

博纳吐单抗治疗急性淋巴细胞白血病有效性和安全性的Meta分析[△]

杨勇杰^{1,2*}, 张绮雯^{1,2}, 鲁憬莉^{1,2}, 关克磊^{1,2}, 刘克锋^{1,2}, 杨楠³, 杜书章^{1,2}, 康建^{1,2}, 张晓坚^{1,2,4,5#} (1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052; 2. 河南省精准临床药学重点实验室, 郑州 450052; 3. 兰州大学基础医学院循证医学中心, 兰州 730000; 4. 郑州市临床质谱重点实验室, 郑州 450052; 5. 河南省精准医学临床质谱工程研究中心, 郑州 450052)

中图分类号 R969.3; R733.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)12-1492-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.12.14



摘要 目的 系统评价博纳吐单抗治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的有效性与安全性,为其临床应用提供循证参考。方法 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据和中国生物医学文献服务系统,收集博纳吐单抗(试验组)对比传统化疗方案(对照组)治疗ALL的随机对照试验(RCT)和队列研究,检索时限均为建库起至2022年2月3日。筛选文献、提取资料后,采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价RCT的质量,采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价队列研究的质量,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析;采用证据推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)系统对结局指标的证质量进行评价;采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。结果 共纳入8项研究,其中3项RCT、5项队列研究,共计2 841例患者。Meta分析结果显示,试验组患者随访1年以上的总生存率[RR=1.30, 95% CI(1.14, 1.48), $P<0.000 1$]、无复发生存率[RR=1.78, 95% CI(1.50, 2.12), $P<0.000 01$]、完全缓解率[RR=1.42, 95% CI(1.11, 1.82), $P=0.006$]、震颤发生率[RR=16.98, 95% CI(2.17, 133.12), $P=0.007$]、细胞因子释放综合征发生率[RR=14.11, 95% CI(3.43, 58.01), $P=0.000 2$]均显著高于对照组,两组患者头痛发生率比较差异无统计学意义[RR=1.31, 95% CI(0.66, 2.59), $P=0.44$]。试验组患者 ≥ 3 级不良事件、感染、口腔炎、血小板减少症、发热性嗜中性粒细胞减少症、厌食、便秘、腹泻、腹痛、低血钾的发生率均显著低于对照组($P<0.05$),咳嗽、红疹、低丙球蛋白血症、发热的发生率均显著高于对照组($P<0.05$);两组患者的总不良事件、脓毒血症、贫血、白细胞降低、嗜中性白细胞减少症、淋巴细胞减少、恶心、呕吐、高血糖、低血压、高血压、转氨酶升高、鼻衄的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。按研究类型不同进行亚组分析的结果显示,无论是RCT还是队列研究,试验组患者随访1年以上的总生存率、无复发生存率、完全缓解率(队列研究除外)均显著高于对照组($P<0.05$)。GRADE评价结果显示,本研究纳入的指标证据总体质量为低级。发表偏倚分析结果显示,本研究存在发表偏倚的可能性较小。结论 博纳吐单抗治疗ALL的疗效较好,感染和消化系统不良事件的发生率较低,但震颤、咳嗽、红疹、发热、低丙球蛋白血症和细胞因子释放综合征的发生率较高。本研究纳入的指标证据质量普遍偏低。

关键词 博纳吐单抗;急性淋巴细胞白血病;Meta分析;有效性;安全性

Meta-analysis of clinical efficacy and safety of blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia

YANG Yongjie^{1,2}, ZHANG Qiwen^{1,2}, LU Jingli^{1,2}, GUAN Kelei^{1,2}, LIU Kefeng^{1,2}, YANG Nan³, DU Shuzhang^{1,2}, KANG Jian^{1,2}, ZHANG Xiaojian^{1,2,4,5} (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Henan Key Laboratory of Precision Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450052, China; 3. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 4. Zhengzhou Key Laboratory of Clinical Mass Spectrometry, Zhengzhou 450052, China; 5. Henan Engineering Research Center of Clinical Mass Spectrometry for Precision Medicine, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in order to provide evidence-based reference for clinical use. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang database and CBM during the inception to February 3, 2022, randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies of blinatumomab (experimental group) versus conventional chemotherapy (control group) in the treatment of ALL were collected. After literature screening and data extraction, the quality of RCTs

[△] 基金项目:重大新药创制科技重大专项2020年度实施计划立项课题(No.2020ZX09201009)

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药事管理、循证药学。电话:0371-66913047。E-mail:fccyangyj@zzu.edu.cn

通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理、循证药学。电话:0371-66913047。E-mail:fcczhangxj@zzu.edu.cn

was evaluated by the risk bias evaluation tool recommended by Cochrane handbook 5.1.0, and the quality of cohort studies was evaluated by the Newcastle-Ottawa scale (NOS). Meta-analysis was performed by RevMan 5.4 software. GRADE grading system was used to evaluate the evidence quality of outcomes. The publication bias was analyzed by inverted funnel plot. **RESULTS** A total of 8 studies were included, involving 3 RCTs and 5 cohort studies, with a total of 2 841 patients. Results of Meta-analysis showed that the overall survival rate more than one year [RR=1.30, 95% CI (1.14, 1.48), $P<0.000 1$], relapse-free survival rate [RR=1.78, 95% CI (1.50, 2.12), $P<0.000 01$], complete remission rate [RR=1.42, 95% CI (1.11, 1.82), $P=0.006$], the incidence of tremor [RR=16.98, 95% CI (2.17, 133.12), $P=0.007$], and the incidence of cytokine release syndrome [RR=14.11, 95% CI (3.43, 58.01), $P=0.000 2$] in trial group were all significantly higher than control group, but there was no statistical significance in the incidence of headache between two groups [RR=1.31, 95% CI (0.66, 2.59), $P=0.44$]. The incidence of adverse events with grade more than or equal to 3, infection, stomatitis, thrombocytopenia, febrile neutropenia, anorexia, constipation, diarrhea, abdominal pain, hypokalemia in trial group were significantly lower than control group ($P<0.05$). The incidence of cough, rash and hypogammaglobulinemia and fever in the trial group were significantly higher than control group ($P<0.05$). There was no statistical significance in the total incidence of adverse events, sepsis, anemia, leucopenia, neutropenia, lymphopenia, nausea, vomiting, hyperglycemia, hypotension, hypertension, elevated transaminase or epistaxis between two groups ($P>0.05$). Results of subgroup analysis by study type showed that the overall survival rate, relapse-free survival rate and complete response rate (except for cohort studies) of patients in trial group were significantly higher than control group in both RCTs and cohort studies ($P<0.05$). The results of GRADE evaluation showed that the overall quality of index evidence included in this study was low. There was little possibility of publication bias in this study based on the publication bias analysis. **CONCLUSIONS** Blinatumomab is effective in the treatment of ALL, with low incidence of infection and adverse events of digestive system, but high incidence of tremor, cough, rash, fever, hypogammaglobulinemia and cytokine release syndrome. The evidence quality of the indicators included in this study is generally low.

KEYWORDS blinatumomab; acute lymphoblastic leukemia; meta-analysis; efficacy; safety

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是骨髓造血系统恶性肿瘤之一,占急性白血病患者总数的30%~40%,主要特征为骨髓及淋巴组织中幼稚淋巴细胞异常增殖和聚集^[1]。ALL的发病率呈双峰分布,第1个发病高峰出现在儿童时期(1~4岁),第2个高峰出现在50~60岁,且男性高于女性^[2]。临床实践显示,疾病危险分层和强化化疗方案显著提高了ALL患者的完全缓解率(complete remission rate, CRR),特别是儿童、青少年及青年ALL患者,但40岁以上及复发或难治性患者的预后仍然较差^[3-6]。

由于多种表面抗原均可在ALL癌细胞上表达,因此免疫疗法在ALL的治疗领域取得了较大进展。常见的免疫治疗药物包括利妥昔单抗、依帕珠单抗、奥英妥珠单抗和博纳吐单抗等^[7-10]。其中,利妥昔单抗和依帕珠单抗是分别靶向分化群20(cluster of differentiation 20, CD20)和CD33的单克隆抗体,奥英妥珠单抗则是由靶向CD22的单克隆抗体与细胞毒性药物卡奇霉素偶联而成,上述3种药物对复发或难治性ALL具有一定的疗效,但其作用取决于癌细胞表面高度特异性的肿瘤抗原^[11]。博纳吐单抗为一种新型的CD3和CD19双特异性抗体,相对分子量为55 kDa。该药是利用脱氧核糖核酸重组技术通过一段非免疫原性的接头序列将抗CD19和抗CD3单克隆抗体单链可变区融合而成,可连接CD19⁺恶性B淋巴细胞与CD3⁺T淋巴细胞,介导T细胞对肿瘤细胞的溶解,具有不受主要组织相容性复合体I类分子限制、不需要T细胞共刺激分子参与等优点^[12]。博纳吐

单抗于2014年被美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)批准用于成人和儿童复发或难治性前体B细胞ALL。2020年12月,该药被国家药品监督管理局附条件批准在我国上市,用于治疗成人复发或难治性前体B细胞ALL。有研究发现,博纳吐单抗可能会导致CD19靶抗原缺失,引发免疫逃逸,从而影响疗效^[13];也有研究认为,博纳吐单抗在治疗过程中可能会引发多种不良反应,如神经系统毒性和细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),其中CRS是发生率较高、症状较为突出的急性不良反应^[14]。考虑到博纳吐单抗为首个治疗ALL的双特异性T细胞衔接分子药物,上市时间较短,故通过与现有治疗方案比较来全面评价博纳吐单抗治疗ALL的有效性和安全性显得尤为重要。基于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了博纳吐单抗治疗ALL的有效性和安全性,旨在为其临床应用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和队列研究,语种限定为中文和英文;RCT无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 纳入经骨髓细胞学、化学染色和免疫分型等确诊为ALL的患者,其均符合《关于急性白血病分类的建议》中的相关诊断标准^[15],且年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予博纳吐单抗;对照组患者给予传统化疗方案;两组患者的用药剂量、疗程均

不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标包括:随访1年以上的总生存率(overall survival rate, OSR)、无复发生存率(relapse-free survival rate, RSR)、CRR、神经系统不良事件(neurological adverse events, NAE)发生率(如头痛、震颤发生率)、CRS发生率。次要结局指标包括:不良事件发生率(如总不良事件、≥3级不良事件发生率)、感染情况(如感染、口腔炎、脓毒血症发生情况等)、血液系统不良事件发生率(如血小板减少症、贫血、白细胞降低、嗜中性白细胞减少症、发热性嗜中性粒细胞减少症、淋巴细胞减少和低丙球蛋白血症发生率等)、消化系统不良事件发生率(如恶心、呕吐、厌食、便秘、腹泻、腹痛发生率等)及其他不良事件发生率。完全缓解(complete remission, CR)被定义为骨髓淋巴瘤细胞数量<5%,外周循环中无母细胞且无其他髓外疾病累及^[16]。不良事件发生率分级参照《常见不良反应事件评价标准4.0版》^[17]。

1.1.5 排除标准 排除标准包括:(1)重复发表的文献;(2)仅有摘要,无法获得全文的文献;(3)个案报道及会议论文。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务系统。中文检索词为“博纳吐单抗”“白血病”;英文检索词为“blinatumomab”“AMG103”“MT103”“MEDI-538”“blincyto”“leukemia”“ALL”“acute lymphoblastic leukemia”。检索时限均为各数据库建库起至2022年2月3日。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索,同时对纳入文献的参考文献进行手工检索。以PubMed为例,具体检索策略见表1。

表1 PubMed 数据库的检索策略

步骤	检索策略
#1	"blinatumomab"[Supplementary Concept]
#2	"blinatumomab"[Title/Abstract] OR "AMG103"[Title/Abstract] OR "MT103"[Title/Abstract] OR "MEDI-538"[Title/Abstract] OR "Blincyto"[Title/Abstract]
#3	#1 OR #2
#4	"leukemia"[Mesh]
#5	"leukemia"[Title/Abstract] OR "ALL"[Title/Abstract] OR "acute lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract]
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献,如遇分歧,经讨论或与第3位研究者协商解决。提取资料包括第一作者、发表年份、研究类型、研究国家、研究时限、患者例数、年龄、性别、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价,具体包括随机方法、分配隐藏、盲法实施、数据完整性、选择性报告和其他偏倚,每个方面均分为高偏倚风险、低偏倚风险和

不清楚^[18]。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对纳入的队列研究进行质量评价,具体包括研究对象选择(0~4分)、组间可比性(0~2分)、结果测量(0~3分);总分1~3分为低质量,4~9分为高质量^[19]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行统计分析。计数资料以风险比(risk ratio, RR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。采用 χ^2 和 I^2 检验分析各研究间的异质性。若 $P>0.1$ 或 $I^2\leq 50\%$,表示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;反之则表示各研究间存在统计学异质性,需进一步分析异质性来源,在排除明显的异质性后,采用随机效应模型进行分析。按纳入研究的类型进行亚组分析,采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.6 证据质量评价

使用推荐分级的评价、制订与评估(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统评价证据质量,RCT被定为高质量证据,可能降低其证据质量的5个因素包括:研究局限性、研究不精确性、研究不一致性、研究结果间接性、发表偏倚;观察性研究(如队列研究)被定为低质量证据,可能升高其证据质量的3个因素包括:大效应量、剂量-效应关系、负偏倚。证据等级评价分为高质量、中等质量、低质量和极低质量^[20]。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献2 739篇,经阅读题目、摘要、全文后,最终纳入8项研究^[10,16,21-26],其中3项为RCT^[10,16,21]、5项为队列研究^[22-26];共计2 841例患者,包括试验组816例、对照组2 025例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表2。

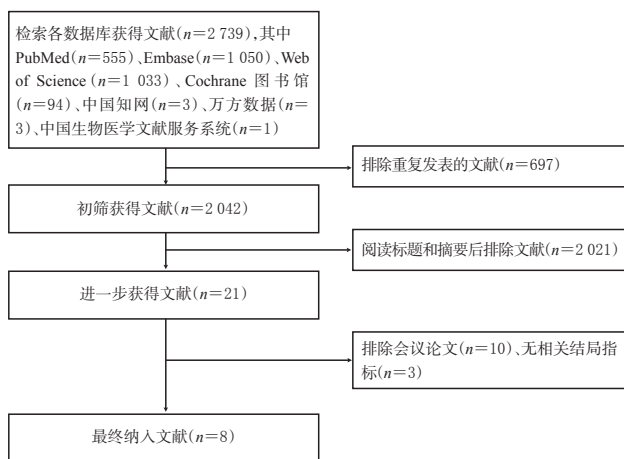


图1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的质量评价

2.2.1 RCT 1项研究采用了交互式语音应答系统^[10],1项研究采用了计算机随机数字发生器进行随机分组^[16];

表2 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	国家	研究时限	例数(试验组/对照组)		年龄($\bar{x} \pm s$)/岁		性别(男性/女性)/例		干预措施		结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Kantarjian 2017 ^[10]	美国	2014-2016年	271/134		40.8±17.1	41.1±17.3	162/109	77/57	接受Bli为4周的治疗:9 μg/d(前7 d), 28 mg/d(后21 d),连续输注,休息2周;每6周为1个周期,最多5个周期	氟达拉滨、阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子±蒽环类;高剂量阿拉伯阿糖胞苷的方案/氟达拉滨方案/大剂量甲氨蝶呤方案	①②③④⑤⑥
Locatelli 2021 ^[14]	意大利	2015-2019年	54/54		6±4	5±4	30/24	22/32	Bli 15 μg/(m ² ·d),连续输注28 d	国际儿童高危复发ALL治疗方案	①②③④⑤⑥
Brown 2021 ^[21]	美国	2014-2019年	105/103		9±7.4	9±8.1	57/48	54/49	Bli 15 μg/(m ² ·d),连续输注,28 d为1个疗程,间隔1周后,重复1个疗程	长春新碱、地塞米松、聚乙二醇天门冬氨酸酶、米托蒽醌和基于风险的鞘内化疗	①②⑤⑥
Ampatzidou 2020 ^[23]	希腊	2015-2018年	9/14		-	-	-	-	Bli 5~15 mg/(m ² ·d),连续输注4周,休息2周;每6周为1个疗程,共3个疗程	柏林-法兰克福-明斯特高危复发ALL治疗方案/高危复发ALL指南推荐方案	③
Gökbuget 2016 ^[23]	德国	2010-2014年	189/1 131		41.1±17.3	37.4±14.2	119/70	654/477	Bli 9 μg/d(前7 d),28 mg/d(后21 d),连续输注4周;每6周为1个周期,最多5个周期	挽救化疗	①③
Gökbuget 2020 ^[24]	德国	2000-2015年	73/182		44.8±16.6	36.3±13.6	41/32	102/80	Bli 5~15 mg/(m ² ·d),连续输注4周后休息2周;每6周为1个疗程,最多4个疗程	参与德国成人ALL多中心研究团队/成人ALL研究团队/北意大利白血病研究团队的治疗	①②
Locatelli 2020 ^[25]	意大利	-	70/352		8.3±5	7.4±4.7	47/23	202/150	Bli 5~15 mg/(m ² ·d),连续输注,给药4周后休息2周;每6周为1个疗程,共5个疗程	参与成人ALL研究团队的治疗	①③
Rambaldi 2020 ^[26]	意大利	2015年	45/55		55±13.75	53±15.5	24/21	28/27	Bli 9 μg/d(前7 d),28 mg/d(后21 d),连续输注4周后停止治疗2周;每6周为1个疗程	酪氨酸激酶抑制剂	①③

—:未报道;Bli:博纳吐单抗;①:OSR;②:RSR;③:CRR;④:NAE发生率;⑤:CRS发生率;⑥:次要结局指标

3项研究均为开放标签试验,均未报告分配隐藏方案,均报告完整数据,均未选择性报告结果,均不清楚是否存在其他偏倚来源^[10,16,21]。结果见图2、图3。

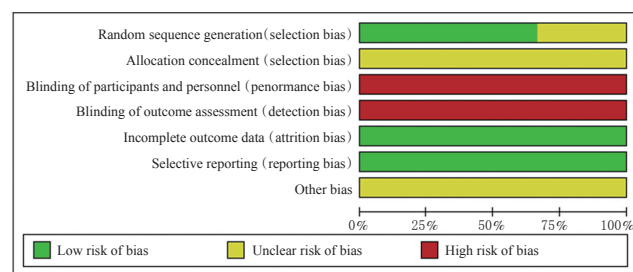


图2 偏倚风险条形图

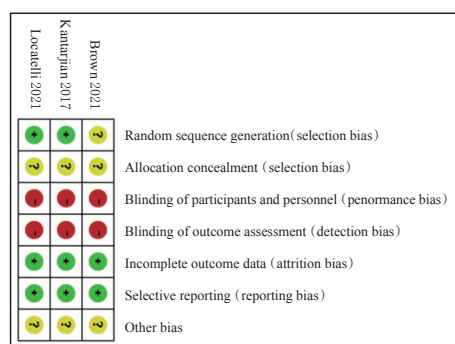


图3 偏倚风险图

2.2.2 队列研究 5项队列研究的评分均为6分,均为高质量文献^[22-26]。结果见表3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 OSR 7项研究报道了OSR,包括3项RCT^[10,16,21]和4项队列研究^[23-26]。各研究间有统计学异质性($P=0.07, I^2=49%$),采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的OSR显著高于对照组[RR=1.30, 95% CI(1.14, 1.48), $P<0.0001$]。按研究

表3 纳入队列研究的质量评价结果(分)

第一作者及发表年份	研究对象选择				组间可比性	结果测量			总分
	暴露组代表性	非暴露组选择	暴露的确定	研究开始前是否有结局事件		结局事件评估	随访是否充分	随访的完整性	
Ampatzidou 2020 ^[23]	1	1	1	1	1	1	0	0	6
Gökbuget 2016 ^[23]	1	0	1	1	1	1	0	1	6
Gökbuget 2020 ^[24]	1	0	0	1	1	1	1	1	6
Locatelli 2020 ^[25]	1	1	1	0	1	0	1	1	6
Rambaldi 2020 ^[26]	1	0	1	1	1	1	1	0	6

类型的不同进行亚组分析,结果显示,RCT研究中试验组患者的OSR[RR=1.27, 95% CI(1.12, 1.44), $P=0.0001$]、队列研究中试验组患者的OSR[RR=1.33, 95% CI(1.02, 1.73), $P=0.03$]均显著高于对照组。结果见图4(图中,文献[23]和文献[25]实际纳入报道的OSR例数不是表1中的总例数)。

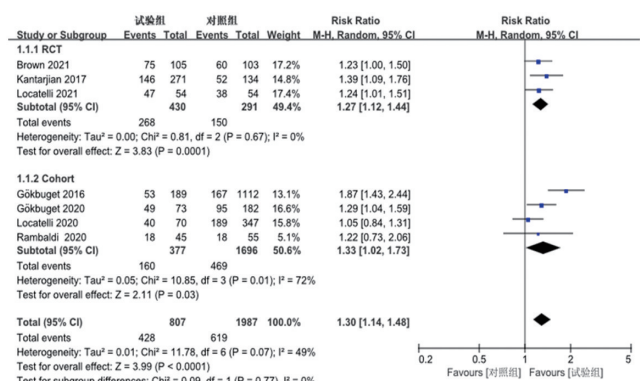


图4 两组患者OSR的Meta分析森林图

2.3.2 RSR 4项研究报道了RSR,包括3项RCT^[10,16,21]和1项研究队列^[24]。各研究间无统计学异质性($P=0.18, I^2=38%$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的RSR显著高于对照组[RR=1.78, 95% CI(1.50, 2.12), $P<0.0001$]。按研究类型的不同进行亚组分析,结果显示,RCT研究中试验组患者

的RSR[RR=1.78, 95% CI(1.42, 2.22), $P<0.000\ 01$]、队列研究中试验组患者的RSR[RR=1.79, 95% CI(1.38, 2.33), $P<0.000\ 1$]均显著高于对照组。结果见图5。

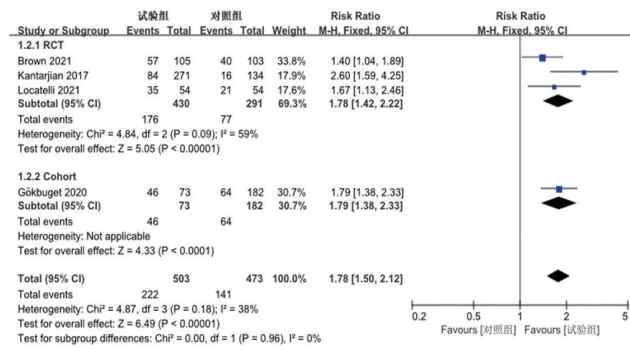


图5 两组患者RSR的Meta分析森林图

2.3.3 CRR 6项研究报道了CRR,包括2项RCT^[10,16]和4项队列研究^[22-23,25-26]。各研究间有统计学异质性($P=0.01, I^2=67%$),采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的CRR显著高于对照组[RR=1.42, 95% CI(1.11, 1.82), $P=0.006$]。按研究类型的不同进行亚组分析,结果显示,RCT研究中试验组患者的CRR显著高于对照组[RR=1.71, 95% CI(1.38, 2.11), $P<0.000\ 01$],而队列研究中两组患者的CRR比较差异无统计学意义[RR=1.26, 95% CI(0.85, 1.86), $P=0.25$]。结果见图6(图中,文献[16]、文献[23]和文献[25]实际纳入报道的CRR例数不是表1中的总例数)。

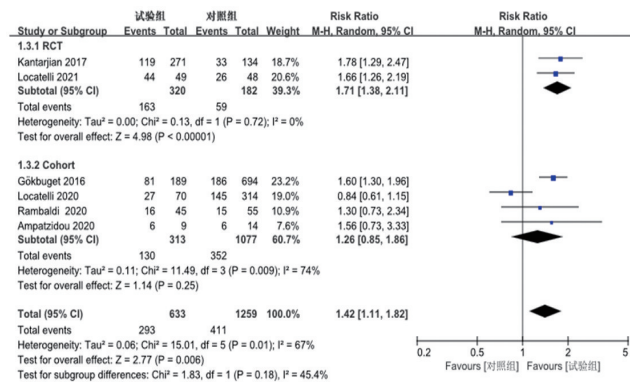


图6 两组患者CRR的Meta分析森林图

2.3.4 NAE发生率 2项RCT报道了NAE发生率^[10,16],包括震颤和头痛,采用固定或随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的震颤发生率显著高于对照组[RR=16.98, 95% CI(2.17, 133.12), $P=0.007$];两组患者头痛发生率比较差异无统计学意义[RR=1.31, 95% CI(0.66, 2.59), $P=0.44$]。结果见图7(图中,文献[10]和文献[16]实际纳入报道的NAE例数不是表1中的总例数)。

2.3.5 CRS发生率 3项RCT报道了CRS发生率^[10,16,21]。各研究间无统计学异质性($P=0.18, I^2=41%$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的CRS发生率显著高于对照组[RR=14.11, 95% CI(3.43, 58.01), $P=0.000\ 2$]。结果见图8(图中,文

献[10]、文献[16]和文献[20]实际纳入报道的CRS例数不是表1中的总例数)。

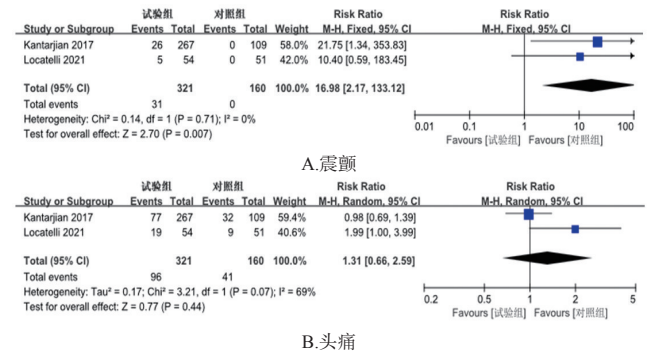


图7 两组患者NAE发生率的Meta分析森林图

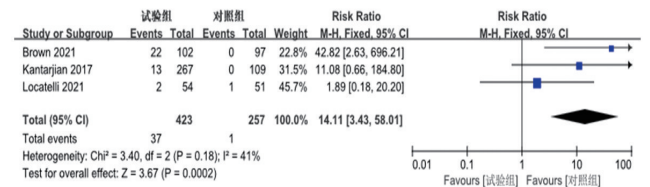


图8 两组患者CRS发生率的Meta分析森林图

2.3.6 次要结局指标 两组患者的总不良事件、脓毒血症、贫血、白细胞降低、嗜中性粒细胞减少症、淋巴细胞减少、恶心、呕吐、高血糖、低血压、高血压、转氨酶升高、鼻衄的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);试验组患者 ≥ 3 级不良事件、感染、口腔炎、血小板减少症、发热性嗜中性粒细胞减少症、厌食、便秘、腹泻、腹痛、低血钾的发生率均显著低于对照组($P<0.05$),咳嗽、红疹、低丙球蛋白血症、发热的发生率均显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者次要结局指标的Meta分析结果

结局指标	纳入研究数	异质性		效应模型	Meta分析结果	
		P	I ² /%		RR(95% CI)	P
不良事件						
总不良事件	3 ^[10,16,21]	0.04	70	随机效应	1.02(0.97,1.08)	0.39
≥ 3 级不良事件	3 ^[10,16,21]	0.04	68	随机效应	0.87(0.77,0.99)	0.04
感染情况						
感染	3 ^[10,16,21]	0.05	66	随机效应	0.53(0.34,0.81)	0.004
口腔炎	3 ^[10,16,21]	0.0003	88	随机效应	0.32(0.11,0.93)	0.04
脓毒血症	2 ^[16,21]	0.003	88	随机效应	0.24(0.02,2.68)	0.25
血液系统						
血小板减少症	3 ^[10,16,21]	0.85	0	固定效应	0.60(0.49,0.74)	<0.001
贫血	3 ^[10,16,21]	<0.001	91	随机效应	0.73(0.40,1.32)	0.29
白细胞降低	2 ^[10,21]	0.65	0	固定效应	1.14(0.94,1.40)	0.19
嗜中性粒细胞减少症	3 ^[10,16,21]	0.02	73	随机效应	0.75(0.53,1.05)	0.10
发热性嗜中性粒细胞减少症	3 ^[10,16,21]	0.0002	88	随机效应	0.26(0.07,0.94)	0.04
淋巴细胞减少	2 ^[10,21]	0.09	66	随机效应	0.90(0.29,2.86)	0.86
低丙球蛋白血症	2 ^[10,16]	0.50	0	固定效应	4.34(1.24,15.16)	0.02
消化系统						
恶心	3 ^[10,16,21]	<0.001	92	随机效应	1.04(0.41,2.63)	0.93
呕吐	3 ^[10,16,21]	0.05	66	随机效应	0.81(0.48,1.36)	0.43
厌食	2 ^[10,21]	0.44	0	固定效应	0.59(0.38,0.93)	0.02
便秘	2 ^[10,16]	0.60	0	固定效应	0.52(0.35,0.79)	0.002
腹泻	2 ^[10,16]	0.16	49	固定效应	0.70(0.51,0.96)	0.03
腹痛	2 ^[10,16]	0.36	0	固定效应	0.43(0.26,0.72)	0.001

续表 4

结局指标	纳入研究数	异质性		效应模型	Meta分析结果	
		P	I ² /%		RR(95%CI)	P
其他						
低血钾	3 ^[10,16,21]	0.41	0	固定效应	0.71(0.55,0.90)	0.005
高血糖	2 ^[10,21]	0.35	0	固定效应	1.22(0.88,1.70)	0.23
低血压	3 ^[10,16,21]	0.76	0	固定效应	1.12(0.76,1.66)	0.57
高血压	2 ^[10,16]	0.29	12	固定效应	0.99(0.52,1.86)	0.96
转氨酶升高	2 ^[10,16]	0.16	48	固定效应	0.70(0.44,1.12)	0.14
咳嗽	2 ^[10,16]	0.76	0	固定效应	2.77(1.28,6.01)	0.01
红疹	2 ^[10,16]	0.87	0	固定效应	2.41(1.13,5.16)	0.02
发热	3 ^[10,16,21]	0.001	85	随机效应	1.88(1.13,3.15)	0.02
鼻衄	2 ^[10,16]	0.78	0	固定效应	0.77(0.41,1.43)	0.10

2.4 GRADE 证据质量评价结果

GRADE 证据质量评价结果显示,RCT共纳入 33 个结局指标,其中 3 个(9.1%)为极低质量,23 个(69.7%)为低质量,7 个(21.2%)为中等质量,无高质量结局指标;队列研究共纳入 3 个结局指标,无指标升级,其总体结局指标证据质量为低质量。结果见表 5、表 6。

2.5 发表偏倚

以 OSR 为指标(纳入文献数最多)绘制倒漏斗图。结果显示,各研究散点在倒漏斗图内对称分布,提示本

研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图 9。

3 讨论

有证据表明,博纳吐单抗可与 T 细胞和肿瘤细胞结合形成复合物,从而诱导 T 细胞启动细胞凋亡级联反应,定向杀灭肿瘤细胞^[27];同时,博纳吐单抗还能增加白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)等炎症因子的产生,IL-2 可通过活化 T 细胞和自然杀伤细胞而发挥肿瘤细胞杀伤效应^[28]。本研究结果显示,接受博纳吐单抗治疗的 ALL 患者的 OSR、RSR、CRR 均显著高于传统化疗方案,提示博纳吐单抗的疗效较好。

尽管 Meta 分析结果显示博纳吐单抗具有显著的疗效,但仍有不良事件发生。本研究结果显示,与传统化疗方案比较,博纳吐单抗会提高 ALL 患者的震颤发生率,但具体机制尚不清楚。有学者就其机制提出两步模型的假设:首先,博纳吐单抗诱导外周 T 细胞重新分布到血管内皮中,活化后的血管内皮进一步延展到血管周围空间;随后,博纳吐单抗通过 B 细胞的作用来促进 T 细胞活化和炎症因子释放,从而引发神经毒性^[29]。CRS 是一种因免疫细胞被激活并释放大量细胞因子而引发的严重的全身炎症反应综合征,继发于博纳吐单抗等免疫

表 5 RCT 的 GRADE 证据评价结果

指标及文献	研究局限性	研究不精确性	研究不一致性	研究结果间接性	发表偏倚	有无升级条件	证据质量	结局指标的重要性	证据质量
OSR ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	不降级	降 1 级	不降级	无	低	关键	低
RSR ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	不降级	降 1 级	不降级	无	低	关键	低
CRR ^[10,16]	降 1 级	不降级	不降级	降 1 级	不降级	无	低	关键	低
震颤 ^[10,16]	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	不降级	无	低	关键	低
头痛 ^[10,16]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	关键	低
CRS 发生率 ^[10,16,21]	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	不降级	无	低	关键	低
总不良事件 ^[10,16,21]	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	不降级	无	低	重要但非关键	低
≥3 级不良事件 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中	重要但非关键	中
感染 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	无	低	不太重要	低
口腔炎 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
脓毒血症 ^[16,21]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
血小板减少症 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中	不太重要	中
贫血 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	无	低	不太重要	低
白细胞降低 ^[10,21]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
嗜中性粒细胞减少症 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
发热性嗜中性粒细胞减少症 ^[10,16,21]	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
淋巴细胞减少 ^[10,21]	降 1 级	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	无	极低	不太重要	极低
低丙球蛋白血症 ^[10,16]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	无	低	重要但非关键	低
恶心 ^[10,16,21]	降 1 级	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	无	极低	不太重要	极低
呕吐 ^[10,16,21]	降 1 级	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	无	极低	不太重要	极低
厌食 ^[10,21]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中	不太重要	中
便秘 ^[10,16]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中	不太重要	中
腹泻 ^[10,16]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
腹痛 ^[10,16]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中	不太重要	中
低血钾 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
高血糖 ^[10,21]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	无	低	不太重要	低
低血压 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
高血压 ^[10,16]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	无	低	不太重要	低
转氨酶升高 ^[10,16]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	不太重要	低
咳嗽 ^[10,16]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中	不太重要	中
红疹 ^[10,16]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中	不太重要	中
发热 ^[10,16,21]	降 1 级	不降级	降 1 级	不降级	不降级	无	低	重要但非关键	低
鼻衄 ^[10,16]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	无	低	不太重要	低

表6 队列研究的GRADE证据评价结果

指标及文献	大效应量	剂量-效应关系	负偏倚	有无升级条件	证据质量	结局指标的重要性	证据质量
OSR ^[23-26]	不升级	不升级	不升级	无	低	关键	低
RSR ^[24]	不升级	不升级	不升级	无	低	关键	低
CRR ^[22-23,25-26]	不升级	不升级	不升级	无	低	关键	低

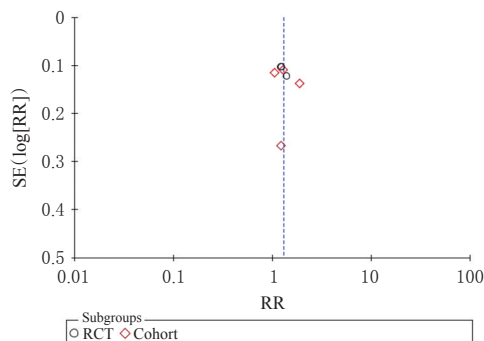


图9 OSR的倒漏斗图

治疗,与NAE并列为重要且独特的毒副作用之一^[14]。本研究结果显示,与传统化疗方案比较,博纳吐单抗会增加ALL患者CRS的发生风险,其原因可能为博纳吐单抗可引发抗原-抗体相互作用,从而激活细胞毒性T细胞,并进一步活化巨噬细胞和单核细胞,最终诱导大量炎症因子释放^[30]。

本研究结果还显示,试验组患者≥3级不良事件、感染、口腔炎、血小板减少症、发热性嗜中性粒细胞减少症、厌食、便秘、腹泻、腹痛、低血钾的发生率均显著低于对照组,两组患者头痛、总不良事件、脓毒血症、贫血、白细胞降低、嗜中性白细胞减少症、淋巴细胞减少、恶心、呕吐、高血糖、低血压、高血压、转氨酶升高、鼻衄的发生率比较差异均无统计学意义,提示博纳吐单抗的安全性较好;但应注意的是,博纳吐单抗组患者咳嗽、红疹、低丙球蛋白血症、发热的发生率均较高,这可能与该药靶向CD19有关,因此在用药时应密切关注患者的丙球蛋白水平^[31]。此外,博纳吐单抗需连续给药(每个周期连续给药4周),故需注意导管相关的血流感染,密切关注患者的感染风险^[32-33]。GRADE结果显示,RCT共纳入33个结局指标,其中3个(9.1%)为极低质量,23个(69.7%)为低质量,7个(21.2%)为中等质量,无高质量结局指标;队列研究共纳入3个结局指标,无指标升级,其总体结局指标证据质量为低质量。发表偏倚分析结果显示,本研究存在发表偏倚的可能性较小。

综上所述,博纳吐单抗治疗ALL的疗效较好,感染和消化系统不良事件的发生率较低,但震颤、咳嗽、红疹、发热、低丙球蛋白血症和CRS的发生率较高。由于本研究纳入的指标证据质量普遍偏低,故所得结论需谨慎解读。本研究存在如下局限性:(1)纳入语种限定为中文和英文,可能存在语言偏倚;(2)纳入研究的样本量较小,检验效能可能不足;(3)由于RCT数量较少,本文还纳入了队列研究,可能会使研究结果存在一定偏倚;(4)纳入的患者类型、疾病分型、研究环境、随访周期等

并不相同,可能导致研究结果存在偏倚;(5)纳入的研究均来源于欧美国家,这限制了本研究结论的代表性。因此,本研究所得结论有待更多大样本、高质量的研究进一步验证。

参考文献

- [1] RICHARD-CARPENTIER G, KANTARJIAN H, JABBOUR E. Recent advances in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(2):106-118.
- [2] PAUL S, KANTARJIAN H, JABBOUR E J. Adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(11):1645-1666.
- [3] ANNINO L, VEGNA M L, CAMERA A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study [J]. *Blood*, 2002, 99(3):863-871.
- [4] PUI C H, CAMPANA D, PEI D Q, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(26):2730-2741.
- [5] KANTARJIAN H M, O' BRIEN S, SMITH T L, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(3):547-561.
- [6] ROWE J M, BUCK G, BURNETT A K, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1 500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993[J]. *Blood*, 2005, 106(12):3760-3767.
- [7] MAURY S, CHEVRET S, THOMAS X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11):1044-1053.
- [8] RAETZ E A, CAIRO M S, BOROWITZ M J, et al. reinduction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): phase II results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(7):1171-1175.
- [9] KANTARJIAN H M, DEANGELO D J, STELLJES M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study[J]. *Cancer*, 2019, 125(14):2474-2487.
- [10] KANTARJIAN H, STEIN A, GÖKBUGET N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):836-847.
- [11] 胡薇薇, 郝思国. 急性白血病免疫治疗研究进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2019, 28(8):498-501.
- [12] RIBERA J M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leuke-

- mia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(12):1057-1067.
- [13] BRAIG F, BRANDT A, GOEBELER M, et al. Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic leukemia may be mediated by disrupted CD19 membrane trafficking[J]. *Blood*, 2017, 129(1): 100-104.
- [14] CONDE-ROYO D, JUÁREZ-SALCEDO L M, DALIA S. Management of adverse effects of new monoclonal antibody treatments in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Drugs Context*, 2020, 9: 2020-2027-2.
- [15] BENNETT J M, CATOVSKY D, DANIEL M T, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British (FAB) co-operative group[J]. *Br J Haematol*, 1976, 33(4): 451-458.
- [16] 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.
- [17] HHS, NIH, NCI. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[EB/OL]. (2010-06-14)[2021-11-20]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [18] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0[EB/OL]. (2011-03-20)[2021-11-20]. <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [19] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [20] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [21] BROWN P A, JI L Y, XU X X, et al. Effect of postremission 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.
- [22] 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.
- [23] GÖKBUGET N, KELSH M, CHIA V, et al. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(9): e473.
- [24] GÖKBUGET N, DOMBRET H, GIEBEL S, et al. Blinatumomab vs historic standard-of-care treatment for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(4): 299-309.
- [25] LOCATELLI F, WHITLOCK J A, PETERS C, et al. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(9): 2473-2478.
- [26] RAMBALDI A, RIBERA J M, KANTARJIAN H M, et al. Blinatumomab compared with standard of care for the treatment of adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(2): 304-310.
- [27] WU J J, FU J P, ZHANG M Z, et al. Blinatumomab: a bispecific T cell engager (BiTE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 104.
- [28] SUN Z C, REN Z H, YANG K T, et al. A next-generation tumor-targeting IL-2 preferentially promotes tumor-infiltrating CD8⁺ T-cell response and effective tumor control [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3874.
- [29] STEIN A S, SCHILLER G, BENJAMIN R, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(1): 159-167.
- [30] TURTLE C J, HANAFI L A, BERGER C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺: CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2123-2138.
- [31] GIEBEL S, THOMAS X, HALLBOOK H, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(3): 360-367.
- [32] MARTINELLI G, BOISSEL N, CHEVALLIER P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16): 1795-1802.
- [33] MIKULSKA M, LANINI S, GUDIOL C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52)[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 Suppl 2: S71-S82.

(收稿日期:2022-01-03 修回日期:2022-05-04)

(编辑:陈宏)