、坦昔妥单抗)更迭至双特异性抗体(如奥尼妥单抗、格菲妥单抗、艾可瑞妥单抗)及抗体-药物偶联物(如泰朗妥昔单抗、维泊妥单抗),这些抗体药物结构上的创新增强了其免疫杀伤力和靶向细胞毒性,为r/r DLBCL患者提供了新的治疗方案。

关键词 复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤;单克隆抗体;双特异性抗体;抗体-药物偶联物

Research progress in antibody drug therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

SUN Yanyan, ZHAO Weichen, HE Chunyuan, XIA Yimiao, ZHOU Wei, ZHEN Yuanyuan, JIANG Junjie, WANG Facai[Dept. of Pharmacy, Lu'an Hospital of Anhui Medical University (Lu'an People's Hospital), Anhui Lu'an 237005, China]

ABSTRACT Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a highly heterogeneous disease. Although standard first-line regimens can cure >50% of patients, approximately one-third of them develop relapsed/refractory DLBCL (r/r DLBCL). Consequently, immunotherapy targeting molecular abnormalities has become pivotal for managing r/r DLBCL. The results of this review show that with advances in understanding DLBCL pathogenesis and the tumor immune microenvironment, antibody-based therapies have evolved rapidly, progressing from monoclonal antibodies (e.g., rituximab, tafasitamab) to bispecific antibodies (e.g., odronextamab, glofitamab, epcoritamab) and antibody-drug conjugate (e.g., polatuzumab vedotin, loncastuximab tesirine). These engineered agents enhance immune cytotoxicity and tumor-specific targeting, providing novel therapeutic options for r/r DLBCL patients.

KEYWORDS relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma; monoclonal antibodies; bispecific antibodies; antibody-drug conjugate

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的主要亚型,约占NHL的25%^[1]。大多数DLBCL患者在初次治疗阶段对化疗表现出敏感性,经标准化的R-CHOP方案(利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱等)治疗后,有超过一半的患者治愈,但仍有约1/3的患者面临疾病复发或难治的困境,对

于这部分患者,即使接受了自体造血干细胞移植(auto-tologous hematopoietic cell transplantation, auto-HCT),生存数据仍不理想^[2]。为了解决这类患者的治疗困境,研究人员对靶向CD19、CD20、CD47等靶点的抗体药物进行了广泛的探索与尝试,逐渐开发出能够同时靶向2种不同抗原或表位的双特异性抗体和基于特定结构将小分子细胞毒药物与抗体连接起来的抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC),这些抗体药物可通过主动靶向性发挥增强免疫和细胞毒作用。基于此,本文对治疗复发/难治性DLBCL(relapsed/refractory DLBCL, r/r DLBCL)的抗体药物的作用机制、最新临床试验数据等进行介绍,以期对r/r DLBCL的治疗提供新的思路和方法。

^Δ基金项目 安徽省高校自然科学基金项目(No.2024AH050775, No.2023AH050621);六安市科技计划项目(No.2024lakj033)

*第一作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: syylarm@163.com

#通信作者 副主任药师,博士研究生。研究方向:医院药学。E-mail: wafacai305@163.com

1 单克隆抗体

1.1 靶向CD20的单克隆抗体

CD20蛋白是一种非二硫键连接的碱性蛋白,属于MS4A家族,作为人类B细胞表面一个独特且标志性的靶点,广泛分布于B细胞(浆细胞除外)发育与分化全过程的各个阶段,因此,其成为B细胞恶性肿瘤的重要治疗靶点^[3]。利妥昔单抗是一种靶向CD20的单克隆抗体药物,于1997年获美国FDA批准上市,开创了淋巴瘤治疗的新策略。为了进一步提升CD20抗体的疗效,奥法妥木单抗和奥妥珠单抗相继被研发成功,但遗憾的是目前两药均未获批用于治疗r/r DLBCL,仅有探索性的临床研究。

一项II期临床研究纳入了27例高危r/r DLBCL患者,在其auto-HCT前给予奥法妥木单抗联合依托泊苷和阿糖胞苷(OVA方案)进行强化巩固治疗^[4],主要终点是动员外周干细胞的能力以及2年无进展生存(progression-free survival, PFS)率。27例患者先全部接受RICE(利妥昔单抗联合异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、RDAH(利妥昔单抗联合顺铂、阿糖胞苷、地塞米松)等挽救性化疗方案治疗,其中19例对挽救性治疗有反应的患者再接受OVA方案的强化巩固治疗,结果其干细胞动员取得了100%成功,2年PFS率为47%,最常见的不良事件(adverse events, AEs)是中性粒细胞减少症(47%),这表明对于高危r/r DLBCL患者先行OVA治疗再行auto-HCT可能是一种有效且安全的方案。然而,该研究样本量较小,可能存在选择偏倚,导致结果存在偶然性,后续仍需扩大试验人群以更准确地评估疗效。另有一项ORCHARRD(NCT01014208)研究在r/r DLBCL患者中对比了奥法木单抗(O)与利妥昔单抗(R)分别联合DHAP方案(顺铂、阿糖胞苷、地塞米松)的疗效,有效者序贯auto-HCT^[5]。结果显示,O-DHAP组与R-DHAP组之间的PFS率、总生存(overall survival, OS)率、无事件生存(event free survival, EFS)率差异无统计学意义:2年PFS率分别为24%、26%[风险比(hazard ratio, HR)=1.12, 95%置信区间(confidence interval, CI)(0.89, 1.42), $P=0.33$]; 2年EFS率分别为16%、18%(HR=1.10, $P=0.35$); 2年OS率分别为41%、38%(HR=0.90, $P=0.38$)。该研究表明O-DHAP和R-DHAP作为r/r DLBCL的挽救治疗方案在效果上没有差别;对于早期r/r DLBCL患者而言,以奥法妥木单抗代替利妥昔单抗未能克服治疗抵抗。因此,对于这类患者仍需探索其他治疗方法。

奥妥珠单抗的显著优势在于其能与效应免疫细胞表面的Fc γ R III受体展现出比利妥昔单抗更高的亲和

力,这一特性强化了抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。该药已获美国FDA和中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)的治疗^[6]。但其在治疗DLBCL上,无论是疗效还是安全性均未优于利妥昔单抗^[7]。

基于以上临床研究结果可以看出,无论是奥法妥木单抗还是奥妥珠单抗均未显示出较利妥昔单抗更高的生存或安全性优势。因此,研究人员又开发出以CD19、CD47为靶点的单克隆抗体药物以寻求更好的治疗效果。

1.2 靶向CD19的单克隆抗体

CD19是一种在B细胞和滤泡树突状细胞上普遍存在的跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族的一员。作为B细胞表面的重要功能性受体,CD19对B细胞的激活、信号传递以及增殖调控等生物学过程具有关键性影响;同时,CD19在B细胞淋巴瘤的形成和扩散过程中也发挥着作用^[8]。坦昔妥单抗是一种Fc增强型抗CD19单克隆抗体药物,已分别于2020年和2021年获美国FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准与来那度胺(即TL方案)联合用于r/r DLBCL且不适合auto-HCT的成人患者。L-MIND(NCT02399085)是一项开放标签、单臂、全球、多中心的II期研究,该研究纳入80名既往接受过1~3次全身治疗的r/r DLBCL患者,在接受了12个周期的TL方案后继续使用坦昔妥单抗单药治疗,直至疾病进展或出现难以耐受的毒性^[9]。该研究最终5年的疗效和安全性结果显示,最佳客观缓解率(objective response rate, ORR)为57.5%,完全缓解(complete response, CR)率为41.3%,中位随访时间为44.0个月时仍未达到中位缓解持续时间(median duration of response, mDOR)。此外,接受坦昔妥单抗长期治疗的患者耐药性良好,在5年分析中未观察到新的安全性问题,且随着患者从TL方案过渡到坦昔妥单抗单药治疗,所有级别和 ≥ 3 级AEs的发生率有所降低。这表明TL方案的耐受性良好且具有长期临床获益和持久的反应。

1.3 靶向CD47的单克隆抗体

CD47是一种高度糖基化的细胞表面跨膜蛋白,属于免疫球蛋白超家族成员,几乎在所有的细胞上表达,且广泛高表达于多种血液肿瘤;CD47通过与巨噬细胞上的信号调节蛋白 α (signal-regulatory protein α , SIRP α)结合发出“别吞我”信号,从而使肿瘤细胞能够躲避巨噬细胞和其他吞噬细胞的免疫攻击^[10]。因此,通过阻断

CD47与SIRP α 的结合,可有效触发并加速机体对肿瘤细胞的吞噬过程,但CD47抗体目前尚未获批用于r/r DLBCL。莫洛利单抗是靶向CD47的人源化免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)单克隆抗体药物,在2022年美国血液学学会年会上公布的一项I b期临床试验(NCT02953509)初步结果表明,莫洛利单抗联合利妥昔单抗、吉西他滨、奥沙利铂的治疗方案在33例r/r DLBCL患者中产生了深度、持久的反应,其主要终点ORR达51.5%,较为常见的AEs是贫血(60.6%)、血小板减少症(42.4%)和中性粒细胞减少症(18.2%)^[11]。但该药显著的血液毒性和疗效不确定性导致其在临床研究中受限——2022年1月美国FDA由于可疑意外严重不良反应(主要涉及严重的血液学毒性,尤其是贫血相关事件)决定暂停部分莫洛利单抗的临床研究,后虽然解除了部分临床研究的暂停规定,但由于该药首个III期研究(ENHANCE研究)的疗效不足,未达到预期治疗效果,该药生产企业在2023年7月宣布终止该研究,并在2024年2月宣布彻底停止该药治疗血液肿瘤的开发^[12]。莫洛利单抗的研发受阻,为CD47靶点药物的开发带来了不利的冲击。

基于以上临床研究结果可以看出,仅依靠ADCC与抗体依赖性细胞介导的吞噬作用等免疫效应来杀伤肿瘤细胞,作用机制较为单一。因此,研究人员又开发出双特异性抗体、ADC等新一代抗体类药物。

2 双特异性抗体

2.1 靶向CD20/CD3的双抗

双特异性T细胞接合器(bispecific T cell engager, BiTE)是一种基于生物工程的抗体分子,可同时靶向肿瘤抗原和效应T细胞表面分子。莫妥珠单抗是一种完全人源化的靶向CD20/CD3的IgG1 BiTE^[13],2024年已获NMPA批准用于治疗FL,对于r/r DLBCL的治疗正在临床研究中。一项纳入88例r/r DLBCL患者的I/II期单组扩展队列研究(NCT02500407)初步确定了莫妥珠单抗单药治疗r/r DLBCL患者的疗效和安全性^[14]。该研究结果显示,受试患者的OS率和CR率分别为42.0%和23.9%,中位PFS时间为3.2个月,26.1%的患者发生了细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),这也是其最常见的AEs之一,主要为1~2级。该研究结果表明,莫妥珠单抗在r/r DLBCL患者中表现出显著的疗效和可管理的安全性特征。另有一项莫妥珠单抗联合靶向CD79b的维泊妥珠单抗的I b/II期临床试验(NCT03671018),该研究入组了120名r/r侵袭性大B细胞淋巴瘤(large B-cell lymphoma, LBCL)患者,其中包括75名r/r DLBCL患者^[15]。研究发现,98名患者在剂量扩

展期间达到主要终点,即最佳总反应(best overall response, BOR)率;中位随访时间为23.9个月的结果显示,患者BOR率和CR率分别为59.2%、45.9%,最常见的3级或更高级别AEs是中性粒细胞减少症(25.0%)和疲劳(6.7%)。虽然这些数据表明莫妥珠单抗联合维泊妥珠单抗治疗r/r DLBCL具有潜在价值,但仍然需要更加成熟的临床数据验证。

格菲妥单抗是另一种人源化的靶向CD20/CD3的BiTE,已被NMPA、美国FDA、EMA批准用于治疗r/r DLBCL成人患者,其也是我国首个获批的双抗药物。在一项纳入155名r/r DLBCL患者的II期临床试验(NCT03075696)中,经格菲妥单抗单药治疗后,患者在中位随访时间为12.6个月时的CR率为39%,9%的患者因AEs而停药,最常见的AEs是CRS^[16]。STARGLO研究(NCT04408638)是一项全球、随机、开放标签的III期临床试验,旨在对比格菲妥单抗联合吉西他滨、奥沙利铂(Glofit-GemOx)与利妥昔单抗联合吉西他滨、奥沙利铂(R-GemOx)在治疗r/r DLBCL患者中的疗效和安全性^[17]。中位随访时间为20.7个月的结果显示,Glofit-GemOx组患者的中位OS时间达25.5个月,是R-GemOx组(12.9个月)的2倍[HR=0.62, 95%CI(0.43~0.88), P=0.006];中位PFS时间为13.8个月,较R-GemOx组(3.6个月)延长近3倍;CR率为58.5%,远超R-GemOx组的25.3%;CRS发生率低于R-GemOx组,且3级及以上AEs可控。由此表明,Glofit-GemOx的OS优势具有临床意义。此外,有小样本临床研究表明,格菲妥单抗单药治疗在r/r DLBCL中国人群中展现出高CR率,并且安全可控^[18]。

奥尼妥单抗作为IgG4型CD20/CD3 BiTE,已于2024年获EMA批准用于治疗r/r FL和DLBCL^[19]。ELM-2研究(NCT03888105)纳入了127例r/r DLBCL患者,在29.9个月的随访中,患者主要终点ORR为52.0%,CR率为31.5%;mDOR和CR时间分别为10.2、17.9个月;随着奥尼妥单抗剂量的增加,CRS(53.3%)是最常见的AEs,未见免疫效应细胞相关神经毒性综合征报道^[20]。2023年美国血液学学会年会上更新的数据表明,奥尼妥单抗对r/r DLBCL患者具有持久性缓解作用,患者的ORR和CR率分别为52%、31%,中位CR持续时间为17.9个月^[21]。

艾可瑞妥单抗是一种皮下给药的CD20/CD3 BiTE,目前已获FDA和EMA批准用于r/r DLBCL和FL成人患者。一项EPCORE NHL-1临床研究(NCT03625037)共纳入了157名r/r LBCL患者(包括139名r/r DLBCL患者),中位随访时间为10.7个月的结果显示,患者ORR

为63.1%、CR率为38.9%，较为常见的AEs是CRS(49.7%)、发热(23.6%)和疲劳(22.9%)，表明艾可瑞妥单抗治疗r/r LBCL有效且安全性可控^[22]。此外，更新的临床数据披露了r/r LBCL患者随访超过2年的长期疗效和安全性结果——中位随访时间为25.1个月时，157名r/r LBCL患者的ORR为63.1%，CR率为40.1%，PFS率和OS率分别为27.8%、44.6%^[23]。在119例可评估的微小残留病(minimal residual disease, MRD)患者中，45.4%的患者MRD阴性，这与较长的PFS期和OS期有关；该方案较为常见的AEs是CRS(51.0%)、发热(24.8%)、疲劳(24.2%)、中性粒细胞减少症(23.6%)。以上结果强调了艾可瑞妥单抗治疗r/r LBCL的长期获益。

2.2 靶向CD19/CD3的双抗

贝林妥欧单抗是全球首个获批的CD19/CD3 BiTE药物，为人源化IgG1双特异性抗体，其一端结合B细胞表面的CD19，另一端结合T细胞表面的CD3，以此激活T细胞对B细胞的毒性作用^[24]。美国FDA于2014年12月批准贝林妥欧单抗治疗急性淋巴细胞白血病。一项II期研究(NCT01741792)评估了r/r DLBCL患者通过连续输注贝林妥欧单抗的疗效，结果显示，21例患者接受贝林妥欧单抗治疗1个周期后的ORR为43%，其中19%患者达CR，较为常见的AEs是震颤(48%)、发热(44%)、疲劳(26%)和水肿(26%)^[25]。这表明贝林妥欧单抗单药治疗r/r DLBCL患者具有潜在疗效，但其临床获益仍需通过大规模III期随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进一步验证。

3 ADC药物

3.1 靶向CD19的ADC

泰朗妥昔单抗是一种靶向CD19的ADC，与表达CD19的肿瘤细胞结合后通过内吞作用进入细胞内，在溶酶体降解过程中释放吡咯并苯二氮草(PBD)二聚体载荷SG3199。该细胞毒素可选择性嵌入DNA小沟，形成不可逆的DNA链间交联，从而阻断DNA复制并最终触发肿瘤细胞凋亡^[26]。该药先后被美国FDA、EMA、NMPA批准用于r/r DLBCL，获批主要得益于II期临床试验(NCT03589469)的积极成果——该研究纳入145名r/r DLBCL患者(包括双打击、三打击、转化或原发性难治性DLBCL患者)，接受至少1剂泰朗妥昔单抗治疗^[27]。结果显示，患者的ORR为48.3%，较为常见的3级或更高级别AEs是中性粒细胞减少症(26%)、血小板减少症(18%)和 γ -谷氨酰转氨酶升高(17%)。该研究验证了泰朗妥昔单抗具有很强的抗肿瘤活性，并且安全性可控，可为r/r DLBCL患者提供新的治疗选择。

3.2 靶向CD22的ADC

CD22是一种几乎在所有急性B细胞白血病(B cell-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)患者的癌细胞上表达的细胞表面抗原^[28]。奥加伊妥珠单抗是由细胞毒载荷卡奇霉素衍生物及胍接头连接而成的人源化抗CD22 IgG4单抗，于2017年8月被美国FDA批准用于治疗复发/难治性前体B-ALL。虽然奥加伊妥珠单抗在治疗r/r B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)的早期临床试验中显示出抗肿瘤活性，但在后续验证性的III期临床研究中未获得阳性结果——一项纳入338例r/r B-NHL患者(包括309例r/r DLBCL患者)的III期临床试验结果表明，奥加伊妥珠单抗联合利妥昔单抗对比化疗联合利妥昔单抗，在OS率和PFS率上无显著差异^[29]。II期ROMULUS研究(NCT01232556)^[30]探讨了靶向CD22的ADC药物匹那妥珠单抗或维泊妥珠单抗联合利妥昔单抗在r/r NHL(包括81例r/r DLBCL和42例FL)患者中的疗效及安全性。结果显示，在接受治疗的81例r/r DLBCL患者中，42例接受匹那妥珠单抗联合利妥昔单抗治疗，其中25例达到了客观缓解，11例达到了CR；在接受维泊妥珠单抗联合利妥昔单抗治疗的39例患者中，21例达到了客观缓解，8例达到了CR。考虑到维泊妥珠单抗的缓解持续时间比匹那妥珠单抗更长，且无论是5级AEs还是严重AEs，维泊妥珠单抗组的发生率均低于匹那妥珠单抗组，因此该研究的申办者决定选择维泊妥珠单抗用于NHL的后续研发。

3.3 靶向CD79b的ADC

CD79是由CD79a(Ig α)和CD79b(Ig β)两条肽链组成的异源二聚体，其参与B细胞表面受体的信号转导^[31]。CD79b在超过95%DLBCL病例中表达^[32]。维泊妥珠单抗是由高细胞毒性的单甲基auristatin E偶联到CD79b抗体的ADC，近年来在各国获批上市，用于治疗r/r DLBCL成人患者。基于全球范围内的III期POLARIX研究(NCT03274492)结果，Pola-R-CHP方案(维泊妥珠单抗联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、泼尼松)成为近20年来初诊DLBCL治疗的突破性进展，该方案相较于传统的R-CHOP方案，显著优化了患者的预后情况^[33]。一项多中心随机I b/II期临床试验——GO29365研究(NCT02257567)探索了维泊妥珠单抗联合苯达莫司汀、利妥昔单抗(Pola-BR)在不适合移植的r/r DLBCL患者中的疗效^[34]。结果表明，与BR方案(苯达莫司汀联合利妥昔单抗)相比，Pola-BR方案显著改善了r/r DLBCL患者的生存情况，使患者CR率达40.0%，且进一步延长了患者的OS时间和PFS时间。基于该研究结果，2019

年美国FDA加速批准了Pola-BR用于治疗r/r DLBCL成人患者。2022年美国血液学学会公布的GO29365研究终期5年的随访分析结果显示,Pola-BR方案可为r/r DLBCL患者带来OS持久获益,且无新增不良反应报道^[35]。此外,除了Pola-BR方案,维泊妥珠单抗联合利妥昔单抗、吉西他滨和奥沙利铂(Pola-R-GemOx)治疗r/r DLBCL也具有良好疗效。一项Ⅲ期临床试验——POLARGO研究(NCT04182204)的初步结果表明,Pola-R-GemOx方案治疗r/r DLBCL患者的ORR和CR率分别为40%、27%,血小板和中性粒细胞减少症是最常见的AEs,但未发生5级或导致停药的AEs^[36]。

4 结语

r/r DLBCL的治疗一直是临床面对的棘手问题。近年来随着研究者在抗体药物结构上的创新,增强了其免疫杀伤力和靶向细胞毒性。近年来已被批准上市的单抗药物坦昔妥单抗,双抗药物奥尼妥单抗、格菲妥单抗、艾可瑞妥单抗,ADC药物维泊妥珠单抗、泰朗妥昔单抗等均对r/r DLBCL患者人群显示出较高的ORR和CR率,为患者提供了更多选择。然而,抗体药物在临床应用仍面临诸多挑战,如治疗安全性、患者耐受性等。目前正在进行的多项大规模、多中心临床试验正在探索这些药物的联合化疗方式、最佳使用剂量以及如何减少治疗相关毒性,以提高患者的耐受性和长期生存率。综上所述,抗体药物在r/r DLBCL治疗中展现出巨大潜力,但仍需进一步研究和临床验证,以优化治疗策略,为患者带来更好的预后。

参考文献

[1] TERAS L R, DESANTIS C E, CERHAN J R, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (6) : 443-459.

[2] HITZ F, CONNORS J M, GASCOYNE R D, et al. Outcome of patients with primary refractory diffuse large B cell lymphoma after R-CHOP treatment[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(11):1839-1843.

[3] MATTIOLA I, MANTOVANI A, LOCATI M. The tetraspan MS4A family in homeostasis, immunity, and disease[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(9) : 764-781.

[4] THIRUVENGADAM S K, HUNTER B, VARNAVSKI A, et al. Ofatumumab, etoposide, and cytarabine intensive mobilization regimen in patients with high-risk relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(4) : 246-256.e2.

[5] VAN IMHOFF G W, MCMILLAN A, MATASAR M J, et al. Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmu-

notherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the ORCHARRD study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5) : 544-551.

[6] Food and Drug Administration. GAZYVA® (obinutuzumab) injection, for intravenous infusion[EB/OL]. [2025-01-10]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

[7] SEHN L H, MARTELLI M, TRNĚNÝ M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1) : 71.

[8] WANG K M, WEI G Q, LIU D L. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2012, 1(1) : 36.

[9] DUELL J, ABRISQUETA P, ANDRE M, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study[J]. *Haematologica*, 2024, 109(2) : 553-566.

[10] BARCLAY A N, VAN DEN BERG T K. The interaction between signal regulatory protein alpha (SIRPα) and CD47: structure, function, and therapeutic target[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32 : 25-50.

[11] MAAKARON J, ASCH A S, POPPLEWELL L L, et al. Magrolimab in combination with rituximab+chemotherapy in patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl. 1) : 3728-3730.

[12] Gilead to discontinue phase 3 ENHANCE study of magrolimab plus azacitidine in higher-risk MDS: 2023[EB/OL]. [2025-01-10]. <https://www.gilead.com/news/news-details/2023/gilead-to-discontinue-phase-3-enhance-study-of-magrolimab-plus-azacitidine-in-higher-risk-mds>.

[13] FALCHI L, VARDHANA S A, SALLES G A. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities[J]. *Blood*, 2023, 141(5) : 467-480.

[14] BARTLETT N L, ASSOULINE S, GIRI P, et al. Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(17) : 4926-4935.

[15] BUDDE L E, OLSZEWSKI A J, 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.

[16] DICKINSON M J, CARLO-STELLA C, MORSCHHAUSER

- F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(24): 2220-2231.
- [17] ABRAMSON J S, KU M, HERTZBERG M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO) : a global phase 3, randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2024, 404(10466): 1940-1954.
- [18] SONG Y Q, ZHANG H L, HUANG H Q, et al. Glofitamab monotherapy induces high complete response rates and manageable safety in Chinese patients with heavily pretreated relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2024, 109(4): 1269-1273.
- [19] BLAIR H A. Odronexتامab: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(12): 1651-1658.
- [20] KIM W S, KIM T M, CHO S G, et al. Odronexتامab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial[J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(3): 528-539.
- [21] Final analysis of the phase 2 ELM-2 study: odronexتامab in patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)[EB/OL]. [2025-01-10]. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/436/499483/Final-Analysis-of-the-Phase-2-ELM-2-Study>.
- [22] THIEBLEMONT C, PHILLIPS T, GHESQUIERES H, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I / II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12): 2238-2247.
- [23] THIEBLEMONT C, KARIMI Y H, GHESQUIERES H, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial[J]. *Leukemia*, 2024, 38(12): 2653-2662.
- [24] BARGOU R, LEO E, ZUGMAIER G, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody[J]. *Science*, 2008, 321(5891): 974-977.
- [25] VIARDOT A, GOEBELER M E, HESS G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 127(11): 1410-1416.
- [26] 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.
- [27] CAIMI P F, AI W Y, ALDERUCCIO J P, 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.
- [28] SHAH N N, SOKOL L. Targeting CD22 for the treatment of B-Cell malignancies[J]. *Immunotargets Ther*, 2021, 10: 225-236.
- [29] DANG N H, OGURA M, CASTAIGNE S, et al. Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(4): 583-586.
- [30] MORSCHHAUSER F, FLINN I W, 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.
- [31] HARDY I R, ANCERIZ N, ROUSSEAU F, et al. Anti-CD79 antibody induces B cell anergy that protects against autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2014, 192(4): 1641-1650.
- [32] POLSON A G, YU S F, ELKINS K, et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2007, 110(2): 616-623.
- [33] SONG Y Q, TILLY H, RAI S, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated DLBCL: an Asia subpopulation analysis from the phase 3 POLARIX trial[J]. *Blood*, 2023, 141(16): 1971-1981.
- [34] SEHN L H, HERRERA A F, FLOWERS C R, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2): 155-165.
- [35] SEHN L H, 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 I b/II randomized study and single-arm extension (ext) study[J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl. 1): 9464-9467.
- [36] MATASAR M J, HAIOUN C, SANCHO J M, et al. Initial safety Run-in results of the phase III polargo trial: polatuzumab vedotin plus rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients (pts) with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl. 16): 7551.

(收稿日期:2025-01-06 修回日期:2025-05-22)

(编辑:唐晓莲)