

DOI : 10.12151/JMCM.2024.02-08



# 淋巴瘤免疫治疗中国专家共识（2024年版）

中国老年保健协会肿瘤免疫治疗专业委员会

**【摘要】** 淋巴瘤是一种起源于淋巴结和淋巴组织的恶性肿瘤。免疫治疗在淋巴瘤治疗领域已积累较多的临床证据和经验，但其临床规范应用尚无相关共识。因此，由中国老年保健协会肿瘤免疫治疗专业委员会牵头，组织本领域专家对淋巴瘤免疫治疗相关循证医学证据进行深入探讨，并结合专家组广泛认可的临床经验，经过多次会议讨论制定了《淋巴瘤免疫治疗中国专家共识（2024年版）》。本共识总结了单抗类药物、双特异性抗体、免疫检查点抑制剂、抗体药物偶联物、免疫调节剂和细胞治疗等免疫治疗在淋巴瘤中的相关研究及应用情况，旨在为淋巴瘤免疫治疗实践的规范化提供指导。

**【关键词】** 淋巴瘤；免疫治疗；中国专家共识；抗体；细胞治疗

## Chinese expert consensus on immunotherapy of lymphoma (2024 edition)

Tumor Immunotherapy Professional Committee of China Geriatric Health Association

Corresponding author: Li Zhiming, E-mail: lizhm@sysucc.org.cn; Zhang Huilai, E-mail: zhlwgq@126.com; Zhou Hui, E-mail: zhouhui9403@126.com; Wu Huijing, E-mail: whjky122634@163.com; Li Yuhua, E-mail: liyuhua2011gz@163.com; Jiang Wenqi, E-mail: jiangwq@sysucc.org.cn

**【Abstract】** Lymphoma is a malignancy of the immune system originating in the lymph nodes and lymphoid tissue, has seen significant advancements in treatment through immunotherapy. There remains no relevant consensus regarding its standard clinical application in China. To address this gap, the Tumor Immunotherapy Professional Committee of China Geriatric Health Association mobilized experts from various fields to conduct a series of in-depth discussions on current evidence and clinical studies of immunotherapy. All collaborative efforts have contributed to this *Chinese expert consensus on immunotherapy of lymphoma (2024 version)*. This consensus comprehensively covers research and applications of immunotherapy for lymphoma, including monoclonal antibodies, bispecific antibodies, immune checkpoint inhibitors, antibody-drug conjugate, immunomodulatory drugs, and cellular therapy. This consensus will facilitate standardizing clinical practices in immunotherapy for lymphoma malignancies.

**【Keywords】** Lymphoma; Immunotherapy; Chinese expert consensus; Antibodies; Cellular therapy

## 1 概述

淋巴瘤是一组起源于淋巴结和淋巴组织的免疫系统恶性肿瘤的总称，也是中国常见恶性肿瘤之一。美国癌症协会利用癌症中央登记处收集的发病率数据（到2020年）和国家卫生统计中心收集的死亡率数据（到2021年），汇编基于人口的癌症发生和结果数据，预计2024年美国新发霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）8 570例，死亡910例；预计新发非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）80 620例，死亡20 140例，淋巴瘤分别居男性和女性恶性肿瘤新发病例的第7位和第6位<sup>[1]</sup>。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年中国新发HL 6 984例，死亡2 948例；

新发NHL 97 788例，居我国所有恶性肿瘤的第13位<sup>[2]</sup>。近年来我国淋巴瘤发病率逐年增高，尽管我国淋巴瘤患者5年总生存（overall survival, OS）率从2003—2005年的32.6%逐渐提高到2013—2015年的37.2%<sup>[3]</sup>，但仍存在明显地域、年龄、性别等差异<sup>[4]</sup>。如何有效规范中国淋巴瘤诊疗行为、提高诊疗水平、改善患者预后及保障医疗安全越来越受到医学界的关注。

目前研究认为淋巴瘤的发生大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖分化产生的免疫细胞恶变相关<sup>[5]</sup>。近年来，随着分子病理的飞速发展，人们对淋巴瘤发生发展过程中的分子机制及肿瘤微环境有了新的认识，而这也推动了免疫治疗持续发展，并

通信作者：李志铭 E-mail: lizhm@sysucc.org.cn ;  
周辉 E-mail: zhouhui9403@126.com ;  
李玉华 E-mail: liyuhua2011gz@163.com ;

张会来 E-mail: zhlwgq@126.com ;  
吴辉菁 E-mail: whjky122634@163.com ;  
姜文奇 E-mail: jiangwq@sysucc.org.cn

为淋巴瘤治疗提供了新的方向。肿瘤免疫治疗是一种通过重新启动人体的免疫系统，恢复机体正常抗肿瘤免疫反应，从而清除肿瘤细胞的治疗手段，而单克隆抗体（以下简称单抗）、抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）、双特异性抗体（以下简称双抗）、嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T cell, CAR-T）疗法均属于淋巴瘤免疫治疗范畴。

单抗是仅识别某一特定抗原表位的抗体，其具有生物活性单一、特异性强等优势。与其他抗肿瘤药物相比，基于单抗肿瘤治疗可以针对性杀灭特定的肿瘤细胞。除单抗药物外，包括ADC药物、双抗、CAR-T等免疫疗法已被批准用于淋巴瘤临床治疗或进入临床试验阶段。ADC是一种由具有靶向性质的抗体和具有高效细胞毒性的药物偶联而成的新型免疫复合物，其同时具有小分子药物强大的杀伤力和纯单抗高度的靶向性，因此已成为肿瘤免疫治疗的研究和发展热点。双抗是包含2种特异性抗原结合位点的人工抗体类药物，其能够将免疫细胞、病毒分子等连接到肿瘤细胞上，增强对靶细胞杀伤作用；同时可结合同一肿瘤细胞上不同抗原以增强其结合特异性，从而降低脱靶毒性等副作用。目前以格菲妥单抗、mosunetuzumab为代表的双抗在淋巴瘤治疗中显示出很好的疗效<sup>[6]</sup>。CAR-T则是由肿瘤细胞特异的抗原受体与免疫细胞结合形成的可靶向杀伤肿瘤细胞的细胞免疫疗法，目前包括阿基仑赛和瑞基奥仑赛在内的多种CAR-T已被应用于临床，在延长复发/难治性淋巴瘤患者生存方面显示出良好前景<sup>[7]</sup>。

考虑到淋巴瘤患者免疫微环境复杂及众多免疫治疗手段获批上市，同时临床治疗应如何选择存在诸多争议，亟需规范化引导淋巴瘤免疫治疗药物临床使用。在此背景下，中国老年保健协会肿瘤免疫治疗专业委员会组织多学科专家针对淋巴瘤免疫治疗相关药物适应证、疗效、安全性管理等方面进行深入研讨，结合最新循证医学证据和临床实践制定《淋巴瘤免疫治疗中国专家共识（2024年版）》。

## 2 单抗类药物

### 2.1 作用机制

完整的单抗由抗原结合区域Fab段和可结晶区

Fc段构成一个“Y”形结构。Fab识别结合抗原靶标，决定单抗的特异性和亲和力。Fc结合表达于免疫效应细胞表面的Fc受体，以及血液中的补体和清道夫受体（FcRn），决定单抗的免疫效应和在机体内的半衰期。

根据抗体Fab活性，抗体与其靶受体的相互作用，可以分为结合、拮抗和激活。结合型抗体只结合在靶蛋白上，并不干扰其功能。因此，靶蛋白受体的配体仍然可以与其结合，从而传递信号。结合型抗体可以用于标记靶细胞，从而使其Fc产生的效应功能或其搭载的效应分子（如放射性核素、细胞毒性药物、生物毒素等）杀灭靶细胞。大部分被抗体识别结合的靶点均是肿瘤相关抗原，通过结合受体，影响其功能、干扰信号转导，从而抑制细胞生长、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期等。

Fc部分对免疫球蛋白G（immunoglobulin G, IgG）分子在细胞水平上的功能及其代谢途径起重要作用。Fc区域主要是通过结合自然杀伤（natural killer cell, NK）细胞上的FcγRIII（CD16A）引发抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）。Fc也能够结合血清补体分子（C1q），继而形成膜攻击复合物（membrane attack complex, MAC）引发补体依赖的细胞毒性作用（complement dependent cytotoxicity, CDC）。当Fc区域与巨噬细胞上的FcγRIII（CD16A）、FcγR II（CD32A）和FcγR I（CD64）结合，可引发抗体依赖性细胞介导的吞噬作用（antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP）。

单抗除了上述通过结合靶点抗原直接干扰抗原的生物学功能和通过Fc片段介导ADCC、CDC等免疫效应反应外，还可引起获得性免疫反应，包括激活肿瘤抗原特异性细胞毒性T细胞、辅助性T细胞等细胞免疫，以及产生针对肿瘤抗原的保护性抗体等体液免疫。

### 2.2 相关药物及临床适应证

#### 2.2.1 CD20单抗

2.2.1.1 利妥昔单抗 利妥昔单抗是第一个用于肿瘤治疗的单抗，使B细胞NHL进入免疫化疗时代，极大改善了疗效。利妥昔单抗主要用于治疗CD20阳性NHL，包括弥漫性大B细胞淋巴瘤（diffuse

large B-cell lymphoma, DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL)、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 和边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) 等类型。

(1) DLBCL: 目前, 利妥昔单抗联合CHOP (R-CHOP) 方案 (环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松) 是治疗DLBCL患者最常用的一线标准治疗方案。此外, R-mini-CHOP方案 (降低剂量的R-CHOP方案)、R-CDOP方案 (环磷酰胺+脂质体多柔比星+长春新碱+泼尼松)、R-CEOP方案 (环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+泼尼松)、R-GCVP方案 (环磷酰胺+吉西他滨+长春新碱+泼尼松) 用于年龄超过80岁、体弱或者有基础心脏疾病的患者。R-DA-EPOCH方案 (剂量调整的依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星)、R-HyperCVAD方案 (环磷酰胺+美司钠+长春新碱+多柔比星+地塞米松)、R-CODOX-M方案 (环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+甲氨蝶呤)/R-IVAC方案 (环磷酰胺+依托泊苷+阿糖胞苷) 等剂量强度较大的方案用于伴有MYC、BCL-2和/或BCL-6基因重排的高级别B细胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma, HGBL)、原发纵隔大B细胞淋巴瘤 (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBL) 等特殊类型。复发/难治性患者的治疗仍然采用利妥昔单抗联合与CHOP无交叉耐药的二线方案的治疗, 包括R-ICE方案 (异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)、R-DHAP方案 (地塞米松+顺铂+阿糖胞苷)、R-GDP方案 (吉西他滨+地塞米松+顺铂)、R-ESHAP方案 (依托泊苷+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷)、R-GEMOX方案 (吉西他滨+奥沙利铂)、R2方案 (利妥昔单抗+来那度胺) 等。

(2) FL: 放射治疗 (简称放疗) 基础上加用利妥昔单抗单药或联合化疗可改善 I ~ II 期FL的无失败生存 (failure-free survival, FFS) 时间和无进展生存 (progression-free survival, PFS) 时间。III ~ IV 期有治疗指征的患者, 利妥昔单抗联合化疗 [R-CVP方案 (环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、R-CHOP方案、BR方案 (苯达莫司汀+利妥昔单抗)] 是常用的标准治疗方案。R2的无化疗方案也是可选择的治疗方案。利妥昔单抗单药或联合烷化剂

(如苯丁酸氮芥、环磷酰胺) 用于老年和体弱患者。对高肿瘤负荷或FL国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 高危者, 一线治疗后获缓解, 用利妥昔单抗维持治疗 (每8 ~ 12周1次, 持续2年) 能改善PFS时间, 但不能延长OS时间。初治用利妥昔单抗治疗 (每周1次, 连续4次), 每8周进行1次巩固治疗, 可延长无事件生存 (event-free survival, EFS) 时间<sup>[8]</sup>。对BR方案一线治疗后取得完全分子学反应 (complete molecular response, CMR) 或微小残留病变 (minimal residual disease, MRD) 阴性的患者, 目前FOLL12研究<sup>[9]</sup>证据同样支持2年的利妥昔单抗维持治疗能够给患者带来更佳的PFS时间。对于复发/难治性FL患者, 根据患者缓解时间以及一线治疗方案, 可选择利妥昔单抗联合与一线方案无交叉耐药的化疗方案、来那度胺以及治疗DLBCL包括利妥昔单抗在内的二线方案。一线治疗后获2年以上长期缓解且无转化的复发患者, 包含利妥昔单抗的原免疫化疗方案也可重新使用, 但不建议再次应用BR方案。

(3) MCL: MCL的一线治疗需要根据患者是否可以接受移植进行分层, 适合移植的患者推荐以利妥昔单抗联合大剂量阿糖胞苷方案 (如R-DHAP) 与R-CHOP交替, R-大剂量CHOP与R-大剂量阿糖胞苷交替, R-HyperCVAD等方案) 作为诱导治疗, 达到完全缓解 (complete response, CR) 或部分缓解 (partial response, PR) 后进行自体干细胞移植, 能进一步提高有效率、延长生存时间。对不能接受移植治疗或体弱的患者, BR方案、R-CHOP方案、VR-CAP方案 (硼替佐米+利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)、R-BAC500方案 (苯达莫司汀+阿糖胞苷) 为常用方案。利妥昔单抗可作为诱导治疗后或自体造血干细胞 (autologous stem cell transplantation) 移植后维持治疗。复发/难治性患者多应用伊布替尼、维奈托克、来那度胺联合利妥昔单抗方案治疗或者CAR-T治疗。

(4) MZL: 对于 I / II 期结内MZL, 放疗是常用的治疗手段, 部分不适合放疗的患者可以考虑利妥昔单抗单药治疗。如丙型肝炎病毒阴性且患者具有脾肿大导致的血细胞下降或不适症状, 利妥昔单抗单药是首选的治疗手段, 而脾切除术可作为挽

救治疗手段。对于III/IV期或者经局部放疗失败的MZL, 如果有淋巴瘤B症状、出血、血细胞下降、大包块或肿瘤快速进展等情况, 利妥昔单抗联合化疗是常用的治疗模式, 但目前缺乏最佳的治疗方案。对于一线治疗后肿瘤缓解的患者, 可以考虑利妥昔单抗每2个月1次为期2年的维持治疗。对于既往含利妥昔单抗方案治疗失败的MZL, 如果既往治疗有效且缓解期> 2年可以考虑使用原方案治疗(蒽环类药物除外)。对于二线方案治疗失败或一线方案缓解期短的患者, 可以换用其他的化疗组合联合抗CD20单抗。

(5) 伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL): 成人BL采用常规的R-CHOP方案疗效欠佳, 目前在初治、未达到CR或复发的BL患者中, 使用利妥昔单抗与短期、多药物、剂量强化的化疗方案联合中枢神经系统治疗, 获得了非常好的疗效, 大部分患者可以长期生存。

(6) 结节性淋巴细胞为主型HL: 该类型肿瘤细胞CD20表达阳性, 因此可采用化疗, 利妥昔单抗±放疗治疗, 化疗方案可选择ABVD方案(多柔比星+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪)、CHOP方案、CVP方案。对疑似复发者推荐重新进行活检以排除转化为侵袭性淋巴瘤的可能, 复发时病变局限者可应用利妥昔单抗单药治疗, 病灶广泛者可选择利妥昔单抗联合二线挽救方案治疗。转化为DLBCL患者的治疗参考DLBCL的治疗方法。

共识推荐意见: ①利妥昔单抗联合化疗治疗初治和复发/难治性DLBCL患者; 利妥昔单抗联合剂量强度较大的化疗方案治疗伴有MYC、BCL-2和/或BCL-6基因重排的HGBL、PMBL等特殊类型B细胞淋巴瘤。②放疗基础上加用利妥昔单抗或利妥昔单抗联合化疗用于初治CD20阳性I~II期FL患者; 利妥昔单抗与化疗联合应用于初治的CD20阳性III~IV期FL患者; 达到CR或PR后应用利妥昔单抗维持治疗。利妥昔单抗联合与一线方案无交叉耐药的化疗方案应用于复发或化疗耐药的FL。③利妥昔单抗用于初治MCL患者的诱导治疗和维持治疗, 复发/难治性患者的挽救治疗。④利妥昔单抗单药治疗应用于不适合放疗的I~II期结内MZL患者。III~IV期或者经局部放疗失败的MZL, 如果有淋巴瘤B症状、出血、血细胞下降、大包块或肿瘤

快速进展等情况, 采用利妥昔单抗联合化疗。一线治疗后肿瘤缓解的患者, 应用利妥昔单抗维持治疗。⑤利妥昔单抗与短期、多药物、剂量强化的化疗方案联合治疗初治、未达到CR或复发的BL患者。⑥应用利妥昔单抗联合放疗或化疗治疗结节性淋巴细胞为主型HL; 复发时病变局限者可应用利妥昔单抗单药治疗, 病灶广泛者可选择利妥昔单抗联合二线挽救方案治疗。

2.2.1.2 奥妥珠单抗 奥妥珠单抗是一种新型的II型人源化抗CD20单抗, 作为第3代CD20单抗通过糖基化修饰抗体Fc片段, 增强了靶点结合力, 与利妥昔单抗相比, 具有更强ADCC、ADCP和细胞毒性作用, 而CDC较弱。有研究认为, 奥妥珠单抗可通过以下几个方面克服I型抗CD20单抗耐药: ①奥妥珠单抗诱导的ADCC和同型黏附介导的细胞死亡作用更强。②利妥昔单抗属于I型抗体, 与CD20抗原结合后进入脂筏, 导致靶点的内化和表面可识别靶点的减少; 而奥妥珠单抗属于II型单克隆抗CD20抗体, 与CD20结合后不进入脂筏, 不引起CD20内化和靶点的减少。③利妥昔单抗治疗导致CD20减少后, 奥妥珠单抗仍可有效结合CD20。④利妥昔单抗主要通过CDC发挥作用, 而奥妥珠单抗较少通过CDC, 因此CDC抵抗并不影响奥妥珠单抗活性<sup>[10]</sup>。

目前奥妥珠单抗主要用于FL治疗。G-chemo方案(奥妥珠单抗联合化疗)在FL一线治疗中的长期获益, 确立了FL一线治疗的标准方案。对初治III~IV期FL患者, 采用奥妥珠单抗联合化疗(CVP、CHOP、苯达莫司汀)相对于利妥昔单抗联合化疗能够延长患者PFS时间, 但3~5级不良事件略增多<sup>[11-13]</sup>。GALLIUM研究最新数据显示, 中位随访7.9年, 与R-chemo方案(利妥昔单抗联合化疗)相比, G-chemo方案PFS时间显著改善, 疾病进展、复发和死亡的相对风险降低<sup>[14]</sup>, 至下次抗淋巴瘤治疗的时间显著延长, 且未观察到新的安全性问题<sup>[15]</sup>。一线治疗后获得缓解者, 采用奥妥珠单抗维持治疗(每8周1次, 共12次)可延长PFS时间。

GALEN研究评估了奥妥珠单抗联合来那度胺治疗复发/难治性FL的疗效和安全性。研究结果显示, 2年PFS率为65%(95%CI为54%~74%), OS率为87%(95%CI为78%~93%), 完全缓解率(com-

plete response rate, CRR) 为38% (95%CI为28% ~ 50%), 且安全性可控。因此, 奥妥珠单抗联合来那度胺也是一线可选方案<sup>[16-17]</sup>。对利妥昔单抗耐药者, 可选择奥妥珠单抗为基础的免疫化疗如GB方案, 以及与来那度胺联合的方案<sup>[18]</sup>。除FL外, GOYA、GERSHWIN、GADOLIN和LyMa-101等研究展现出了奥妥珠单抗在DLBCL、MZL、MCL等B细胞淋巴瘤中的出色疗效<sup>[19-22]</sup>。

GOYA是一项比较奥妥珠单抗联合CHOP与标准治疗利妥昔单抗联合CHOP治疗先前未接受治疗的DLBCL患者的随机III期临床研究。GOYA的最终分析结果显示, G-CHOP和R-CHOP的5年PFS率分别为63.8%和62.6% (分层风险比= 0.94, 95%CI为0.78 ~ 1.12,  $P = 0.48$ )。次要疗效终点的结果并未显示G-CHOP优于R-CHOP。探索性分析中显示, 在生发中心B细胞DLBCL患者中, G-CHOP比R-CHOP有明显的获益趋势。G-CHOP的安全性预期一致, 未观察到新的安全性信号。与R-CHOP组相比, G-CHOP组观察到更多的3 ~ 5级 (75.1% : 65.8%)、严重 (44.4% : 38.4%) 和致命 (6.1% : 4.4%) 不良事件, 最常见的致命不良事件是感染。G-CHOP组晚发性中性粒细胞减少发生率高于R-CHOP组 (8.7% : 4.9%)<sup>[19]</sup>。

I b期GERSHWIN研究探究了奥妥珠单抗在CD20阳性复发/难治性慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)、DLBCL和FL治疗中的疗效。二次分析结果显示, 奥妥珠单抗单药治疗中国B细胞淋巴瘤患者的安全性与既往非中国患者研究的结果相似, 未观察到新的安全性指标<sup>[20]</sup>。

全球III期GADOLIN研究数据显示, 相比苯达莫司汀单药, GB方案 (奥妥珠单抗联合苯达莫司汀) 在利妥昔单抗难治性CD20阳性惰性NHL中疗效显著, 中位随访31.8个月时, GB组疾病进展风险降低43%, 中位PFS时间延长至25.8个月, 并显著延长了患者OS时间 ( $P = 0.0269$ )<sup>[21]</sup>。

LyMa-101研究是一项前瞻性、开放标签、单臂多中心 II 期试验, 旨在评估G-DHAP方案 (奥妥珠单抗 + DHAP) 在一线治疗符合移植条件的MCL中的疗效与安全性。研究纳入86例患者, 81例患者完成诱导治疗, 73例接受自体干细胞移植, 69例

接受维持治疗, 1例患者入组后撤回知情同意。结果显示, G-DHAP方案诱导治疗结束时, 92% (78/85) 患者获得缓解, 79% (67/85) 患者达到CR, 12个月时的PFS率和OS率分别为94%和96%, 骨髓MRD阴性率达75%, G-DHAP在初诊MCL中疗效较好, 不良反应与R-DHAP类似。LyMa-101研究达到了其主要终点, 证实了G-DHAP作为MCL一线诱导化疗方案的疗效, 而MRD的深度缓解, 提示G-DHAP方案是符合移植条件的MCL患者的一线诱导治疗新选择<sup>[22]</sup>。

共识推荐意见: 奥妥珠单抗用于初治的II期伴有巨大肿块、III期或IV期FL成人患者, 应与化疗联合使用; 达到至少PR的患者应用奥妥珠单抗维持治疗。III/IV期有症状的MZL可应用奥妥珠单抗 + 苯达莫司汀/来那度胺作为二线治疗方案。

### 2.2.1.3 其他CD20单抗

(1) 瑞帕妥单抗: 瑞帕妥单抗是新型抗CD20单抗, 由30%的鼠抗CD20单抗的可变区Fab和70%的人IgG1抗体稳定区Fc片段构成, 是一种人鼠嵌合IgG1型抗CD20单抗。瑞帕妥单抗恒定区序列选用中国人血细胞提取的最常见天然IgG1同种异型G1m (1, 17), 其重链氨基酸在CH1区第219位的氨基酸为缬氨酸, 而利妥昔单抗为丙氨酸。通过改变1个氨基酸, 在保证药物有效性的前提下, 尽可能地降低药物免疫原性。

一项多中心、随机、对照、开放标签III期临床研究共入组364例初治DLBCL患者, 其中瑞帕妥单抗-CHOP组243例患者, 利妥昔单抗-CHOP组121例患者。研究结果显示: ①在符合方案分析集人群中, 瑞帕妥单抗-CHOP组与利妥昔单抗-CHOP组的客观缓解率 (objective response rate, ORR) (94.5% : 94.1%,  $P = 0.6569$ ) 和CRR (70.5% : 75.4%,  $P = 0.7084$ ) 无显著差异。②在全分析人群中, 瑞帕妥单抗-CHOP组与利妥昔单抗-CHOP组的1年PFS率 (81.1% : 83.2%,  $P = 0.8283$ ) 和3年OS率 (81.0% : 82.8%,  $P = 0.7183$ ) 均无显著差异。③安全性方面, 两组总体安全性相似, 无新的不良事件发生。其中瑞帕妥单抗-CHOP组和利妥昔单抗-CHOP组出现至少1次不良事件的比例分别为97.9%和99.2%, 发生至少1次严重不良事件的比

例分别为35.4%和38.8%<sup>[23-24]</sup>。总体来说，与利妥昔单抗相比，瑞帕妥单抗有更好的安全性趋势，尤其在非血液学毒性中的呼吸系统（9.9%：14.0%）以及血液学毒性中的骨髓抑制方面（9.5%：11.6%）。部分不良事件发生率瑞帕妥单抗-CHOP组较利妥昔单抗-CHOP组更具优势：①肺部炎症不良事件发生率差异显著，任何级别分别为9.5%、19.0%，≥3级的肺部炎症分别为4.1%、8.3%；②间质性肺疾病不良事件发生率差异显著，任何级别分别为3.3%、9.1%，≥3级的间质性肺炎发生率分别为1.2%、5.0%；③在免疫原性方面，抗药抗体发生率分别为10.9%、16.0%，提示瑞帕妥单抗的免疫原性更低。

**共识推荐意见：**瑞帕妥单抗用于IPI为0～2分的新诊断CD20阳性DLBCL成人患者，应与标准CHOP化疗联合治疗。

(2) 泽贝妥单抗：泽贝妥单抗是新型抗CD20单抗，属于1类新药。一项III期随机双盲、平行对照的多中心临床研究中，纳入了483例初治DLBCL患者，按2：1的比例随机入组分别接受泽贝妥单抗或利妥昔单抗联合标准CHOP方案治疗，3周为1个周期，共6个周期。结果显示，与利妥昔单抗相比，泽贝妥单抗组6个周期治疗结束时的ORR（83.49%：81.41%）、CRR（75.23%：67.95%）、3年PFS率（78.03%：70.90%）及3年OS率（87.70%：83.14%）均显著更优<sup>[25]</sup>。

综上，CD20单抗的作用机制和适应证见表1。

**共识推荐意见：**泽贝妥单抗用于CD20阳性DLBCL，非特指型成人患者，应与标准CHOP化疗联合治疗。

2.2.2 CD19单抗 tafasitamab是一种靶向CD19的新型人源化Fc结构域优化免疫增强单抗，其Fc结构域进行了修饰（包含2个氨基酸取代S239D和I332E），通过提高对效应细胞上激活型FcγRIIIa的亲合力，显著增强ADCC和ADCP，从而改善肿瘤细胞杀伤的关键机制。

根据回顾性RE-MIND研究<sup>[26]</sup>及前瞻性L-MIND研究<sup>[27]</sup>结果，推荐tafasitamab与来那度胺联合应用，用于治疗成人复发/难治性DLBCL，联合应用的总有效率为60%，CRR为42%，中位缓解持续（duration of response, DCR）时间为22个月。联合应用的主要不良反应为中性粒细胞减少和血小板减少。

此外，tafasitamab在DLBCL一线治疗的作用也在探索中。在Ib期First-MIND研究<sup>[28]</sup>中评估了tafasitamab联合R-CHOP方案联合/不联合来那度胺在DLBCL患者一线治疗中的安全性和初步疗效。研究纳入66例符合条件的患者，随机分配接受tafasitamab联合R-CHOP方案（T组）和tafasitamab联合R-CHOP方案及来那度胺治疗（T/L组），结果发现，T组和T/L组ORR分别为75.8%和81.8%，最佳ORR分别为90.0%和93.9%，18个月CRR分别为74.5%和86.5%，24个月PFS率分别为72.7%和76.8%，24个月OS率分别为90.3%和93.8%。两组均观察到良好的疗效和可控的安全性。基于前期研究数据，目前一项评估tafasitamab联合R-CHOP方案及来那度胺治疗初治DLBCL的III期临床试验正在进行。

**共识推荐意见：**tafasitamab用于治疗成人复发/难治性DLBCL。

2.2.3 莫格利珠单抗 莫格利珠单抗是人源化CCR4

表1 CD20单抗的作用机制和适应证

药物名称	作用机制	适应证
利妥昔单抗	人鼠嵌合性单抗，能特异性地与跨膜抗原CD20结合，启动CDC，ADCC介导B细胞溶解	①初治的CD20阳性III～IV期FL患者，应与化疗联合使用；达到完全或部分缓解后的应用利妥昔单抗维持治疗。②复发或化疗耐药的FL。③CD20阳性DLBCL应与标准CHOP方案化疗8个周期联合治疗
奥妥珠单抗	靶向CD20抗原的单人源化单抗（95%人源化结构），通过以下机制介导B细胞溶解：①募集免疫效应细胞；②直接激活细胞内死亡信号通路（直接细胞死亡）；③补体激活级联反应。免疫效应细胞机制包括ADCC和ADCP	初治的II期伴有巨大肿块、III期或IV期FL成人患者，应与化疗联合使用；达到至少部分缓解的患者应用奥妥珠单抗维持治疗
瑞帕妥单抗	人鼠嵌合性单抗，能特异性地与CD20抗原结合，启动CDC和ADCC介导B细胞溶解	IPI为0～2分的新诊断CD20阳性DLBCL成人患者，应与标准CHOP方案化疗联合治疗
泽贝妥单抗	人鼠嵌合性单抗，能特异性地与CD20抗原结合，启动CDC和ADCC介导B细胞溶解，抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡	CD20阳性DLBCL，非特指型DLBCL成人患者，应与标准CHOP方案化疗联合治疗

注：利妥昔单抗包括美罗华、汉利康、达伯华和得利妥等品牌。CDC为补体依赖的细胞毒性作用；ADCC为抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用；ADCP为抗体依赖性细胞介导的吞噬作用；FL为滤泡性淋巴瘤；DLBCL为弥漫性大B细胞淋巴瘤；CHOP化疗为环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松；IPI为国际预后指数。

单抗, CCR4是在包括皮肤T细胞淋巴瘤在内的某些血液恶性肿瘤细胞表面表达丰度较高的一种蛋白,通过降低糖链结构中的岩藻糖成分,从而增强莫格利珠单抗抗体依赖的细胞毒性。根据MAVORIC III期临床研究<sup>[29]</sup>结果,接受莫格利珠单抗治疗的蕈样真菌病/Sezary综合征(mycosis fungoides/Sezary's syndrome, MF/SS)患者PFS时间显著延长,平均PFS时间为7.6个月,优于vorinostat组的3.1个月;总缓解率达28%,优于vorinostat组的5%,其中MF患者和SS患者的ORR分别为21%和37%。另一项来自法国14家专科治疗中心从2014年2月至2020年3月收治的124例MF/SS患者的真实世界研究<sup>[30]</sup>中,莫格利珠单抗治疗皮肤T细胞淋巴瘤的ORR达58.7%,其中MF患者和SS患者的ORR分别为46.0%和69.5%。

**共识推荐意见:**莫格利珠单抗用于治疗接受过至少1次全身性疗法的复发/难治性MF/SS成人患者。

### 2.3 常见不良反应及处理

(1) 免疫反应:单抗在人体中通常具有良好的耐受性,但是其中一些元素可能被识别为外来物质,可引起免疫和先天反应的激活。注射单抗后的急性反应可由多种机制引起,包括针对单抗的急性过敏性(IgE介导)和类过敏反应、血清病、肿瘤溶解综合征等。临床表现包括发热和流感样综合征,以及可能致命的急性过敏反应和全身炎症反应综合征。对有相关风险的患者,应预先使用类固醇皮质激素、对乙酰氨基酚、H<sub>1</sub>及H<sub>2</sub>受体拮抗剂,以最大限度降低风险。在输注过程中和输注结束至少1 h内监测是否有输液反应发生。对于出现输液反应的患者,可及时中断输注,并给予类固醇激素或H<sub>1</sub>受体拮抗剂对症治疗;对于发生严重输液反应的患者,建议永久停药。

(2) 感染:感染的表现包括发热、肺炎、呼吸衰竭、蜂窝织炎和脓毒症等,其中间质性肺炎较常见,治疗前评估发生间质性肺炎的高危因素至关重要,包括高龄、功能状态评分>2分、既往接受过放疗、吸烟病史和既往肺疾病。已有肺间质纤维化的患者,应谨慎使用靶向药物,并避免与胸部放疗、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)同时使用。可考虑使用复方磺胺甲噁唑及乙酰半胱氨酸预防间质性肺炎。

(3) 血液系统不良反应:血液系统不良反应包

括血小板减少等,其中输注奥妥珠单抗治疗时较常发生。治疗前应对血小板减少的发生风险进行充分评估,特别应注意对患者加强相关宣教,治疗期间密切监测血常规及凝血功能,合理选择合并用药。

(4) 神经系统不良反应:神经系统不良反应包括多灶性脑白质病变等。患者一旦出现进行性多灶性白质脑病,无论分级如何,需立即停药,并根据不同的状况进行降血压或抗病毒治疗。

除上述不良反应外,莫格利珠单抗常见的不良反应还有皮疹(多为1或2级),严重不良反应还包括多发性肌炎。

## 3 双特异性抗体

### 3.1 作用机制

双抗是近年来在临床上兴起的一种新型的免疫治疗药物,在实体瘤和淋巴瘤领域均展现出非常好的疗效。双抗通过与2种细胞类型上的特异性表面抗原结合,直接将内源性T细胞与肿瘤细胞结合,从而激活外周和肿瘤微环境中内源性免疫细胞,发挥杀伤肿瘤细胞的作用。从生物结构上看,双抗是由重链和轻链可变结构域的不同组合而产生的,因此重链的随机组装和/或重链和轻链的不匹配偶联会影响最终产品的纯度,从而影响其双特异性。开发双抗类药物的关键在于靶点的选择。CD19和CD20是相对稳定的B细胞表面抗原,也是目前治疗B细胞NHL比较成熟和成功的靶标,其中作用于CD3和CD20的部分双抗产品已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于B细胞淋巴瘤的治疗。CD3/CD20双抗的作用机制主要是通过CD3使T细胞与表达CD20阳性的B淋巴瘤细胞结合,导致T细胞活化和T细胞介导的CD20阳性表达肿瘤细胞溶解。影响双抗抗肿瘤活性的因素包括了抗原结合亲和力、分子大小、柔韧性、流动性、细胞表面表位的定位、免疫突触形成的难易程度、影响T细胞活化的共刺激和共抑制分子之间的平衡,以及可能导致空间位阻的其他竞争性治疗性抗体的残留或伴随存在。研究表明,多种B细胞NHL,特别是DLBCL,常发生缺失组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子表达

的突变以实现免疫逃逸。在双抗对T细胞的重定向作用之下，抗肿瘤免疫效应以MHC非依赖性方式发生，从而绕过了MHC-T细胞受体相互作用的限

制，对于MHC I类分子突变的免疫逃逸性淋巴瘤仍然具有杀伤作用<sup>[31-32]</sup>。目前有代表性的双抗类药物的特点见表2。

表2 双抗药物的特点汇总

双抗药物	长度	构造	Fc段突变	给药方式	剂量提升	提前B细胞清除治疗
格菲妥单抗	全长IgG1	CD20 : CD3 = 2 : 1	PG LALA	静脉	需要	需要
mosunetuzumab	全长IgG1	CD20 : CD3 = 1 : 1	N297	静脉/皮下	需要	不需要
epcoritamab	全长IgG1	CD20 : CD3 = 1 : 1	L234F、L235E、D265A	皮下	需要	不需要

### 3.2 相关药物及临床适应证

#### 3.2.1 格菲妥单抗

格菲妥单抗是一种靶向CD20和CD3的双特异性T细胞衔接蛋白抗体，其具有独特的2 : 1结构，包括2个可以与CD20结合的蛋白域和1个可以与CD3结合的蛋白域。此双重靶向结构通过与B细胞表面的CD20和T细胞表面的CD3同时结合，可使T细胞靠近B细胞，介导免疫突触形成，随后引起T细胞活化与增殖、细胞因子分泌和细胞溶解蛋白释放，从而诱导表达CD20的肿瘤B细胞裂解和程序性死亡。

2023年6月，美国FDA宣布加速批准格菲妥单抗用于既往接受过至少二线系统性治疗的复发/难治性DLBCL或由FL转化的LBCL成人患者的治疗。2023年11月，NMPA附条件批准格菲妥单抗在我国上市，用于治疗既往接受过至少二线系统性治疗的复发/难治性DLBCL成人患者。

格菲妥单抗临床获批上市基于其在NP30179临床研究中取得的良好结果，该研究在154例既往治疗后复发/难治性DLBCL患者中开展，包括约1/3既往接受过CAR-T治疗的患者。结果显示，接受格菲妥单抗固定持续时间治疗的患者获得了持久缓解，52%的患者获得了总体缓解，40%的患者获得了CR。中位DCR时间为18.4个月，且中位CR持续时间为26.9个月。此外，在第3周期前达CR的患者24个月PFS率和OS率分别为64%和73%；在治疗结束时维持CR的患者12个月PFS率和OS率分别为80%和92%<sup>[31,33-34]</sup>。NP30179临床试验结果证明，格菲妥单抗可以为复发/难治性DLBCL患者提供一个通过固定持续时间免疫疗法获得CR的机会，并且在治疗结束后可能持续缓解。

格菲妥单抗在我国获批上市是基于在中国复发/难治性DLBCL人群中开展的GLOSHINE研究。在该项I期临床研究中，中位随访15个月后，独立评审委员会（independent review committee, IRC）评估的ORR和CRR分别为67%和52%，中位DOR时间为14.4个月，中位PFS时间为8.6个月<sup>[35]</sup>。

同时2023年美国血液学会（American Society of Hematology, ASH）年会报道了一项针对CAR-T治疗失败的复发/难治性B-NHL患者接受格菲妥单抗治疗的II期多中心研究主要结果<sup>[36]</sup>。该研究共入组了67例CAR-T治疗无效的B-NHL患者，其中63例患者接受了≥1个剂量的治疗，入组患者分为DLBCL组（队列1, 44例）和non-DLBCL组（队列2, 19例）。患者既往治疗线数的中位数为3线（范围为2~6），13例（20.6%）为难治性（对CAR-T治疗无反应），50例（79.4%）为复发/进展，复发/进展主要是发生在CAR-T输注后的1~3个月（15例，30%）、3~6个月（18例，36%）和6个月以上（17例，34%）。队列1和队列2的总体ORR分别为65.9%（CMR为36.4%）和57.9%（CMR为52.6%）。队列1和队列2的中位PFS时间分别为4.9个月和4.1个月。同时，格菲妥单抗安全性可控。主要的不良反应为血液学毒性，9例患者（14.3%）发生细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）（1级3例，2级6例），2例出现神经相关事件（2级）。总的来说，格菲妥单抗治疗可显著延长CAR-T治疗后复发或进展B-NHL患者的生存，为患者带来深度且持久的缓解，且安全性可控。此外，格菲妥单抗联合维泊妥单抗在复发/难治性DLBCL中的Ib期初步临床研究显示<sup>[32]</sup>，对于DLBCL而言，85.7%的有效率（60.7% CR, 25.0% PR）已相当可观。因此双抗联合另一



个特异性靶点,如CD79b、CD19或CAR-T治疗等,或许也可使复发/难治性DLBCL患者从中获益。

**共识推荐意见:**格菲妥单抗用于治疗既往接受过至少两线系统性治疗的复发/难治性DLBCL淋巴瘤患者。

**3.2.2 mosunetuzumab** mosunetuzumab (RO7030816, 也称为BTCT4465A) 是一种IgG1的人源化全长抗CD20/CD3 T细胞依赖性双抗。mosunetuzumab是美国FDA批准的首个作用于CD20/CD3的双抗,其适应证为经历至少二线系统治疗的复发/难治性FL。在其上市的关键性II期研究中<sup>[37]</sup>,总计纳入90例经历至少二线系统治疗(包括CD20单抗和蒽环类药物)的复发/难治性FL患者,采用mosunetuzumab固定剂量的单药治疗。该研究中经研究者评估的ORR和CRR分别为77.8%和60.0%,经过超过3年随访显示,中位PFS时间为24个月,36个月PFS率和OS率分别为43.2%和82.4%,CR患者30个月DOR率为73%。此外,mosunetuzumab联合来那度胺治疗复发/难治性FL的CRR高达66%<sup>[38]</sup>。在DLBCL中,mosunetuzumab也显示了不错的疗效。一项I/II期多中心研究(NCT03677154)的早期数据显示,一线使用mosunetuzumab单药治疗年老/虚弱DLBCL患者,疗效反应持久,且安全性可控;54例患者中位年龄为83岁,30例(56%)患者为III~IV期,44例(81%)患者IPI评分 $\geq 2$ 分;最佳ORR和CRR分别为56%(30/54)和43%(23/54)<sup>[39]</sup>。在另一项针对复发/难治性的DLBCL的I/II期研究中<sup>[40]</sup>,ORR和CRR分别为42%和23.9%。值得注意的是,在26例经过CAR-T治疗的患者中CRR为12%。为减少治疗相关的CRS反应,按照说明书推荐,mosunetuzumab采用剂量爬坡的方式进行静脉输注,分别为第1周期第1天1 mg、第1周期第8天2 mg、第1周期第15天60 mg、第2周期第1天60 mg、第3周期及以后周期第1天30 mg,同时给予皮质类固醇、非甾体抗炎药物、抗组胺药物进行治疗前的预处理。为进一步减少CRS等相关不良反应,mosunetuzumab的皮下给药方式也在探索和研究中。

**共识推荐意见:**mosunetuzumab用于治疗既往接受过至少两线系统性治疗的复发/难治性FL患者。

**3.2.3 epcoritamab** epcoritamab (EPKINLY™) 已获得美国FDA批准<sup>[41]</sup>,成为第1个用于治疗成人复发/难治性DLBCL患者的双抗(DuoBody-CD3 $\times$ CD20)。推荐用法为皮下注射。epcoritamab具有正常的人IgG1结构和IgG1抗体的典型生化特征。在epcoritamab的可结晶片段(Fc)区引入了3个突变,以获得沉默Fc区,该Fc区通过抗体介导的IgG Fc受体(Fc $\gamma$ R)依赖性CD3交联,阻止非靶标依赖性T细胞活化和T细胞介导的细胞毒性。因此,epcoritamab诱导的细胞毒性依赖于与CD3和CD20的结合。

美国FDA此次的批准是基于I/II期EPCORENHL-1试验的研究结果,该试验旨在评估epcoritamab治疗DLBCL患者的疗效和安全性。试验的终点主要是ORR和DOR时间。在EPCORENHL-1试验的扩展队列中,共纳入了148例CD20+DLBCL患者,其中86%诊断为非特指型DLBCL,27%为惰性淋巴瘤转化的DLBCL,14%为HGBL。既往治疗的中位数为3次(范围为2~11次),其中30%接受过2次治疗,30%接受过3次治疗,40%接受过4次或更多治疗。18%的患者先前接受过ASCT,39%患者先前接受过CAR-T治疗。82%的患者对最后1次治疗表现为难治,29%的患者对CAR-T治疗无效。epcoritamab在多线治疗的复发/难治性DLBCL患者中的ORR为61%,CRR为38%,中位DOR时间为15.6个月<sup>[42]</sup>。

目前,epcoritamab在淋巴瘤中单药或联合治疗正在进行进一步的探索,多项研究既包括初治患者、复发/难治性患者,既有单药治疗,也有联合方案的探索。虽然单药治疗在DLBCL患者中已经取得一定疗效,但联合治疗有望进一步改善患者预后,临床探索的联合方案包括:epcoritamab联合R-CHOP方案、R-mini-CHOP方案、R2方案、BR方案等,联合用药是否能在毒性可控的条件下进一步改善疗效,期待更多研究数据为临床工作提供指导和依据。

**共识推荐意见:**epcoritamab用于治疗复发/难治性DLBCL成人患者。

### 3.3 常见不良反应及处理

(1) CRS: CD20/CD3双抗的最常见不良反应为CRS。CRS是一种以发热为主要特征的急性全身炎症综合征,可能导致低血压、缺氧、呼吸困难及因过度炎症反应导致的器官功能障碍。免疫炎症反

应的个体差异较大，也与疾病本身的严重程度、肿瘤的类型及免疫治疗和常规治疗方案组合相关。根据已有临床研究报道，CD20/CD3双抗CRS的发生率在39%~64%<sup>[30-35]</sup>，绝大多数CRS事件为1~2级，主要发生在第1周期和第2周期，重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院率较低；且随着CAR-T治疗在我国淋巴瘤患者中的广泛使用，以及多种CD20/CD3双抗药物的相继上市，其CRS的处理在我国逐步趋向系统化和规范化。以目前已经在我国上市的格菲妥单抗为例，通过奥妥珠单抗预处理，充分水化及前驱药物（如皮质类固醇激素、抗组胺药物、解热镇痛药物）的使用，同时第1周期采用剂量递增给药方式，可以显著减少CRS的发生。若一旦发生CD20/CD3双抗相关的CRS，基于2019年美国移植和细胞治疗学会(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)的共识对CRS进行规范化分级，对于CRS的处理可以参考目前国内CAR-T治疗成熟B细胞-NHL毒副作用临床管理中国专家共识及2024年初淋巴瘤研究基金会组成的国际多学科专家小组在*Blood*上最新发布的专门用于评估和管理CD20/CD3双抗相关不良事件的专家共识建议进行有效的全程管理<sup>[43]</sup>。皮质类固醇激素及白介素-6(interleukin-6, IL-6)受体拮抗剂托珠单抗是治疗CRS的2种重要药物，根据国内外相应指南及专家共识合理使用，总体CD20/CD3双抗引起的CRS是安全可控的。

(2) 中性粒细胞减少及感染：中性粒细胞减少及感染在接受CD20/CD3双抗治疗后发生率和危险性仅次于CRS的不良反应，总体上中性粒细胞减少和感染在CD20/CD3双抗药物中是可逆的。基于已公布临床研究数据，至首次中性粒细胞减少事件发生的中位时间约为29 d<sup>[44]</sup>，中性粒细胞减少是B细胞淋巴瘤患者发生感染的主要诱因，且感染特点多为病毒性感染(如新型冠状病毒、带状疱疹病毒等)，细菌性感染相对少见，侵袭性真菌感染相对罕见。中性粒细胞减少的管理可参考中国临床肿瘤学会的相关指南，进行中性粒细胞减少的风险分层管理，在高风险患者中预防性应用粒细胞刺激因子。在临床治疗中，若患者出现中性粒细胞减少性发热，需评估感染情况，可治疗性应用粒细胞刺激因子并

经验性应用抗菌药物进行积极治疗。可以使用阿昔洛韦进行预防性病毒感染治疗，同时注意合并乙型肝炎(以下简称乙肝)的淋巴瘤患者给予预防乙型肝炎激活的抗病毒药物。治疗过程中若发生活动性感染时，应暂停CD20/CD3双抗治疗，直至感染消退。

(3) 燃瘤反应：基于临床研究数据，约11%的患者在接受CD20/CD3双抗患者可能出现燃瘤反应，其中3/4级燃瘤反应发生率约为2.6%。燃瘤反应的发生与CD20/CD3双抗的作用机制相关，可能与给药后T细胞进入肿瘤部位相关。燃瘤反应主要表现为肿瘤痛，临床或影像学评估显示已知淋巴结或结外病灶增大，新发积液或胸腔腹腔积液加重。多数燃瘤反应(94%)发生在第1周期，第2周期后未报道燃瘤反应时间。已报道的临床研究数据显示，首次用药至任何级别燃瘤反应发作的中位时间为2 d，中位持续时间为3.5 d，无患者因燃瘤反应停用CD20/CD3双抗治疗。对肿瘤处于关键解剖部位的患者，应密切监测燃瘤反应情况，并与多学科团队合作以制订具体干预措施。建议在接受CD20/CD3双抗治疗的患者中监测和评估关键解剖部位(如大血管、气管支气管和上呼吸道、心脏及心包)的燃瘤反应，并根据临床指征进行管理，若发生燃瘤反应可考虑进一步药物或者手术干预，如抗感染治疗、呼吸道管理、减压、气管造口术、支架置入术、延长住院时间等<sup>[31-35]</sup>。

(4) 其他不良反应：CD20/CD3双抗的其他常见不良反应还包括疲劳、肌肉骨骼疼痛、贫血、血小板减少、低磷血症、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell associated neurotoxicity syndrome, ICANS)、注射部位反应、恶心及肝功能异常等。以上相关不良反应3/4级发生率目前在已报道的CD20/CD3双抗临床研究中发生率较低，安全性可控，可遵循CAR-T治疗的不良反应分级及管理指南进行科学处理。

随着多种CD20/CD3双抗在我国相继上市，相信我国淋巴瘤专科医生会逐渐达成更加成熟完善处理CD20/CD3双抗相关不良反应的管理共识，以更好地保证患者顺利和安全接受CD20/CD3双抗治疗。

## 4 免疫检查点抑制剂

### 4.1 作用机制

ICIs通过阻断T细胞活化的抑制信号来增强宿主T细胞的细胞毒性，不直接靶向癌细胞，而是刺激宿主免疫系统发挥抗肿瘤作用。目前临床上常用的免疫检查点包括程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)(CD279)、T细胞表面PD-1与肿瘤细胞、抗原呈递细胞表面2个配体结合，即程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)(CD274)和PD-L2(CD273)，介导T细胞功能的抑制、免疫衰竭和逃避宿主免疫反应。因此，免疫检查点是利用免疫系统内源性抗肿瘤活性的一个非常重要的治疗靶点。

PD-1/PD-L1抑制剂由于其结构的特点，与传统小分子药物相比，在药物代谢动力学上存在明显差异。由于此类药物具有脂溶性差、分子量大、胃肠道中不稳定、肠道通透性有限等特点，临床使用通常采用静脉注射、皮下注射或肌肉注射等给药方式，其中静脉注射最常见，药物能够直接进入血液系统并迅速发挥作用，绝对生物利用度通常为50%~100%。PD-1/PD-L1抑制剂主要在血液中分布，除特瑞普利单抗的稳态分布容积稍微较高(约13.3 L)外，其余药物的稳态分布容积均较低，很难全部分布到组织中。PD-1/PD-L1抑制剂分布到组织有5%~10%，分布到脑只有1%，而分布到肿瘤组织中的有10%~30%。不同的PD-1/PD-L1抑制剂在分布上存在组织器官差异，在动物实验中帕博利珠单抗主要分布在血液、脾脏、肝脏、肾脏、肺、心脏、皮肤和宫颈；纳武利尤单抗主要分布在脾脏、肝脏、肾脏、脊柱、胃和甲状腺；在人体分布中，

阿替利珠单抗主要分布在脾脏、肝脏、肠道，在肺的分布较少。PD-1/PD-L1抑制剂的组织分布影响其疗效，组织分布越多的患者，CRR更高(表3)。

经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, cHL)特征性Reed-Sternberg(RS)细胞的9p24.1包含PD-L1、PD-L2和JAK2基因的位点，97%的cHL具有9p24.1改变，包括拷贝数增加(56%)、基因扩增(36%)和多倍体(5%)，该扩增基因可导致PD-L1/PD-L2过表达，且JAK2基因激活可进一步增加PD-L1的表达<sup>[44]</sup>。在70%的cHL肿瘤细胞中，PD-L1阳性表达≥5%<sup>[45]</sup>。此外，cHL中PD-1阳性肿瘤浸润性T细胞的比例为53%~76%<sup>[46]</sup>。PMBL与cHL具有相似的组织学和遗传特征，9p24.1基因的异常包括扩增和易位，72%的肿瘤细胞表达PD-L2，而PD-L1的表达较低<sup>[47]</sup>。此外，在原发性中枢神经系统淋巴瘤和原发睾丸淋巴瘤中也证实存在9p24.1基因拷贝数增加及易位。Epstein-Barr病毒感染可增强HL及NHL中PD-L1表达和PD-L1启动子活性，PD-1在多种Epstein-Barr病毒相关淋巴增殖性疾病的发病机制中发挥作用。目前临床常用的治疗淋巴瘤的ICIs药物有PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂2类。

### 4.2 相关药物及临床适应证

#### 4.2.1 PD-1抑制剂

(1) 信迪利单抗：为人源化IgG4 PD-1抑制剂。ORIENT-1研究<sup>[48]</sup>应用信迪利单抗治疗复发/难治性cHL患者，ORR为85.4%(82/96)，CRR为29.2%(28/96)。82例获得缓解的患者中有59例为持续缓解。中位DOR时间和PFS时间未达到。

在经天门冬酰胺酶为基础方案治疗失败的复发/难治性结外NK/T细胞淋巴瘤患者中，单臂、II期

表3 不同PD-1/PD-L1抑制剂PK比较

药物名称	稳态分布容积 (L)	清除率 (ml/h)	平均半衰期 (d)	终末半衰期 (d)	达稳态时间 (周)	PK线性范围 (mg/kg)
帕博利珠单抗	6.00	9.17	—	25.0	18	2.00 ~ 10.00
纳武利尤单抗	8.00	9.50	25.00	—	12	0.30 ~ 10.00
特瑞普利单抗	13.30	10.80	12.60	—	6 ~ 8	1.00 ~ 10.00
信迪利单抗	4.71	9.98	19.60	—	12	1.00 ~ 103.82
卡瑞利珠单抗	3.82	22.00	5.50	—	8	1.00 ~ 10.00
替雷利珠单抗	5.24	6.83	—	26.0	11	0.50 ~ 10.00
阿替利珠单抗	6.90	8.33	—	27.0	6 ~ 9	1.00 ~ 20.00
度伐利尤单抗	5.60	8.20	—	18.0	16	≥ 3.00
avelumab	4.72	24.60	—	6.1	6	10.00 ~ 20.00

注：PD-1为程序性细胞死亡蛋白1；PD-L1为程序性细胞死亡配体1；PK为药物代谢动力学。

ORIENT-4研究<sup>[49]</sup>显示,经信迪利单抗治疗后,共21例患者(75.0%)获得客观缓解。中位随访30.4个月,未达到中位OS时间。24个月OS率为78.6%。

在一项单臂、多中心、I b/II期临床研究<sup>[50]</sup>中,信迪利单抗联合西达苯胺方案治疗经天门冬酰胺酶为基础方案治疗失败的复发/难治性结外NK/T细胞淋巴瘤患者。在36例可评估疗效患者中,ORR为58.3%,CRR为44.4%。中位随访时间38.3个月,3年OS率为56%,中位PFS时间为23.4个月,预估4年PFS率76%。获得缓解患者预估4年DOR率为68%。

(2)卡瑞利珠单抗:为人源化IgG4 PD-1抑制剂。SHR-1210研究<sup>[51]</sup>入组75例复发/难治性cHL患者,中位随访12.9个月,57例(76.0%)患者达到客观缓解,其中21例(28.0%)患者获得CR和36例(48.0%)患者获得PR。中位DOR时间和PFS时间未达到。

对于PD-1抑制剂治疗失败的复发/难治性cHL,PD-1抑制剂联合用药方案仍有再挑战价值。一项II期研究<sup>[52]</sup>纳入了PD-1抑制剂治疗无效的复发/难治性cHL,随机分配至接受卡瑞利珠单抗或地西他滨与卡瑞利珠单抗联合治疗。结果表明,联合治疗组的CRR显著高于卡瑞利珠单抗单药治疗组(71% : 32%,  $P = 0.003$ ),且联合治疗组6个月的持续缓解率也明显高于卡瑞利珠单抗单药治疗组(100% : 76%)。

(3)替雷利珠单抗:为人源化IgG4 PD-1抑制剂。BGB-A317-203研究<sup>[53]</sup>共入组70例复发/难治性cHL患者,85.7%患者为晚期,18.6%患者既往接受过ASCT,81.4%患者为不适合移植,其中93%是由于化疗耐药不适合移植。中位随访33.8个月,61例(87.1%)患者达到客观缓解,47例(67.1%)达到CR;在13例既往接受过ASCT治疗的患者中,11例(84.6%)达到CR,1例(7.7%)达到PR;4例既往接受过维布妥昔单抗(brentuximab vedotin, BV)治疗的患者均获得CR。中位随访33.8个月,中位PFS时间为31.5个月,预估3年PFS率为40.8%。CR患者的中位PFS时间未达到,预估3年PFS率为52.1%。所有获得缓解患者的中位DOR时间为31.3个月,预估30个月DOR率为52.5%。中位OS时间未达到,预估3年OS率为84.8%。

一项针对复发/难治性结外NK/T细胞淋巴瘤的

前瞻性、单臂、II期临床试验<sup>[54]</sup>,先给予6个周期替雷利珠单抗与西达苯胺、来那度胺和依托泊苷联合治疗,再进行10个周期替雷利珠单抗治疗。共20例患者入组,在19例可评估反应的患者中,18例(94.7%)患者获得客观缓解,其中9例(50%)获得CR。12个月的PFS率为86.8%。

(4)帕博利珠单抗:KEYNOTE-087研究<sup>[55]</sup>入组210例复发/难治性cHL患者,分为三组,A组为ASCT和CD30单抗治疗后复发进展者( $n = 69$ ),B组为未接受ASCT,挽救性化疗无反应或BV治疗后进展者( $n = 81$ ),C组为ASCT后未接受CD30治疗出现复发或进展者( $n = 60$ 例)。中位随访时间为63.7个月,总体ORR为71.4%,CRR为27.6%。A组、B组、C组ORR分别为78.3%、64.2%和73.3%。

KEYNOTE-013研究<sup>[56]</sup>和KEYNOTE-170研究<sup>[57]</sup>入组复发/难治性PMBL患者,KEYNOTE-013(I B期)研究21例患者ORR为48%,CRR为33%;KEYNOTE-170研究53例患者ORR为41.5%,其中CRR为20.8%,PR率(PR rate, PRR)为20.8%。中位随访48.7个月,中位PFS时间为4.3个月,4年PFS时间为33.0%;中位OS时间为22.3个月,4年OS率为45.3%;中位DOR时间未达到。

(5)纳武利尤单抗:为人IgG4单抗。CheckMate205研究<sup>[58]</sup>共入组276例复发/难治性cHL患者,243例患者接受纳武利尤单抗治疗,中位随访58.5个月,IRC评估的ORR为71.2%,CRR为21.4%。与接受过BV治疗患者CRR相比,未经过BV治疗患者的CRR最高,为31.7%。总体中位至客观缓解时间为2.1个月,中位至CR时间为4.0个月,中位DOR时间为18.2个月,而CR和PR的中位持续时间分别为30.3个月和13.5个月。中位PFS时间为15.1个月,中位OS时间未达到,5年OS率为71.4%。

大型随机、对照III期SWOG S1826试验<sup>[59]</sup>入组976例年龄 $\geq 12$ 岁、进展期的初治cHL患者,按1 : 1比例随机接受6个周期的N-AVD方案(纳武利尤单抗+多柔比星+长春花碱+达卡巴嗪)或BV-AVD方案(BV+多柔比星+长春花碱+达卡巴嗪)治疗。在第2次中期分析(PFS事件总数的50%)时,中位随访12.1个月,N-AVD组和BV-AVD组1年PFS率分别为94%和86%。周围神经毒性在BV-AVD治

疗后更常见。与BV-AVD方案相比，N-AVD方案可改善进展期cHL患者的PFS，而观察到的免疫相关不良事件较少。

CheckMate 436研究<sup>[60]</sup>入组了30例CD30阳性的复发/难治性PMBL患者，纳武利尤单抗联合BV治疗后，研究者评估的ORR为73.3%，CRR为40.0%。中位随访39.6个月，中位DOR时间为31.6个月，中位PFS时间为26个月，中位OS时间未达到，2年PFS率和OS率分别为55.5%和76%。

(6) 派安普利单抗：为采用IgG1亚型并进行Fc段改造的PD-1抑制剂。AK105-201研究<sup>[61]</sup>入组了94例复发/难治性cHL患者，经过中位15.8个月的随访，派安普利单抗治疗的ORR为89.4%，CRR为47.1%。12个月时PFS率为72.1%，18个月时OS率为100%。

(7) 赛帕利单抗：为全球首款使用国际先进的大鼠平台（OmniRat<sup>®</sup>）自主研发的全人源抗PD-1抑制剂。GLS-010研究<sup>[62]</sup>入组了85例复发/难治性cHL，77例达到了客观缓解（90.6%），CRR为32.9%，DCR为96.5%。中位随访15.8个月，12个月PFS率为78%，OS率为99%。中位DOR、PFS、OS均未达到。

抗PD-1抑制剂治疗复发/难治性cHL的临床研究汇总见表4。

表4 PD-1抑制剂治疗复发/难治性cHL的临床研究结果比较

单抗药物	ORR	CRR	临床研究证据
	[% (例数/总例数)]	[% (例数/总例数)]	
信迪利单抗	80.4 (74/92)	33.7 (31/92)	ORIENT-1
卡瑞利珠单抗	76.0 (57/75)	28.0 (21/75)	SHR-1210
替雷利珠单抗	87.1 (61/70)	62.9 (44/70)	BGB-A317-203
帕博利珠单抗	71.9 (151/210)	27.6 (58/210)	KEYNOTE-087
纳武利尤单抗	71.2 (173/243)	21.4 (52/243)	CheckMate 205
派安普利单抗	89.4 (76/85)	47.1 (40/85)	AK105-201
赛帕利单抗	90.6 (77/85)	32.9 (28/85)	GLS-010

注：PD-1为程序性细胞死亡蛋白1；cHL为经典型霍奇金淋巴瘤；ORR为客观缓解率；CRR为完全缓解率。

共识推荐意见：信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、派安普利单抗、赛帕利单抗用于ASCT或≥二线系统化疗失败的cHL；帕博利珠单抗、纳武利尤单抗用于复发/难治性PMBL的治疗；纳武利尤单抗用于进展期经cHL的一线治疗，但要注意免疫治疗相关的毒性反应；信迪利单抗、替雷利珠单抗用于复发/难治性结外NK/T细胞淋巴瘤。

4.2.2 PD-L1抑制剂 舒格利单抗为重组抗PD-L1全人源单抗。多中心、单臂、II期GEMSTONE-201试验<sup>[63]</sup>共入组80例复发/难治性结外NK/T细胞淋巴瘤患者，应用舒格利单抗治疗后，78例患者经IRRC评估疗效，ORR为44.9% (n = 35)，CRR为35.9% (n = 28)，PRR为9.0% (n = 7)。此外，8例(10.3%)患者为疾病稳定(stable disease, SD)，25例(32.1%)患者出现疾病进展(progressive disease, PD)。中位至客观缓解时间为2.8个月，中位随访18.7个月，中位DOR时间未达到，18个月DOR率为67.5%。中位OS时间未达到，18个月OS率为57.9%。

共识推荐意见：舒格利单抗用于复发/难治性结外NK/T细胞淋巴瘤的治疗。

#### 4.3 常见不良反应及处理

ICIs相关不良反应可发生于全身各个系统，最常见于皮肤、内分泌系统、肝脏、胃肠道、肺及肾，其他组织和器官虽然少见，但有可能相对更严重，甚至危及生命，如心脏及神经系统。多数不良反应常出现于用药1~6个月内，少数发生于用药1年后。

(1) 免疫相关皮肤毒性是PD-1抑制剂最常见的不良反应，包括皮疹、瘙痒和白癜风。对于1级皮肤毒性可继续ICIs治疗，同时局部应用润肤剂、糖皮质激素，口服抗组胺药治疗。2级及以上皮疹或大疱性皮肤病建议使用糖皮质激素治疗，严重者需要停药。

(2) 免疫相关内分泌毒性主要影响甲状腺、垂体、肾上腺和胰腺功能，患者需要每4~6周检测促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)和游离甲状腺素4(free thyroxine-4, FT4)水平，1~2级甲状腺功能减退补充甲状腺素0.5~1.5 μg/(kg·d)，3~4级暂停免疫治疗，并补充甲状腺素。甲状腺功能亢进(以下简称甲亢)达到2级以上需暂停免疫治疗，并给予β-受体阻滞剂(普萘洛尔、美替洛尔等)治疗直至症状缓解，发展为甲状腺功能减退，必要时补充甲状腺素。3~4级需住院治疗或紧急干预。垂体炎可出现头痛、畏光、头晕、恶心、呕吐，发热或厌食的急性症状，非急性症状可出现疲劳和体重减轻。需评估促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、晨起皮质醇、促卵泡

生成素、黄体生成素、TSH、FT4、睾酮（男性）、雌二醇（女性）水平，暂停ICIs治疗，予甲泼尼龙/泼尼松1~2 mg/(kg·d)治疗，直至急性症状缓解，并根据指征给予激素替代治疗。肾上腺功能减退需暂停ICIs治疗，完善电解质、ACTH和晨起皮质醇监测，首先给予氢化可的松或泼尼松避免肾上腺危象发生，对于血流动力学不稳定或其他严重的急性症状（头痛、恶心、呕吐、发热），给予大剂量糖皮质激素治疗或对症处理。高血糖患者应定期检测血糖水平，若新发血糖<11.1 mmol/L和/或2型糖尿病病史且不伴糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis, DKA）可继续ICIs治疗，调整饮食和生活方式，并行降糖药物治疗。若新发血糖>11.1 mmol/L或随机血糖>13.9 mmol/L或2型糖尿病病史伴空腹/随机血糖>13.9 mmol/L，根据临床情况评估是否存在DKA，若未发生DKA，可继续ICIs治疗，并使用胰岛素治疗。若合并DKA，需暂停ICIs治疗，并立即住院，在内分泌科医生指导下应用胰岛素治疗。不推荐糖皮质激素用于免疫治疗诱发的1型糖尿病治疗。

（3）免疫相关肝炎主要表现为转氨酶升高伴胆红素轻度增高，转氨酶2级异常患者，可暂停免疫治疗，若出现临床症状或持续恶化，给予甲泼尼龙0.5~1 mg/(kg·d)或其他等效药物治疗。当肝功能损害降至1级以下，且糖皮质激素用量降至≤10 mg/d后，可继续使用ICIs，但激素减量时间应不少于1个月。3~4级转氨酶水平增高的患者，永久停用ICIs治疗，并使用糖皮质激素治疗，必要时加用吗替麦考酚酯治疗。

（4）免疫相关胃肠道毒性以结肠炎最常见，临床表现为腹痛、腹泻、大便带血和黏液、发热等。轻度结肠炎（G1级）可进行观察、补液治疗。中、重度（G2~G4级）患者需和其他原因导致的腹泻进行鉴别，必要时腹腔盆CT及肠镜活检，暂停免疫治疗，G2级推荐甲泼尼龙1 mg/(kg·d)治疗，若2~3 d无好转，加量至2 mg/(kg·d)，而G3~G4级初始剂量即为甲泼尼龙2 mg/(kg·d)，若2~3 d无效或肠镜显示结肠溃疡形成，尽早开始应用英夫利西单抗治疗。

（5）免疫相关肺炎无论任何级别均应暂停

ICIs治疗，需进行血氧饱和度和肺功能检测。2级肺炎给予甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)或泼尼松治疗，治疗48~72 h后，若症状改善，激素可逐渐减量，若症状无改善，按照G3~G4级肺炎治疗。G3~G4级肺炎永久停用ICIs，此外可进行支气管镜和肺泡灌洗检查，明确有无合并感染或疾病进展，同时给予甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)或泼尼松治疗，恢复到G1级或基线水平后开始减量，减量时间为6周以上。必要时接受英夫利西单抗或吗替麦考酚酯治疗，同时建议由呼吸科、重症急救专家在内的多学科团队进行诊疗（表5）。

表5 免疫相关性肺炎的分级

分级	描述
G1级	无症状；局限于1个肺叶，或<25%肺实质受累；仅需临床或诊断（随访）的观察
G2级	新症状或症状持续加重（呼吸困难、咳嗽、胸痛、发热、需氧量增加）
G3级	症状严重，包括全部肺叶的受累，或>50%肺实质受累，日常生活受限
G4级	危及生命

（6）免疫相关的肾脏毒性反应主要是肾炎及ICIs引起的急性肾损伤。发生1~2级毒性反应暂停ICIs治疗，每3~7天复查肌酐和尿蛋白，停用其他肾毒性相关药物，2级毒性反应可行肾活检，排除导致肾衰竭的其他原因，给予糖皮质激素治疗。3~4级毒性反应永久停用ICIs治疗，每24小时监测肌酐及尿蛋白，可行肾活检，给予糖皮质激素治疗，必要时行透析治疗。

（7）免疫治疗其他相关不良反应。骨骼肌肉（风湿免疫系统）的不良反应主要包括性关节炎、肌炎、多发性肌病，发生1级毒性反应可继续使用ICIs治疗，2~4级毒性反应暂停ICIs治疗，同时给予激素治疗，必要时加用缓解病情的抗风湿药物、血浆置换、丙种球蛋白等治疗。

神经系统的毒性反应主要包括重症肌无力、吉兰-巴雷综合征、外周神经病变、自主神经病变、无菌性脑膜炎、脑炎、横贯性脊髓炎。重症肌无力2级毒性反应暂停ICIs治疗，3~4级毒性反应永久停用ICIs。2级重症肌无力可联合应用吡啶斯的明、糖皮质激素治疗，3~4级可应用糖皮质激素联合丙种球蛋白或血浆置换。吉兰-巴雷综合征2~4级毒性反应永久停用ICIs，应用丙种球蛋白或血浆置

换治疗，是否加用糖皮质激素仍有争议。外周病变和自主神经病变1~2级毒性反应暂停ICIs，观察或给予少量激素治疗；3~4级毒性反应永久停用ICIs，加用糖皮质激素治疗。无菌性脑膜炎和脑炎所有级别毒性反应均暂停ICIs治疗，先给予经验性抗病毒和抗细菌治疗，直至确诊无感染后给予糖皮质激素治疗，严重者可给予丙种球蛋白治疗。对于横贯性脊髓炎，所有级别反应均永久停用ICIs治疗，给予糖皮质激素治疗，严重者可予丙种球蛋白治疗。

血液系统的毒性反应是指各种形式的血细胞减少，主要包括自身免疫性溶血性贫血、血栓性血小板减少性紫癜、溶血尿毒综合征、再生障碍性贫血、淋巴细胞减少、免疫性血小板减少、获得性血友病等。大部分轻度血液系统毒性反应可以安全地继续ICIs治疗。但对于更严重的溶血性贫血、红细胞再生障碍性贫血、血小板减少或凝血因子缺乏，必须使用糖皮质激素治疗。尤其是在淋巴细胞减少的患者中检测CD4阳性淋巴细胞计数，并考虑预防性应用抗肺孢子菌和巨细胞病毒治疗。

心血管系统毒性反应包括心脏和血管的不良反应。血管反应为静脉血栓栓塞，发生1~3级毒性反应可继续使用ICIs，4级毒性反应永久停用ICIs治疗，所有级别均给予低分子肝素治疗。心脏毒性反应主要包括心肌炎、心包炎、心律失常及心力衰竭，若毒性反应超过1级则需永久停用ICIs治疗，需迅速给予泼尼松1~2 mg/kg，建议转入冠心病重症监护病房治疗。必要时可加用英夫利西单抗、吗替麦考酚酯治疗。

眼部毒性反应主要包括葡萄膜炎/虹膜炎、巩膜炎、睑缘炎。所有级别睑缘炎的毒性反应均可继续使用ICIs，局部对症治疗。葡萄膜炎/虹膜炎和巩膜炎1级毒性反应继续使用ICIs治疗，给予人工泪液，1周内请眼科专家会诊；2级毒性反应暂停ICIs治疗，立即转至眼科就诊，给予局部或全身糖皮质激素治疗；3~4级毒性反应永久停用ICIs治疗，立即转至眼科就诊，给予全身联合局部糖皮质激素治疗。

## 5 抗体药物偶联物

### 5.1 作用机制

ADC是通过化学键将单抗与细胞毒性药物偶

联的靶向抗肿瘤药物，其充分利用了抗体的特异性强、细胞毒性药物活性高的特点，在增加了前者疗效的同时减轻了毒副作用。构建ADC药物的抗体选择以具有数量较多、半衰期较长和肿瘤穿透力较强的IgG为主，其抗体来源可分为鼠源抗体、人源化抗体和鼠人结合抗体。抗体生物学来源和ADC药物的半衰期相关。ADC类药物发挥作用包括以下3个步骤：①ADC通过抗体特异性靶向作用与肿瘤细胞表面的抗原结合；②ADC被细胞内吞/内化形成早期内体，随后成熟为晚期内体，最后与溶酶体融合；③在溶酶体内，细胞毒性有效载荷通过酶或化学介导的作用进行释放，通过靶向DNA或微管导致细胞凋亡或死亡。同时，当释放的有效载荷具有渗透性或跨膜性时，也可诱导旁观者效应以增强ADC的功效<sup>[64-65]</sup>。

与全身化疗不同，ADC向肿瘤细胞直接提供细胞毒性药物，具有治疗效力强、对正常组织毒性低、血循环时间长、不易耐药、免疫原性弱等特点。经过几十年的努力，ADC已经在多种肿瘤治疗中获得了批准，由于淋巴瘤表达的特有的细胞表面标记物，ADC在淋巴瘤治疗中特别受青睐。目前临床常用的治疗淋巴瘤的ADC类药物主要有BV（CD30-ADC）、维泊妥珠单抗（polatuzumab vedotin, Pola）（CD79b-ADC）和loncastuximab tesirine（Lonca）（CD19b-ADC）3类。

### 5.2 相关药物及临床适应证

5.2.1 BV BV是由抗CD30单抗和一种抗微管药物甲基澳瑞他汀E（monomethyl auristatin E, MMAE）偶联而成，通过选择性与CD30阳性细胞结合、细胞内化及释放MMAE诱导细胞凋亡。

（1）HL：ECHELON-1研究经过6年长期随访，确立了BV联合化疗在初治晚期HL患者中的一线治疗地位。BV-AVD组和ABVD组的6年PFS率分别为82.3%和74.5%（ $HR = 0.68$ ，95%CI为0.53~0.86），6年OS率分别为93.9%和89.4%（ $P = 0.009$ ），BV+AVD的长期安全性与ABVD相当<sup>[66-67]</sup>。一项IV期研究评估了在60例不适合行造血干细胞移植或多药化疗的复发/难治性HL中应用BV单药的疗效和安全性。结果显示，ORR为50%，CRR为12%，中位PFS时间和OS时间分别为4.8个月和未达到<sup>[68]</sup>。此外，

有研究发现, BV联合纳武利尤单抗是复发/难治性HL患者安全且有效的挽救治疗方案。该研究共纳入91例患者, ORR和CRR分别为85%和67%, 中位随访34.3个月, 预估3年PFS率和OS率分别为77%和93%<sup>[69]</sup>。AETHERA研究证实, 对于接受ASCT且移植后复发风险高危的患者(原发难治性HL, 一线治疗后12个月内复发或存在结外病变等), 移植后BV维持治疗16周期可以延长患者PFS时间, BV组5年PFS率高于安慰剂组(59% : 41%)<sup>[70]</sup>。2023年ASH年会上报告了纳武利尤单抗联合BV + 多柔比星 + 达卡巴嗪方案治疗非大肿块型早期cHL患者的II期研究的结果(SGN35-027PartC), 共154例患者入组, ORR为98%, CRR为93%, 12个月PFS率为100%, 安全性可控<sup>[71]</sup>。此外, 2023年ASH年会上还报告了联合BV + 纳武利尤单抗 + 多柔比星 + 达卡巴嗪方案治疗II期纵隔大肿块( $\geq 10$  cm)、III期或IV期cHL患者的II期研究结果(SGN35-027PartB), 共58例患者入组, 结果表明, ORR可达95%, CRR可达89%, 24个月PFS率可达88.3%, 且安全性可控<sup>[72]</sup>。

(2) 外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphomas, PTCL): ECHELON-2研究显示, 对CD30阳性初治PTCL患者, 经过5年长期随访, BV + CHP(维布妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 泼尼松)组的中位PFS时间较CHOP组显著延长(48.2个月 : 20.8个月,  $P = 0.011$ )。系统性间变性大细胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL)亚组能从BV + CHP方案中显著获益, 而血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T cell lymphoma, AITL)和PTCL非特指型患者预后无明显改善<sup>[73]</sup>。

一项关键性II期研究确定了BV单药在复发/难治性sALCL中的地位。该研究共纳入58例患者, 中位随访71.4个月, ORR为86%, 其中CRR为57%, 5年PFS率和OS率分别为39%和60%<sup>[74]</sup>。另一项多中心、随机、开放性III期研究显示, 在既往接受过治疗的CD30阳性MF和原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤(primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PCALCL)中, BV单药的疗效较研究者选择的常规疗法有优势。BV组和常规治疗组中

客观缓解持续 $\geq 4$ 个月的患者比例分别为54.7%和12.5%, CRR分别为17.2%和1.6%, 中位PFS时间分别为16.7个月和3.5个月<sup>[75]</sup>。

(3) B细胞淋巴瘤: BV目前尚未获批CD30阳性B细胞淋巴瘤的治疗, 对不适合移植、二线及以上治疗的CD30阳性DLBCL患者可考虑应用BV; 对PMBL患者可选择BV联合PD-1抑制剂。

共识推荐意见: BV联合AVD方案用于初治晚期cHL; BV单药或联合化疗或联合ICIs作为复发/难治性cHL挽救治疗; BV用于接受ASCT且移植后复发风险高危cHL患者的维持治疗。BV + CHP用于初治sALCL或CD30阳性PTCL一线治疗, BV单药用作CD30阳性复发/难治性PTCL或既往经治的CD30阳性的PCALCL或MF患者挽救治疗。

5.2.2 Pola Pola由抗CD79b单抗和MMAE偶联而成, 通过选择性与CD79b阳性细胞结合、细胞内化及释放MMAE诱导细胞凋亡。POLARIX研究证明, Pola联合R-CHP方案一线治疗IPI  $\geq 2$ 分的DLBCL患者, 其疗效优于R-CHOP标准治疗方案; 中位随访28.2个月, 与R-CHOP组标准治疗相比, Pola-R-CHP组患者CR为77%, PFS显著获益( $HR = 0.73$ , 95%CI为0.57 ~ 0.95,  $P = 0.02$ ), 疾病进展或死亡的相对风险降低27%<sup>[76]</sup>。2023年的一项研究显示, POLARIX研究亚洲亚组人群的结果与全球人群的数据结果一致, 具有可比较的安全性, 且在亚洲患者中没有观察到新的安全性信号<sup>[77]</sup>。基于既往临床研究结果, 建议初治患者选择Pola-R-CHP治疗不超过6个周期。Pola-BR被批准用于不符合自体干细胞移植的复发/难治性DLBCL患者, 对多线复发DLBCL患者, 仍可获得PET/CT评估的CR<sup>[78]</sup>。对于接受Pola-R-CHP作为一线治疗的复发/难治性DLBCL患者, 起始治疗1年内, 不建议使用Pola-BR作为二线治疗; 接受过Pola-BR治疗的复发/难治性患者, 不建议重复Pola-BR作为后线治疗方案。另外Pola联合方案也可考虑用于其他复发/难治性B细胞NHL(FL、MCL)的挽救治疗。

共识推荐意见: Pola联合R-CHP方案用于IPI  $\geq 2$ 分的成人DLBCL, Pola联合苯达莫司汀用于不适合接受造血干细胞移植的复发/难治性DLBCL成人患者。



5.2.3 Lonca Lonca是一种人源化抗CD19单抗与吡咯并苯并二氮杂草二聚体细胞毒素偶联而成的ADC药物，通过与表达CD19的细胞结合并被细胞内吞，随后释放出细胞毒素，破坏DNA复制，最终导致细胞死亡。美国FDA批准Lonca是基于II期LOTIS 2研究的数据，Lonca单药治疗复发/难治性DLBCL的ORR为48.3% (70/145)、CRR为24.1% (35/145)、PRR为24.1% (35/145)。接受治疗后，患者病情迅速缓解，从启动治疗到缓解的中位时间为1.3个月。在病情缓解的70例患者中DOR时间为10.3个月，且安全性可控，最常见的3级以上不良反应为血液系统相关反应<sup>[79]</sup>。Lonca也成为全球首个，也是迄今唯一一款获批上市的CD19-ADC药物。LOTIS-3研究探索Lonca联合伊布替尼治疗复发/难治性DLBCL的疗效。目前联合用药的ORR为57.1%，CRR为34.3%。GCB亚型患者疗效更加显著，ORR达76.9%，CRR为46.2%，Lonca与伊布替尼联合具有可控的不良反应<sup>[80]</sup>。

2023年美国血液肿瘤学学会年会上公布了国际多中心III期临床试验LOTIS-5研究初步结果。结果显示，Lonca-R方案诱导复发/难治性DLBCL的ORR为75%，40%的患者达到CR，35%的患者达到PR<sup>[81]</sup>。LOTIS-5研究是全球首个在复发/难治性DLBCL二线治疗中利用ADC药物完全替代化疗方案的III期注册性临床试验，该研究的患者招募正在进行，中国地区的多个研究中心也正在陆续启动中。Lonca相关临床研究结果汇总见表6<sup>[79-80,82]</sup>。

表6 Lonca相关临床研究结果

用药方案 (研究名称)	入组患者	ORR/CRR (%)	参考文献
Lonca单药 (LOTIS-2)	145例R/R DLBCL	48.3/21.4	[79]
Lonca + 伊布替尼 (LOTIS-3)	30例R/R DLBCL 7例R/R MCL	51.7/34.3	[80]
Lonca单药 (LOTIS-1)	183例B-NHL 139例R/R DLBCL	42.3/23.4%	[82]

注：Lonca为loncastuximab tesirine；R/R DLBCL为复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤；MCL为套细胞淋巴瘤；B-NHL为B细胞性非霍奇淋巴瘤；ORR为客观缓解率；CRR为完全缓解率。

共识推荐意见：Lonca用于治疗复发/难治性DLBCL（非特指型），复发/难治性HGBL（伴MYC、BCL2和/或BCL6基因重排），包括FL和MZL转化的DLBCL。

### 5.3 常见不良反应及处理

由于抗体和细胞毒性药物不同，不同ADC药物的不良反应也不同。ADC类药物常见的不良反应包括以下6个方面。

(1) 血液学不良反应：血液学不良反应是ADC药物常见的不良反应，严重的血液学不良反应可进一步增加出血和感染的风险。应用ADC药物前进行血常规检查，对于不符合治疗要求的患者应慎重用药，待血液指标恢复正常或给予支持治疗恢复正常后方可用药。在治疗期间定期监测血细胞计数，同时考虑预防性用药进行二级预防。

(2) 输液相关反应：输液反应是ADC类药物常见的不良反应，严重输液反应症状则包括呼吸困难、低血压、哮喘、支气管痉挛、心动过速、呼吸窘迫、室上性快速性心律失常和荨麻疹。临床处理原则同一般药物过敏反应的处理。对有相关风险的患者，应预先使用类固醇皮质激素、对乙酰氨基酚和/或苯海拉明，以最大限度降低输液反应发生风险。出现输液反应的患者，可及时中断输注，并给予类固醇激素或抗组胺药对症治疗；对于发生严重输液反应的患者，建议永久停药。

(3) 周围神经病变：不同ADC类药物均有导致周围神经病变的风险，但以1~2级周围神经病变为主。当ADC治疗过程中出现较为严重的周围神经病变（3级）时，如患者因肢体无力行走不稳，需要工具辅助方可行走时，或因肢体麻木疼痛，经针对神经痛的药物治疗后，生活质量仍受到严重影响，导致生活困难时，应暂缓ADC治疗；如症状改善，患者能够生活自理时，可考虑重新开始治疗，并调整ADC剂量至较低水平；若发生更为严重的神经性病变（4级），危及患者生命时，应立即终止ADC治疗。

(4) 肝毒性：在使用ADC药物期间，需要定期监测肝功能。当总胆红素 $\geq 2$ 倍正常值上限或谷草/谷丙转氨酶 $\geq 2.5$ 倍正常值上限，则需要暂停用药，直至肝功能恢复正常。

(5) 肺毒性：对于无症状（1级）间质性肺病，考虑使用类固醇皮质激素治疗，可继续ADC治疗；2级间质性肺病则暂停用药，口服或静脉给予糖皮质激素，直到缓解至0~1级；3级及以上考虑永久

停药，部分患者考虑经验性给予抗生素，请呼吸专科医生会诊等；如果症状持续恶化，建议多学科会诊，并积极干预。

(6) 消化道不良反应：消化道不良反应是ADC药物常见的不良反应，包括恶心、呕吐和腹泻等，症状轻微时可以继续使用ADC药物，严重时遵医嘱酌情减量或停用ADC药物，同时使用止吐、抗腹泻药物支持治疗。

## 6 免疫调节剂

### 6.1 作用机制

免疫调节药物（immunomodulatory drugs, IMiDs）是一类可以调节细胞免疫和体液免疫，对免疫反应具有激活或抑制作用，能够改善免疫功能紊乱的药物。目前，批准上市的IMiDs包括沙利度胺及其类似物来那度胺和泊马度胺。由于IMiDs具有多重作用，最初认为它们的分子靶点可能多种多样。但后续研究证实，cereblon（CRBN）为所有IMiDs治疗活性的最主要直接靶点<sup>[83]</sup>。CRBN与DDB1、cullin 4、cullins和ROC1共同形成cullin-4 RING E3泛素连接酶复合物（CRL4CRBN）<sup>[84-85]</sup>，当其与沙利度胺衍生物结合时，CRBN可触发药物特异性底物蛋白的泛素化和降解<sup>[86-87]</sup>。在B细胞肿瘤中，IMiDs可通过CRBN泛素化降解淋巴瘤细胞中的关键转录因子Ikaros和Aiolos，导致直接的抗增殖和抗肿瘤作用<sup>[88-89]</sup>。更重要的是，由于Ikaros和Aiolos泛素化降解而产生的一系列免疫调节作用可增强抗肿瘤效应，其中包括免疫突触的形成<sup>[90]</sup>，T细胞的共刺激增强<sup>[91]</sup>以及抗肿瘤细胞因子的释放<sup>[92]</sup>。

### 6.2 相关药物及临床适应症

来那度胺是第1个沙利度胺类似物，在血液系统恶性肿瘤的临床开发中占主导地位<sup>[88]</sup>。来那度胺也是此类免疫调节药物中首个获得美国FDA批准，用于治疗多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤的药物<sup>[93-95]</sup>。来那度胺的多种联合用药方案目前已被广泛应用于惰性B细胞淋巴瘤及侵袭性B细胞淋巴瘤的治疗，在T细胞淋巴瘤中也具有一定的应用价值。

针对惰性B细胞淋巴瘤，一项II期临床研究中，R2方案治疗初治FL及MZL获得了较好的疗效，在初治FL患者中ORR为98%，CRR达到87%，3年PFS率和OS率分别为78.5%和94%；在初治MZL患者中

ORR和CRR达到89%和67%，3年PFS率和OS率分别达到87%和100%<sup>[96]</sup>。在III期RELEVANCE研究中进一步确认了R2方案在FL一线治疗中与免疫化疗方案疗效相当（ORR为84%：89%，6年PFS率为60%：59%）<sup>[97]</sup>。基于AUGMENT与MAGNIFY研究，R2方案获美国FDA批准用于治疗复发/难治性FL和MZL。在AUGMENT研究中，R2方案治疗FL和MZL，ORR分别为80%和64%，均显著优于安慰剂组<sup>[98]</sup>；在FL亚组中，中位PFS时间为39.4个月，对比安慰剂组的14.1个月明显延长。GR方案（来那度胺联合奥妥珠单抗）疗效更佳，在II期GALEN研究中，GR方案治疗初治FL，3年PFS率和OS率分别为82%和94%<sup>[99]</sup>；在复发/难治性FL中，2年PFS率和2年OS率分别为65%和87%<sup>[100]</sup>。在其他I b/II期研究中也发现，GR方案治疗MZL疗效明显<sup>[100]</sup>。

对于CLL/小淋巴细胞淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma, SLL），研究显示，R2方案在复发/难治性患者中ORR为66%，CRR为12%，中位PFS时间为17.4个月，3年OS率为71%<sup>[101]</sup>。

R2方案也可作为MCL患者非强化疗方案的初始治疗及二线治疗。在II期研究中，R2方案治疗初治MCL的ORR为87%，3年PFS率和OS率分别为80%和90%<sup>[102]</sup>。对复发/难治性MCL，I/II期临床研究显示，R2方案治疗ORR为57%，CRR为36%，中位PFS时间和OS时间分别为11个月和24个月<sup>[103]</sup>。

近年来，众多R-CHOP + X的尝试希望能够在DLBCL的一线治疗中获得突破，但其中大多数收效甚微。在III期ROBUST研究中，R2-CHOP方案并未能为初治ABC亚型的DLBCL患者带来PFS的获益，但在III/IV期和IPI ≥ 3分患者中观察到R2-CHOP延长PFS的获益趋势<sup>[104]</sup>。Smart Start研究对60例初治non-GCB型DLBCL患者采取RLI方案（来那度胺 + 伊布替尼 + 利妥昔单抗）诱导治疗2个周期后联合标准化疗，获得了较高的缓解率（2个周期时ORR为86.2%，结束治疗时ORR为94.5%），2年PFS率和OS率分别为91.3%和96.6%<sup>[105]</sup>。2023年ASH年会上公布了Smart Stop研究的初步探索结果，使用LTRA方案（来那度胺 + tafasitamab + 利妥昔单抗 + 阿卡替尼联合）治疗初治DLBCL患者，经过4个周期的LTRA方案治疗后，ORR为100%，

CRR为64%。以上研究为探索“Chemo-Free”理念的DLBCL一线治疗方式提供了方向<sup>[106]</sup>。对于一线R-CHOP治疗后缓解的60岁以上的老年患者,来那度胺维持治疗24个月相较于安慰剂延长了PFS时间,尽管未发现OS的获益,但已被美国国家综合癌症网络指南推荐用于60~80岁DLBCL患者的一线维持治疗<sup>[107]</sup>。

在复发/难治性DLBCL患者中,来那度胺单药或联合利妥昔单抗的治疗也获得一定的疗效<sup>[108-109]</sup>。在II期L-MIND研究中,来那度胺联合CD19单抗tafasitamab治疗复发/难治性DLBCL获得了60%的ORR,中位随访17个月,中位PFS时间为12个月<sup>[110]</sup>。因此,来那度胺+tafasitamab已被美国FDA批准用于复发/难治性DLBCL的治疗。但在近期报道的一项纳入179例患者的真实世界研究中,并未能获得类似的疗效,中位随访12个月,PFS时间仅为1.9个月,提示在使用该方案时,需选取合适的患者,对于有高危特征的、伴有并发症的患者疗效可能不佳<sup>[111]</sup>。

来那度胺与CAR-T治疗联合也展现出一定的潜力。临床前研究证实,来那度胺可增强CD19-CAR-T的功能,减少CAR-T耗竭,增加细胞扩增<sup>[112]</sup>。2021年ASH年会上报道的一项单中心临床回顾性研究显示,对14例CAR-T治疗后早期复发的患者联合来那度胺治疗,检测到了更高的CAR-T扩增量,ORR达88%,中位PFS和OS显著改善。而在CAR-T治疗失败后,使用以来那度胺为基础的治疗方案1年OS率达69%,显著优于化疗组、BTKi组及Pola组<sup>[113]</sup>。

此外,因来那度胺穿透力强,可以透过血-脑脊液屏障,其在中枢神经系统淋巴瘤的治疗也有诸多探索。在II期研究中,R2方案序贯来那度胺维持治疗复发/难治性原发中枢神经系统淋巴瘤获得了32.5%的ORR<sup>[114]</sup>。基于R2-CHOP临床研究数据的分析,联合来那度胺后总体人群的中枢复发率降低为0.7%<sup>[115]</sup>,提示联合来那度胺可能会降低中枢神经系统复发的风险,但尚需要更多研究验证。

来那度胺在PTCL中也显示出治疗活性,单药治疗复发/难治性PTCL ORR为24%,在AITL中ORR为31%<sup>[116]</sup>。2023年报道的一项II期临床研究,在老年不适合化疗的初治PTCL患者中应用来那度胺

联合romidepsin治疗,获得了65.2%的ORR,其中AITL的ORR为78.6%,预计2年PFS率为31.5%,2年OS率为49.5%,安全性良好,为无法接受化疗的老年体弱患者提供了一种治疗选择<sup>[117]</sup>。

综上,来那度胺治疗淋巴瘤相关临床研究结果汇总见表7。

共识推荐意见:来那度胺+CD20单抗用于治疗初治及复发/难治性FL和MZL患者,尤其适用于不能耐受化疗的患者。来那度胺+CD20单抗可以作为复发/难治性及初治MCL患者不能耐受强化治疗方案的治疗选择。来那度胺单药可以作为老年(60~80岁)初治DLBCL诱导治疗后获得客观缓解患者的维持治疗。来那度胺+tafasitamab用于复发/难治性DLBCL的治疗。来那度胺+利妥昔单抗可以用于不能耐受免疫化疗或复发/难治性原发中枢神经系统淋巴瘤。来那度胺单药可以作为以姑息治疗为目的PTCL患者的治疗选择。

### 6.3 常见不良反应及处理

来那度胺常见不良反应包括骨髓抑制(中性粒细胞减少、血小板减少、贫血等),其他常见非血液学毒性包括腹泻、便秘、皮疹、骨骼肌肉疼痛、疲乏、感染、深静脉血栓等。美国FDA黑框警告应用来那度胺需注意胚胎毒性、血液学毒性以及静脉和动脉血栓栓塞的风险。

(1)对于血液学毒性,建议对出现 $\geq 3$ 级的中性粒细胞及血小板减少时予以停药,并予以刺激因子促进造血,当毒性恢复时,按减低一剂量水平继续开始来那度胺治疗。

(2)在NHL中,来那度胺+利妥昔单抗组患者的静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)发生率为3.4%,对照组为1.7%。在治疗中,谨慎合并使用可能增加血栓风险的其他药物,密切观察血栓的症状和体征,充分评估患者VTE发生的风险,对于存在风险因素的患者,建议预防性使用抗凝血药物,一旦发生任何血栓事件,应立即停止来那度胺用药,待血栓事件得到控制,可继续按原剂量重新开始治疗。

## 7 细胞治疗

### 7.1 作用机制

CAR细胞治疗是免疫治疗领域的一个重大突

表7 来那度胺治疗淋巴瘤相关临床研究结果

疾病名称	方案	疗效	参考文献
FL	来那度胺+利妥昔单抗	初治FL: ORR为98%, CRR为87%, 3年PFS率为78.5%, 3年OS率为94%	[96]
		R/R FL: ORR为80%, 中位PFS时间为39.4个月	[98]
	来那度胺+奥妥珠单抗	初治FL: ORR为92%, CRR为47%, 3年PFS率为82%, OS率为94%	[99]
		R/R FL: ORR为84%, CRR为38%, 2年PFS率为65%, 2年OS率为87%	[16]
MZL	来那度胺+利妥昔单抗	初治MZL: ORR为89%, CRR为67%, 3年PFS率为87%, 3年OS率为100%	[96]
		R/R MZL: ORR为64%, 2年OS率为94%	[98]
MCL	来那度胺+利妥昔单抗	初治MCL: ORR为87%, 3年PFS率为80%, 3年OS率为90%	[102]
		R/R MCL: ORR为57%, CRR为36%, 中位PFS时间为11个月, 中位OS时间为24个月	[103]
CLL/SLL	来那度胺+利妥昔单抗	R/R CLL/SLL: ORR为66%, CRR为12%, 中位PFS时间为17.4个月, 3年OS率为71%	[101]
DLBCL	来那度胺+R-CHOP	初治ABC亚型DLBCL: 中位PFS未达到, 未观察到PFS获益	[104]
	来那度胺+伊布替尼+利妥昔单抗诱导+R-CHOP	初治non-GCB型DLBCL: 结束治疗时ORR为94.5%, 2年PFS率为91.3%, 2年OS率为96.6%	[105]
	来那度胺+ tafasitamab + 利妥昔单抗+阿卡替尼	初治DLBCL: ORR为100%, CRR为64%	[106]
	来那度胺单药	60岁以上的老年患者一线维持: 随访39个月, 中位PFS未达到, 未发现OS的获益	[107]
	来那度胺+ tafasitamab	R/R DLBCL: ORR为27.5%, 中位PFS时间为13.6周 (non-GCB DLBCL患者15.1周)	[28]
PTCL	来那度胺+ romidepsin	R/R DLBCL: ORR为60%, 中位PFS时间为12个月	[110]
		R/R原发中枢神经系统淋巴瘤: ORR为32.5%	[114]
	来那度胺单药	初治不适合化疗的老年PTCL: ORR为65.2%, 其中AITL的ORR为78.6%, 预计2年PFS率为31.5%, 2年OS率为49.5%	[117]
		R/R PTCL: ORR为24%, 其中AITL的ORR为31%	[116]

注: FL为滤泡性淋巴瘤; R/R为复发/难治性; MZL为边缘区淋巴瘤; MCL为套细胞淋巴瘤; CLL/SLL为慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; DLBCL为弥漫性大B细胞淋巴瘤; PTCL为外周T细胞淋巴瘤; AITL为血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤; ORR为客观缓解率; CRR为完全缓解率; PFS为无进展生存; OS为总生存。

破, 其中, CAR-T是指通过基因修饰技术, 将带有特异性抗原识别结构域及T细胞活化信号的遗传物质转入T, 使T细胞通过直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原相结合而激活, 通过释放穿孔素、颗粒酶B等直接杀伤肿瘤细胞。

## 7.2 相关药物及临床适应症

自2017年以来, 全球已有多种靶向CD19 CAR-T产品上市, 包括Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel)、Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel)、Tisagenlecleucel (Tisa-cel)、Relmacabtagene autoleucel (Relma-cel)、Brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) 等, 在复发/难治性B细胞淋巴瘤中取得了较高缓解率, 但疾病复发仍是目前的重要挑战, 肿瘤抗原逃逸、CAR-T耗竭、免疫抑制性微环境等是CAR-T耐药的主要原因<sup>[118-119]</sup>。因此, 双靶点CAR-T或联合治疗等策略可在一定程度上改善患者生存结局。

7.2.1 CD19 CAR-T ZUMA-1、ZUMA-7、ZUMA-12等研究证明了CD19 CAR-T作为大B细胞淋巴瘤(large B cell lymphoma, LBCL) 三线、二线及一线治疗

的安全性及有效性, 而ZUMA-5、ZUMA-2研究分别证明了CD19 CAR-T作为MCL和惰性NHL三线治疗的安全性及有效性, 相关临床研究结果见表8。

目前国内已批准靶向人CD19自体CAR-T治疗产品阿基仑赛和瑞基奥仑赛上市, 其中阿基仑赛用于原发难治、早期复发(12个月内)及晚期复发(12个月后)不适合移植的LBCL成人患者(包括DLBCL非特指型、PMBL、HGBL和FL转化的DLBCL) 二线及三线治疗, 瑞基奥仑赛适用于既往接受二线或以上系统性治疗后复发/难治性LBCL成人患者(包括DLBCL非特指型、PMBL、HGBL和FL转化的DLBCL、3b级FL)。基于ZUMA-12临床研究的纳入标准及随访结果, 可见对于IPI  $\geq$  3分高危LBCL或HGBL一线行CAR-T治疗能够提高缓解率、延长患者生存时间, 未来商品化CD19 CAR-T有望获批用于一线高危LBCL治疗<sup>[120-126]</sup>。

7.2.2 双靶点CAR-T 双靶点CAR-T治疗主要包括CAR结构并联排列的双靶点CAR-T、CAR结构串联排列的双靶点CAR-T以及续贯输注2种不同靶点CAR-T或混合输注的2种不同靶点CAR-T, 目前

表8 CD19 CAR-T治疗LBCL相关临床研究结果

CAR-T产品（临床研究）	中位随访时间（月）	ORR/CRR（%）	中位PFS时间（月）	参考文献
Axi-cel（ZUMA-1 LBCL三线）	63.1	83/58	5.8	[120]
Axi-cel（ZUMA-7 LBCL二线）	47.2	83/65	14.7	[121]
Axi-cel（ZUMA-12 LBCL一线）	15.9	92/86	—	[122]
Tisa-cel（JULIET LBCL三线）	40.3	53/39	2.9	[123]
Liso-cel（TRANSFORM LBCL二线）	17.5	87/74	—	[124]
KTE-X19（ZUMA-2 MCL三线）	35.6	91/68	25.8	[125]
Axi-cel（ZUMA-5 FL/MZL三线）	40.5	94/79	40.2	[126]

注：CAR-T为嵌合抗原受体T细胞；LBCL为大B细胞淋巴瘤；MCL为套膜细胞淋巴瘤；FL为滤泡性淋巴瘤；MZL为边缘区淋巴瘤；ORR为客观缓解率；CRR为完全缓解率；PFS为无进展生存。

国内外临床试验的靶点主要包括靶向CD19和CD22、CD19和CD20。

(1) CD19/CD22：AUTO3是第1种双靶点、人源化的第2代自体CD19/CD22 CAR-T产品，在 I 期 ALEXANDER 试验中，AUTO3 + 帕博利珠单抗作为 52 例复发/难治性LBCL成人患者的三线治疗，ORR 为66%，CR为54%<sup>[127]</sup>。国内一项序贯输注CD19/22 CAR-T治疗复发/难治性B细胞恶性肿瘤的研究显示，B-NHL组ORR为72.2%，CRR为50%，中位PFS时间为9.9个月<sup>[128]</sup>。

(2) CD19/CD20：在一项开放标签单臂 I / II a 期试验（NCT03097770）中，33 例复发/难治性 NHL 患者接受靶向CD19/CD20 CAR-T（TanCAR7 T 细胞）ORR为79%，CRR为71%，12个月PFS率为64%<sup>[129]</sup>。Sang等<sup>[130]</sup>开展的一项靶向CD19/CD20 CAR-T序贯输注治疗DLBCL患者的 II 期临床试验中，ORR为81.0%，CRR为52.4%，中位PFS时间为5个月。多项临床试验证明了靶向CD19/CD20 CAR-T的安全性和有效性<sup>[131]</sup>。其他如CD70、CD47、PD-L1、TIGIT等作为CAR-T靶点的研究正在进行<sup>[132]</sup>。双靶点CAR-T的应用需要对患者进行靶点筛选并检测肿瘤抗原密度，目前尚未有双靶点CAR-T上市。

7.2.3 CAR-T联合治疗 CAR-T联合治疗是降低复发率、提高缓解率最常用治疗手段之一，目前多项临床前和临床研究均证明了CAR-T联合布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton tyrosine kinase, BTK）抑制剂（如伊布替尼）、免疫调节剂（如来那度胺）、ICIs（如PD/PD-L1抑制剂）等药物可增强抗肿瘤活性并提高反应率<sup>[133-136]</sup>；CAR-T联合造血干细胞移植也可减少CAR-T治疗后复发，提高患者长期生存率<sup>[137]</sup>。一项临床研究显示，在接受CD19/CD22 CAR-T联合ASCT治疗复发/难治性侵袭性B-NHL伴TP53突

变患者亚组中，ORR为92.9%，CRR为82.1%，中位PFS和OS均未达到<sup>[138]</sup>，表明将CAR-T与ASCT相结合可进一步改善这些患者的长期预后。但联合治疗方案的选择在国际上尚无定论，可根据患者肿瘤负荷、基因分型、分子表达等进行选择。

共识推荐意见：原发难治或一线治疗后12个月内复发的LBCL行CD19 CAR-T二线治疗。经一线治疗12个月后复发且无自体干细胞移植意愿或条件的LBCL行CD19 CAR-T二线治疗；经BTK抑制剂治疗后进展的MCL行CD19 CAR-T二线治疗。复发/难治性LBCL、FL、MCL行CD19 CAR-T三线治疗。复发/难治性惰性淋巴瘤向DLBCL组织学转化的患者可行CD19 CAR-T治疗。

### 7.3 常见不良反应及处理

(1) 细胞因子释放综合征：CRS是由免疫治疗引起的内源性或输注的T细胞以及单核巨噬细胞等免疫细胞激活释放大量细胞因子所产生的一种超生理反应。CRS通常发生在CAR-T回输后14 d内，持续1周左右，以发热、肌痛、头痛伴IL-6等细胞因子升高为常见表现，严重时可出现缺氧、神经系统症状、危及生命的低血压、毛细血管渗漏综合征、凝血功能障碍等，最终可发展为多器官功能衰竭<sup>[139-140]</sup>。对于免疫治疗后发生的CRS，目前推荐采用ASTCT分级标准（表9）和常规分级（表10）处理<sup>[141-142]</sup>。

(2) 免疫效应细胞相关神经毒性综合征：ICANS通常出现在严重CRS的高峰期后，患者常表现为注意力下降、头痛、震颤、反应迟钝甚至意识障碍等，严重者可出现脑水肿、癫痫发作及癫痫持续状态甚至导致患者昏迷<sup>[143-144]</sup>。ICANS的分级标准参照CAR-T治疗相关毒性评分（CARTOX）标准（表11）<sup>[141]</sup>。CAR-T治疗相关的神经系统毒性

的处理原则为镇静、防误吸、保护气道，完善眼底、头颅磁共振成像、脑电图检查，必要时可行诊断性腰椎穿刺行脑脊液测压。对于 $\leq 2$ 级ICANS，以支持治疗、神经系统评估为主，合并CRS时可给予托珠单抗8 mg/kg静脉输注，无效后给予地塞米松10 mg/次治疗，根据病情间隔6~24 h 1次，缓解后尽快减停；对于 $\geq 3$ 级ICANS，建议考虑转至ICU治疗，并给予更高剂量地塞米松治疗，如3级ICANS给予地塞米松20 mg每6小时1次，症状控制

后快速减量，4级ICANS给予甲泼尼龙1 g/d起始剂量，连用3 d后逐渐减量。

(3) B细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症：B细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症是靶向CD19 CAR-T的常见不良反应，会增加患者感染风险。建议根据球蛋白水平每月静脉滴注人免疫球蛋白直至B细胞恢复至正常范围。对于高感染风险者予以预防病毒及肺孢子虫治疗。

(4) 乙型肝炎病毒再激活：乙型肝炎病毒慢性

表9 CRS的ASTCT分级

参数	1级	2级	3级	4级
发热*	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
低血压†	无	有，不需要升压药	需要升压药物土血管升压素	需要多种升压药物（除外血管升压素）
低氧血症‡	无	有，需要低流量鼻导管吸氧§	需要高流量鼻导管¶、面罩或文丘里面罩吸氧	需要正压通气，如持续气道正压通气、双水平正压通气、插管或机械通气

注：CRS相关的器官毒性可根据常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版进行分级，但不影响CRS分级。\*发热的定义为体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，且不属于任何其他原因。CRS患者接受解热或使用托珠单抗或类固醇等抗细胞因子治疗，则后续CRS严重程度分级不再需要发热。†CRS分级由更严重的事件确定（非其他原因引起的低血压或低氧血症）。‡低流量鼻导管吸氧为 $\leq 6\text{ L/min}$ ；高流量鼻导管吸氧为 $> 6\text{ L/min}$ 。CRS为细胞因子释放综合征；ASTCT为美国移植和细胞治疗学会。

表10 CRS的常规分级处置策略

CRS分级	监护水平	处理
1级	生命体征监测 $\geq 4/4$	<ul style="list-style-type: none"> <li>退热、补液、平衡内环境、抗感染等；</li> <li>伴持续发热、IL-6快速升高者予以IL-6受体拮抗剂托珠单抗8 mg/kg静脉滴注，症状无缓解者可8 h给1次，24 h不超3次，总量不超4次；</li> <li>托珠单抗治疗24 h后症状无改善或加重者，根据病情选择性给予地塞米松5~10 mg静脉滴注，症状仍无缓解者，升级至2级处理；</li> <li>暂不推荐使用糖皮质激素</li> </ul>
2级	心电监护仪持续生命体征监测	<ul style="list-style-type: none"> <li>退热、补液、吸氧、升压、平衡内环境、抗感染；</li> <li>托珠单抗用法同1级；</li> <li>托珠单抗治疗无改善者予地塞米松10 mg 每12小时1次或每天1次，1~3 d，症状改善后尽快减量；</li> <li>地塞米松处理24 h后无改善，按照3级处理</li> </ul>
3级	心电监护仪持续生命体征监测，必要时考虑进入ICU监护治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>建议转ICU；</li> <li>退热、补液、高流量给氧、升压、平衡内环境、强效抗感染；</li> <li>托珠单抗用法同1级；</li> <li>地塞米松10~20 mg，每6小时1次，1~3 d，症状改善后尽快减量；</li> <li>症状无改善者升级至4级处理；</li> <li>根据病情选择性联合其他细胞因子拮抗剂和/或血浆置换</li> </ul>
4级	心电监护仪持续生命体征监测；推荐入ICU监护治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>转ICU；</li> <li>退热、补液、多药升压、机械通气、平衡内环境、强效抗感染；</li> <li>托珠单抗用法同1级；</li> <li>大剂量糖皮质激素治疗直至症状缓解至1级后减量，如甲泼尼龙1 g/d<math>\times 3\text{ d}</math>；250 mg，每12小时1次<math>\times 2\text{ d}</math>；125 mg，每12小时1次<math>\times 2\text{ d}</math>，60 mg，每12小时1次<math>\times 2\text{ d}</math>；</li> <li>根据病情选择性联合其他细胞因子拮抗剂和/或血浆置换</li> </ul>

注：CRS为细胞因子释放综合征；ICU为重症监护病房；IL-6为白介素-6。

表11 ICANS分级标准

症状体征	1级	2级	3级	4级
神经毒性评分	7~9分（轻度损害）	3~6分（中度损害）	0~2分（重度损害）	患者一般情况差，无法进行操作
颅内压升高	—	—	1~2级视乳头水肿，脑脊液压 $< 20\text{ mmHg}$	3~5级视乳头水肿，脑脊液压 $\geq 20\text{ mmHg}$ ，或脑水肿
癫痫或肌乏力	—	—	局灶性癫痫发作，或存在EEG上可见的无抽搐性癫痫且对苯二氮平类药物治疗有效	癫痫广泛性发作，或存在抽搐性或非抽搐性癫痫狂躁状态，或出现新发的肢体无力表现

注：ICANS为免疫效应细胞相关神经毒性综合征；EEG为脑电图。1 mmHg = 0.133 kPa。

感染者和乙型肝炎康复者是发生CAR-T治疗相关乙型肝炎病毒再激活的高危人群，对这两类人群在回输CAR-T前均应控制DNA病毒定量处于低值或阴性，并给予核苷（酸）类似物预防乙型肝炎DNA再激活直至B细胞恢复正常后1年。

（5）骨髓抑制：骨髓抑制是CAR-T治疗后最常见的不良反应之一，大部分发生在CAR-T输注后1个月内，其中3级及以上不良反应为中性粒细胞减少（发生率 $\geq 70\%$ ）、贫血（发生率 $\geq 50\%$ ）、血小板减少（发生率 $\geq 30\%$ ）<sup>[145]</sup>。对于出现3级及以上血液学毒性予以人粒细胞刺激因子升白细胞、输红细胞、输血小板、促血小板生成素（thrombopoietin, TPO）或TPO受体激动剂升血小板及预防感染治疗。

（6）感染：CAR-T治疗后的感染大多发生在合并中性粒细胞减少和严重CRS的患者中，或见于长期B细胞缺乏引起的远期感染。在出现CRS时，建议可根据实际情况考虑在抗CRS治疗同时添加抗感染药物，尤其是出现中性粒细胞减少的骨髓抑制患者，应及时予以广谱抗生素预防感染<sup>[145]</sup>。而对于长期B细胞缺乏及球蛋白低下患者建议补充球蛋白及口服抗病毒药物预防病毒感染。

#### 7.4 CAR-T治疗全流程管理的重要性

CAR-T对难治/复发性淋巴瘤显示出明显的治疗效果。随着对CAR-T设计和制作工艺的优化，近年在提高CAR-T靶点的多样性、CAR-T在体内的寿命和降低CAR-T治疗的不良反应发生率等方面都取得了一定的进步。然而，CAR-T治疗淋巴瘤后，如何降低患者疾病的复发率、提高患者无病长期生存率还有待加强。CAR-T治疗的全流程多学科诊疗管理需要得到更多关注和提高。CAR-T治疗全流程涉及患者和疾病的筛选、单个核细胞的采集、根据需要的桥接治疗、清淋预处理及CAR-T的回输、CAR-T回输后对体内CAR-T的检测、患者病情的密切观察及不良反应的及时处理、患者定期随访。CAR-T的全流程管理对保证患者病情稳定、提高CAR-T治疗的安全性、预防疾病复发和不良反应甚至第二肿瘤的产生，及时发现并处理严重CRS和ICANS均具有十分重要的意义。

综上，淋巴瘤免疫治疗药物选择流程图见图1。

## 8 总结

近年来，免疫治疗在淋巴瘤中的应用取得了显著进展，已成为研究热点之一。免疫治疗作为一种新型的治疗方法，在淋巴瘤的治疗中展现出了巨大的潜力。通过激活患者自身的免疫系统，使其能够识别和攻击癌细胞，免疫治疗为淋巴瘤患者带来了新的希望，已取得了一系列令人振奋的临床试验结果。但随着对免疫系统和肿瘤免疫逃逸机制的深入研究，以及如何调整及优化免疫治疗方案来改善淋巴瘤患者生存及预后仍是未来的研究重点。

本共识参考了国际和国内权威的淋巴瘤诊疗指南和规范以及国内外最新研究进展。由于临床实践中患者的具体情况存在较大的个体差异及我们水平的有限，本共识仅供参考。

### 《淋巴瘤免疫治疗中国专家共识（2024年版）》

#### 编写组

撰写小组组长（以姓氏拼音为序）：

姜文奇 广州富力国际医院  
李玉华 南方医科大学珠江医院  
李志铭 中山大学肿瘤防治中心  
吴辉菁 湖北省肿瘤医院  
张会来 天津医科大学肿瘤医院  
周 辉 湖南省肿瘤医院

撰写小组成员（以姓氏拼音为序）：

陈 涛 广州富力国际医院  
陈婷婷 中山大学肿瘤防治中心  
贺怡子 湖南省肿瘤医院  
黄英丹 湖北省肿瘤医院  
李 苏 中山大学肿瘤防治中心  
李 维 天津医科大学肿瘤医院  
李敏辉 吐鲁番市人民医院  
李亚军 湖南省肿瘤医院  
李玉华 南方医科大学珠江医院  
李志铭 中山大学肿瘤防治中心  
刘盼盼 中山大学肿瘤防治中心  
孟祥睿 天津医科大学肿瘤医院  
宋 拯 天津医科大学肿瘤医院  
孙 鹏 中山大学肿瘤防治中心

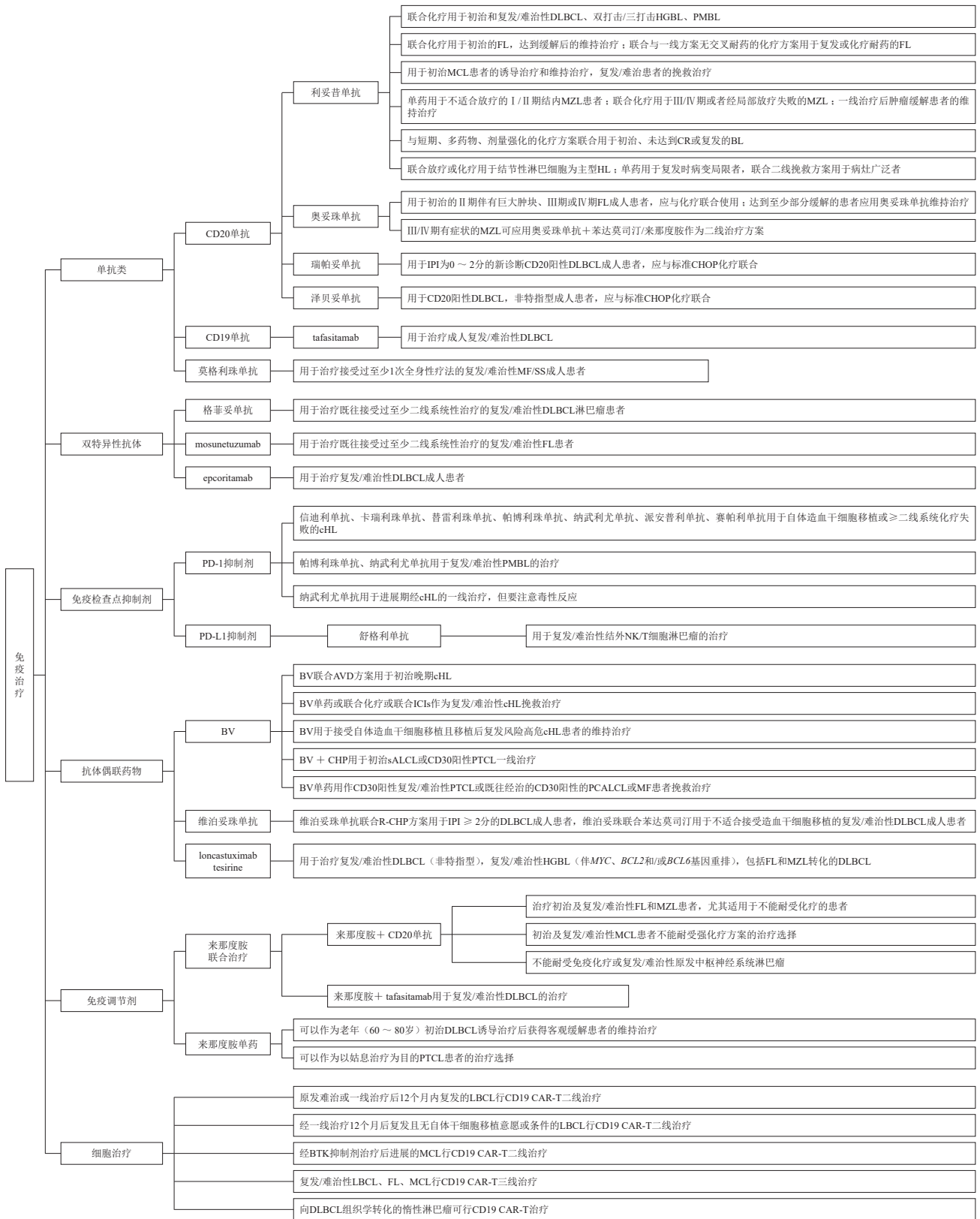


图1 淋巴瘤免疫治疗药物选择流程图

注：MCL为套细胞淋巴瘤；CR为完全缓解；BL为伯基特淋巴瘤；FL为滤泡性淋巴瘤；MZL为边缘区淋巴瘤；IPI为国际预后指数；DLBCL为弥漫性大B细胞淋巴瘤；CHOP化疗为环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松；MF/SS为蕈样真菌病/Sezary综合征；cHL为经典型霍奇金淋巴瘤；PMBL为原发纵隔大B细胞淋巴瘤；NK为自然杀伤；BV为维泊妥单抗；AVD方案为多柔比星+醋酸泼尼松+达卡巴嗪；ICIs为免疫检查点抑制剂；CHP方案为环磷酰胺+多柔比星+泼尼松；sALCL为系统性间变性大细胞淋巴瘤；PCALCL为原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤；R-CHP方案为利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松；HGBL为高级别B细胞淋巴瘤；PTCL为外周T细胞淋巴瘤；CAR-T为嵌合抗原受体T细胞；BTK为布鲁顿酪氨酸激酶。



涂三芳 南方医科大学珠江医院  
 王 宇 中山大学肿瘤防治中心  
 王彩琴 湖南省肿瘤医院  
 吴辉菁 湖北省肿瘤医院  
 薛 畅 湖北省肿瘤医院  
 杨 航 中山大学肿瘤防治中心  
 岳春燕 南方医科大学珠江医院  
 曾若兰 湖南省肿瘤医院  
 张会来 天津医科大学肿瘤医院  
 周 辉 湖南省肿瘤医院

审核专家（以姓氏拼音为序）：

姜文奇 广州富力国际医院  
 马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所  
 石远凯 中国医学科学院肿瘤医院  
 张清媛 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院  
 朱 军 北京大学肿瘤医院

利益冲突声明：本共识由专家组内部成员针对性讨论得出，所有专家组成员与本共识均不存在利益冲突。

参考文献

[1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1):12-49.

[2] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3):221-231.

[3] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al: Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5):e555-e567.

[4] LIU W, LIU J, SONG Y, WANG X, et al. Burden of lymphoma in China, 1990-2019: an analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(7):3175-3190.

[5] SEYFIZADEH N, SEYFIZADEH N, HASENKAMP J, et al. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections[J]. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2016, 97:275-290.

[6] CHESON B D, CHUA N, MAYER J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2259-2266.

[7] POTT C A O, JURINOVIC V, TROTMAN J A O, et al. Minimal residual disease status predicts outcome in patients

with previously untreated follicular lymphoma: a prospective analysis of the phase III GALLIUM study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(5):550-561.

[8] SALLES G, SEYMOUR J F, OFFNER F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9759):42-51.

[9] LUMINARI S, MANNI M, GALIMBERTI S, et al. Response-adapted postinduction strategy in patients with advanced-stage follicular lymphoma: the FOLL12 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7):729-739.

[10] SEYFIZADEH N, SEYFIZADEH N, HASENKAMP J, et al. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections[J]. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2016, 97:275-290.

[11] HIDDEMANN W, BARBUI A M, CANALES M A, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the gallium study: influence of chemotherapy on efficacy and safety[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(23):2395-2404.

[12] MARCUS R, DAVIES A, ANDO K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1331-1344.

[13] HONG X, SONG Y, SHI Y, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma: a subgroup analysis of Chinese patients enrolled in the phase III GALLIUM study[J]. *Chin Med J*, 2021, 135(4):433-440.

[14] POTT C, JURINOVIC V, TROTMAN J, et al. Minimal residual disease status predicts outcome in patients with previously untreated follicular lymphoma: a prospective analysis of the phase III GALLIUM study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(5):550-561.

[15] Touch Oncology. Final analysis of the GALLIUM study of obinutuzumab plus chemotherapy in follicular lymphoma[EB/OL]. (2022-07-20)[2024-03-18]. <https://touchoncology.com/lymphoma/conference-hub/william-townsend-eha-2022-final-analysis-of-the-gallium-study-of-obinutuzumab-plus-chemotherapy-in-follicular-lymphoma/>.

[16] MORSCHHAUSER F, LE GOUILL S, FEUGIER P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(8):e429-e437.

[17] MORSCHHAUSER F, SALLES G, LE GOUILL S, et al. An open-label phase 1b study of obinutuzumab plus lenalidomide in relapsed/refractory follicular B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(14):1486-1494.

[18] CHESON B D, CHUA N, MAYER J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN Study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2259-2266.

[19] 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.
- [20] QIN Y, SONG Y, SHEN Z, et al. Safety and efficacy of obinutuzumab in Chinese patients with B-cell lymphomas: a secondary analysis of the GERSHWIN trial[J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1):31.
- [21] SEHN L H, CHUA N, MAYER J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):1081-1093.
- [22] LE GOUILL S, BELDI-FERCHIOU A, ALCANTARA M, et al. Molecular response after obinutuzumab plus high-dose cytarabine induction for transplant-eligible patients with untreated mantle cell lymphoma (LyMa-101): a phase 2 trial of the LYSA group[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(11):e798-e807.
- [23] HAN X, ZHANG M, WANG H, et al. A multi-center, open-label, randomized, parallel-controlled phase II study comparing pharmacokinetic, pharmacodynamics and safety of ripertamab (SCT400) to rituximab (MabThera<sup>®</sup>) in patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(6):601-611.
- [24] SHI Y, ZHANG Q, HONG X, et al. Comparison of efficacy and safety of ripertamab (SCT400) versus rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) in combination with CHOP in patients with previously untreated CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma: a randomized, single-blind, phase III clinical trial[J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40(5):930-940.
- [25] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准泽贝妥单抗注射液上市[EB/OL]. (2023-05-17) [2024-03-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/ypyw/20230517152922112.html>.
- [26] ZINZANI P L, RODGERS T, MARINO D, et al. RE-MIND: comparing tafasitamab + lenalidomide (L-MIND) with a real-world lenalidomide monotherapy cohort in relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(22):6124-6134.
- [27] 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*, 2023, 109(2):553-566.
- [28] BELADA D, KOPECKOVA K, BERGUA BURGUES J M, et al. Safety and efficacy of tafasitamab with or without lenalidomide added to first-line R-CHOP for DLBCL: the phase 1b First-MIND study[J]. *Blood*, 2023, 142(16):1348-1358.
- [29] KIM Y H, BAGOT M, PINTER-BROWN L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):1192-1204.
- [30] BEYLOT-BARRY M, QUEREUX G, NARDIN C, et al. Effectiveness of mogamulizumab in patients with Mycosis Fungoides or Sézary syndrome: a multicentre, retrospective, real-world French study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37(9):1777-1784.
- [31] 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.
- [32] HUTCHINGS M, AVIGDOR A, SUREDA BALARI A M, et al. Glofitamab plus polatuzumab vedotin continues to demonstrate frequent and durable responses and has a manageable safety profile in patients with  $\geq 2$  L relapsed/refractory DLBCL, including HGBCL, and in patients with prior CAR T-cell therapy: updated results from a phase I b/II study[J]. *Blood*, 2023, 142(Suppl 1):4460.
- [33] DICKINSON M, CARLO-STELLA C, MORSCHHAUSER F, et al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large b-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal phase II study[J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(S2):144-146.
- [34] HUTCHINGS M, CARLO-STELLA C, MORSCHHAUSER F, et al. Glofitamab monotherapy in relapsed or refractory large B-Cell lymphoma: extended follow-up from a pivotal phase II Study and subgroup analyses in patients with prior chimeric antigen receptor T-cell therapy and by baseline total metabolic tumor volume[J]. *Blood*, 2023, 142(Suppl 1):433.
- [35] 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.
- [36] SESQUES P, HOUOT R, AL TABAA Y, et al. Glofitamab monotherapy in patients with non-hodgkin B-cell lymphoma after failing car t-cell infusion: primary analysis of the bicar study, a phase II lysa study[J]. *Blood*, 2023, 142 (Suppl1):893.
- [37] BUDD L E, SEHN L H, MATASAR M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8):1055-1065.
- [38] MORSCHHAUSER F, BISHTON M, EYRE T A, et al. Mosunetuzumab in combination with lenalidomide has a manageable safety profile and encouraging activity in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: initial results from a phase I b Study[J]. *Blood*, 2021, 138(Suppl 1):129.
- [39] CAO Y, MARCUCCI E C, BUDD L E. Mosunetuzumab and lymphoma: latest updates from 2022 ASH annual meeting[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):69.
- [40] 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.
- [41] FRAMPTON J E. Epcoritamab: first Approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(14):1331-1340.
- [42] ENGELBERTS P J, HIEMSTRA I H, DE JONG B, et al. DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing[J]. *EBioMedicine*, 2020, 52:102625.

- [43] CROMBIE J L, GRAFF T, FALCHI L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3xCD20 bispecific antibody therapy[J]. *Blood*, 2024. Online ahead of print.
- [44] ROEMER M G, ADVANI R H, LIGON A H, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical hodgkin lymphoma and predict outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23):2690-2697.
- [45] MENTER T, BODMER-HAECKI A, DIRNHOFER S, et al. Evaluation of the diagnostic and prognostic value of PDL1 expression in Hodgkin and B-cell lymphomas[J]. *Hum Pathol*, 2016, 54:17-24.
- [46] YAMAMOTO R, NISHIKORI M, KITAWAKI T, et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2008, 111(6):3220-3224.
- [47] SHI M, ROEMER M G, CHAPUY B. Expression of programmed cell death 1 ligand 2 (PD-L2) is a distinguishing feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma and associated with PDCD1LG2 copy gain[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(12):1715-1723.
- [48] SHI Y, SU H, SONG Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1):e12-e19.
- [49] TAO R, FAN L, SONG Y, et al. Sintilimab for relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4)[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):365.
- [50] YAN G, ZHANG L, LI W, et al. PD-1 antibody (sintilimab) plus histone deacetylase inhibitor (chidamide) for the treatment of refractory or relapsed extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type (R/R ENKTL): updates of the phase I b/II scint study[J]. *Blood*, 2023, 142:1689.
- [51] SONG Y, WU J, CHEN X, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24):7363-7369.
- [52] NIE J, WANG C, LIU Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17):1479-1489.
- [53] SONG Y, GAO Q, ZHANG H, et al. Tislelizumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 3-year follow-up and correlative biomarker analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6):1147-1156.
- [54] ZHANG L, LIU X, WANG X, et al. Anti-PD-1-antibody (tislelizumab) combined with deacetylase inhibitor (chidamide), lenalidomide and etoposide for the treatment of refractory/relapsed extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal[J]. *HemaSphere*, 2022, 6:1125-1126.
- [55] ARMAND P, ZINZANI P L, LEE H J, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2023, 142(10):878-886.
- [56] ARMAND P, RODIG S, MELNICHENKO V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34):3291-3299.
- [57] ZINZANI P L, THIEBLEMONT C, MELNICHENKO V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170[J]. *Blood*, 2023, 142(2):141-145.
- [58] ANSELL S M, BROCKELMANN P J, VON KEUDELL G, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(20):6266-6274.
- [59] HERRERA A F, LEBLANC M L, CASTELLINO S M, et al. SWOG S1826, a randomized study of nivolumab(N)-AVD versus brentuximab vedotin(BV)-AVD in advanced stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (HL)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 17):LBA4.
- [60] ZINZANI P L, SANTORO A, GRITTI G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for R/R primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(18):5272-5280.
- [61] SONG Y, ZHOU K, JIN C, et al. Penpulimab for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a multicenter, single-arm, pivotal phase I / II trial (AK105-201)[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:925236.
- [62] LIN N, ZHANG M, BAI H, et al. Efficacy and safety of GLS-010 (zimberelimab) in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a multicenter, single-arm, phase II study[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 164:117-126.
- [63] HUANG H, TAO R, HAO S, et al. Sugemalimab monotherapy for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma (GEMSTONE-201): results from a single-arm, multicenter, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):3032-3041.
- [64] FU Z, LI S, HAN S, et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):93.
- [65] JIN Y, SCHLADETSCH M A, HUANG X, et al. Stepping forward in antibody-drug conjugate development[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229:107917.
- [66] STRAUS D J, DLUGOSZ-DANECKA M, CONNORS J M, 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.
- [67] ANSELL S M, RADFORD J, CONNORS J M, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(4):310-320.
- [68] 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.
- [69] ADVANI R H, MOSKOWITZ A J, BARTLETT N L, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in

- relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results[J]. *Blood*, 2021, 138(6):427-438.
- [70] MOSKOWITZ C H, WALEWSKI J, NADEMANEE A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse[J]. *Blood*, 2018, 132(25):2639-2642.
- [71] ABRAMSON J S, STRAUS D J, BARTLETT N L, et al. Brentuximab vedotin, nivolumab, doxorubicin, and dacarbazine (AN + AD) for early-stage classical hodgkin lymphoma (SGN35-027 Part C)[J]. *Blood*, 2023, 142(Suppl 1):611.
- [72] LEE H J, FLINN IW, MELEAR J, et al. Brentuximab vedotin, nivolumab, doxorubicin, and dacarbazine for advanced stage classical Hodgkin lymphoma: efficacy and safety results from the single arm phase 2 study[J]. *Blood*, 2023, 142(Suppl 1): 608.
- [73] HORWITZ S, O'CONNOR O A, PRO B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3):288-298.
- [74] PRO B, ADVANI R, BRICE P L, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 130(25):2709-2717.
- [75] HORWITZ S M, SCARISBRICK J J, DUMMER R, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(23):5098-5106.
- [76] TILLY H, MORSCHHAUSER F, SEHN L H, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(4):351-363.
- [77] SONG Y, 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.
- [78] 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.
- [79] CAIMI P F, AI W, 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.
- [80] DEPAUS J, WAGNER-JOHNSTON N, ZINZANI P L, et al. Clinical activity of loncastuximab tesirine plus ibrutinib in non-hodgkin lymphoma: updated LOTIS 3 phase 1 results[J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(Suppl 2):18-22.
- [81] HAMADANI M, LINHARES Y, GANDHI M, et al. Phase 3 randomized study of loncastuximab tesirine plus rituximab versus immunochemotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): LOTIS-5[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):TPS7574.
- [82] 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.
- [83] KRONKE J, UDESHI N D, NARLA A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells[J]. *Science*, 2014, 343(6168):301-305.
- [84] ITO T, ANDO H, SUZUKI T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity[J]. *Science*, 2010, 327(5971):1345-1350.
- [85] PETROSKI M D, DESHAIES R J. Function and regulation of cullin-RING ubiquitin ligases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(1):9-20.
- [86] COLLINS I, WANG H, CALDWELL J J, et al. Chemical approaches to targeted protein degradation through modulation of the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *Biochem J*, 2017, 474(7):1127-1147.
- [87] FISCHER E S, BOHM K, LYDEARD J R, et al. Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide[J]. *Nature*, 2014, 512(7512):49-53.
- [88] JAN M, SPERLING A S, EBERT B L. Cancer therapies based on targeted protein degradation-lessons learned with lenalidomide[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(7):401-417.
- [89] BARTLETT J B, DREDGE K, DALGLEISH A G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4):314-322.
- [90] RAMSAY A G, JOHNSON A J, LEE A M, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(7):2427-2437.
- [91] LUPTAKOVA K, ROSENBLATT J, GLOTZBECKER B, et al. Lenalidomide enhances anti-myeloma cellular immunity[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(1):39-49.
- [92] MULLER G W, CORRAL L G, SHIRE M G, et al. Structural modifications of thalidomide produce analogs with enhanced tumor necrosis factor inhibitory activity[J]. *J Med Chem*, 1996, 39(17):3238-3240.
- [93] DIMOPOULOS M, SPENCER A, ATTAL M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2123-2132.
- [94] RUAN J, MARTIN P, SHAH B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1835-1844.
- [95] MORSCHHAUSER F, FOWLER N H, FEUGIER P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10):934-947.
- [96] FOWLER N H, DAVIS R E, RAWAL S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):1311-1318.
- [97] MORSCHHAUSER F, NASTOUPIL L, FEUGIER P, et al. Six-year results from RELEVANCE: lenalidomide plus rituximab R2 versus rituximab-chemotherapy followed by rituximab maintenance in untreated advanced follicular lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28):3239-3245.
- [98] LEONARD J P, TRNENY M, IZUTSU K, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14):1188-1199.

- [99] BACHY E, HOUOT R, FEUGIER P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study[J]. *Blood*, 2022, 139(15):2338-2346.
- [100] FOWLER N H, NASTOUPIL L J, CHIN C, et al. A phase I / II study of lenalidomide plus obinutuzumab in relapsed indolent lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134 (Suppl 1):348.
- [101] BADOUX X C, KEATING M J, WEN S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(5):584-591.
- [102] RUAN J, MARTIN P, CHRISTOS P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(19):2016-2025.
- [103] WANG M, FAYAD L, WAGNER-BARTAK N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7):716-723.
- [104] NOWAKOWSKI G S, CHIAPPELLA A, GASCOYNE R D, S, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus r-chop versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large b-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12):1317-1328.
- [105] WESTIN J, DAVIS R E, FENG L, et al. Smart start: rituximab, lenalidomide, and ibrutinib in patients with newly diagnosed large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol* 2023, 41(4):745-755.
- [106] WESTIN J, STEINER R E, CHIHARA D, et al. Smart Stop: lenalidomide, tafasitamab, rituximab, and acalabrutinib alone and with combination chemotherapy for the treatment of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2023, 142(Suppl 1):856-859.
- [107] THIEBLEMONT C, TILLY H, GOMES DA SILVA M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22):2473-2481.
- [108] WANG M, FOWLER N, WAGNER-BARTAK N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial[J]. *Leukemia*, 2013, 27(9):1902-1909.
- [109] CZUCZMAN M S, TRNENY M, DAVIES A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4127-4137.
- [110] SALLES G, DUELL J, GONZALEZ BARCA E, 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.
- [111] QUALLS D A, LAMBERT N, CAIMI P F, et al. Tafasitamab and lenalidomide in large B-cell lymphoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective study[J]. *Blood*, 2023, 142(26):2327-2331.
- [112] JIN Z, XIANG R, QING K, et al. Lenalidomide overcomes the resistance to third-generation CD19-CAR-T cell therapy in preclinical models of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(4):1143-1157.
- [113] ALARCON TOMAS A, FEIN J A, FRIED S, et al. Outcomes of first therapy after CD19-CAR-T treatment failure in large B-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2023, 37(1):154-163.
- [114] GHESQUIERES H, CHEVRIER M, LAADHARI M, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network and the lymphoma study association (LYSA) dagger[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4):621-628.
- [115] AYED A O, CHIAPPELLA A, PEDERSON L, et al. CNS relapse in patients with DLBCL treated with lenalidomide plus R-CHOP (R2CHOP): analysis from two phase 2 studies[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(7):63.
- [116] MORSCHHAUSER F, FITOUSSI O, HAIOUN C, et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(13):2869-2876.
- [117] RUAN J, ZAIN J, PALMER B, et al. Multicenter phase 2 study of romidepsin plus lenalidomide for previously untreated peripheral T-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(19):5771-5779.
- [118] MAJZNER R G, MACKALL C L. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10):1219-1226.
- [119] RUELLA M, KORELL F, PORAZZI P, et al. Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor-T cells in haematological malignancies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(12):976-995.
- [120] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):31-42.
- [121] WESTIN J R, OLUWOLE O O, KERSTEN M J, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-Cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2):148-157.
- [122] NEELAPU S S, DICKINSON M, MUNOZ J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(4):735-742.
- [123] SCHUSTER S J, TAM C S, BORCHMANN P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10):1403-1415.
- [124] ABRAMSON J S, SOLOMON S R, ARNASON J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study[J]. *Blood*, 2023, 141(14):1675-1684.

- [125] WANG M, MUNOZ J, GOY A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3):555-567.
- [126] NEELAPU S S, CHAVEZ J C, SEHGAL A R, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5)[J]. *Blood*, 2024, 143(6):496-506.
- [127] RODDIE C, LEKAKIS L J, MARZOLINI M A V, et al. Dual targeting of CD19 and CD22 with bicistronic CAR-T cells in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2023, 141(20):2470-2482.
- [128] WANG N, HU X, CAO W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies[J]. *Blood*, 2020, 135(1):17-27.
- [129] TONG C, ZHANG Y, LIU Y, et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(14):1632-1644.
- [130] SANG W, SHI M, YANG J, et al. Phase II trial of co-administration of CD19- and CD20-targeted chimeric antigen receptor T cells for relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16):5827-5838.
- [131] SHAH N N, JOHNSON B D, SCHNEIDER D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial[J]. *Nat Med*, 2020, 26(10):1569-1575.
- [132] GOLUBOVSKAYA V. CAR-T cells targeting immune checkpoint pathway players[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(4):121.
- [133] MUNOZ J L, WANG Y, JAIN P, et al. BTK inhibitors and CAR T-Cell therapy in treating mantle cell lymphoma-finding a dancing partner[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(10):1299-1311.
- [134] LI C, SUN Y, WANG J, et al. PiggyBac-generated CAR19-T cells plus lenalidomide cause durable complete remission of triple-hit refractory/relapsed DLBCL: a case report[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:599493.
- [135] CHONG E A, ALANIO C, SVOBODA J, et al. Pembrolizumab for B-cell lymphomas relapsing after or refractory to CD19-directed CAR T-cell therapy[J]. *Blood*, 2022, 139(7):1026-1038.
- [136] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):31-46.
- [137] ZURKO J, RAMDIAL J, SHADMAN M, et al. Allogeneic transplant following CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2023, 108(1):98.
- [138] WEI J, XIAO M, MAO Z, et al. Outcome of aggressive B-cell lymphoma with TP53 alterations administered with CAR T-cell cocktail alone or in combination with ASCT[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):101.
- [139] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management[J]. *Blood Rev*, 2019, 34:45-55.
- [140] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, BÖLL B, SCHELLO-NGOWSKI P, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):78-93.
- [141] NEELAPU S S, TUMMALA S, KEBRIAIEI P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47-62.
- [142] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, et al. ASTCT Consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4):625-638.
- [143] HAY K A. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3):364-374.
- [144] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. *Blood*, 2016, 127(26):3321-3330.
- [145] 中国研究型医院学会生物治疗学专委会. CAR T细胞治疗 NHL毒副作用临床管理专家共识[J]. *转化医学杂志*, 2021, 10(1): 1-11.

收稿日期: 2024-03-18

引用本文: 中国老年保健协会肿瘤免疫治疗专业委员会. 淋巴瘤免疫治疗中国专家共识(2024年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2024, 10(2): 69-98.