

• 经验交流 •

达雷妥尤单抗联合化疗治疗 CD38⁺ 急性白血病 2 例 报告并文献复习*

钱娟¹ 王菲¹ 王信峰¹ 林赠华¹ 黄红铭¹

[摘要] 目的:探讨达雷妥尤单抗联合化疗治疗难治 CD38 阳性急性白血病患者的疗效及安全性。方法:回顾性分析 2022 年 1 月—3 月在南通大学附属医院血液科收治的 2 例患者,其中 1 例 near-ETP-ALL,另 1 例急性髓系白血病(M5),均难治,且 CD38 阳性,分析其临床诊疗经过,并进行文献复习。结果:2 例 CD38 阳性的急性白血病患者经多线治疗后均未达完全缓解,后调整治疗方案,获得微小残留病灶阴性,能耐受治疗,未出现严重的不良反应,其中 1 例顺利完成异基因造血干细胞移植。结论:达雷妥尤单抗联合化疗为难治急性白血病患者提供了一种新的治疗手段,其安全有效,值得临床进一步探讨。

[关键词] 难治;急性白血病;达雷妥尤单抗;微小残留病灶

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.012

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] B

Daratumumab combined with chemotherapy in the treatment of CD38⁺ acute leukemia: a report of 2 cases and literature review

QIAN Juan WANG Fei WANG Xinfeng LIN Zenghua HUANG Hongming

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, 226001, China)

Corresponding author: HUANG Hongming, E-mail: hhmmmc@163.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of daratumumab combined with chemotherapy in the treatment of refractory CD38 positive acute leukemia patients. **Methods:** Retrospective analysis was made on 2 patients admitted to the Hematology Department of the Affiliated Hospital of Nantong University from January to March 2022, including one near-ETP-ALL and the other acute myeloid leukemia(M5), all of whom were refractory, and CD38⁺. The clinical diagnosis and treatment process were analyzed and the literature was reviewed. **Results:** Two patients with CD38⁺ acute leukemia did not achieve complete remission after multi-line treatment. After adjusting the treatment regimen, they obtained negative minimal residual disease and were able to tolerate the treatment without serious adverse events. One case had successfully completed allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Conclusion:** Daratumumab combined with chemotherapy provides a new treatment method for patients with refractory acute leukemia, which is safe and effective, and is worthy of further clinical discussion.

Key words refractory; acute leukemia; daratumumab; minimal residual disease

急性白血病是一种造血干细胞的恶性克隆性疾病,部分患者原发耐药,诱导缓解治疗失败,是临床上遇到的比较棘手的问题^[1-2]。随着细胞免疫治疗的研究进展,单克隆抗体联合化疗可能成为急性白血病的有效治疗手段^[3-4]。本文报道达雷妥尤单抗联合化疗治疗 2 例急性白血病的经过,并进行相关文献复习,旨在探讨达雷妥尤单抗在急性白血病

中的作用,为疾病的治疗开拓新的思路。

1 病例资料

患者 1,男,30 岁,主诉乏力 1 周。入院后血常规:白细胞计数(WBC)105.5 × 10⁹/L,淋巴细胞 24.2 × 10⁹/L,血红蛋白(Hb)38 g/L,血小板计数(PLT)31.0 × 10⁹/L;骨髓细胞形态学:原幼细胞异常增生,共占 97%,考虑为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL);流式细胞术免疫表型:原始细胞约 96.6%,表达 CD45、CD34、CD38、CD33、CD7、CD5、cCD3,部分表达 CD56,不表达 CD117、CD3、CD2、CD64、CD14、

*基金项目:南通市科技项目(No:JCZ21030);2020 年度南通大学附属医院教学研究课题(No:Tfj20003)

¹南通大学附属医院血液科(江苏南通,226001)

通信作者:黄红铭, E-mail: hhmmmc@163.com

CD11b、CD15、CD1a、CD4、CD8、CD10、CD19、CD16、CD20、CD22、cMPO、cCD79a、CD13、HLADR,染色体核型:46,xy[20],FISH:BCR-ABL(-),Ph-like基因:CRLF2基因转录本为高表达,二代测序:DNMT3A基因 p. Glu235fs和 p. Asp529Asn突变比例分别为47.9%、45.0%,IDH2基因 p. Arg140Gln热点突变比例为48.9%,NOTCH1基因 p. Val1604_Val1605insSerGlyAspSerPheHisPheLeuArgGluLeuSerArgValLeuHisThrAsnVal突变比例为33.2%,诊断near-ETP-ALL,予以VP方案预处理降白细胞,IVCP方案化疗(伊达比星8 mg/m²,d1~3;长春地辛4 mg/周,d1,8,15,22;环磷酰胺750 mg/m²,d1,15;地塞米松10 mg,d1~14),第1个疗程结束后骨髓原始细胞占96.6%,结合患者的二代测序基因突变表型, DNMT3A基因及IDH2基因突变更倾向于急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML),故第2个疗程予以维奈克拉联合阿扎胞苷(维奈克拉100 mg d1,200 mg d2,300 mg d3~21;阿扎胞苷75 mg/m²,d1~7)治疗,复查骨髓涂片:幼淋占1.0%,白血病/淋巴瘤免疫分型:CD34⁺/CD117⁺原始髓约0.1%,另约4.3%的细胞表达:CD45⁺(弱)/CD7⁺⁺/CD5^{dim}/CD2⁻/CD3⁻/cCD3⁺,考虑为T淋母细胞,尽管骨髓缓解,但该患者年轻,希望微小残留病(minimal residual disease, MRD)阴性后完成异基因造血干细胞移植。参考流式细胞结果,患者白血病细胞表面有CD38表达,建议患者使用CD38单克隆抗体达雷妥尤单抗治疗,患者同意,故第3个疗程予以达雷妥尤单抗联合维奈克拉、阿扎胞苷化疗(达雷妥尤单抗16 mg/kg,1次/周;维奈克拉300 mg,d1~21;阿扎胞苷75 mg/m²,d1~7),复查骨髓涂片:未见原始细胞,白血病/淋巴瘤免疫分型:CD34⁺/CD117⁺原始髓约1.3%;另约0.05%的细胞表达:CD45⁺(弱)/CD7⁺/CD56⁻/CD16⁻/CD2⁻/CD3⁻/cCD3⁺,考虑为T淋母细胞,MRD检测<0.01%,为阴性,患者行异基因造血干细胞移植(父供子),治疗顺利,已出院。

患者2,男,63岁,主诉乏力1周,入院后血常规:WBC 1.3×10⁹/L,Hb 62.0 g/L,PLT 103.0×10⁹/L;骨髓细胞形态学:原幼细胞占87%,呈病理性改变,POX大部分呈阳性,少部分呈弱阳性,小部分呈阴性,提示AML M5/M4;流式细胞术免疫表型:原幼髓细胞约75.7%,表达cMPO、CD117、CD33、CD34、CD38、CD13、HLA DR、CD56、CD71,部分表达CD64、CD22、CD4、CD36、CD11c,不表达cCD3、CD2、CD3、CD5、CD7、CD11b、CD15、CD10、CD19、CD16、CD20、cCD79a。染色体核型:46,X,der(Y),+1,-4,del(5)(q21q35),+11,-17,

-18,-21,+22,+22,der(22)[8]/46,XY[2]。荧光染色体原位杂交:AML1/ETO融合基因阴性,CBFβ基因阴性,MLL基因阴性,但有20%的信号为3Y。二代测序:TP53基因 p. Tyr220Ser突变比例为56.20%,APC基因 p. Thr930Ile突变比例为19.00%,CCR4基因 p. Arg323Gly变异比例为46.50%,JAK1基因 p. Val656Ile突变比例为24.10%,TNFRSF1B基因 p. Arg431Leu突变比例为36.20%,诊断AML。予以阿扎胞苷联合HIAG方案化疗(阿扎胞苷75 mg/m²;高三尖杉酯碱注射液2 mg/m²,d1~7;伊达比星8 mg/m²,d1~3;阿糖胞苷10 mg/m² iH q12 h,d1~14;人粒细胞集落刺激因子200 μg/m²,d1~14,根据白细胞计数调整),复查骨髓涂片:原、幼单共占81.0%,白血病/淋巴瘤免疫分型:原、幼单核细胞为主约占38.7%,表达CD34、CD117、CD33、HLA DR、CD38,部分表达CD64、CD56、CD22,不表达CD15、CD14,结合患者实验室检查结果,白血病细胞表面有髓系表达,并且CD38抗原表达恒定,予以阿扎胞苷、维奈克拉、达雷妥尤单抗联合化疗(达雷妥尤单抗16 mg/kg,1次/周;维奈克拉100 mg d1,200 mg d2,300 mg d3~21;阿扎胞苷75 mg/m²,d1~7),1个月后复查骨髓原始细胞约2.8%,继续予以阿扎胞苷、维奈克拉、达雷妥尤单抗巩固治疗,后期准备行异基因造血干细胞移植。

2 讨论

近年来,急性白血病的治疗新药不断涌现,为一些复发/难治患者带来再次缓解的机会,但即便如此,白血病的疗效依然欠佳,有条件的患者可根据靶点选择相应的治疗^[5-6],达雷妥尤单抗作为多发性骨髓瘤细胞表面CD38的治疗靶点,目前已广泛应用于临床,其通过多种机制诱导表达CD38的肿瘤细胞凋亡,包括补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和抗体依赖性细胞吞噬,分别通过激活补体蛋白、自然杀伤细胞和巨噬细胞,以及通过交联作用直接杀死骨髓瘤细胞^[7]。

事实上,据文献报道,多种血液肿瘤表面表达CD38,包括华氏巨球蛋白血症、套细胞淋巴瘤、ALL、AML^[8-11]等。在AML中,达雷妥尤单抗阻断间充质干细胞的线粒体转移,抑制AML的代谢能力,导致白血病细胞凋亡^[12]。而对于T-ALL的临床前研究,Bride等^[13]报道达雷妥尤单抗单药能够为T-ALL PDX小鼠带来深度缓解,达到MRD阴性,建议CD38可以作为T-ALL治疗的新靶点。随着前期研究的深入,有临床医生应用达雷妥尤单抗在CD38阳性急性白血病中作了初步尝试。2019年,Mirgh等^[14]报道1例57岁男性,诊断为ETP-ALL,诱导化疗后未缓解,骨髓原始细胞占35%,流式细胞提示CD38阳性强表达(97.9%),

予以达雷妥尤单抗 16 mg/kg,每周 1 次,8 周治疗后,骨髓 MRD 呈阴性($<0.01\%$),治疗过程中未出现输液反应或肿瘤溶解综合征,该患者完成了异基因造血干细胞移植,且 MRD 维持阴性($<0.01\%$)。2020 年,Zhang 等^[15]报道 1 例 31 岁男性,诊断为 B-ALL,经历 CODP 诱导方案完全缓解,大剂量甲氨蝶呤为基础巩固治疗方案,后复发、中枢浸润,经 CODP-L 治疗后缓解,异基因造血干细胞移植后 9 个月出现 MRD 阳性,行 anti-CD19/CD22 CAR-T 治疗后,仍有 0.4% MRD 阳性,予以达雷妥尤单抗 16 mg/kg 单次给药 1 周后,患者快速实现骨髓 MRD 阴性,截至笔者发文,该患者已持续 16 周 MRD 阴性。本文患者 1 为 ALL 的特殊类型,诊断为 near-ETP-ALL,临床上罕见,与 ETP-ALL 比较,主要区别:ETP-ALL CD5 表达阴性或者弱阳性,near-ETP-ALL 则 CD5 表达阳性,予以 IVCP 方案化疗 1 个疗程后骨髓未缓解,根据患者的二代测序结果调整治疗方案,予以阿扎胞苷联合维奈克拉的挽救性治疗方案,骨髓评估仍有 4.3% 的 T 淋母细胞,且免疫分型提示 CD38 阳性,予以达雷妥尤单抗联合化疗后复查骨髓 T 淋母细胞占 0.05%,MRD 阴性,顺利完成异基因造血干细胞移植。患者 2 系 AML M5 型,MICM 分型提示复杂核型,二代测序提示 TP53 基因突变,研究表明 TP53 基因突变在老年 AML 及骨髓增生异常综合征患者中较年轻患者常见^[17],大宗病例研究在年龄相关的克隆性造血中也发现了 TP53 突变,且与血液肿瘤的发生和不良预后相关^[18-19]。Cluzeau 等^[20]报道地西他滨可以改善 TP53 基因突变预后不良 AML 患者的总生存,但具体机制尚不明确,本例患者予以诱导治疗后未缓解,免疫分型提示 CD38 阳性,予以达雷妥尤单抗联合阿扎胞苷、维奈克拉治疗,骨髓完全缓解,血细胞恢复正常,可能的机制是达雷妥尤单抗通过阻断间充质干细胞的线粒体转移而抑制 AML 的代谢能力^[12]。

达雷妥尤单抗在急性白血病的治疗中初显成效,但以个案报道为主,需要扩大样本量进一步明确其在急性白血病中的疗效,目前剂量的使用参照多发性骨髓瘤,在急性白血病中的剂量及疗程需要多中心的临床药物试验以明确,且缓解后达雷妥尤单抗维持治疗与异基因造血干细胞移植的疗效比较,目前尚未有文献报道,需行进一步的研究。此外需综合考虑达雷妥尤单抗的药物不良反应,临床研究发现约 46% 患者使用达雷妥尤单抗会出现输注相关反应,主要表现为恶心、呕吐、咳嗽,严重时可能出现支气管痉挛、喉头水肿等^[21]。相关研究表明达雷妥尤单抗在治疗过程中,机体免疫功能受抑制,HBV 感染风险增加^[22],所以患者用药前需检查两对半及 HBV-DNA 定量,对于 HBV 血清学检

测结果呈阳性的患者,应尽早使用抗病毒预防或治疗。此外,达雷妥尤单抗可与红细胞表面低水平的 CD38 相结合,干扰相容性试验,间接导致 Coombs 试验呈阳性^[23-24],因此建议开始达雷妥尤单抗治疗前应该测定患者血型并进行抗体筛查。

综上所述,达雷妥尤单抗联合化疗可以作为伴有 CD38 阳性急性白血病患者的一种安全有效的治疗手段,值得临床进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 龚敏,吴迪,李秋柏,等. 维奈克拉治疗急性髓系白血病的疗效与安全性的单中心真实世界研究[J]. 临床血液学杂志,2022,35(5):359-363.
- [2] Adamska M, Kowal-Wisniewska E, Przybyłowicz-Chalecka A, et al. Clinical outcomes of therapy-related acute myeloid leukemia: an over 20-year single-center retrospective analysis[J]. Pol Arch Intern Med, 2023, 133(1):1-36.
- [3] Pommert L, Tarlock K. The evolution of targeted therapy in pediatric AML: gemtuzumab, FLT3/IDH/BCL2 inhibitors, and other therapies[J]. Hematology, 2022, 2022(1):603-610.
- [4] Bohl SR, Bullinger L, Rücker FG. New targeted agents in acute myeloid leukemia: new hope on the rise[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8):E1983.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8):624-627.
- [7] Richard S, Jagannath S, Cho HJ, et al. A comprehensive overview of daratumumab and carfilzomib and the recently approved daratumumab, carfilzomib and dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Expert Rev Hematol, 2021, 14(1):31-45.
- [8] Amaador K, Vos JMI, Pals ST, et al. Discriminating between Waldenström macroglobulinemia and marginal zone lymphoma using logistic LASSO regression[J]. Leuk Lymphoma, 2022, 63(5):1070-1079.
- [9] Salles G, Gopal AK, Minnema MC, et al. Phase 2 study of daratumumab in relapsed/refractory mantle-cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and follicular lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(5):275-284.
- [10] Vákrmanová B, Nováková M, Říha P, et al. CD38: a target in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia-limitations in treatment and diagnostics[J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69(9):e29779.
- [11] Farber M, Chen YY, Arnold L, et al. Targeting CD38 in acute myeloid leukemia interferes with leukemia

- trafficking and induces phagocytosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):22062.
- [12] Mistry JJ, Moore JA, Kumar P, et al. Daratumumab inhibits acute myeloid leukaemia metabolic capacity by blocking mitochondrial transfer from mesenchymal stromal cells [J]. *Haematologica*, 2021, 106 (2): 589-592.
- [13] Bride KL, Vincent TL, Im SY, et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 131(9):995-999.
- [14] Mirgh S, Ahmed R, Agrawal N, et al. Will Daratumumab be the next game changer in early thymic precursor-acute lymphoblastic leukaemia? [J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(2):e33-e35.
- [15] Zhang YP, Xue S, Liu FH, et al. Daratumumab for quick and sustained remission in post-transplant relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2020, 91:106332.
- [16] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.
- [17] Stengel A, Kern W, Haferlach T, et al. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL: an analysis of 3307 cases [J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):705-711.
- [18] Barajas S, Cai WJ, Liu Y. Role of p53 in regulation of hematopoiesis in health and disease [J]. *Curr Opin Hematol*, 2022, 29(4):194-200.
- [19] Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease [J]. *Science*, 2019, 366 (6465): eaan4673.
- [20] Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, et al. Eprenetapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a phase II study by the groupe francophone des myélodysplasies (GFM) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14):1575-1583.
- [21] Michaleas S, Penninga E, Hovgaard D, et al. EMA review of daratumumab (darzalex) for the treatment of adult patients newly diagnosed with multiple myeloma [J]. *Oncologist*, 2020, 25(12):1067-1074.
- [22] Nahi H, Chrobok M, Gran C, et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211927.
- [23] 张警丹, 李鹏, 李强, 等. 抗 CD38 单克隆抗体对多发性骨髓瘤患者交叉配血干扰及输血疗效的影响 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(8):539-542.
- [24] Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, et al. Blood transfusion management for patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2616.

(收稿日期:2022-10-18)

(本文编辑:阮方)

作者署名规范

作者是指对医学论文做出了实质性贡献的人(包括自然人、法人或组织)。作者必须同时满足国际医学杂志编辑委员会规定的以下4条标准:①参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者。②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。④除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责者。未同时满足全部4条标准的人应该被志(致)谢,而且只能被(志)致谢。

通信作者:指课题的负责人,承担课题的经费、设计;对选题的先进性、首创性、实验设计和方法的合理性、结论的可信性、严谨性等负首要责任;在投稿、同行评议及出版过程中主要负责与期刊联系的人。对多中心或多学科协作研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。一般情况下,增加的通信作者应是合作研究的不同研究机构或不同研究小组的学术负责人。

集体作者:指一些多作者组成的大型团队将作者署名为团队名称,或署以团队名称加上各个作者的姓名。如:多中心研究、临床随机对照研究、指南、共识等。一般署名集体名称外,还应著录项目责任作者、通信作者和执笔者或协调者。

作者排序原则上以贡献大小为先后排序,由论文署名作者在投稿前共同商定,投稿后原则上不得变更。确需改动时,必须出示该论文产出单位证明、所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明,以及所有作者贡献声明。