

# Polatuzumab vedotin输注化疗治疗未经治疗的侵袭性b细胞非霍奇金淋巴瘤

Ryan C. Lynch, Christina Poh, Chaitra S. Ujjani, Edus H. Warren III, <sup>1,2</sup>Stephen D. Smith, <sup>1,2</sup>Mazyar Shadman, Karolyn Morris, Sydney Lee, Heather Rasmussen, Susan Ottemiller, Megan Shelby, Sarith Keo, Kaitlin Verni, David M. Kurtz, Ash A. Alizadeh, Jacob J. Chabon, <sup>4</sup>Gregory J. Hogan, Andre Schulz, Ted Gooley, Jenna M. Voutsinas, <sup>2</sup>和Ajay K. Gopal

<sup>1</sup>华盛顿大学内科肿瘤科, 西雅图, 华盛顿州;<sup>2</sup>Fred Hutchinson癌症中心临床研究部, 华盛顿州西雅图;<sup>3</sup>美国斯坦福大学肿瘤学部, 斯坦福, CA;<sup>4</sup>Foresight Diagnostics, Aurora, CO

## 要点

· Pola-DA-EPCH-R 具有可接受的安全性, 与先前公布的标准DA-EPOCH-R方案的结果相似。

· 用Pola替代长春新碱似乎不影响化疗剂量超过1级的能力。

POLARIX试验表明, 在利妥昔单抗-环磷酰胺-多柔比星-长春新碱-泼尼松(R-CHOP)方案中, polatuzumab vedotin (Pola)优于长春新碱治疗大b细胞淋巴瘤, 但尚不清楚Pola是否可以安全地纳入通常用于高风险组织的强化方案(例如, 剂量调整[DA]-EPOCH-R[依泊苷, 泼尼松, 长春新碱, 环磷酰胺, 阿霉素和利妥昔单抗])。这是一项单中心、开放标签、6周期Pola-DA-EPCH-R(长春新碱省略)治疗侵袭性大b细胞淋巴瘤的前瞻性临床试验。主要终点是评估Pola-DA-EPCH-R的安全性, 通过预先规定悬液规则的前2个周期的剂量限制性毒性(dlt)率来衡量。次要和探索性终点包括疗效和与循环肿瘤DNA(ctDNA)水平的相关性。我们招募了18名患者进行研究, 仅观察到3例dlt, 该研究达到了安全性的主要终点。有5个严重不良事件, 包括3级发热性中性粒细胞减少症(3.17%), 憩室炎情况下的3级结肠穿孔和5级败血症/伤寒。在17例可评估患者中, 最佳总缓解率为100%, 完全缓解率为76%。中位随访时间为12.9个月, 12个月无事件生存率为72%, 12个月总生存率为94%。到目前为止, 治疗结束时没有检测不到ctDNA的患者复发。在DA-EPOCH-R方案中使用Pola替代长春新碱达到了其主要安全终点。这些数据支持进一步评估和在组织学中使用该方法, 其中强化方案和Pola可能都有潜在的好处。该试验在[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)注册为#NCT04231877。

## Introduction

R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、文新碱和泼尼松)是近2年末治疗的大b细胞淋巴瘤的标准方案decades.<sup>1-3</sup>不幸的是, 该方案在约40%的患者中失败。改善R-CHOP的努力, 包括添加靶向药物(来那度胺,<sup>4</sup>硼替佐米,<sup>5</sup>和ibrutinib<sup>6</sup>)以及替代CD20单克隆抗体(obinutuzumab),<sup>7</sup>在3期随机设置中没有明确显示出益处。

Submitted 12 October 2022; accepted 24 November 2022; prepublished online on Blood Advances First Edition 15 December 2022; final version published online 30 May 2023. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009145>.

Protocol and inquiries for data requests for collaborative purposes are available on request from the corresponding author, Ajay K. Gopal ([agopal@uw.edu](mailto:agopal@uw.edu)).

The full-text version of this article contains a data supplement.

©2023 by The American Society of Hematology. Licensed under [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), permitting only noncommercial, nonderivative use with attribution. All other rights reserved.

Polatuzumab vedotin (Pola)是一种与微管毒素单甲基auristatin e偶联的抗cd79b单克隆抗体, Pola已显示出单独治疗和联合治疗复发和难治性b细胞淋巴瘤的活性, 包括弥漫性大b细胞淋巴瘤(DLBCL)。<sup>8,9</sup>POLARIX研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的国际3期研究, 比较了R-CHOP和Pola-R-CHP。<sup>10</sup>这项研究最近达到了2年无进展生存的主要终点, Pola-R-CHOP组更有利(Cox回归的风险比为0.73;95%可信区间[CI], 0.57-0.95;P=.02)。然而, 这些数据与高风险实体的相关性尚不清楚, 如伴有或不伴有MYC/BCL-2易位的高级别b细胞淋巴瘤(HGBCL)<sup>11</sup>和原发性纵隔b细胞淋巴瘤(PMBCL)<sup>12</sup>, 这些疾病更常通过强化化疗来治疗, 如剂量调整(DA)-EPOCH-R(依托泊苷、泼尼松、新碱、环磷酰胺、阿霉素和美罗华单抗)。

为了解决这个问题, 我们假设用Pola替代长春新碱作为DA-EPOCH-R方案的一部分对于未经治疗的大b细胞淋巴瘤患者是可行、安全且有效的。我们进行了一项评估Pola-DA-EPOCH-R(Pola联合依托泊苷、泼尼松、环磷酰胺、阿霉素和利妥昔单抗)的前瞻性试验, 并在此报告初步分析结果(www.clinicaltrials.gov, #NCT04231877)。

## 方法

### 试验进行

这是一项单中心、开放标签、研究者发起的Pola-DA-EPOCH-R治疗侵袭性大b细胞淋巴瘤的临床试验。该方案获得了我们机构审查委员会的批准。该试验按照国际人用药品技术要求协调委员会的良好临床实践指南和赫尔辛基宣言的原则进行。<sup>13</sup>所有患者都提供了书面的知情同意。这是一项由研究者发起的研究, 由Genentech提供研究支持。我们的机构数据安全监测委员会会定期审查安全数据。稿件初稿由第一作者撰写。所有作者都审阅了数据, 并为稿件最终版本的编写做出了贡献。作者保证数据的完整性和准确性, 并保证试验对方案和统计分析计划的忠实度。

### 病人

符合条件的患者年龄≥18岁, 既往未接受淋巴瘤治疗(然而, 如果迫切需要控制症状, 允许使用前期皮质类固醇), 结外部位可测量的疾病缓解至少为1cm, 结内部位可测量的疾病缓解至少为1.5 cm, 东部肿瘤合作组性能状态为0-2, 血液学和器官功能充足。允许有HIV、乙型肝炎或丙型肝炎病史的患者, 前提是在入组时无法检测到病毒载量。

符合条件的患者将接受DA-EPOCH-R治疗, 作为其大b细胞淋巴瘤的标准治疗方案, 可能包括以下情况:HGBCL伴MYC和BCL2和/或BCL6易位;未指定的HGBCL(N

OS);DLBCL NOS;PMBCL;t细胞/组织细胞丰富的大b细胞淋巴瘤;eb病毒相关DLBCL;间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性大b细胞淋巴瘤;b细胞淋巴瘤, 无法分类, 特征介于DLBCL和经典霍奇金淋巴瘤之间。试验方法的详细信息, 包括入选标准, 在补充附录的方案中提供。

### 治疗和评估

实验药物Pola在6个21天周期的每一个周期的第1天以1.8 mg/kg的剂量与DA-EPCH-R同时给予, 如先前的研究所述, 但不使用长春新碱<sup>12</sup>, 并总结在补充表1中。环磷酰胺、依托泊苷和阿霉素的剂量调整遵循基于中性粒细胞和血小板最低点的标准公布算法。Pola不会与其他药物一起增加剂量, 但可以减少毒性, 如果患者因毒性而低于起始剂量水平, 则不能再次增加剂量, 如补充表2所示。所有患者均接受粒细胞集落刺激因子支持治疗。根据机构标准, 强烈建议采用病毒、肺囊虫和真菌预防。当绝对中性粒细胞计数<500时, 也强烈建议进行细菌预防。所有患者进行了基线正电子发射断层扫描(PET)/计算机断层扫描(CT), 可在第2周期后进行临时扫描, 并在研究治疗完成后4至6周进行治疗结束(EOT)PET。通过EOT访问, 根据卢加诺标准<sup>14</sup>收集治疗反应, 根据不良事件通用术语标准5.0版本收集不良事件。在EOT访问之外的额外随访没有在协议中指定, 并且符合机构的护理标准。

### 终点和统计学考虑

该研究的主要目的是通过EOT使用不良事件通用术语标准5.0版来评估联合使用Pola-DA-EPOCH-R(长春新碱省略)的安全性和耐受性。安全性分析是对所有接受至少1剂研究药物的患者进行的。在所有入组患者完成研究治疗后进行初步分析。我们将主要终点定义为当剂量限制性毒性(DLT)超过20%时, 排除单侧80% CI的较低水平。DLT在补充中定义, 通常定义为3级或更高的非血液学毒性, 持续>72小时或在第一个周期内毒性延迟>14天。基于此, 我们计划以该剂量治疗9例患者, 然后用停药规则评估毒性(补充)。如果没有观察到安全信号, 我们随后计划在本研究中总共招募18名患者, 如果观察到≤5例dlt, 则认为该方案足够安全。

次要和探索性目标包括使用Lugano标准对该方案的潜在疗效进行初步评估。<sup>14</sup>这被定义为在研究治疗后达到完全缓解(CR)的患者百分比, 无事件生存期(EFS;事件定义为死亡、进展或开始新的抗淋巴瘤治疗)和总生存期(OS)。CR采用简单二元比例法估计, EFS和OS采用Kaplan-Meier法估计。探索性目的分析EPCH各剂量水平治疗的患者比例, 并按给药周期和用药时间进行比较

与循环肿瘤DNA (ctDNA)水平<sup>15,16</sup>的相关性以及PET/CT对中期和EOT扫描的反应;这些探索性分析使用适当的回归方法进行。

## 用于追踪ctDNA和评估MRD的phase -seq

如前所述, 远见诊断公司(Foresight Diagnostics Inc.)进行了阶段性变异富集和检测测序(phase -seq), <sup>15</sup>也有例外。phase -seq是一种高度敏感的、肿瘤信息丰富的方法, 通过跟踪体细胞分期变异来评估最小残留病(MRD)。在K2 EDTA管中收集全血, 并在6小时内处理, 或在Streck采血管中收集全血, 并在72小时内处理。在室温下1600g离心2次, 10分钟。离心后, 血浆在-80℃保存1.8 mL等分, 直到分离出无细胞DNA(cfDNA)。血浆耗尽全血在-80℃保存, 直到从白细胞中分离出DNA。根据制造商的说明, 使用QIAamp循环核酸试剂盒(Qiagen)从3至10 mL血浆中提取cfDNA(中位数, 6 mL)。分离后, 使用量子位dsDNA高灵敏度试剂盒(Thermo Fisher Scientific)和高灵敏度下一代测序片段分析仪试剂盒(Agilent)对cfDNA进行定量。使用DNeasy blood and Tissue Kit (Qiagen)从匹配的血浆耗尽全血中提取基因组DNA (gDNA), 使用量子位dsDNA高灵敏度试剂盒进行定量, 并使用Covaris S2超声仪将其片段化至170个碱基对的目标大小。使用QIAquick PCR纯化试剂盒(Qia-gen)纯化片段gDNA。cfDNA的中位数为80 ng (范围30-80 ng)。对于来自白细胞的gDNA, 将80 ng片段化的gDNA输入文库制备。在NovaSeq 6000仪器(Illumina)上测序后, 按照前面的描述进行数据预处理、比对、阶段变异识别和MRD检测。<sup>15</sup>

## 结果

### 病人

在2020年10月28日至2021年11月20日期间, 18名患者入组研究(图1)。3

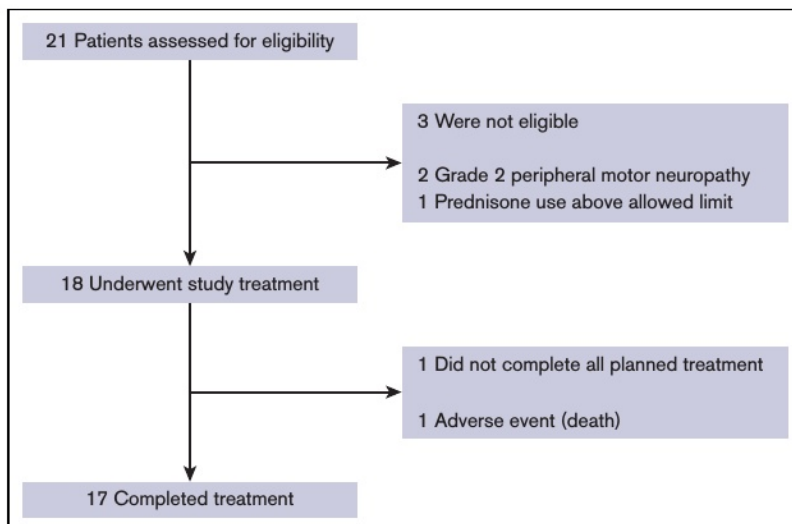
名患者同意并被视为筛查失败, 原因是2级周围神经病变(2)和先前使用高剂量皮质类固醇(1)。当达到18名患者的累积目标时, 入组结束。

患者特征如表1所示。中位年龄为64岁(范围41-74岁), 大多数患者在诊断时为IV期(72%)。从诊断到治疗的中位间隔为24天(范围, 10-37天)。6例(33%)HGBCL合并MYC、BCL2和/或BCL6重排, 4例(22%)为PMBCL, 其余为DLBCL NOS(44%)。大多数患者乳酸脱氢酶升高(78%), 国际预后指数为3或更高(72%), 或MYC重排(53%)。其他不良预后特征包括前期泼尼松使用(50%)、大量使用(39%)和Ki-67≥90%(33%)。在DLBCL NOS患者中, 高危特征包括复合淋巴瘤(38%)、国际预后指数为3或4(100%)、MYC重排(38%)、B症状(63%)和乳酸脱氢酶升高(75%)。

## 治疗暴露度和安全性

18例患者接受了至少1个周期的治疗, 并可进行安全性评估。最常见的不良事件列于表2, 完整的列表见补充表3。17名患者(94%)完成了所有的研究治疗。观察到5例严重不良事件, 包括1例5级败血症/伤寒死亡(1.6%), 3级发热性中性粒细胞减少(3.17%), 憩室炎情况下3级结肠穿孔(1.6%)。观察到3例dlt (2例无症状偶然检测到肺栓塞和前面提到的患者死于败血症/伤寒), 均低于预先设定的阈值, 符合研究的主要终点。在>1例患者中观察到的3级或4级不良事件包括中性粒细胞减少(17, 94%)、血小板减少(10, 56%)、贫血(7, 39%)、口腔粘膜炎(4, 22%)、血栓栓塞事件(4, 22%)、发热性中性粒细胞减少(3, 17%)、高血糖(3, 17%)、腹痛(2, 11%)和低钾血症(2, 11%)(表2)。1级周围感觉神经病变很常见(8, 44%), 但未观察到2级+神经病变。共有6例患者(33%)发生了血栓栓塞事件。其中2例为2级深静脉血栓形成(DVT), 1例患者既往有DVT病史, 另1例为2级深静脉血栓形成

图1所示。配偶关系图。





**Table 1. Patient characteristics**

Characteristic	N = 18
Age, median (range), y	64 (41-74)
Age category, n (%)	
<60 y	7 (39)
≥60 y	11 (61)
Gender, n (%)	
Female	8 (44)
Male	10 (56)
Stage at diagnosis, n (%)	
I	1 (6)
II	4 (22)
III	0 (0)
IV	13 (72)
Baseline disease characteristics, n (%)	
Histology	
HGBCL with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangement (double/triple-hit)	6 (33)
DLBCL NOS	8 (44)
PMBCL	4 (22)
Cell of origin	
Germinal center B-cell-like	13 (93)
Activated B-cell-like	1 (7)
B symptoms	7 (39)
Bulky sites (>7.5 cm)	11 (61)
Extranodal disease	14 (78)
Double expressor (if known)	7 (47)
Elevated lactate dehydrogenase	14 (78)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status	
0-1	18 (100)
2	0 (0)
<i>MYC</i> rearrangement (n = 17)	9 (53)
International prognostic index	
0-2	5 (28)
3-5	13 (72)
Ki-67 ≥90% (n = 15)	5 (33)
Prephase prednisone use	9 (50)
Diagnosis to treatment interval, median (range), d	24 (10-37)
Maximum dose level achieved, n (%)	
1	2 (11)
2	7 (39)
3	4 (22)
4	3 (17)
5	2 (11)
Pola dose reduction required, n (%)	1 (6)

无症状，在重新扫描时偶然发现。3例患者被诊断为3级肺栓塞，均无症状，在重新扫描时偶然发现。其中一名患者有因潜在淋巴瘤导致

的t10压缩性骨折的基线病史，与诊断前基线相比，这限制了活动能力。此外，1例患者被诊断为右心房血栓，这是在重新扫描时偶然发现的，该患者被发现有先前未诊断的心房扑动。

在研究中接受治疗的患者中发现了1例2级COVID-19感染。患者症状轻微，接受了单克隆抗体治疗(卡西维单抗和imdevimab)，未需要补充氧气或与COVID-19相关的住院治疗。该患者未经历与感染相关的治疗修改或延迟。

只有1例患者Pola剂量减少到1.4 mg/kg，因为在剂量水平1治疗后出现4级血小板减少症。在至少接受2个治疗周期的患者中，94%的患者能够将化疗增加到至少2级剂量水平，53%的患者能够增加到3级剂量水平(图2)。唯一的治疗延迟出现在结肠憩室3级穿孔的患者中，该患者需要延迟治疗12天才能完成所有预期的研究治疗。

功效。17例患者至少有1次反应评估，可评估疗效。最佳总缓解率为100%，其中完全缓解率为76%。总体而言，在研究治疗结束时，在第2周期后基于PET/CT的PR患者中，缓解包括13例cr(76%)，3例部分缓解(18%)和1例进展事件(6%)。所有患者的肿瘤负担均有所减轻(补充图1)。在数据截止时，患者的中位随访时间为12.9个月，12个月的EFS为72% (95% CI, 54-96)，12个月的OS为94% (95% CI, 84-100)(图3A-B)。在中期PET和EOT PET时PR患者比在这些时间点达到CR的患者更有可能进展，尽管这没有统计学意义(图3C-D)。在4例出现疾病进展的患者中，所有(100%)接受了额外的抗淋巴瘤治疗，包括2例(50%)接受了嵌合抗原受体T细胞治疗。

## 通过PhasED-seq检测ctDNA可以预测临床结果

作为该方案治疗效果的探索性相关性，我们使用PhasED-seq<sup>15</sup>检查基线、第1周期后、第2周期后和EOT时的串行ctDNA测量。对于无事件的患者，ctDNA水平在第1周期后迅速下降，并在第2周期后继续下降(图3E)。值得注意的是，在EOT中，未发生事件的患者ctDNA水平与发生事件的患者ctDNA水平完全分离(图3E)。因此，治疗结束时ctDNA清除率可显著预测EFS (P = 0.0015)。迄今为止，在治疗结束时未检测到ctDNA的患者随后复发(图3F)，而在治疗结束时通过EOT PET达到CR且ctDNA阳性的2例患者复发(比较图3D-F)。我们还分别评估了一系列血浆样品的早期分子反应<sup>16</sup>(1个周期后ctDNA至少降低2个对数)和主要分子反应<sup>16</sup>(2个周期后ctDNA至少降低2.5个对数)。从ctDNA评估开始进行里程碑式分析，EFS的改善见于实现早期分子反应(P = 0.05)、主要分子反应(P = 0.15)或EOT时ctDNA清除(P = 0.0015)的患者(图4A-C)。

表2。不良事件

Adverse event	Any grade	%	Grade 1	%	Grade 2	%	Grade 3-5	%	Grade 3	%	Grade 4	%	Grade 5	%
Anemia	18	100	1	6	10	56	7	39	7	39	0	0	0	0
Neutropenia	17	94	0	0	0	0	17	94	0	0	17	94	0	0
Thrombocytopenia	17	94	4	22	3	17	10	56	6	33	4	22	0	0
Constipation	15	83	9	50	6	33	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucositis oral	14	78	6	33	4	22	4	22	4	22	0	0	0	0
Elevated ALT	13	72	10	56	2	11	1	6	0	0	1	6	0	0
Nausea	12	67	9	50	2	11	1	6	1	6	0	0	0	0
Fatigue	11	61	5	28	6	33	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	8	44	2	11	5	28	1	6	1	6	0	0	0	0
Elevated AST	8	44	7	39	0	0	1	6	0	0	1	6	0	0
Peripheral sensory neuropathy	8	44	8	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalemia	7	39	0	0	5	28	2	11	2	11	0	0	0	0
Edema limbs	7	39	7	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	6	33	0	0	2	11	4	22	4	22	0	0	0	0
Sore throat	6	33	6	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Headache	6	33	5	28	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	6	33	5	28	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary frequency	6	33	6	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	5	28	3	17	0	0	2	11	2	11	0	0	0	0
Back pain	5	28	5	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	5	28	5	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypophosphatemia	5	28	0	0	5	28	0	0	0	0	0	0	0	0
Fever	5	28	4	22	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Insomnia	5	28	4	22	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	5	28	4	22	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglycemia	4	22	0	0	1	6	3	17	3	17	0	0	0	0
Hypertension	4	22	2	11	1	6	1	6	1	6	0	0	0	0
Anorexia	4	22	3	17	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	4	22	2	11	2	11	0	0	0	0	0	0	0	0
Nail changes	4	22	4	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	3	17	0	0	0	0	3	17	3	17	0	0	0	0
Colonic perforation	1	6	0	0	0	0	1	6	1	6	0	0	0	0
Hypomagnesemia	1	6	0	0	0	0	1	6	1	6	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	1	6	0	0	0	0	1	6	1	6	0	0	0	0
Sepsis	1	6	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0	1	6
Typhlitis	1	6	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0	1	6
Elevated total bilirubin	1	6	0	0	0	0	1	6	0	0	1	6	0	0

这里列出了所有3-5级不良事件，并列出了>20%患者发生的1-2级不良事件。5级出血症和斑疹伤寒均发生在同一患者身上。所有不良事件均列在补品中。ALT, 丙氨酸转氨酶;AST, 天冬氨酸转氨酶;CTCAE, 不良事件通用术语标准;N,没有;Y,是的。

Histology, Age/Gender	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
HGBCL, 48F	1	2	3	4	5	5
PMBCL, 45F	1	2	3	4	4	5
DLBCL, 52M	1	2	3	4	4	4
DLBCL, 58F	1	2	3	4	4	4
HGBCL, 64M	1	2	3	4	4	3
DLBCL, 68M	1	1	2	3	3	3
DLBCL, 64M	1	1	2	3	2	3
DLBCL, 74M	1	1	2	3	3	3
DLBCL, 69M	1	1	2	3	3	2
HGBCL, 73F	1	2	2	2	2	2
HGBCL, 55M	1	2	2	2	2	2
HGBCL, 66M	1	1	2	2	2	2
DLBCL, 61F	1	2	2	2	2	2
PMBCL, 64M	1	2	2	2	2	2
PMBCL, 41M	1	1	2	2	2	2
PMBCL, 48F**	1	2	2	2	1	1
HGBCL, 71F*	1	1	1	-1	-1	-1
DLBCL, 64F***	1					

图2。按组织学、年龄和性别显示每位患者的热图，每列显示按周期达到的化疗剂量水平。\*表示患者血小板最低点<25 000细胞/μL，需要将剂量降至DL1。\*\*表示憩室炎患者有3级结肠穿孔，需要中断化疗进行手术。随后的周期延迟12天，剂量水平根据研究者的判断降至DL1，同时保持标准Pola剂量。\*\*\*表示患者在第1周期死于脓毒症。F,女;M,男性。

## 讨论

这是第一个研究对侵袭性大b细胞淋巴瘤未经治疗的患者用强化输注化疗方案替代Pola替代长春新碱的安全性的研究。该研究达到了其安全性的主要终点，其毒性特征与DA-EPOCH-R相似。<sup>17</sup>与Pola-R-CHP一样，我们同样注意到与EPOCH-R相比腹泻增加，但周围感觉神经病变少得多，包括没有超过1级。重要的是，与EPOCH-R相比，3至4级血小板减少的潜在高于预期的发生率似乎并未损害大多数患者化疗剂量水平的增加。除1例患者外，接受>1个周期治疗的所有患者都能够升级到剂量水平2，与EPOCH-R的其他研究相似。<sup>17</sup>

我们试验的安全性数据解决了POLARIX研究的关键局限性1，即对大b细胞淋巴瘤采用chop样化疗基础的适宜性，其中通常采用强化方法。在POLARIX研究中，6.8%的患者有双重或三重打击的大b细胞淋巴瘤，这可能影响了生发中心b细胞亚型淋巴瘤的类似等效性。<sup>10</sup>然而，两组之间的任何比较都不足以得出任何有意义的结论。虽然双/三发淋巴瘤患者使用Pola-R-CHOP与R-CHOP相比在数值上更差，但<sup>10</sup>样本量很小，并且可能存在偏差，因为世界上许多地区的专家指南建议对这些患者采用强化的一线方案，而不是R-CHOP。

到目前为止，EPOCH-R方案的改进已被证明是具有挑战性的。最近，与DA-EPOCH-R相比，venetoclax的加入与细胞减少、治疗延迟和死亡增加有关。<sup>18,19</sup>虽然我们观察到1例败血症患者死亡，1例憩室炎患者因结肠穿孔导致治疗延迟12天，但没有发现可能损害该方案有效性的显著毒性、剂量减少或延迟。先前对Pola-R-CHP和DA-EPOCH-R的研究表明，治疗相关的死亡率为2%至3%。<sup>10,17</sup>由于我们的样本量有限，且有1例患者死亡，因此该方案的死亡率在数字上更高(6%)。我们还注意到，6例患者经历了血栓栓塞事件，包括DVT(2例)、肺栓塞(3例)和心房血栓(1例)。所有这些都是重新扫描中偶然发现的，除了1例DVT病史的患者。值得注意的是，我们的机构最近开始使用人工智能辅助放射学读取来帮助检测肺栓塞，这可能是导致无症状静脉血栓栓塞增加的原因。然而，我们无法确定人工智能在检测我们研究中治疗的个体患者中发生的事件中的作用。我们还注意到，与历史数据相比，我们的方案中3+级口腔黏膜炎的发生率更高(22%对8%)。<sup>17</sup>除了上述值得注意的例外，Pola-DA-EPOCH-R的安全性似乎与先前发表的EPOCH-R报告<sup>17</sup>相当，并且比先前将新型药物(venetoclax<sup>18</sup>)与强化前期治疗方案相结合的努力大大改善。然而，自我们最初的18例患者研究完成以来，该方案已扩大到允许总共50例患者，以更好地表征该方案的安全性和有效性。

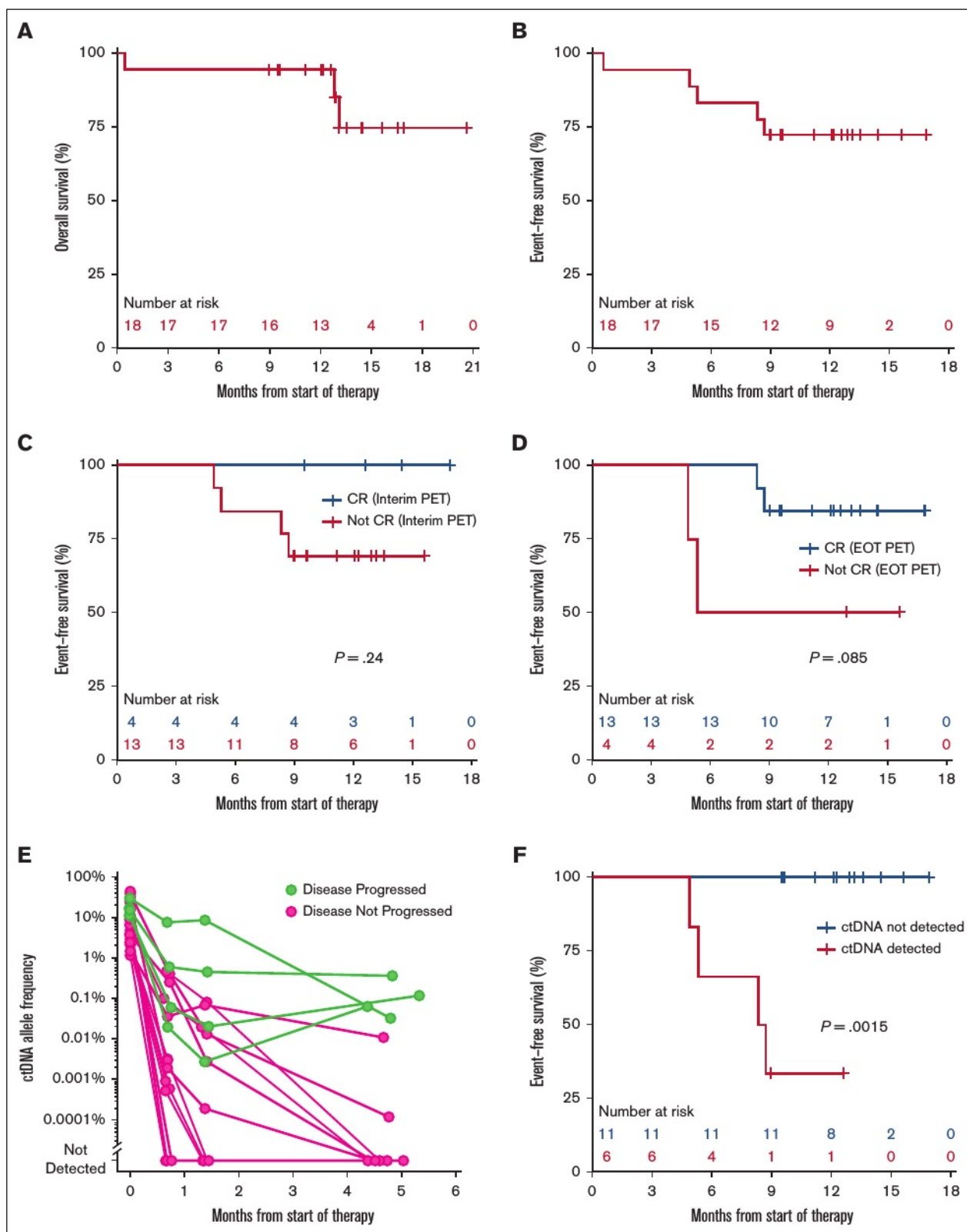


图3。(A)治疗开始时总体研究人群的EFS。(B)治疗开始时总体研究人群的OS。(C)中期PET结果分层的EFS。(D) EOT PET结果分层的EFS。(E) ctDNA等位基因频率的蜘蛛图，从治疗开始到EOT，按患有或不患有已知进展性疾病的患者分层。(F) EOT处ctDNA检测的EFS分层。



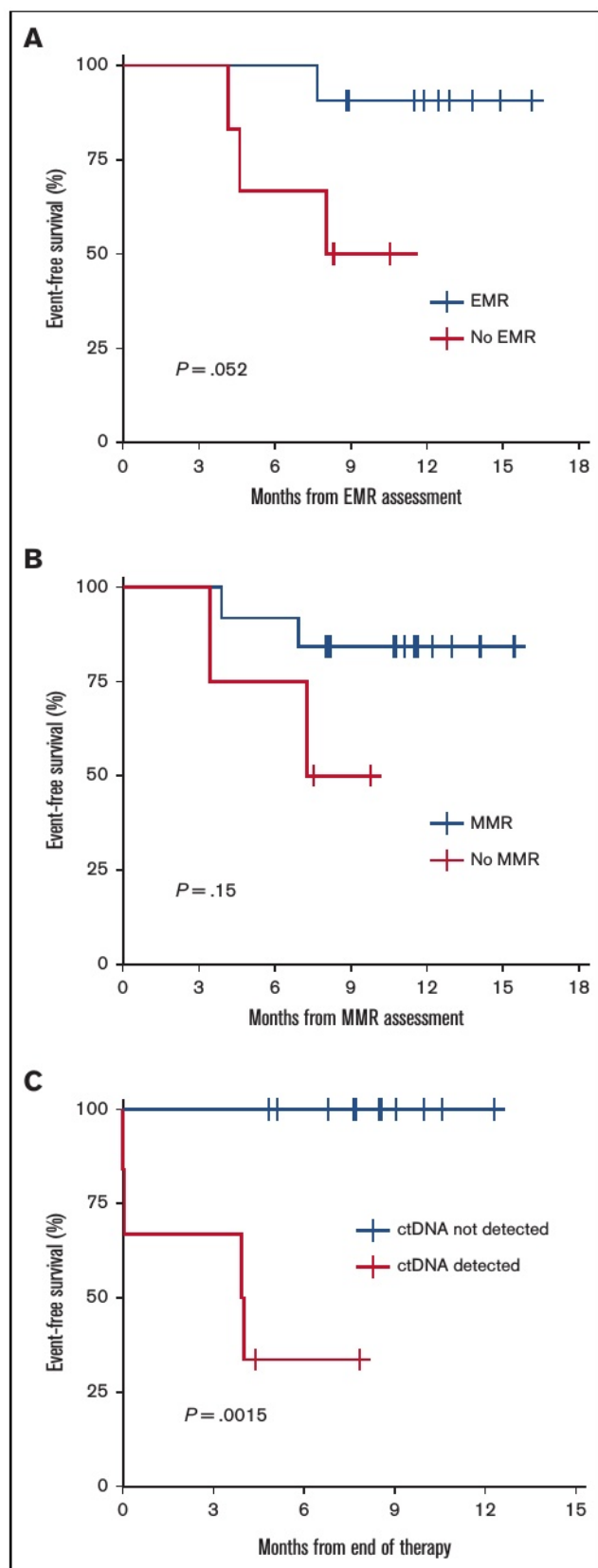


图4。ctDNA分析时间EFS的里程碑分析，包括早期分子反应(EMR)(A)，<sup>15</sup>主要分子反应(MMR)(B)，<sup>15</sup>和检测ctDNA清除率(C)。

由于我们试验的主要目的是快速评估Pola-DA-EPCH-R的安全性，因此我们允许混合组织学，可以考虑强化方案。该试验的目的不是评估疗效，尽管高CR率和有利的无进展生存期仍然令人鼓舞。我们的研究并不试图解决强化方案 and 标准方案之间的任何比较问题。

为了更好地了解肿瘤清除对预后的动力学和相关性，我们的研究还检查了相对于标准护理氟脱氧葡萄糖(18)PET的高灵敏度ctDNA监测的潜力。我们发现在EOT中检测不到ctDNA的患者复发风险显著降低，而在EOT中检测到残留ctDNA的患者几乎所有复发。相比之下，中期和EOT PET在预测疾病复发方面效果较差。虽然这些需要通过额外的随访和更大的数据集来证实，但在本研究中，使用Pola-DA-EPCH-R在EOT使用PhasED-seq的ctDNA MRD的非常高的阳性和阴性预测值与Kurtz等人对R-CHOP的描述完全一致<sup>15</sup>这些结果为ctDNA MRD如何反映临床反应和预示治疗效果替代终点的变化提供了令人兴奋的线索。它也可能允许研究检查早期ctDNA清除患者的缩短化疗方案，以及对EOT时可检测到ctDNA的患者进行二线治疗的早期干预，如cd19定向嵌合抗原受体t细胞治疗<sup>20</sup>

总之，在DA-EPOCH-R方案中，使用1.8 mg/kg的Pola替代长春新碱似乎是安全且耐受性良好的，并且已经达到了安全性的主要终点。这些安全性数据支持该方法在组织学中的进一步评估和潜在应用，其中强化方案和Pola的潜在益处可能是可取的。

## 作者

贡献:R.C.L., C.P., C.S.U., E.H.W.III, S.D.S., M. Shadman, S.O., M.谢尔比, s.k.和K.V.进行了研究;D.M.K. A.A.A., J.J.C., G.J.H.和A.S.贡献了重要的新试剂分析工具;R.C.L., k.m., s.l.和H.R.收集数据;R.C.L. D.M.K., A.A.A., J.J.C., G.J.H., a.s., J.M.V.和A.K.G.分析和解释数据;J.M.V., t.g., J.J.C., G.J.H.和A.S.表演统计分析;R.C.L.和A.K.G.设计了这项研究并撰写了手稿。

利益冲突披露:R.C.L.接受TG治疗学、Incyte、拜尔、Cyteir、基因泰克、Seagen和Rapt的研究经费，并为癌症研究小组和Seagen提供咨询。鉴证组为基因泰克公司提供咨询。S.D.S.获得了ADC Therapeutics、阿斯利康、阿雅拉(配偶)、拜尔、百济、百时美施贵宝(配偶)、De Novo Biopharma、Enterome、基因泰克、Ignitya(配偶)、Incyte Corporation、Kymera Incyte、默克公司、MorphoSys、南京制药有限公司、Portola制药、Viracta Therapeutics等公司的研究资助，并为ADC Therapeutics、阿斯利康、百济、Epi-zyme、Karyopharm、Kite Pharma、Incyte、Numab Therapeutics AG提供咨询或担任顾问。AbbVie和Coherus BioSciences(配偶)。M. Shadman为咨询委员会、指导委员会或数据安全监测委员会提供咨询并担任成员



艾伯维、基因泰克、Pharma Pharma、Sound Biologics、Pharmacyclics、百济神州、百时美施贵宝、MorphoSys/Incyte、TG Therapeutics、Innate Pharma、Kite Pharma、Adaptimmune、Mustang Bio、Regeneron、默克、Fate Therapeutics、MEI Pharma Pharma 和 Atara Biotherapeutics 获得了来自 Mustang Bio、Celgene、百时美施贵宝、Pharmacyclics、吉利德、基因泰克、艾伯维、TG Therapeutics、百济神州、阿斯利康、Sunesis、Atara Biotherapeutics 的研究资金。Genmab、MorphoSys/Incyte 和 Vincerx。D.M.K. 报告相位测序专利；远见诊断公司的创始人、顾问和股东；以及基因泰克和罗氏公司的顾问。A.A.A. 报告了 CiberMed、forty - seven Inc. 和远见诊断公司的所有权益；与癌症生物标志物相关的专利申请；百时美施贵宝和新基的研究经费；以及来自基因泰克、核药业、罗氏、Chugai、吉利德和新基的有偿顾问。J.J.C. 报告了相位测序专利和创始人，就业和远见诊断公司的股权。G.J.H. 通过远见诊断和 Freenome

报告就业和公平。A.S. 向远见诊断公司报告就业和股权情况。A.K. G. 获得了来自默克公司、I-Mab Biopharma、IGM 生物、武田、吉利德、Astra-Zeneca、Agiros、杨森、百时美施贵宝、Seagen、Teva、Genmab 的研究资助；来自 Incyte、Kite、MorphoSys/Incyte、ADCT、Acrotech、默克公司、核药业、施维雅、贝吉尼、Cellecstar、杨森、Seagen、Epizyme、I-Mab Biopharma、吉利德、基因泰克、礼来、Caribou 和 Fresenius-Kabi 的咨询和报酬；并持有 Compliment Corporation 的股权。其余作者声明没有与之竞争的经济利益。

ORCID 简介: r.c.l., 0000-0001-6703-0894; E.H.W. iii, 0000-0002-9570-2755; 美国, 0000-0001-5354-7593; 理学硕士, 0000-0002-3365-6562; D.M.K., 0000-0002-6382-4651; A.A.A., 0000-0002-5153-5625; J.J. C., 0000-0003-1820-9737.

通信: Ajay K. Gopal, Fred Hutchinson 癌症中心, 825 Eastlake Ave E, LG-650, Seattle, WA 98109; 电子邮件: [agopal@uw.edu](mailto:agopal@uw.edu).

## 参考文献。

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-242.
2. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9(2):105-116.
3. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-1022.
4. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, 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 Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-1328.
5. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3538-3546.
6. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. 2019;37:1285-1295.
7. Vitolo U, Trnený M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3529-3537.
8. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase I study. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):704-715.
9. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155-165.
10. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
11. Dunleavy K. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e609-e617.
12. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408-1416.
13. Association WM. World Medical Association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.
14. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068.
15. Kurtz DM, Soo J, Co Ting Keh L, et al. Enhanced detection of minimal residual disease by targeted sequencing of phased variants in circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol*. 2021;39(12):1537-1547.
16. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2845-2853.

17. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-1799.
18. Abramson JS, Ruppert AS, Giri S, et al. Randomized phase II/III study of DA-EPOCH-R +/- venetoclax in previously untreated double hit lymphoma: initial results from alliance A051701. *Blood*. 2021;138(suppl 1):523.
19. Rutherford SC, Abramson JS, Bartlett NL, et al. Venetoclax with dose-adjusted EPOCH-R as initial therapy for patients with aggressive B-cell lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 1 study. *Lancet Haematol*. 2021.
20. Neelapu SS, 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. *Nat Med*. 2022;28(4):735-742.