



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.20

文章编号: 2095-1264(2024)05-0645-04

贝林妥欧单抗联合化疗个体化治疗婴儿白血病的 病例报道^{*}

史校东¹, 罗丹², 沙莎¹, 刘燕², 曹静¹, 吴丹¹

(首都医科大学附属北京儿童医院保定医院¹药剂科,²血液肿瘤科/河北省儿童感染性疾病发病机制及精准诊治研究重点实验室/保定市儿童血液病与肿瘤精准诊治研究实验室, 河北保定, 071000)

摘要: 目的 分析 1 例婴儿急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)的病例,探讨贝林妥欧单抗治疗婴儿白血病的安全性及有效性。**方法** 回顾性分析 1 例婴儿 B-ALL 的个体化治疗方案,并结合文献复习,监测贝林妥欧单抗的安全性和有效性。**结果** 婴儿诱导化疗后微小残留病灶(MRD)阳性且不耐受强化疗,调整为贝林妥欧单抗联合低剂量化疗、去甲基化药物个体化治疗,MRD 转阴且持续阴性,未发生严重不良反应。**结论** 贝林妥欧单抗联合低剂量化疗、去甲基化药物个体化治疗婴儿白血病疗效显著,且安全性良好。

关键词: 婴儿白血病; 贝林妥欧单抗; 联合化疗; 个体化治疗; 病例报道

中图分类号: R733.7; R725.5 **文献标识码:** A

A case of individualized treatment of blinatumomab combined with chemotherapy for infant leukemia^{*}

SHI Xiaodong¹, LUO Dan², SHA Sha¹, LIU Yan², CAO Jing¹, WU Dan¹

(¹Department of Pharmacy, ²Hematologic Oncology Department/Hebei Key Laboratory of Infectious Diseases Pathogenesis and Precise Diagnosis and Treatment/Baoding Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology, Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Baoding, 071000, Hebei, China)

Abstract: Objective To analyze a case of infant B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), and to explore the safety and efficacy of blinatumomab in the treatment of infant B-ALL. **Methods** The individualized treatment of an infant with B-ALL was retrospectively analyzed, and the safety and efficacy of blinatumomab were monitored in combination with literature review. **Results** After induction chemotherapy, the infant had a positive minimum residual disease (MRD) and was intolerant to intensive chemotherapy. Then the infant was given individualized treatment adjusted as blinatumomab combined with low-dose chemotherapy and hypomethylating drugs. His MRD become negative and continued to be negative. No serious adverse reactions occurred. **Conclusion** Blinatumomab combined with low-dose chemotherapy and hypomethylating drugs has significant efficacy and good safety in the individualized treatment of infant leukemia.

Key words: Infant leukemia; Blinatumomab; Combination chemotherapy; Individualized treatment; Case report

0 前言

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤,其中急

性 B 淋巴细胞白血病(B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)占儿童 ALL 的 75%~85%,而婴儿 ALL 占儿童 ALL 的 2.5%~5%^[1]。婴儿白血病细胞具有独特的生物学特征,复发率较高,治疗相关死亡率亦

^{*}基金项目:保定市科技计划项目(2441ZF139)。

作者简介:史校东,女,硕士,主管药师,研究方向为肿瘤临床药学。

较高,预后很差。2020 年 12 月,贝林妥欧单抗在中国上市。尽管国外多中心临床试验已证实贝林妥欧单抗治疗儿童微小残留病灶(minimum residual disease, MRD)阳性 ALL 的有效性,但国内并未见应用其治疗婴儿 B-ALL 的经验^[2]。本文通过对贝林妥欧单抗联合低剂量化疗个体化治疗婴儿 B-ALL 的个案进行分析,以期对不耐受强化疗的白血病患儿的用药方案提供参考。

1 病历资料

患儿,男,3 月龄,体重 8.5 kg,因“异常哭闹”入院。病初查体:全身皮肤可见出血点,肝脏肿大。病初血象分析:白细胞 $2.80 \times 10^9 L^{-1}$;红细胞大小不一,中心淡染区扩大;血小板单个散在分布,少见。骨髓形态:可见原始幼稚细胞占 77.2%。免疫分型:幼稚 B 细胞群约占核细胞的 92.6%,表达 CD19、CD38、CD58、CD81、CD9、CD123、cyCD79a、cyTdT、cyCD22、CD45;考虑 B 淋巴细胞系来源的幼稚细胞。染色体:46,XY,t(9;11)(p22;q23)[14]/46,XY[6];融合基因:MLL-AF9(+),WT1(+);基因突变:NRAS(+)。2022 年 8 月 20 日,患儿确诊为高危 B-ALL,给予中国儿童白血病协作组(Chinese Children's Leukemia Group, CCLG)-ALL2018 方案治疗。2022 年 8 月 30 日应用 VDLP 方案化疗:泼尼松每次 $60 mg \cdot m^{-2}$,实予 $17.8 mg \cdot d^{-1}$,分 3 次口服,d1~d28,d29~d35 递减至停药;长春新碱每次 $1.5 mg \cdot m^{-2}$,实予 $0.44 mg/次$,静脉推注,d8、d15、d22、d29;柔红霉素每次 $30 mg \cdot m^{-2}$,因患儿体重 $< 10 kg$,故予足量的 75%,实予 $8.9 mg/次$,静脉滴注,d8、d15、d22、d29;门冬酰胺酶(欧文菌来源)2 981 U/次,肌注,d9、d12、d23、d26。化疗第 36 天,患儿出现败血症、巨细胞病毒肺炎、化疗后骨髓抑制、心肌损害等并发症,根据常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0 版,严重程度为 4 级,经抗感染、营养心肌等对症治疗后改善。

考虑患儿年龄小,强化疗耐受欠佳,2022 年 10 月 20 日起降低化疗强度,并加用贝林妥欧单抗。给予减低剂量 HR-1' 方案:地塞米松 $6 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $3.12 mg \cdot d^{-1}$,d1~d5;长春新碱 $1.5 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $0.78 mg$,d1;阿糖胞苷每次 $2.0 g \cdot m^{-2}$,实予 $1.0 g/次$,q12h,d2;维生素 B₆ 每次 $150 mg \cdot m^{-2}$,实予 $78 mg/次$,q12h,d2;培门冬酶每次 $2 000 U \cdot m^{-2}$,实予 $1 040 U/次$,d3。贝林妥欧单抗给药方案: $15 \mu g \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予

$6.2 \mu g \cdot d^{-1}$,d1~d28,24 h 持续静脉泵注,治疗 4 个周期。贝林妥欧单抗治疗 14 d 后,患儿 MRD、融合基因均转阴,4 个周期后持续阴性。

2022 年 11 月 9 日,患儿发生心肌损害。心电图示:窦性心律;心肌标志物:肌钙蛋白 I $0.191 \mu g \cdot L^{-1}$,肌酸激酶同工酶 MB $5.2 ng \cdot mL^{-1}$,高于正常水平,根据 CTCAE 5.0 版,其严重程度为 2 级。予果糖二磷酸钠口服溶液口服,5 mL/次,2 次/d。2022 年 11 月 18 日,心肌标志物:肌钙蛋白 I $0.216 \mu g \cdot L^{-1}$,肌酸激酶同工酶 MB $6.3 ng \cdot mL^{-1}$,高于正常水平。予以辅酶 Q10 片口服,5 mg/次,2 次/d。2022 年 11 月 29 日,心肌标志物水平正常。减量化疗期间,患儿发生的不良反应包括骨髓抑制、肝功能异常、凝血功能异常,对症治疗后均好转。

2023 年 1 月 28 日—2023 年 3 月 23 日,应用 VD+HD-MTX 方案(地塞米松 $6 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $2.8 mg \cdot d^{-1}$,d1~d5;长春新碱 $1.5 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $0.7 mg$,d1;甲氨蝶呤 $5 g \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $2.33 g$,d1)化疗 4 个周期。维持治疗前,门冬酰胺酶、培门冬酶共使用 5 剂,明显低于 CCLG-ALL 2018 方案的标准中危方案剂量。患儿维持治疗方案中,前 4 个循环加用培门冬酶 4 剂。2023 年 7 月—2024 年 5 月维持治疗期间,共治疗 6 个循环。第 1、3、5 循环加用维奈克拉片($200 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $100 mg \cdot d^{-1}$,qd,d43~d56)靶向治疗,以及地西他滨($20 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $10 mg \cdot d^{-1}$,qd,d43~d47)去甲基化治疗。第 2、4、6 循环加用维奈克拉片($200 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $100 mg \cdot d^{-1}$,qd,d1~d14)靶向治疗,以及阿扎胞苷($75 mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,实予 $37.5 mg \cdot d^{-1}$,qd,d43~d47)去甲基化治疗。经长期随访观察,截至 2024 年 5 月,患儿 MRD、融合基因持续阴性,且未发生感染、粒细胞缺乏伴发热等不良反应,未监测到肿瘤溶解及细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)等严重不良反应。

2 讨论

在过去 20 年里,婴儿 ALL 的预后几乎没有得到改善。目前,大部分治疗中心参考 Interfant-99 或 Interfant-06 方案。研究显示,婴儿 ALL(高危)6 年无事件生存(event-free survival, EFS)率和总生存(overall survival, OS)率分别为 20.9% 和 29.9%^[2]。本例 ALL 婴儿按 interfant-06 方案调整剂量,化疗后第 33 天 MRD 未转阴,且化疗不耐受。Interfant 协作组进行了一项 II 期单臂试验,评估在 Interfant-06 诱

导治疗结束后给予 1 个疗程贝林妥欧单抗治疗的有效性,发现在 28 例新诊断为 ALL 的婴儿中,25 例(89%)应用贝林妥欧单抗治疗后 MRD 转阴,2 年 OS 率为 93.3%^[3]。研究表明,对于强化疗效果不佳的患者,免疫治疗逐渐成为降低 MRD 的首选,目前可用的免疫疗法包括 CD19 CAR-T 疗法,双特异性 T 淋巴细胞接合剂如贝林妥欧单抗等^[2]。

贝林妥欧单抗于 2014 年 12 月在美国上市^[4],是一种靶向 CD19 和 CD3 的细胞衔接分子,能够与 B 细胞表面表达的 CD19 和 T 细胞表面表达的 CD3 结合,激活内源性 T 细胞^[5],导致 CD19 阳性 ALL 细胞定向裂解,从而达到治疗 ALL 的目的。

2017 年 7 月, FDA 批准贝林妥欧单抗用于治疗复发或难治性前体 B-ALL 患儿,以及第一次或第二次完全缓解时 MRD \geq 0.1% 的前体 B-ALL 患儿^[5]。国外有少量文献报告了贝林妥欧单抗用于婴儿 B-ALL 的有效性,而国内尚无相关报道。英国和爱尔兰的回顾性研究证明,贝林妥欧单抗治疗 MRD 阳性婴儿 B-ALL 安全有效,11 例婴儿经贝林妥欧单抗治疗后 MRD 缓解率为 100%^[6]。Kotecha^[7]发现,1 例诊断为 B-ALL 的 3 月龄婴儿在诱导化疗 4 个周期后 MRD 仍未转阴;使用贝林妥欧单抗治疗 4 个周期后,MRD 转阴;完成所有治疗后,连续 4 年处于完全缓解状态。Du 等^[8]报告了 1 例诊断为难治性 B-ALL 的 6 月龄婴儿,其 KMT2A/EP35 重排,接受贝林妥欧单抗治疗后发生谱系转换,由 ALL 转为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML),移植后早期复发为 B-ALL。

谱系转换是一种罕见现象,即白血病细胞在疾病过程中经历完全的免疫表型改变,形态学特征转化为不同的细胞谱系,其具体机制尚不明确。本例患儿融合基因 ALL-AF9 阳性,为降低发生谱系转换的可能性,加用维奈克拉靶向治疗,以及阿扎胞苷、地西他滨去甲基化治疗。

安全性方面,20120215 研究(NCT02393859)^[9]、AALL1331 研究^[10]结果均显示,贝林妥欧单抗 \geq 3 级不良事件、严重不良事件和治疗相关死亡事件的发生率均明显低于化疗组,且随着贝林妥欧单抗原药周期增加,不良反应发生率也会随之降低。本例患儿诱导化疗阶段发生了较多严重药物不良反应,化疗不耐受,调整为贝林妥欧单抗治疗,期间仅发生 1 次 2 级心肌损害,未发生其他明显的药物不良反应,经对症治疗后好转。

该患儿应用贝林妥欧单抗 $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗,每周持续静脉滴注 28 d,显著延长了住院时间。采用持续输注是由于贝林妥欧单抗的分子量很小,仅 55 kDa,从体内清除快,半衰期短。探索皮下给药方式的临床试验发现,贝林妥欧单抗皮下注射与持续静脉输注在复发/难治性 B-ALL 成年患者中的药代动力学和药效学结果一致^[11],说明皮下给药方式有效且安全可控,还提高了贝林妥欧单抗的用药便利性,但目前暂无儿童相关数据报告。

本文报道了 1 例 MRD 阳性高危 B-ALL 婴儿应用贝林妥欧单抗联合化疗后 MRD 持续转阴。联合维奈克拉靶向治疗,以及地西他滨、阿扎胞苷去甲基化治疗后,患儿未发生谱系转换。个体化治疗过程中未发生感染、粒细胞减少伴发热等不良反应,未监测到肿瘤溶解及 CRS 的发生,为后续干细胞移植争取了机会。

3 小结

综上所述,贝林妥欧单抗对于 MRD 阳性婴儿 B-ALL 具有广阔的治疗前景和较高的安全性。对于复发难治性白血病患者及不耐受强化疗或首次诱导化疗后 MRD 阳性患儿,可考虑使用贝林妥欧单抗治疗,使用时应注意监测药品不良反应,如粒细胞减少伴发热、心肌损害、周围神经损害等。目前,因相关病例较少,后续巩固疗程的选择仍需要更多的临床研究进一步探索。

参考文献

- [1] 高怡瑾. 婴儿急性淋巴细胞白血病治疗进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(4): 153-155. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2013.04.003.
- [2] 张枫, 丁明明, 陆爱东, 等. 贝林妥欧单抗治疗难治/复发儿童急性 B 淋巴细胞白血病 2 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(17): 1341-1343. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210908-01096.
- [3] PIETERS R, DE LORENZO P, ANCLIFFE P, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25): 2246-2256. DOI: 10.1200/JCO.19.00261.
- [4] 王雪云, 董江萍. 罕见病药品贝林妥欧单抗临床研发和风险评估评估及启示[J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 618-623. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.003.
- [5] PULTE E D, VALLEJO J, PRZEPIORKA D, et al. FDA supplemental approval: blinatumomab for treatment of relapsed and refractory precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Oncologist, 2018, 23(11): 1366-1371. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0179.
- [6] LOCATELLI F, MASCHAN A, BOISSEL N, et al. Pediatric

- patients with acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab in a real-world setting: results from the NEUF study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(4): e29562. DOI: 10.1002/pbc.29562.
- [7] KOTECHEA R S. Updates in infant acute lymphoblastic leukemia and the potential for targeted therapy [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022, 2022(1): 611–617. DOI: 10.1182/hematology.2022000359.
- [8] DU J, CHISHOLM K M, TSUCHIYA K, et al. Lineage switch in an infant B-lymphoblastic leukemia with t(1;11)(p32;q23); *KMT2A/EP300*, following blinatumomab therapy [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2021, 24(4): 378–382. DOI: 10.1177/10935266211001308.
- [9] CLESHAM K, RAO V, BARTRAM J, et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2020, 135(17): 1501–1504. DOI: 10.1182/blood.2019004008.
- [10] LOCATELLI F, ZUGMAIER G, RIZZARI C, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(9): 843–854. DOI: 10.1001/jama.2021.0987.
- [11] MARTÍNEZ SÁNCHEZ P, GORDON P, SCHWARTZ S, et al. Safety and efficacy of subcutaneous (SC) blinatumomab for the treatment of adults with relapsed or refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 2303. DOI: 10.1182/blood-2021-150018.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 史晓东, 罗丹, 沙莎, 等. 贝林妥欧单抗联合化疗个体化治疗婴儿白血病的病例报道[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(5): 645–648. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.20.

Cite this article as: SHI Xiaodong, LUO Dan, SHA Sha, et al. A case of individualized treatment of blinatumomab combined with chemotherapy for infant leukemia [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 645–648. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.20.