

贝林妥欧单抗治疗儿童复发/难治急性淋巴细胞白血病的 安全性及近期疗效分析

李晓兰 刘立鹏 刘芳 郭晔 陈晓娟 竺晓凡 杨文钰

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室,
国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津医学健康研究院, 天津 300020)

[摘要] **目的** 分析贝林妥欧单抗治疗儿童复发/难治急性淋巴细胞白血病的
安全性及近期疗效。**方法** 以2021年8月—2022年8月接受贝林妥欧单抗治疗的6例复发/难治急性淋巴细胞白血病患者作为研究对象, 回顾性分析患儿临床数据。**结果** 6例患儿中, 男女各3例, 中位入组年龄为10.5(范围: 5.0~13.0)岁。1例为难治性, 经多次化疗均未缓解; 5例为第一次复发, 从诊断至复发中位间隔时间为30(范围: 9~60)个月。治疗前骨髓微小残留病为15.50(范围: 0.08~78.30)%。治疗后3例完全缓解, 其中骨髓微小残留病转阴2例。5例患儿发生细胞因子释放综合征, 其中1级3例, 2级2例。4例桥接了异基因造血干细胞移植, 贝林妥欧单抗治疗结束至移植中位间隔时间为50(范围: 40~70)d。6例患儿中位随访时间为170d, 总生存率为41.7%(95%CI: 5.6%~76.7%), 中位生存时间为126(95%CI: 53~199)d。**结论** 贝林妥欧单抗治疗儿童复发/难治急性淋巴细胞白血病短期安全有效, 长期疗效需扩大样本量进一步观察。**[中国当代儿科杂志, 2023, 25(4): 374-380]**

[关键词] 复发/难治急性淋巴细胞白血病; 贝林妥欧单抗; 安全性; 近期疗效; 儿童

Safety and short-term effectiveness of blinatumomab in the treatment of childhood relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia

LI Xiao-Lan, LIU Li-Peng, LIU Fang, GUO Ye, CHEN Xiao-Juan, ZHU Xiao-Fan, YANG Wen-Yu. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 300020, China (Yang W-Y, Email: yangwenyu@ihcams.ac.cn)

Abstract: Objective To study the safety and short-term effectiveness of blinatumomab in the treatment of childhood relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R-ALL). **Methods** Six children with R/R-ALL who received blinatumomab treatment from August 2021 to August 2022 were included as subjects, and a retrospective analysis was performed for their clinical data. **Results** Among the six children, there were three boys and three girls, with a median age of 10.5 (5.0-13.0) years at the time of inclusion. Of all six children, one had refractory ALL and did not achieve remission after several times of chemotherapy, and 5 relapsed for the first time, with a median time of 30 (9-60) months from diagnosis to relapse. Minimal residual disease (MRD) before treatment was 15.50% (0.08%-78.30%). Three children achieved complete remission after treatment, among whom two had negative conversion of MRD. Five children had cytokine release syndrome (CRS), among whom 3 had grade 1 CRS and 2 had grade 2 CRS. Four children were bridged to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, with a median interval of 50 (40-70) days from blinatumomab treatment to transplantation. The six children were followed up for a median time of 170 days, and the results showed an overall survival rate of 41.7% (95%CI: 5.6%-76.7%) and a median survival time of 126 (95%CI: 53-199) days. **Conclusions** Blinatumomab has good short-term safety and effectiveness in the treatment of childhood R/R-ALL, and its long-term effectiveness needs to be confirmed by studies with a larger sample size.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(4): 374-380]

Key words: Relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia; Blinatumomab; Safety; Short-term effectiveness; Child

[收稿日期] 2022-10-25; **[接受日期]** 2023-02-22

[作者简介] 李晓兰, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 杨文钰, 女, 主任医师。Email: yangwenyu@ihcams.ac.cn。

儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 5 年总生存 (overall survival, OS) 率已达 90% 以上, 但仍有 20% 的患儿出现疾病复发, 少数患儿常规化疗不能达到缓解。难治/复发 (refractory/relapsed, R/R) -ALL 耐药率高、异质性大, 化疗手段难以提高再缓解率。免疫治疗为 R/R-ALL 的治疗开启了新篇章^[1]。贝林妥欧单抗 (blinatumomab) 是 CD3-CD19 的双特异性 T 细胞衔接器 (BiTE), 可激活 T 细胞靶向杀伤肿瘤细胞, 国外回顾性研究^[2-6] 及前瞻性研究^[7-10] 证实贝林妥欧单抗使 R/R-ALL 患儿受益, 2014 年 12 月在美国获批上市, 并于 2021 年 8 月、2022 年 4 月分别在中国获批用于治疗成人、儿童

R/R-ALL。然而, 贝林妥欧单抗在中国儿童 ALL 研究缺乏数据, 目前仅限于个案报道^[11-12]。本研究回顾性分析了我中心使用贝林妥欧单抗治疗的 6 例 R/R-ALL 患儿, 探讨其安全性及近期疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2021 年 8 月—2022 年 8 月采用贝林妥欧单抗治疗的 6 例 R/R-ALL 患儿 (编号: P1~P6), 回顾性分析患儿的临床信息和随访数据 (图 1)。本研究经我院伦理委员会审核批准 (IIT2021009-EC-1), 并取得研究对象及其监护人的知情同意。

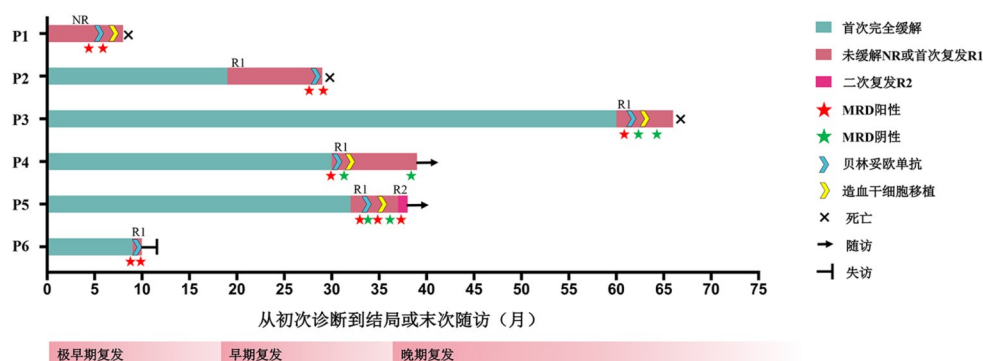


图 1 6 例 R/R-ALL 患儿治疗及转归示意图

1.2 相关定义

ALL 的诊断、完全缓解 (complete remission, CR)、未缓解 (no remission, NR)、难治、复发标准参照第 3 版《血液病诊断和疗效标准》^[13]。所有患儿均为 B-ALL, 流式细胞术检测肿瘤细胞均表达 CD19, 根据表达强度分为不表达、弱表达、中等表达、强表达。难治性 ALL: 诱导治疗结束未取得 CR。复发性 ALL: 经规范化疗取得 CR 的患者外周血或骨髓又出现原始细胞 (比例>5%), 或出现髓外疾病。极早期复发: 复发距初次诊断时间<18 个月; 早期复发: 复发距初次诊断时间≥18 个月且<36 个月; 晚期复发: 复发距初次诊断时间≥36 个月。

细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS): 指免疫治疗后出现内源性或输注 T 细胞和/或其他免疫效应细胞活化的超生理反应, 表现为大量淋巴细胞和/或骨髓细胞被激活并释放炎症因子。白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 与 CRS 的严重程度相关。CRS 分级参照 CTCAE 5.0^[14]。

1.3 治疗方法

复发前: 采用中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会急性淋巴细胞白血病协作组多中心协作项目 (Chinese Children's Cancer Group study ALL, CCCG-ALL) -2015/2020 方案规范化疗^[15]。

贝林妥欧单抗: 所有患儿接受持续 24 h 匀速静脉滴注, 1 个疗程为 28 d。治疗前微小残留病 (minimal residual disease, MRD) <20% 的患儿采用标准剂量 [体重 <45 kg: 15 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$; 体重 ≥45 kg: 28 $\mu\text{g}/\text{d}$], MRD ≥20% 的患儿为预防肿瘤溶解综合征, 用药第 1 周采用爬坡剂量 [体重 <45 kg: 5 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$; 体重 ≥45 kg: 9 $\mu\text{g}/\text{d}$], 第 2 周开始给予标准剂量。第 1 天贝林妥欧单抗给药前 6~12 h 口服或静脉注射地塞米松 10 mg/m^2 预防过敏和输液反应, 给药后 0.5 h 内口服或静脉注射地塞米松 5 mg/m^2 。第 1 周采用爬坡剂量的患儿在剂量增加前 6~12 h 口服或静脉注射地塞米松 10 mg/m^2 ^[7]。用药期间密切监测患儿的生命体征、血常规、肝肾心功能、电解质、凝血功能、铁蛋白、C 反应蛋白、乳酸脱氢酶、细胞因子、淋巴细胞亚群等指

标。发生2级及以上CRS的患儿给予糖皮质激素治疗（地塞米松：每次5 mg/m²，疗程视治疗反应而定）。治疗第15天、第29天完善骨髓形态、MRD及融合基因定量或外周血肿瘤细胞比例以评估疗效。

4例患儿在贝林妥欧单抗治疗后桥接异基因造血干细胞移植（allogenic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT），供者来源包括无关脐血（unrelated cord blood, UCB）或亲缘单倍体（haploid）。

1.4 统计学分析

所有病例随访至2022年9月，随访资料来源于住院病历和电话随访。对随访期间死亡的病例，依病历记录或与患儿家属电话联系确认死亡原因。OS期：从入组到任何原因所致死亡或末次随访的时间。失访病例以末次就诊或随访日期为截点。采用SPSS 26.0、Prism 7.0软件进行统计学分析和绘图。计量资料采用中位数（范围）表示，组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。计数资料以频数和百分率（%）表示。OS率均根据Kaplan-Meier法

得出，并计算95%CI，绘制生存曲线。*P*≤0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿临床特征及前期治疗情况

6例R/R-ALL患儿，男女各3例，中位入组年龄为10.5（范围：5.0~13.0）岁，其中P1为难治性ALL，P2~P6均为第一次复发。P1确诊后经过标准VDLD（长春新碱+柔红霉素+培门冬酰胺酶+地塞米松）+CAM（环磷酰胺+阿糖胞苷+疏嘌呤）诱导方案后未缓解，后多次化疗均未缓解；5例复发病例从诊断至复发中位间隔时间为30（范围：9~60）个月，其中极早期复发1例，早期复发3例，晚期复发1例；单纯骨髓复发4例，合并中枢神经系统复发1例。6例患儿均伴有独特的遗传学异常，其中*EBF1-PDGFRB*、*BCR-ABL P190*、*E2A-PBX1*、*KMT2A-SEPT6*融合基因，以及*CDKN2A*、*TP53*、*IKZF2*基因突变提示预后不良^[16]。复发后3例患儿采用化疗进行减积治疗（表1）。

表1 6例R/R-ALL患儿的临床特征、治疗及预后

编号	性别	入组年龄(岁)	疾病状态	融合基因	基因突变	前期治疗	贝林妥欧单抗剂量及安全性		
							BSA(m ²)	剂量	CRS(级)
P1	男	13	难治	<i>EBF1-PDGFRB</i>	<i>TP53</i>	VDLD、CAM、CAMVP、Dasa+Ven	1.36	第1~7天：5 μg/m ² 第8~14天：15 μg/m ²	1
P2	男	5	复发	<i>CREBBP-SLC9A5</i>	<i>NRAS</i>	VILD、Dasa+HAG、Ven+VLP、Ven+ALD、As ₂ O ₃ 、CD19 CAR-T、VMLD	0.78	第1~7天：5 μg/m ² 第8~22天：15 μg/m ²	1
P3	女	11	复发	<i>BCR-ABL P190</i>	<i>RUNX1</i>	VD+Dasa	1.67	第1~28天：28 μg	0
P4	女	5	复发	<i>KMT2A-SEPT6</i>	无	无	0.73	第1~28天：15 μg	2
P5	女	10	复发	<i>E2A-PBX1</i>	<i>CDKN2A</i> [*] 、 <i>IKZF2</i> 、 <i>PHF6</i>	VMLD	1.45	第1~28天：28 μg	2
P6	男	12	复发	无	<i>PTPN11</i> 、 <i>TP53</i> 、 <i>RAD21</i>	无	0.90	第1~11天：9 μg 第12~24天：28 μg	1

编号	贝林妥欧单抗治疗前评估			贝林妥欧单抗治疗后评估			移植			预后	
	骨髓形态原始细胞比例(%)	骨髓MRD(%)	融合基因定量(%)	骨髓形态原始细胞比例(%)	MRD(%)	融合基因定量(%)	单抗治疗结束至移植时间(d)	供者类型	并发症	随访时间(d)	转归
P1	6.5	22.64	14.00	未测	外周血92.3	未测	70	Haploid	MOF	91	死亡
P2	95.0	78.30	未测	未测	外周血35.0	未测	NA	NA	NA	32	死亡
P3	0	0.08	6.99	0	骨髓阴性	2.16	41	Haploid	感染	126	死亡
P4	15.0	8.37	4.50	0	骨髓阴性	0	40	10/10 UCB	无	267	存活
P5	10.0	5.79	20.66	0	骨髓阴性	0	60	8/10 UCB	aGVHD	170	复发
P6	78.0	66.37	NA	未测	骨髓82.6	NA	NA	NA	NA	52	失访

注：VLP/VDLP/VDLD/VILD/VMLD诱导方案中，V：长春新碱/长春地辛，D：柔红霉素，I：去甲氧柔红霉素，M：米托蒽醌，L：左旋门冬酰胺酶/培门冬酰胺酶，P：泼尼松，D：地塞米松。VD方案中，V：长春新碱，D：地塞米松。CAM方案中，C：环磷酰胺，A：阿糖胞苷，M：疏嘌呤。CAMVP方案中，V：长春新碱，P培门冬酰胺酶，余同CAM。ALD方案中，A：阿糖胞苷，余同VDLD。HAG方案中，H：高三尖杉酯碱，A：阿糖胞苷，G：重组人粒细胞集落刺激因子。[As₂O₃] 三氧化二砷；[Dasa] 达沙替尼；[Ven] 维奈克拉；[BSA] 体表面积；[CRS] 细胞因子释放综合征；[MRD] 微小残留病；[Haploid] 亲缘单倍体；[UCB] 无关脐血；[MOF] 多器官功能衰竭；[aGVHD] 急性移植物抗宿主病；[NA] 不适用；*荧光原位杂交技术FISH检测出的基因缺失。

2.2 有效性分析

贝林妥欧单抗治疗前骨髓 MRD 为 15.50 (范围: 0.08~78.30) %。治疗后 6 例患儿中, CR 3 例 (P3、P4、P5), 骨髓 MRD 转阴 2 例 (表 1)。CR 组与 NR 组 (P1、P2、P6) 治疗前骨髓 MRD 中位值分别为 5.79 (范围: 0.08~8.37) % 和 66.37 (范围: 22.64~78.30) % ($Z=-1.964$, $P=0.05$)。P1、P2、P6 因外周血肿瘤负荷或脏器浸润无减低评估为治疗无效, 分别于治疗第 14、22 和 24 天中止治疗。CR 组的 3 例患儿中, P4 和 P5 在治疗中期评估疗效 (治疗完成 14 d), P4 的 MRD 及融合基因定量均显著减低, P5 的 MRD 及融合基因转阴; 完成足疗程 (28 d) 后 2 例患儿均达到融合基因转阴。但 P5 在停药 12 d 后出现融合基因再次转阳。

本研究统计了 6 例患儿在贝林妥欧单抗治疗前后肿瘤细胞表面 CD19 抗原表达强度, CR 组的 CD19 表达强度为弱表达至强表达, 其中 1 例患儿在移植后复发, 复发后 CD19 表达强度较前无变化; NR 组 3 例患儿的 CD19 均为中等表达, 并且 2 例患儿在治疗失败后检测 CD19 的表达强度无变化 (表 2)。

2.3 预后分析

贝林妥欧单抗治疗后 4 例患儿 (P1、P3、P4、P5) 桥接 allo-HSCT, 其中 3 例 CR, 1 例 NR。从贝林妥欧单抗治疗结束至 HSCT 中位间隔时间为 50 (范围: 40~70) d。NR 患儿 P1 于单抗后 70 d 桥接 Haplo-HSCT, 回输后 +7 d 因多脏器功能衰竭死亡。

CR 组中 3 例患儿均接受了 allo-HSCT。P3 接受 haploid-HSCT, 于移植 +15 d 粒细胞植入, +28 d 血小板植入, +52 d 复查骨髓 MRD、融合基因均阴性, +58 d 因重症肺炎死亡。P4 接受 10/10 相合 UCB-HSCT, 于 +18 d 粒细胞植入, +33 d 血小板植入, 于 +21 d 嵌合率升至 100%, 现移植后 7 个月处于持续缓解状态。P5 接受 8/10 相合 UCB-HSCT, 于 +24 d 粒细胞植入, +33 d 血小板植入, 于 +21 d 嵌合率升至 100%, 植入后患儿出现急性移植物抗宿主病 (3 级肠道), +30 d 复查骨髓 MRD、融合基因均阴性; +70 d 患儿出现白血病复发 (骨髓形态原始细胞比例 88%), 目前继续治疗中 (表 1)。目前 6 例患儿中位随访时间为 170 d, OS 率为 41.7% (95%CI: 5.6%~76.7%), 中位生存时间为 126 (95%CI: 53~199) d (图 2A)。至末次随访日期, CR 组与 NR 组的 OS 率分别为 66.7% 和 0 ($\chi^2=3.571$, $P=0.059$) (图 2B)。

表 2 贝林妥欧单抗治疗前后肿瘤细胞
表面 CD19 抗原表达水平

编号	疗效	治疗前	治疗后	复发后
P1	NR	中等表达	中等表达	未复发
P2	NR	中等表达	未测	未复发
P3	CR	弱表达	未测到	未复发
P4	CR	强表达	未测到	未复发
P5	CR	中等表达	未测到	中等表达
P6	NR	中等表达	中等表达	未复发

注: [CR] 完全缓解; [NR] 未缓解。

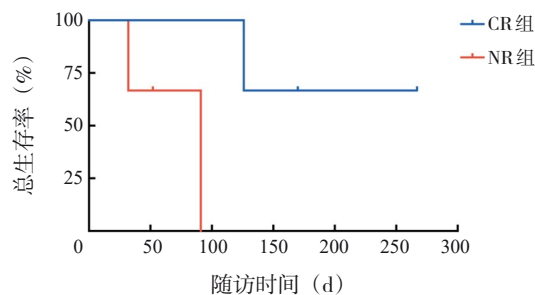
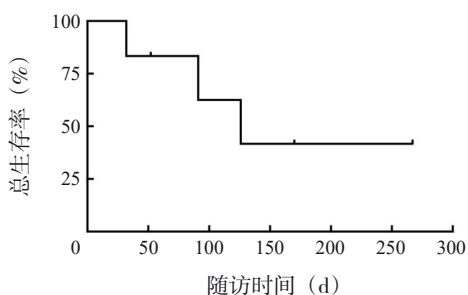


图 2 贝林妥欧单抗治疗后生存分析 左图为 6 例 R/R-ALL 患儿 OS 率, 右图为 CR 组与 NR 组的患儿 OS 率 ($\chi^2=3.571$, $P=0.059$)。

2.4 安全性分析

根据 CTCAE 5.0 评估标准, 5 例患儿出现 CRS, 其中 1 级 3 例 (P1、P2、P6), 2 级 2 例 (P4、P5)。CRS 多发生在用药 24 h 内 (7~24 h, 图 3A)。CRS 1 级反应主要表现为发热, 每日发热数次, 予非甾

体类药物多可控制体温, 并于 2 d 内降至正常。CRS 2 级反应除高热外常伴低血压, 高热期可伴食欲减退、恶心呕吐等表现, 对症退热效果欠佳者给予地塞米松 5 mg/m^2 抗炎治疗可迅速控制。当 CRS 发生时, 监测细胞因子明显升高, 以 IL-6 变化

最为显著, CRS 1 级、2 级时 IL-6 中位值较治疗前分别升高 12.1 (1.6~34.7) 倍和 563.0 (75.8~1 613.2) 倍 (图 3B), CRS 控制后 IL-6 可迅速降至基线水平。用药期间监测患儿外周血细胞无明显变化。治疗期间 6 例患儿均未发生肿瘤溶解综合征、神经系统症状、严重感染及重要脏器损伤等不良反应。

2.5 T 细胞数量变化

本研究密切监测 2 例 NR 患儿 (P2、P6) 和 2

例 CR 患儿 (P4、P5) 在治疗期间外周血 T 细胞的变化。结果发现, P4、P5 在发生 CRS 反应时 T 细胞先出现显著下降, 用药 1 周时扩增至治疗前的 0.8~1.8 倍, T 细胞绝对计数大于 480 个/ μL , 用药 7~28 d 呈扩增趋势。而 P6 的 T 细胞计数在用药期间呈下降趋势, 最终绝对计数降低至 212 个/ μL 。P2 的 T 细胞在用药期间有轻微的扩增趋势, 但绝对计数仍低于 150 个/ μL (图 3C~D)。

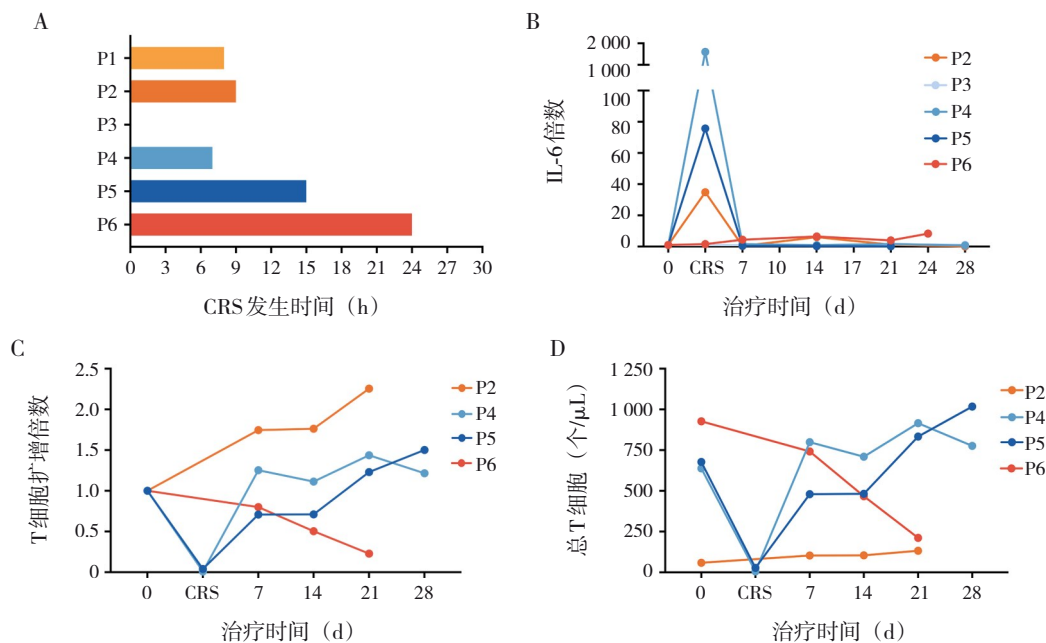


图 3 贝林妥欧单抗治疗期间的安全性评估 A 为 CRS 发生时间, B 为用药期间 IL-6 变化趋势 (P1 未监测), C~D 为用药期间 T 细胞的扩增倍数及绝对计数变化趋势 (P1、P3 未监测)。

3 讨论

近年来国外多项临床研究证实了贝林妥欧单抗对儿童 R/R-ALL 的疗效。I/II 期前瞻性临床试验 RIALTO 中 2 个疗程后的总体反应率为 38.6% (27/70) [7], 24 个月随访/末次随访的 OS 率为 31.4% (22/70) [8]; 在开放标签试验中总体反应率为 62.7% (69/110) [9]; 在多项回顾性临床研究中的总体反应率为 34%~69% [2-6]。然而, 国内贝林妥欧单抗治疗儿童 R/R-ALL 的经验比较匮乏, 目前仅限于个案报道。北京大学人民医院报道了 2 例 R/R-ALL 患儿应用贝林妥欧单抗后获得 CR [11]。解放军联勤保障部队第九四〇医院报道了 2 例 B 细胞 ALL 患儿 3 次应用贝林妥欧单抗治疗有效 [12]。本研究纳入了我中心 6 例应用贝林妥欧单抗治疗的 R/R-ALL 患儿并

进行疗效分析, CR 率为 50%, 末次随访 OS 率为 41.7%, 与国外水平 [2-6] 基本一致。贝林妥欧单抗疗效与治疗前 MRD 水平密切相关, 在 RIALTO 研究中 MRD<5%、5%~<50%、 $\geq$ 50% 的 MRD 反应率依次为 100%、84.5% 和 68.4% [9], 在 AIEOP 回顾性研究 [5] 及 NEUP 回顾性研究 [6] 中低 MRD 水平的疗效较好, 在成人中回顾性研究 [17-18] 也支持这一结论。本研究 NR 组治疗前 MRD 水平高于 CR 组, 与上述文献结论 [5-6, 9, 17-18] 一致。但是, 本研究为单中心回顾性研究, 病例数极少, 随访时间尚短, 仍需要开展多中心前瞻性研究进一步评估贝林妥欧单抗在国内 R/R-ALL 患儿治疗中的确切疗效, 并探索最佳应用时机。

本研究 CR 组中 CD19 弱表达水平的患儿亦可达到 CR, 而 NR 组中 CD19 为中等表达, 提示治疗

前CD19表达强度可能不是影响疗效的因素,这与文献报道结果^[18]一致。此外,NR组中2例患儿在治疗失败后检测CD19表达强度无变化,提示在本研究中贝林妥欧单抗治疗失败非CD19抗原缺失导致。

提高R/R-ALL预后的关键在于达到二次CR及MRD阴性后桥接allo-HSCT。文献报道了在首次复发的ALL患儿中,再诱导化疗后使用贝林妥欧单抗进行巩固治疗并桥接HSCT,显著提高了患儿OS率(71.3% vs 58.4%)及无复发生存率(54.4% vs 39.0%)^[19]。在RIALTO开放标签试验中贝林妥欧单抗治疗后桥接allo-HSCT的1年OS率显著高于未移植者(87% vs 29%)^[10]。本研究中3例达CR的患儿均桥接了allo-HSCT并顺利植入,2例移植后本病持续CR,1例(*E2A-PBX1*阳性)移植后+70 d复发;贝林妥欧单抗治疗后NR的患儿在移植后+7 d死亡,证实贝林妥欧单抗使疾病达到二次CR后再桥接HSCT可改善预后,但长期疗效及安全性仍需要扩大样本量延长随访期进一步观察。

本研究显示贝林妥欧单抗的安全性良好。6例患儿用药期间仅表现为发热、低血压、食欲减退、恶心呕吐、氨基转移酶轻度升高、血肌酐轻度升高,通过治疗均好转,无神经系统不良反应、血液系统不良反应、严重感染及脏器功能严重受损等发生,评估CRS反应为0~2级。贝林妥欧单抗的安全性文献报道^[7-10]一致。

贝林妥欧单抗作用过程常伴随T细胞数目的变化。研究发现在贝林妥欧单抗治疗中外周血T细胞在用药初迅速减低,之后回升至基线水平甚至更高^[20]。Topp等^[21]观察到相同的T细胞变化模式。本研究中2例患儿T细胞变化趋势与之^[20-21]相同。虽然研究证实了贝林妥欧单抗通过连接CD3⁺T细胞与CD19⁺肿瘤细胞导致T细胞对肿瘤细胞迅速地直接杀伤^[22-23],但目前尚未见贝林妥欧单抗能否直接刺激T细胞增殖的相关报道。我们推测贝林妥欧单抗治疗中升高的细胞因子(IL-6为著),在后续T细胞的增殖和活化中起到重要作用,已有研究证明IL-6确实能够促进CD8⁺T细胞的增殖及分化^[24],也可促进嵌合抗原受体T细胞的增殖和抗肿瘤作用^[25]。BiTE作用下T细胞发挥抗肿瘤作用的机制仍需要进一步研究来揭示。

贝林妥欧单抗治疗儿童R/R-ALL短期评估安全有效。本研究为单中心回顾性研究,病例数少,观察时间短,长期疗效及安全性仍有待于进一步

扩大样本量进一步观察。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突关系。

[参 考 文 献]

- [1] Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(4): 595-610. PMID: 31811553. PMCID: PMC6995750. DOI: 10.1007/s10555-019-09834-0.
- [2] Fuster JL, Molinos-Quintana A, Fuentes C, et al. Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP)[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(5): 764-771. PMID: 32314348. DOI: 10.1111/bjh.16647.
- [3] Queudeville M, Schlegel P, Heinz AT, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(4): 473-483. PMID: 33320384. DOI: 10.1111/ejh.13569.
- [4] Sutton R, Pozza LD, Khaw SL, et al. Outcomes for Australian children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia treated with blinatumomab[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(5): e28922. PMID: 33638292. DOI: 10.1002/pbc.28922.
- [5] Beneduce G, De Matteo A, Stellato P, et al. Blinatumomab in children and adolescents with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a real-life multicenter retrospective study in seven AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica) centers[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 426. PMID: 35053589. PMCID: PMC8773489. DOI: 10.3390/cancers14020426.
- [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. PMID: 35044079. DOI: 10.1002/pbc.29562.
- [7] von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(36): 4381-4389. PMID: 27998223. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- [8] Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(9): 80. PMID: 30190453. PMCID: PMC6127096. DOI: 10.1038/s41408-018-0117-0.
- [9] Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(7): 77. PMID: 32709851. PMCID: PMC7381625. DOI: 10.1038/s41408-020-00342-x.

- [10] Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(3): 1004-1014. PMID: 34979020. PMCID: PMC8945309. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005579.
- [11] 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.
- [12] 陈天荣, 李芸芸, 吴涛, 等. 贝林妥欧单抗联合异基因造血干细胞移植治疗复发/难治儿童急性淋巴细胞白血病2例[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(35): 2806-2807. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220413-00794.
- [13] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
- [14] U.S. Department Of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. [2022-08-25] (2017-11-27). https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [15] Yang W, Cai J, Shen S, et al. Pulse therapy with vincristine and dexamethasone for childhood acute lymphoblastic leukaemia (CCCG-ALL-2015): an open-label, multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1322-1332. PMID: 34329606. PMCID: PMC8416799. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00328-4.
- [16] Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, et al. Genetic biomarkers and their clinical implications in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2755. PMID: 35269896. PMCID: PMC8911213. DOI: 10.3390/ijms23052755.
- [17] Cabannes-Hamy A, Brissot E, Leguay T, et al. High tumor burden before blinatumomab has a negative impact on the outcome of adult patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. A real-world study by the GRAALL[J]. *Haematologica*, 2022, 107(9): 2072-2080. PMID: 35263986. PMCID: PMC9425331. DOI: 10.3324/haematol.2021.280078.
- [18] Aldoss I, Song J, Stiller T, et al. Correlates of resistance and relapse during blinatumomab therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(9): 858-865. PMID: 28494518. DOI: 10.1002/ajh.24783.
- [19] Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(9): 833-842. PMID: 33651090. PMCID: PMC7926290. DOI: 10.1001/jama.2021.0669.
- [20] Bargou R, Leo E, Zugmaier G, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody[J]. *Science*, 2008, 321(5891): 974-977. PMID: 18703743. DOI: 10.1126/science.1158545.
- [21] Topp MS, Kufer P, Gökbuğut N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18): 2493-2498. PMID: 21576633. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.7270.
- [22] Zhou S, Liu M, Ren F, et al. The landscape of bispecific T cell engager in cancer treatment[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 38. PMID: 34039409. PMCID: PMC8157659. DOI: 10.1186/s40364-021-00294-9.
- [23] Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct[J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(1): 98-104. PMID: 15688411. DOI: 10.1002/ijc.20908.
- [24] Lee YJ, Won TJ, Hyung KE, et al. IL-6 induced proliferation and cytotoxic activity of CD8⁺ T cells is elevated by SUMO2 overexpression[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(5): 705-712. PMID: 27071615. DOI: 10.1007/s12272-016-0736-6.
- [25] Jiang Z, Liao R, Lv J, et al. IL-6 trans-signaling promotes the expansion and anti-tumor activity of CAR T cells[J]. *Leukemia*, 2021, 35(5): 1380-1391. PMID: 33168950. DOI: 10.1038/s41375-020-01085-1.

(本文编辑: 王颖)