

·病例报告·

贝林妥欧单抗联合达沙替尼逆转 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病患者抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后融合基因转阳 1 例

米瑞华 王琳 陈琳 刘佳 魏旭东

郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院, 郑州 450008

通信作者: 魏旭东, Email: weixudong63@126.com

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82170151); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210185)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.015

Blinatumomab and dasatinib reverse the positive conversion of fusion gene in Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia patient after anti-CD19 CAR-T therapy: a case report

Mi Ruihua, Wang Lin, Chen Lin, Liu Jia, Wei Xudong

The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University/Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

患者,女,53岁,以“确诊急性淋巴细胞白血病2个月余,化疗2周期后”为主诉于2016年7月6日第1次来我院就诊。2016年4月14日患者因“发热10余天,加重伴头晕、黑便2d”就诊某医院,入院后的血常规示:WBC $38.6 \times 10^9/L$, HGB 63 g/L, PLT $13 \times 10^9/L$;骨髓象:增生明显活跃,原始幼稚细胞占83%;流式细胞术检测免疫表型:72.91%细胞(占有核细胞)表达CD34、TdT、CD10、CD20,部分表达CD33、HLA-DR、CD13、CD19、CD22,不表达CD117、CD15、CD11b、CD16、CD14、CD64、CD11c、CD4、CD8、CD56、CD2、CD5、CD7、cCD3、MPO;染色体核型:45~46,XX,t(9;22)(q34;q11),+der(9)t(9;22),+16,-22,der(22)t(9;22)[cp5];FISH:BCR-ABL融合基因阳性细胞比例为75%,未见到分子生物学的检查结果。诊断为急性淋巴细胞白血病伴Ph⁺,高危组。2016年4月19日给予VTCP(具体剂量不详)方案诱导缓解治疗,1个周期后疗效评价未缓解(NR)。2016年6月2日骨髓象:增生活跃,原始幼稚淋巴细胞占41%,于2016年6月3日再次给予VDCP(具体剂量不详)联合甲磺酸伊马替尼400 mg/d治疗。

2016年7月6日我院检查结果显示:骨髓象:增生明显活跃,幼稚淋巴细胞占0.2%;BCR-ABL210/ABL^{IS}:2.3%;染色体核型:46,XX[20];流式细胞术检测微小残留病(MRD)示未见幼稚B淋巴细胞。疗效评价为完全缓解(CR)。2016年7月至2020年11月期间患者接受多周期化疗及联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗,BCR-ABL融合基因持续处于阴性状态。

2020年11月3日再次入院,血常规:WBC $3.12 \times 10^9/L$, HGB 106 g/L, PLT $157 \times 10^9/L$;骨髓象:增生尚活跃,未见原始幼稚淋巴细胞;流式细胞术MRD示阴性;BCR-ABL210/ABL^{IS}:0.1%,ABL激酶区突变检测未发现突变位点,提示分

子学复发,患者及家属拒绝异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),后于2020年11月10日给予氟马替尼(商品名听福)600 mg/d口服治疗。

2020年11月25日骨髓象:增生尚活跃,未见原始幼稚淋巴细胞;流式细胞术MRD:异常B淋巴细胞占0.06%;BCR-ABL210/ABL^{IS}:1.47%。追问患者服药情况,自行在家服用氟马替尼200~400 mg/d,后将药物加量至600 mg/d。2020年12月7日骨髓象示增生活跃,未见原始幼稚淋巴细胞,流式细胞术MRD示阴性,BCR-ABL210/ABL^{IS}:0.037%,后院外一直服用氟马替尼600 mg/d治疗。

2021年4月20日血常规:WBC $2.2 \times 10^9/L$, HGB 89 g/L, PLT $126 \times 10^9/L$;骨髓象:增生减低,幼稚淋巴细胞6%;流式细胞术MRD:CD19⁺异常幼稚B淋巴细胞占17.26%;BCR-ABL210/ABL^{IS}:42.35%。后采集患者外周血的淋巴细胞,拟给予抗CD19 CAR-T细胞治疗。2021年4月26日骨髓象:增生尚活跃,幼稚淋巴细胞36.8%。按治疗计划于2021年5月30日回输CAR-T细胞 0.5×10^8 ,细胞回输后仅发生I级发热,余未见明显的不良反应。细胞回输后第15天时复查骨髓融合基因示阴性,后融合基因持续阴性维持半年余。

2021年12月2日骨髓象示增生减低,未见原始幼稚淋巴细胞,流式细胞术MRD示阴性,BCR-ABL210/ABL^{IS}:0.055%,ABL激酶区突变检测示阴性,提示分子学复发,即退出临床研究,给予口服达沙替尼。

2021年12月22日血常规:WBC $3.23 \times 10^9/L$, HGB 116 g/L, PLT $109 \times 10^9/L$;骨髓象:增生尚活跃,未见原始幼稚淋巴细胞;流式细胞术MRD:共获取有核细胞约500 000个,其中CD19⁺CD10⁺⁺CD20⁺CD34^{part+}CD38^{dim+}CD81^{dim+}CD33/CD13^{dim+}CD45^{dim+}异常幼稚B淋巴细胞占0.05%;BCR-ABL210/

ABL^{IS}:0.33%, ABL 激酶区突变检测示阴性,融合基因明显升高。于2021年12月27日给予贝林妥欧单抗联合达沙替尼治疗,具体为:贝林妥欧单抗(商口名:倍利妥)9 μg 第1~7天,28 μg 第8~22天,达沙替尼(商品名:施达赛)50 mg/d 口服逐渐爬坡至50 mg 口服每日2次患者耐受剂量。贝林妥欧单抗治疗过程中,未见细胞因子释放综合征等不良反应的发生,耐受性良好。贝林妥欧单抗应用第15天时骨髓象:增生尚活跃,未见原始幼稚淋巴细胞;流式细胞术MRD示阴性,BCR-ABL210示低于最低检出下限,院外达沙替尼单

药治疗。

2022年2月17日血常规示WBC $4.21 \times 10^9/L$, HGB 93 g/L, PLT $44 \times 10^9/L$;骨髓象示增生减低,未见原始幼稚淋巴细胞;流式细胞术MRD示阴性;BCR-ABL210低于最低检出下限。再次给予贝林妥欧单抗28 μg/d 持续静脉输注×14 d 治疗。目前该患者的融合基因再次维持阴性3个月余,长期疗效持续随访中。

(收稿日期:2022-04-06)

(本文编辑:王叶青)