

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2306142

临床经验

2例急性B淋巴细胞白血病合并侵袭性真菌病 儿童应用贝林妥欧单抗桥接治疗分析

刘晓飞 唐雪 王璐璐 王纓 刘仕林 周桂池 李统慧 麦惠容

(深圳市儿童医院血液肿瘤科, 广东深圳 518034)

[摘要] 该文报道2例接受贝林妥欧单抗桥接治疗的急性B淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)合并侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)患儿。病例1为4个月女婴,化疗期间反复高热伴肢体肌力下降,血培养及外周血、支气管肺泡灌洗液、脑脊液二代测序(next-generation sequencing, NGS)均阴性,但胸部CT和头颅MRI可见明显感染灶。病例2为2岁男性患儿,化疗期间反复高热伴多部位炎性包块,外周血及包块脓液NGS均检出热带念珠菌,血培养及影像学检查未见明显异常。2例患儿经抗真菌和贝林妥欧单抗治疗后症状、体征及影像学表现明显好转,并且B-ALL处于持续缓解状态。该报道表明,B-ALL合并IFD患儿接受贝林妥欧单抗桥接治疗可在免疫抑制合并严重真菌感染时重建免疫系统并控制原发病。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1282-1286]

[关键词] 急性B淋巴细胞白血病; 贝林妥欧单抗; 侵袭性真菌病; 儿童

Blinatumomab as bridging therapy in two children with B-cell acute lymphoblastic leukemia complicated by invasive fungal disease

LIU Xiao-Fei, TANG Xue, WANG Lu-Lu, WANG Ying, LIU Shi-Lin, ZHOU Gui-Chi, LI Tong-Hui, MAI Hui-Rong.
Department of Hematology and Oncology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518034, China (Mai H-R, Email: maihuirong@163.com)

Abstract: This article reports two cases of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) complicated by invasive fungal disease (IFD) who received bridging treatment using blinatumomab. Case 1 was a 4-month-old female infant who experienced recurrent high fever and limb weakness during chemotherapy. Blood culture was negative, and next-generation sequencing (NGS) of peripheral blood, bronchoalveolar lavage fluid, and cerebrospinal fluid were all negative. Chest CT and cranial MRI revealed obvious infection foci. Case 2 was a 2-year-old male patient who experienced recurrent high fever with multiple inflammatory masses during chemotherapy. *Candida tropicalis* was detected in peripheral blood and abscess fluid using NGS, while blood culture and imaging examinations showed no obvious abnormalities. After antifungal and blinatumomab therapy, both cases showed significant improvement in symptoms, signs, and imaging, and B-ALL remained in continuous remission. The report indicates that bridging treatment with blinatumomab in children with B-ALL complicated by IFD can rebuild the immune system and control the underlying disease in the presence of immunosuppression and severe fungal infection.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12): 1282-1286]

Key words: B-cell acute lymphoblastic leukemia; Blinatumomab; Invasive fungal disease; Child

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是指真菌侵入人体的组织、血液并生长繁殖导致组织损害、器官功能障碍和炎症反应的疾病,是

儿童急性B淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)治疗过程中极具挑战的合并症。近年来儿童B-ALL生存率显著提

[收稿日期] 2023-06-29; [接受日期] 2023-09-18

[作者简介] 刘晓飞,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 麦惠容,女,主任医师。Email: maihuirong@163.com。

高^[1]，但强化疗带来的免疫抑制也增加了发生IFD的风险。IFD的治疗原则是在抗真菌治疗时暂停常规化疗^[2]，避免加重骨髓抑制导致原感染进展或发生其他感染，然而目前尚缺乏对最佳延迟化疗时间的参考依据。权衡推迟化疗使B-ALL恶化和继续化疗加重免疫抑制导致进一步感染两者之间的风险成为影响临床决策的重要问题。

贝林妥欧单抗是一类新型具有独特抗肿瘤效应的靶向CD19和CD3的双特异性免疫药物，激活T细胞发挥靶向抗CD19阳性的肿瘤细胞作用，用于治疗B淋巴细胞恶性肿瘤^[3]，诱导B-ALL持久缓解，也成为衔接异基因造血干细胞移植的成功桥梁^[4-5]。与标准化疗相比免疫抑制作用更小，能在化疗后最大限度地重建免疫系统，也为B-ALL合并IFD患者提供了一个恰当的治疗机会^[6-7]。另外，抗真菌感染的关键在于T细胞和天然免疫反应，贝林妥欧单抗只靶向CD19阳性的B淋巴细胞^[8]，因此抗真菌的同时有效控制原发B-ALL。尽管用药剂量受限于细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）和免疫效应细胞相关神经毒性综合征（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS），但都是短暂且可控的^[3, 9]。本文总结2例B-ALL合并IFD患儿接受贝林妥欧单抗桥接治疗的成功案例。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析深圳市儿童医院血液肿瘤科接受贝林妥欧单抗桥接治疗的B-ALL合并IFD的2例患儿的临床资料。纳入标准：（1）经中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病2020方案（CCCG-ALL-2020）诊治的B-ALL儿童；（2）在接受常规化疗期间发生IFD；（3）广谱抗生素治疗欠佳。排除标准：（1）经其他方案诊治或非B-ALL表型的患儿；（2）不符合IFD诊断标准。

IFD诊断参照血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则（第六次修订版）^[2]，分为确诊、临床诊断、拟诊及未确定4个级别，确诊困难的病例可采用NGS病原检测方法协助诊断。使用贝林妥欧单抗的时机根据患儿的情况进行评估和决定。

1.2 临床资料收集

收集患儿的临床资料，主要包括：临床特点、

诊断IFD至开始贝林妥欧单抗治疗的时间、治疗周期数，治疗时的淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、暂停化疗的时间、治疗转归。

2 结果

2.1 一般资料及临床表现

2例IFD均发生在B-ALL诱导缓解化疗阶段。病例1为4月龄女婴，表现为化疗后反复高热，继而左侧肢体活动减少，肌张力、肌力下降（Ⅲ级）。病例2为2岁男性患儿，化疗后出现反复高热，体表多部位逐渐出现多个大小不等包块（额、右脚踝、左手背、左臀、右大腿内侧），触痛、质韧，无红肿、破溃及皮温升高。上述症状体经广谱抗生素治疗效果欠佳。

2.2 实验室检查

2例患儿出现症状时血常规提示三系明显降低。病例1化疗后中性粒细胞绝对值仅为 $0.01 \times 10^9/L$ ，送检外周及导管血培养阴性，外周血、支气管肺泡灌洗液及脑脊液NGS均阴性。病例2中性粒细胞绝对值为 $0.03 \times 10^9/L$ ，送检外周及导管血培养和体表包块穿刺脓液培养均阴性，其外周血、脓液NGS检出热带念珠菌阳性。在第19天和第46天监测骨髓微小残留病（minimal residual disease, MRD），病例1第19天及第46天MRD均 $<0.01\%$ ，病例2第19天MRD为9.13%，第46天MRD为0.04%。

2.3 影像学检查

病例1肺部CT提示双肺明显感染性病变，两肺可见斑片状、片絮状高密度影及结节状高密度影，边缘欠清（图1A~B），颅脑MRI可见多发异常信号影（图2A~B），均符合真菌感染影像学表现。病例2脾脏超声及体表多部位包块超声检查均提示低回声炎性团块（“牛眼征”）；肺部CT及颅脑MRI检查未见明显异常。

2.4 诊治经过与预后

结合该2例患儿临床特点，均存在化疗后粒细胞缺乏的宿主因素，病例1胸部CT及颅脑MRI影像学表现符合临床标准，病例2虽NGS病原检出热带念珠菌，但均未达到微生物学确诊标准，故均拟诊为IFD。病例1给予伏立康唑抗真菌治疗；病例2予卡泊芬净、伏立康唑、两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑、泊沙康唑抗真菌治疗。见表1。

表 1 2例接受贝林妥欧桥接治疗的B-ALL合并IFD患儿的病例特点

项目	病例1	病例2
年龄	4个月	2岁
性别	女	男
原发病诊断	B-ALL	B-ALL
B-ALL治疗方案	CCCG-ALL-2020	CCCG-ALL-2020
B-ALL治疗阶段	诱导缓解	诱导缓解
MRD缓解情况	D19 MRD<0.01%、D46 MRD<0.01%； 感染时MRD<0.01%	D19 MRD=9.13%、D46 MRD=0.04%； 感染时MRD<0.01%
化疗后中性粒细胞绝对值	$0.01 \times 10^9/L$	$0.03 \times 10^9/L$
感染主要表现	反复发热、肌力下降	反复发热、多部位包块
感染部位	肺、脑	脾脏、额部、右脚踝、左手背、左臀、右大腿内侧
影像学表现	双肺CT明显感染性病变； 颅脑MRI多发异常信号	脾及体表包块超声提示低回声炎性团块（“牛眼征”）
IFD诊断	拟诊	拟诊
抗真菌治疗	伏立康唑	卡泊芬净、伏立康唑、两性霉素B、 氟胞嘧啶、氟康唑、泊沙康唑

注：[B-ALL] 急性B淋巴细胞白血病；[CCCG-ALL-2020] 中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病2020方案；[MRD] 微小残留病；[IFD] 侵袭性真菌病；[D19] 第19天；[D46] 第46天。

结合2例患儿免疫抑制合并感染状态和进一步控制B-ALL，分别给予1个周期的贝林妥欧单抗治疗（表2）。病例1自IFD拟诊后3周予贝林妥欧单抗 $15 \mu g/(m^2 \cdot d)$ 的目标剂量治疗，其间暂停常规化疗继续予伏立康唑抗真菌治疗，给予该患儿18 d连续静脉贝林妥欧输注，给药期间监测细胞因子，未发生相关CRS和ICANS。病例2最初拟诊IFD，暂停化疗并予多种药物联合抗真菌治疗，其中性

粒细胞回升且发热症状逐步好转，但包块尚未明显消退。由于患儿监测D19 MRD达9.13%，为进一步控制B-ALL，故尽快予1次早期强化化疗，但化疗后，患儿再次出现反复高热伴体表多部位包块迁延不愈。在第11周时给予该患儿贝林妥欧单抗目标剂量 $15 \mu g/(m^2 \cdot d)$ 输注21 d，联合抗真菌治疗，治疗期间出现一过性发热、头晕及乏力表现，故考虑CRS 1级，ICANS 0级。

表 2 贝林妥欧单抗治疗过程及治疗结果

病例	治疗时间		治疗结果		
	IFD诊断至开始治疗时间(周)	治疗时间(d)	暂停化疗时间(周)	感染转归	治疗后B-ALL状态
1	3	18	7	好转	完全缓解
2	11	21	15	好转	完全缓解

注：[IFD] 侵袭性真菌病；[B-ALL] B细胞急性淋巴细胞白血病。

病例1治疗第1天监测淋巴细胞计数降至 $0.2 \times 10^9/L$ ，第2天及之后维持在 $0.5 \times 10^9/L \sim 1.0 \times 10^9/L$ 之间；病例2开始接受贝林妥欧单抗治疗时淋巴细胞计数出现短暂下降至 $0.79 \times 10^9/L$ ，第2天后逐渐稳定在 $1.0 \times 10^9/L$ 以上。治疗过程中持续监测CD4⁺和CD8⁺T细胞计数，结果发现：给药结束后1周内2例患儿的T细胞计数尤其是CD8⁺T细胞下降明显。

2例患儿在贝林妥欧单抗治疗结束后1周内症

状、体征及影像学表现均有明显好转。病例1体温逐渐好转，左侧肢体肌力逐步恢复正常，复查肺部CT及颅脑MRI明显好转（图1C~D、图2C~D）；病例2治疗后体温也逐渐好转，全身多部位包块逐渐缩小，无新发包块出现。随后2例患儿均按计划进行下一步CCCG-ALL-2020方案化疗，原发病B-ALL控制良好，2例患儿使用贝林妥欧单抗后均处于完全缓解状态，且MRD<0.01%。

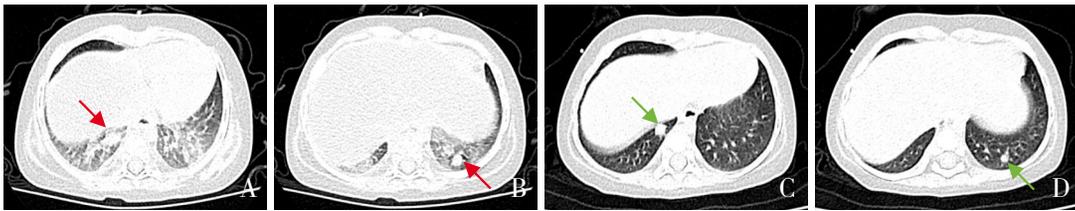


图1 病例1 贝林妥欧单抗治疗前后肺部CT表现 治疗前 (A~B): 两肺可见斑片状及片絮状高密度影, 右肺下叶内基底段及左肺下叶后基底段各见一结节状高密度影, 边缘欠清, 直径分别约11 mm和8 mm (红色箭头)。治疗后 (C~D): 两肺斑片状及片絮状高密度影消失, 右肺下叶内基底段及左肺下叶后基底段各见一结节状高密度影, 直径分别约为7 mm和5 mm, 范围缩小, 边界清 (绿色箭头)。

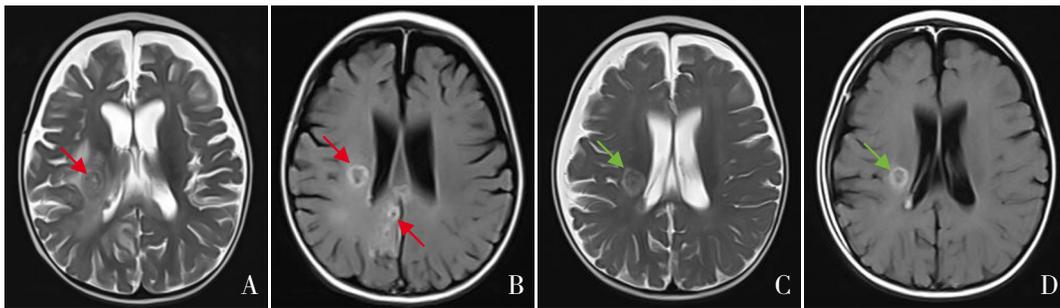


图2 病例1 贝林妥欧单抗治疗前后颅脑MRI表现 治疗前 (A~B): 右侧额顶叶多发大小不等异常信号, T₂加权像病灶内部及外壁高信号; 增强扫描呈明显环形强化, 内部不强化, 周围见条片状水肿带 (红色箭头)。治疗后 (C~D): 右侧额顶叶异常信号范围较前减小, 周围水肿减轻, T₂加权像病灶内部及外壁高信号; 增强扫描呈明显环形强化, 较前减轻 (绿色箭头)。

3 讨论

贝林妥欧单抗是靶向CD19和CD3的双特异性免疫药物, B-ALL合并IFD的儿童接受贝林妥欧单抗桥接治疗的免疫抑制作用相对弱且发生感染的机会较少^[6-7]。在R/R B-ALL儿童贝林妥欧单抗治疗的临床试验中, IFD的发生率仅为0%~1%^[10]。它能够持续靶向治疗白血病, 同时减少常规化疗带来的严重免疫抑制, 促进免疫恢复并为抗感染争取充分时间。

本文2例B-ALL在接受强化化疗后严重的骨髓抑制成为发生IFD的重要危险因素。病例1年龄小, 严重感染累及肺和脑, 研究表明婴儿白血病通常病情进展快, 预后差^[11], 贝林妥欧单抗桥接治疗积极控制了感染并为该患儿延迟化疗争取了时间, 治疗前后监测骨髓MRD均<0.01%。病例2在感染初期暂停化疗, 同时积极抗真菌治疗后体温逐渐好转, 由于第19天监测MRD结果不理想, 出于积极控制B-ALL考虑续接了1次化疗, 但加剧了患儿的免疫抑制状态, 并且多种抗真菌药物联合仍然无法控制感染。贝林妥欧单抗的应用解决了这一难题, 该患儿经贝林妥欧单抗治疗后体温稳定,

多部位包块逐渐消退, 其间动态监测患儿的血象细胞数均保持良好水平, 且治疗后监测骨髓MRD<0.01%, 表明贝林妥欧单抗在B-ALL合并IFD患儿治疗中具有优势。

临床上常见的三唑类抗真菌药物如伏立康唑和泊沙康唑通常是应对侵袭性曲霉菌病、念珠菌感染的推荐治疗药物^[12], 通过竞争性抑制细胞色素P450酶使真菌细胞膜的完整性、通透性和细胞膜上许多酶的活性改变而起到杀菌作用, 但细胞色素P450酶同时会抑制化疗药长春新碱代谢, 可能会导致严重的神经毒性进而被迫中断抗真菌药物的应用, 使IFD不能得到有效控制, 使治疗更加复杂^[13]。贝林妥欧单抗的应用可以暂停相关化疗药物同时持续抗真菌治疗, 使患儿IFD得到很好的控制并且顺利桥接后续化疗。本文2例患儿治疗期间仍然保持抗真菌治疗, 避免了常规化疗与抗真菌药的药物相互作用和加重骨髓抑制。

近年来这种治疗方法也有少数中心报道。澳大利亚珀斯儿童医院报道了8例接受了贝林妥欧单抗桥接治疗的B-ALL合并IFD患儿, 以28 d为1个周期, 持续1至7个周期, IFD确诊到桥接治疗的中位时间为3周, 重新开始常规化疗的中位时间为

20周^[14]。北美的一项研究^[15]报道了1例患儿在开始常规化疗前接受了1个周期的贝林妥欧单抗治疗，并在继续化疗后仍处于缓解期。贝林妥欧单抗的使用多为1或2个周期，理想状态是在感染缓解后桥接常规化疗，治疗后T细胞的大量扩增通常发生在连续输注的第2~3周，T细胞数量可升高至极限的2倍以上^[4]，本文中，病例1为小婴儿且结合其家庭经济基础差，故以18 d治疗为1个周期；病例2则予21 d为1周期连续输注治疗。治疗期间监测中性粒细胞和淋巴细胞计数，2例患儿均经1个周期的治疗结束后1周内T细胞计数尤其是CD8⁺T细胞下降明显，故予桥接下一阶段巩固化疗，但目前对于贝林妥欧单抗最佳的给药周期数及暂停化疗的时间仍然需要进一步研究和讨论。本文报道的贝林妥欧单抗治疗过程无一人死于IFD，证实了贝林妥欧单抗是B-ALL合并IFD患儿良好的治疗选择。

综上，本研究表明贝林妥欧单抗桥接治疗B-ALL合并IFD患儿是合适的治疗选择，在免疫抑制合并严重IFD的情况下，能最大限度地帮助重建免疫系统并同时保持对原发白血病的控制。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1926. PMID: 33946897. PMCID: PMC8124693. DOI: 10.3390/jcm10091926.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-763. PMID: 32987477. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.
- [3] Goebeler ME, Bargou R. Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(5): 1021-1032. PMID: 27050240. DOI: 10.3109/10428194.2016.1161185.
- [4] Pawinska-Wasikowska K, Wieczorek A, Balwierz W, et al. Blinatumomab as a bridge therapy for hematopoietic stem cell transplantation in pediatric refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 458. PMID: 35053619. PMCID: PMC8773605. DOI: 10.3390/cancers14020458.
- [5] Ampatzidou M, Kattamis A, Baka M, et al. Insights from the Greek experience of the use of blinatumomab in pediatric relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia patients[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(6): 1424-1430. PMID: 32701357. DOI: 10.4149/neo_2020_200128N93.
- [6] Kantarjian H, Stein A, Gökbuğet N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 836-847. PMID: 28249141. PMCID: PMC5881572. DOI: 10.1056/NEJMoa1609783.
- [7] Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of postinduction 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.
- [8] Verma A, Wüthrich M, Deepe G, et al. Adaptive immunity to fungi[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 5(3): a019612. PMID: 25377140. PMCID: PMC4355251. DOI: 10.1101/cshperspect.a019612.
- [9] Halford Z, Coalter C, Gresham V, et al. A systematic review of blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: engaging an old problem with new solutions[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(10): 1236-1253. PMID: 33435716. DOI: 10.1177/1060028020988411.
- [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. PMID: 33651091. PMCID: PMC7926287. DOI: 10.1001/jama.2021.0987.
- [11] Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia[J]. *Blood*, 2019, 133(3): 205-214. PMID: 30459160. DOI: 10.1182/blood-2018-04-785980.
- [12] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): e405-e421. PMID: 31699664. PMCID: PMC8559573. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
- [13] Yeoh DK, Haeusler GM, McMullan BJ, et al. Antifungal use in children with acute leukaemia: state of current evidence and directions for future research[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(6): 1508-1524. PMID: 35301533. DOI: 10.1093/jac/dkac060.
- [14] Yeoh DK, Blyth CC, Kotecha RS. Blinatumomab as bridging therapy in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia complicated by invasive fungal disease[J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(5): 887-892. PMID: 35727917. PMCID: PMC9539952. DOI: 10.1111/bjh.18314.
- [15] Contreras CF, Higham CS, Behnert A, et al. Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(1): e28718. PMID: 33098744. PMCID: PMC7688575. DOI: 10.1002/pbc.28718.

(本文编辑：杨丹)

(版权所有©2023中国当代儿科杂志)