

·短篇论著·

贝林妥欧单抗治疗成人急性 B 淋巴细胞白血病 16 例临床分析

刘之茵 张苏江 严泽莹 孙海敏 陈玉宝

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海 201800

通信作者: 陈玉宝, Email: cyb11527@rjh.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240611-00219

【摘要】 为探讨贝林妥欧单抗在成人急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患者中的疗效及安全性, 纳入 2022 年 6 月至 2024 年 4 月瑞金医院血液科收治并采用贝林妥欧单抗治疗的 16 例 B-ALL 患者的临床资料并进行回顾性分析。16 例患者中, 10 例为复发/难治 B-ALL, 6 例为新诊断的 Ph⁻ B-ALL 患者。10 例复发/难治患者在使用贝林妥欧单抗 1 个疗程后有 8 例患者达到完全缓解且微小残留病(MRD)阴性。6 例新诊断患者在初始诱导化疗后序贯贝林妥欧单抗治疗, 1 个疗程后复查骨髓 MRD 均为阴性。其中有 4 例患者顺利完成异基因造血干细胞移植并持续缓解。提示贝林妥欧单抗对于复发/难治 B-ALL、新诊断 B-ALL 患者均有较高的缓解率, 为后续桥接移植和延长患者生存时间提供了可能, 而且不良反应可控。

Clinical analysis of 16 cases of adult acute B-lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab

Liu Zhiyin, Zhang Sujang, Yan Zeyang, Sun Haimin, Chen Yubao

Department of Hematology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201800, China

Corresponding author: Chen Yubao, Email: cyb11527@rjh.com.cn

【Abstract】 This study aimed to investigate the efficacy and safety of blinatumomab in adult patients with acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL) by conducting a retrospective analysis of the clinical data from 16 patients with B-ALL receiving blinatumomab at the Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, from June 2022 to April 2024. Among the 16 patients, 10 were classified as relapsed/refractory B-ALL and 6 were newly diagnosed Ph⁻ B-ALL. Of the 10 patients with relapsed/refractory B-ALL, 8 achieved complete remission (CR) and minimal residual disease (MRD) negativity after one blinatumomab treatment cycle. In the 6 newly diagnosed patients, the bone marrow MRD was negative after one blinatumomab treatment cycle after initial induction chemotherapy followed by sequential blinatumomab treatment. Among them, four completed allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and continuously maintained CR. This indicates that blinatumomab exhibits a high remission rate in both patients with relapsed/refractory and newly diagnosed B-ALL, thereby providing the possibility of bridging to transplantation and extending patient survival, with manageable adverse reactions.

贝林妥欧单抗作为第一个得到批准用于临床的双特异性 T 细胞连接器(BiTE), 在急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患者群体中展示了积极的治疗潜力。本项研究对贝林妥欧单抗治疗 10 例复发/难治 B-ALL 患者和 6 例新诊断 B-ALL 患者的疗效和不良反应进行了回顾性分析。

病例与方法

1. 病例: 回顾性分析 2022 年 6 月至 2024 年 4 月瑞金医院北部院区血液科收治并采用贝林妥欧单抗治疗的 16 例 B-ALL 患者的临床资料。所有患者均采用 MICM(细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子遗传学)诊断模式, 诊断参照 WHO 2022(第 5 版)标准。

2. 方法: 收集患者的年龄、性别、血常规、骨髓细胞形态

学、免疫学分型、细胞遗传学、分子生物学、化疗方案、微小残留病(MRD)、并发症、贝林妥欧单抗方案、生存情况等资料。根据用药前后骨髓缓解情况分析其疗效, 同时根据用药期间并发症分析其安全性。参照《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021 年版)》和相关指南^[1-2], 骨髓完全缓解(CR)定义为: 骨髓细胞形态学原始细胞小于 5%, 外周血中无原始细胞。骨髓复发指 ALL CR 后外周血或骨髓中再次出现原始细胞(比例大于 5%)或出现髓外病变。难治指诱导治疗结束未能取得 CR 或 CR 伴血细胞不完全恢复(CRi); 第 1 次 CR 后 6 个月内复发; 第 2 次 CR 后 6 个月以上复发且经诱导治疗未能缓解; 2 次及以上复发; 出现髓外病变。

3. 贝林妥欧单抗具体用药剂量及时间、周期: 患者 24 h 持续静脉滴注贝林妥欧单抗, 第 1 天至第 7 天 9 μg/d, 第 8 天

至第14天或第28天28 μg/d。治疗第1、8天予以地塞米松20 mg预处理。

4. 不良反应评价:根据Lee等^[3]提出的细胞因子释放综合征(CRS)分级标准,对本研究中贝林妥欧单抗使用过程中产生的CRS进行评估。

5. 随访及观察指标:随访终点为2024年4月26日或者患者死亡时间。中位随访时间为11.8(1.2~27.0)个月。采用住院和门诊病历检索结合电话随访。观察指标包括生存情况、联合移植或后续治疗的情况、疗效评估以及不良反应。

6. 统计学处理:描述性分析,计数资料采用例数及百分比表示,非正态分布的计量资料采用中位数(范围)表示。

结 果

1. 患者一般临床资料:共16例B-ALL患者使用贝林妥欧单抗,其中男11例,女5例。初诊时中位年龄41(17~73)岁。16例患者中,在贝林妥欧单抗治疗前,有10例属于复发/难治B-ALL,6例为新诊断的Ph⁺B-ALL患者,这6例患者经初始诱导±Hyper-CVAD A方案化疗后达到CR,并为桥接

异基因造血干细胞移植使用贝林妥欧单抗(表1)。

2. 疗效情况:截至末次随访时,16例患者中有13例生存,3例死亡。每例患者的治疗反应和生存情况见图1。

6例新诊断B-ALL患者(例3、6、7、9、11、16),经初始VDC(L)P方案诱导±Hyper-CVAD A方案化疗后达到CR,其中例16的骨髓流式细胞术MRD为0.08%,其余患者为骨髓流式细胞术MRD阴性CR患者。予以贝林妥欧单抗治疗1个疗程后复查骨髓流式细胞术MRD均为阴性。该6例患者中已有4例患者行异基因造血干细胞移植,例11正在等待移植。例9因经济原因未接受移植,贝林妥欧单抗治疗1个疗程后至当地医院计数化疗。截至随访结束时,该6例新诊断患者中除例9已骨髓复发外,其余5例患者骨髓均为CR、MRD阴性。

10例复发难治患者中,有3例复发患者,例2、例13为Ph⁺B-ALL,VDCLP方案诱导化疗CR后予以VP方案+酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗直至复发。例13为骨髓复发,例1、例2为骨髓加中枢神经系统复发,该3例患者复发时骨髓原始细胞均在50%以上,故予以化疗或地塞米松降低肿瘤负荷,例1在单抗治疗前骨髓原始细胞为55%,予以Hyper-CVAD

表1 16例急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	疾病状态	染色体核型	基因	既往治疗
1	男	34	复发	46,XY,del(9)(p21)/46,XY	N-RAS、PAX5突变	VDCLP、A/B方案、HSCT
2	女	65	复发	正常核型	BCR::ABL1(p210)融合基因、BCOR、ABL1 T315I突变	VDCLP、达沙替尼、奥雷巴替尼、维奈克拉
3	男	34	新诊断诱导化疗后	正常核型	TP53、NF1突变	VDCLP、A方案
4	男	58	难治	正常核型	ADD1::JAK2融合基因	VDCLP、卢可替尼+维奈克拉、贝博萨
5	男	47	难治	44~45,X,-Y[cp10]	KRAS、ARID1A、SETD2、JAK1突变	VDCLP、VDLP、B方案、奥加伊妥珠单抗、MTX
6	男	17	新诊断诱导化疗后	正常核型	CDKN2A、CDKN2B突变	VDCLP
7	女	46	新诊断诱导化疗后	46~48,XX,+1,del(2)(p16),+16[cp4]/46,XX	CREBBP::ZNF384融合基因、KRAS突变	VDCLP、A方案
8	男	18	难治	44~45,X,-Y,t(1;9)(p13;p12)[cp9]/46,XY	CDKN2A::TGFB3融合基因	VDCLP
9	女	33	新诊断诱导化疗后	正常核型	NRAS、U2AF1、PHF6突变	VDCLP、A方案
10	女	54	难治	骨髓干抽,未做	BCR::ABL1(p210)融合基因	VDCLP、A方案
11	男	35	新诊断诱导化疗后	正常核型	ASXL1、PHF6、KDM6A突变	VDCLP
12	女	34	难治	42~46,X,-X,-6,del(8)(q13),-12,+2~3mar[cp9]/46,XX	KRAS突变、PVT1::IGLL5融合基因	VDCLP
13	男	61	复发	正常核型	BCR::ABL1(p190)融合基因;NRAS、PAX5、WT1突变	VDCLP、伊马替尼、氟马替尼、维奈克拉、达沙替尼
14	男	73	难治	46~68,XY,add(1)(p36),-4,-7,-14,+4~8mar[cp7]/46,XY	TP53突变	VDCLP
15	男	71	难治	43~45,XY,-20[cp9]/46,XY	PAX5、FLT3、CBL突变	VDCLP、A方案
16	男	36	新诊断诱导化疗后	正常核型	RNF213::SLC26A11融合基因、IL7R突变	VDCLP、A方案+培门冬酶

注 VDCLP:长春地辛+去甲氧柔红霉素+环磷酰胺+泼尼松;A方案:环磷酰胺+长春地辛+表柔比星+地塞米松;B方案:甲氨蝶呤+阿糖胞苷;HSCT:造血干细胞移植;VDCLP:长春地辛+去甲氧柔红霉素+环磷酰胺+培门冬酶+泼尼松;VP:长春地辛+泼尼松;MTX:甲氨蝶呤

A 方案化疗 1 个疗程后原始细胞降至 2%；例 2 在单抗治疗前骨髓原始细胞为 51.5%，予以奥雷巴替尼+维奈克拉治疗 2 周后原始细胞降至 1.5%；例 13 在单抗治疗前骨髓原始细胞为 92%，予以达沙替尼+维奈克拉治疗 2 周后原始细胞降至 1%。肿瘤负荷降低后立即予以贝林妥欧单抗治疗，治疗 1 个疗程后达骨髓 CR，骨髓及脑脊液流式细胞术 MRD 均转阴。7 例难治患者在使用单抗后仅 2 例未达 CR，其余患者均达到 CR 且流式细胞术 MRD 阴性(表 2)。

3. 不良反应：用药过程中，发生 1 级 CRS 2 例，其临床表现为发热、Ⅳ度骨髓抑制，暂停用药好转后再次用药，患者可耐受并完成疗程。1 例患者在加量至 28 μg/d 后第 2 天发生免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)，暂停抗体，予以地塞米松后好转，减量至 9 μg 输注至第 14 天。

讨 论

自 2010 年初以来，靶向 CD19 和 CD22 的双特异性抗体(如贝林妥欧单抗)在 B-ALL 中的疗效被深入研究和探索。贝林妥欧单抗可与 B 细胞表面的 CD19 和 T 细胞表面的 CD3 结合，激活 T 细胞，引起 CD19 阳性的原始细胞裂解^[4-6]，其疗效优于化疗，同时用于 CR 后 MRD 清除治疗时可延长患者的总生存(OS)期^[7-8]。

在 Ph 阴性或阳性 B-ALL 患者中，贝林妥欧单抗与化疗或 TKI 联合应用的研究显示良好疗效。ALCANTARA 研究^[9]纳入 45 例成年 Ph⁺ B-ALL 患者，研究表明贝林妥欧单抗单药治疗 TKI 失败的 Ph⁺ B-ALL 患者具有良好的抗白血病活性，且耐受性良好。Topp 等^[10] 汇总分析了两项 II 期临床试验结果，数据表明贝林妥欧单抗治疗复发难治 Ph⁺ B-ALL

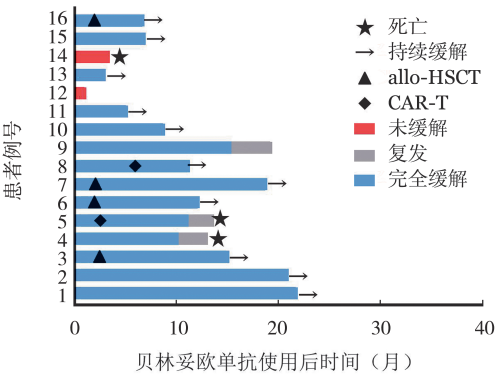


图 1 16 例急性 B 淋巴细胞白血病患者治疗反应和生存情况的泳道图

患者中位 OS 期为 7.5 个月，而 CR 后桥接 allo-HSCT 的患者中位 OS 期为 18.1 个月。本研究结果显示，截至末次随访时，16 例患者中有 13 例生存，OS 率为 81%，3 例死亡病例均为难治 B-ALL。其中例 14 存在 TP53 基因突变，为原发耐药患者。7 例难治患者在使用贝林妥欧单抗后的骨髓 CR 率为 71%，MRD 转阴率 71%，另外 3 例复发患者骨髓 CR 率为 100%，MRD 转阴率 100%。治疗前仅 MRD 阳性患者转阴率为 100%。对于使用单抗前骨髓原始细胞比例较高的患者，我们预先予以小剂量化疗降低肿瘤负荷。化疗后均序贯予以单抗治疗。我们推测，化疗序贯单抗可使复发患者取得更好的疗效，且仅 MRD 阳性的患者转阴率更高，也能避免严重的 CRS。

各国学者还将贝林妥欧单抗加入到新诊断 ALL 患者的治疗方案中，取得了较好的疗效，一项真实世界研究强调应

表 2 接受贝林妥欧单抗治疗的 16 例 B-ALL 患者疗效评估及随访

例号	用贝林妥欧前骨髓	用贝林妥欧前 脑脊液 MRD	用贝林妥欧后骨髓	用贝林妥欧后 脑脊液 MRD	贝林妥欧后 后续治疗	末次骨髓情况	是否 存活
1	涂片原始细胞 55%，MRD 38%	原始细胞 26.55%	CR，MRD 阴性	阳性	单抗	CR	是
2	涂片原始细胞 51.5%，MRD 39.5%	阳性	CR，MRD 阴性	阴性	单抗+奥雷巴替尼	CR	是
3	CR，MRD 阴性	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	allo-HSCT	CR	是
4	CR，MRD 0.004%	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	化疗	复发	否
5	CR，MRD 0.01%	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	CAR-T	复发	否
6	CR，MRD 阴性	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	allo-HSCT	CR	是
7	CR，MRD 阴性	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	allo-HSCT	CR	是
8	涂片原始细胞 8%，MRD 0.31%	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	CAR-T	CR，MRD 阴性	是
9	CR，MRD 阴性	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	化疗	复发	是
10	NR，涂片原始细胞占 35.5%， MRD 1.09%	未做	CR，MRD 阴性	阳性	单抗+尼洛替尼	CR，MRD 阴性	是
11	CR，MRD 阴性	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	无	CR，MRD 阴性	是
12	NR，原始细胞占 20%，MRD 27.34%	未做	NR(涂片原始细胞 66%)	未做	无	NR	是
13	涂片原始细胞 92%，MRD 81.86%	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	化疗	CR，MRD 阴性	是
14	NR，原始细胞 83%	未做	NR(涂片原始细胞 98%)	未做	化疗	NR	否
15	涂片原始细胞 36%，MRD 17.16%	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	化疗	CR	是
16	CR，MRD 0.08%	阴性	CR，MRD 阴性	阴性	allo-HSCT	CR	是

注 CR：完全缓解；NR：未缓解；MRD：流式细胞术微小残留病；allo-HSCT：异基因造血干细胞移植；CAR-T：嵌合抗原受体 T 细胞

考虑在巩固治疗而非复发时使用贝林妥欧单抗。另外几项主要研究显示了贝林妥欧单抗在新诊断 B-ALL 一线方案中的良好作用。美国 M.D. Anderson 癌症中心进行了一项单臂单中心 II 期临床试验, 纳入 38 例年轻新诊断 Ph 阴性 B-ALL 患者, 将 hyper-CVAD 化疗方案联合序贯贝林妥欧单抗治疗, 治疗有效且安全, 3 年无复发生存率为 73%, CR 率为 100%^[11]。Boissel 等^[12]证实了在巩固及维持期使用贝林妥欧单抗能使新诊断 Ph ALL 患者获得较高的生存率。另有一项研究对 29 例老年新诊断 B-ALL 患者应用贝林妥欧单抗作为诱导及巩固治疗, CR 率为 66%, 3 年总生存率预期为 37%^[13]。近期国内一项多中心、回顾性真实世界队列研究分析了 20 例新诊断 B-ALL 患者, 采用减量化序贯贝林妥欧单抗的治疗方案, 实现了化疗和免疫治疗之间的良好平衡, 既最大限度地减少了化疗相关的并发症, 又提高了诱导治疗的疗效^[14]。

在此, 我们回顾分析了本研究中的 6 例使用贝林妥欧单抗的新诊断 B-ALL 患者。以上 6 例患者在 VDCLP 诱导化疗+Hyper-CVAD A 方案化疗后达 CR, 后序贯贝林妥欧单抗治疗。截至随访结束时, 有 5 例患者均为 MRD 阴性 CR, 且已有 4 例患者完成异基因造血干细胞移植, 移植过程顺利。其中 1 例复发患者为贝林妥欧单抗治疗 1 个疗程后改为普通化疗巩固治疗的患者, 这也印证了贝林妥欧单抗桥接移植相对于化疗的优越性。

综上所述, 本研究结果提示贝林妥欧单抗对于复发/难治 B-ALL、MRD 阳性 B-ALL、新诊断 B-ALL 患者均有较高的缓解率, 为后续桥接移植和延长患者生存时间提供了可能, 而且不良反应可控。本研究样本量较少且是回顾性研究, 我们希望继续通过更加严谨的前瞻性研究, 去进一步巩固和丰富新的免疫靶向治疗手段在国内 B-ALL 患者中疗效的循证医学证据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘之茵: 采集并分析数据、起草文章; 陈玉宝: 研究设计及实施、论文审阅、经费支持; 其他作者: 协助研究

参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 705-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001. Hematology Oncology Committee, Chinese Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (2021) [J]. Chin J Hematol, 2021, 42(9): 705-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001.
- [2] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组, 中华医学会儿科学分会. 异基因造血干细胞移植治疗儿童急性淋巴细胞白血病中国专家共识(2022 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(10): 793-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.10.001. Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia (2022) [J]. Chin J Hematol, 2022, 43(10): 793-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.10.001.
- [3] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. Blood, 2014, 124(2): 188-195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [4] Sigmund AM, Sahasrabudhe KD, Bhatnagar B. Evaluating blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory all: Design, development, and place in therapy [J]. Blood Lymphat Cancer, 2020, 10: 7-20. DOI: 10.2147/blctt.S223894.
- [5] Rambaldi A, Ribera JM, Kantarjian HM, et al. Blinatumomab compared with standard of care for the treatment of adult patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome-positive b-precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 2020, 126(2): 304-310. DOI: 10.1002/cncr.32558.
- [6] Zimmerman Z, Maniar T, Nagorsen D. Unleashing the clinical power of t cells: Cd19/cd3 bi-specific t cell engager (bite®) antibody construct blinatumomab as a potential therapy [J]. Int Immunol, 2015, 27(1): 31-37. DOI: 10.1093/intimm/idx089.
- [7] Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 836-847. DOI: 10.1056/NEJMoa1609783.
- [8] Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2018, 131(14): 1522-1531. DOI: 10.1182/blood-2017-08-798322.
- [9] Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome-positive b-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of alcantara study [J]. Eur J Cancer, 2021, 146: 107-114. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.022.
- [10] Topp MS, Gökbüget N, Zugmaier G, et al. Long-term survival of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab [J]. Cancer, 2021, 127(4): 554-559. DOI: 10.1002/cncr.33298.
- [11] Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Hyper-cvad and sequential blinatumomab for newly diagnosed philadelphia chromosome-negative b-cell acute lymphocytic leukaemia: A single-arm, single-centre, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2022, 9(12): e878-e885. DOI: 10.1016/s2352-3026(22)00285-x.
- [12] Boissel N, Huguet F, Graux C, et al. Frontline consolidation with blinatumomab for high-risk philadelphia-negative acute lymphoblastic adult patients. Early results from the graall-2014-quest phase 2 [J]. Blood, 2021, 138: 1232. DOI: 10.1182/blood-2021-146163.
- [13] Advani AS, Moseley A, O'dwyer KM, et al. Swog 1318: A phase ii trial of blinatumomab followed by pomp maintenance in older patients with newly diagnosed philadelphia chromosome-negative b-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(14): 1574-1582. DOI: 10.1200/jco.21.01766.
- [14] Lu J, Zhou H, Zhou X, et al. Reduced-dose chemotherapy followed by blinatumomab in induction therapy for newly diagnosed b-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Med, 2024, 13(5): e7062. DOI: 10.1002/cam4.7062.

(收稿日期: 2024-06-11)

(本文编辑: 王叶青)