

基于 FAERS 数据库的贝林妥欧单抗药品不良事件信号挖掘与分析

景小蕊¹, 成娟^{1,2*}

1. 兰州大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学第一医院 血液科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)挖掘贝林妥欧单抗的药品不良事件信号,为临床用药提供依据。**方法** 收集 FAERS 中贝林妥欧单抗 2014 年 9 月—2023 年 12 月的数据,采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯可信区间递进神经网络(BCPNN)法进行信号挖掘,分析其不良事件发生情况。**结果** 共得到不良事件信号 250 个,累及 19 个系统器官分类(SOC),合计报告 5 013 例。累及的 SOC 主要包括全身性疾病及给药部位各种反应、免疫系统疾病、各类神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病及各类检查等;报告数较多的不良事件信号包括发热、细胞因子释放综合征、神经毒性、治疗无反应者、发热性中性粒细胞减少和中性粒细胞减少等。挖掘到 18 个说明书未记录的新发现可疑不良反应。**结论** 贝林妥欧单抗在真实世界中发生的常见不良反应与说明书有一致性,但存在部分新发现可疑的不良反应,临床用药应重点关注此类不良反应。

关键词: 贝林妥欧单抗; 药物不良事件; 信号挖掘; 发热; 细胞因子释放综合征; 神经毒性

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)04-1035-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.039

Signal mining and analysis of adverse events of blinatumomab based on FAERS database

JING Xiaorui¹, CHENG Juan^{1,2}

1. The First Clinical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Hematology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: **Objective** To mine the adverse drug event signals of blinatumomab based on the FAERS, to provide a basis for clinical drug use. **Methods** Data of blinatumomab in FAERS from September 2014 to December 2023 were collected, and the signal mining was performed by using the ROR method and BCPNN method to analyze the occurrence of adverse drug event. **Results** A total of 250 adverse drug event signals were obtained, involving 19 system organ classifications (SOC), with a total of 5 013 cases reported. Accumulated SOC mainly included systemic diseases and various reactions at the site of administration, immune system diseases, various neurological diseases, blood and lymphatic system diseases, and various reactions. Adverse drug event signals with a high number of reports included fever, cytokine release syndrome, neurotoxicity, treatment non-responders, febrile neutropenia, and neutropenia. A total of 18 new findings of suspected adverse were found. **Conclusion** The common adverse reactions occurring in the real world with blinatumomab were consistent with the specification, but there were some newly found suspicious adverse reactions, which should be paid attention to in clinical diseases.

Key words: blinatumomab; adverse drug events; signal mining; fever; cytokine release syndrome; neurotoxicity

贝林妥欧单抗是一种双特异性抗体,将 CD19⁺ B 细胞连接到 CD3⁺ T 细胞,并将 T 细胞介导的细胞毒性导向 CD19⁺ B 细胞,导致 B 细胞裂解^[1]。CD19 在 B 细胞谱系的癌细胞中广泛表达,因此是 B 细胞急性淋巴细胞白血病的理想靶点,而干细胞缺乏

CD19 的表达,因此不受靶向治疗的影响^[2]。2014 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准贝林妥欧单抗用于复发难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病,其具有独特的作用机制,治疗反应率高,药物毒性低^[3]。随后研究中,证明了贝林妥欧单抗可以改善微小残留

收稿日期: 2024-01-30

作者简介: 景小蕊,女,硕士研究生,主要从事血液肿瘤的研究。E-mail: jxr0232022@163.com

*通信作者: 成娟,女,博士,主任医师,主要从事血液疾病的研究。E-mail: chenggu029@163.com

病阳性急性 B 淋巴细胞白血病的总生存期^[4-5], 2018 年获得 FDA 批准用于治疗微小残留病阳性的 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者, 并于 2021、2022 年分别在中国获批用于治疗成人、儿童复发难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病。本研究通过检索 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 中的数据, 对贝林妥欧单抗不良事件进行信号挖掘, 分析其在真实世界中不良事件发生情况, 以期临床用药提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过 OpenVigil 2.1^[6] (<http://openvigil.sourceforge.net/>) 在线工具检索 FAERS 数据库中的数据。检索时间设置为 2014 年 9 月 1 日—2023 年 12 月 31 日, 目标药物名称为“blinatumomab”, 获取首要怀疑药物 (PS) 为贝林妥欧单抗的不良事件报告数据。

1.2 方法

1.2.1 数据标准化 参考《监管活动医学词典》(MedDRA) 对 ADE 描述用语进行首选术语 (PT) 的标准和汉化。将属于同一个 PT 的不良事件报告进行合并, 并按照系统器官分类 (SOC) 对 PT 进行分类整理。

1.2.2 数据筛选与统计分析 采用报告比值比法 (ROR) 联合贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN) 进行数据挖掘。ROR 法的计算基于比例失衡测量法四格表, 见表 1, 其能消除大量偏倚, 灵敏度高, 但是特异性较低, 容易出现假阳性; 而 BCPNN 法结合了贝叶斯逻辑学和神经网络结构, 结果更稳定、特异性更高^[7]。本研究将 ROR 法与 BCPNN 法结合, 以期降低单一算法导致的结果偏倚, 具体公式见表 2。根据表 2 中的阈值对每一个 PT 进行判定筛选, 必须同时满足 2 种算法。最后剔除与 FDA 批准的适应证相关的 PT, 减少“适应证偏倚”, 以确定最终纳入分析的不良事件信号。统计分析使用 Microsoft Excel 2021 软件。不良事件信号的生成提示与目标药物之间存在统计学关联, 信号越强, 表示两者相关性越强。

表 1 比例失衡四联表

Table 1 Contents of fourfold table of disproportionality

药物种类	目标报告数	其他报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

表 2 计算公式及阈值

Table 2 Computational equations and formulas

检测方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$, 且 95% CI 下限 > 1 , 则生成 1 个信号
BCPNN	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$ $IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$ $\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2} \right)^2 \left[\frac{N-\alpha+\gamma-\gamma_{ij}}{(\alpha+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)} \right]$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $IC_{025} = E(IC) - 2SD$	$a \geq 3$, 且 95% CI 下限 > 0 , 则生成 1 个信号

2 结果

2.1 贝林妥欧单抗相关不良事件报告的基本特征

本研究共检索得到 2014 年 9 月 1 日—2023 年 12 月 31 日以贝林妥欧单抗为 PS 的不良事件报告 12 728 例。按照上述不良事件信号判定标准挖掘出贝林妥欧单抗相关的不良事件信号 250 个, 包含不良事件报告 5 013 份, 见表 3。

表 3 贝林妥欧单抗不良事件信号基本信息

Table 3 Basic information of Blinatumomab adverse drug event signal

基本信息	分类	报告数	构成比/%
性别	男	2 067	41.23
	女	1 648	32.87
	不明或缺失	1 298	25.89
年龄/岁	<18	715	14.26
	18~≤49	1 153	23.00
	>49~≤69	828	16.52
	>69	294	5.86
	不明或缺失	2 023	40.36
国家	美国	2 192	43.73
	欧洲	968	19.31
	日本	922	18.39
	中国	136	2.71
	其他	795	15.86

2.2 贝林妥欧单抗不良事件信号累计 SOC

将得到的阳性信号进行 SOC 分类, 涉及 19 个 SOC。报告量最多的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应、免疫系统疾病、各类神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病及各类检查, 见表 4。

表 4 不良事件信号的 SOC 分类结果

Table 4 Results of SOC classification of adverse drug event signals

SOC	信号数	报告数	构成比/%
全身性疾病及给药部位各种反应	14	953	19.01
免疫系统疾病	12	657	13.11
各类神经系统疾病	34	654	13.05
血液及淋巴系统疾病	24	592	11.81
各类检查	42	533	10.63
感染及侵袭类疾病	53	502	10.01
各类损伤、中毒及操作并发症	4	287	5.73
精神病类	7	196	3.91
血管与淋巴管类疾病	9	171	3.41
肝胆系统疾病	10	129	2.57
呼吸系统、胸及纵隔疾病	10	88	1.76
胃肠系统疾病	11	76	1.52
代谢及营养类疾病	4	48	0.96
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	38	0.76
心脏器官疾病	6	35	0.70
内分泌系统疾病	1	21	0.42
肾脏及泌尿系统疾病	3	20	0.40
皮肤及皮下组织类疾病	1	9	0.18
生殖系统及乳腺疾病	1	4	0.08

2.3 贝林妥欧单抗不良事件风险信号

将 250 个不良事件信号按发生频次和信号强度 [95%CI(ROR)下限] 分别进行排序, 筛选出排列前 30 位的 PT, 按发生频次排名, 前 5 名的依次为发热、细胞因子释放综合征、神经毒性、治疗无反应者、发热性中性粒细胞减少症; 按信号强度进行排序, 信号强度较高的 PT 主要包括白血病谱系转换、中枢神经系统白血病、微小残留病、脑脊液细胞计数增多、骨髓穿刺异常等, 见表 5。

2.4 新发现可疑不良事件

如表 6 所示, 将 250 个不良事件信号按照发生频次的分级标准进行分级, 排除产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、社会环境等与药物本身不良反应无关的信号, 记录前 50 个不良事件, 与说明书进行对比, 发现除已提交的不良反应外, 本研究还挖掘出 18 个新发现的可疑不良反应。

3 讨论

3.1 贝林妥欧单抗不良事件报告基本信息分析

本研究调取到的 1 576 份不良事件报告中, 虽然性别不明或未知的报告占比较大, 但在已知性别的不良事件报告中发现男性患者发生比例略高于女性 (41.23% vs 32.87%), 可能由于急性淋巴细胞白血病男性患病率高于女性。据研究, 急性淋巴细胞白血病男性发病率高于女性, 男女比例为 1.36 : 1^[8]。年龄主要。分布在 18~49 岁的人群, 但流行病学资料显示, 急性淋巴细胞白血病主要发生在儿童, 占比 80%左右, 约占成人白血病 20%^[9], 该结果不能说明年龄与发生不良事件之间的联系, 尚需设计严谨的临床研究证实。报告国家中, 美国是主要呈报国家 (2 192 例, 43.73%), 中国呈报的报告仅有 136 例, 可能与我国贝林妥欧单抗上市时间较晚, 国内 FAERS 数据库使用不多等原因有关。

3.2 贝林妥欧单抗不良事件信号累及的 SOC 分析

在不良事件信号累及的 19 个 SOC 中, 最常报告和最显著的信号是 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应、免疫系统疾病、各类神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病及各类检查等, 与说明书描述有一致性, 说明本研究的可靠性。其中全身性疾病及给药部位各种反应的报告数 953 份, 位居第 1 位, 明显高于其他 SOC, 表明其不良事件在临床中最为常见, 临床用药时应给予高度关注。

3.3 贝林妥欧单抗不良事件信号分析

3.3.1 细胞因子释放综合征 贝林妥欧单抗报告数

表 5 发生频次和信号强度排名前 30 的 PT
Table 5 Top 30 PT of frequency and signal intensity

按发生频次			按信号强度		
PT	频次	95% CI(ROR)下限	PT	频次	95%CI 下限
发热	539	9.969 578	白血病谱系转换	13	1 204.598
细胞因子释放综合征	448	257.809 1	中枢神经系统白血病	67	1 094.143
神经毒性	277	79.6768 5	微小残留病变	49	398.008 8
治疗无反应者	147	10.204 78	脑脊液细胞计数增多	12	366.143
发热性中性粒细胞减少症	119	9.734 949	骨髓穿刺异常	11	309.730 3
中性粒细胞减少症	119	3.566 481	溶血性输血反应	3	299.641 5
惊厥发作	107	2.891 948	细胞因子释放综合征	448	257.809 1
感染	104	3.222 372	脑脊液淋巴细胞计数增多	4	223.974 1
震颤	103	2.943 705	原始血细胞计数增加	59	212.347 9
意识模糊状态	103	2.921 729	原始血细胞计数减少	4	107.376
血小板减少症	77	3.299 164	无色杆菌感染	5	102.698 2
神经系统病变	72	15.35 106	巴贝西虫病	10	98.046 17
中枢神经系统白血病	67	1 094.143	自发性细菌性腹膜炎	7	92.304
脓毒症	66	2.907 289	神经毒性	277	79.676 85
全血细胞减少症	66	5.760 937	继发性甲状腺功能亢进症	4	65.433 13
失语	64	9.748 67	纤维蛋白降解物升高	4	62.386 85
原始血细胞计数增加	59	212.347 9	腺病毒出血性膀胱炎	4	60.967 65
肝脏毒性	54	8.422 826	静脉闭塞性疾病	33	60.095 38
脑病	54	9.537 358	原始血细胞检出	10	57.547 85
中性粒细胞计数降低	51	5.186 01	骨髓坏死	5	56.142 91
微小残留病变	49	398.008 8	镰刀霉菌感染	13	56.115 97
移植物抗宿主病	45	29.758 18	腹膜后转移	4	55.882 69
急性移植物抗宿主病	42	51.888 36	皮肤移植物抗宿主病	33	52.391 48
丙氨酸氨基转移酶升高	39	3.464 825	急性移植物抗宿主病	42	51.888 36
骨髓抑制	38	5.001 396	B 细胞再生障碍	5	45.769 31
血细胞减少症	37	9.277 127	硬膜下水囊瘤	6	45.244 48
肝脏功能检查值升高	33	4.406 42	免疫效应细胞相关性神经毒性综合征	28	43.865 72
慢性移植物抗宿主病	33	42.414 17	慢性移植物抗宿主病	33	42.414 17
皮肤移植物抗宿主病	33	52.391 48	肌肉转移	4	38.864 72
静脉闭塞性肝病	33	25.690 53	人疱疹病毒 6 脑炎	5	34.031 72

表 6 贝林妥欧单抗可疑不良反应
Table 6 Suspected adverse reactions of blinatumomab

SOC	PT (报告数)
全身性疾病及给药部位各种反应	发热 (539)、治疗无反应者 (147)*、发热性中性粒细胞减少症 (119)、多器官功能不全综合征 (29)*、耐药 (29)*
免疫系统疾病	细胞因子释放综合征 (448)、移植物抗宿主病 (45)*、急性移植物抗宿主病 (42)*、皮肤移植物抗宿主病 (33)*、慢性移植物抗宿主病 (33)*
各类损伤、中毒及操作并发症	神经毒性 (227)
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症 (119)、白血病髓外浸润 (93)*、血小板减少症 (77)、中枢神经系统白血病 (67)、全血细胞减少症 (66)、微小残留病变 (49)*、骨髓抑制 (38)*、血细胞减少症 (37)、骨髓功能衰竭 (30)*
各类神经系统疾病	惊厥发作 (107)、震颤 (103)、神经系统病变 (72)、失语 (64)、脑病 (54)、神经病学症状 (27)、大脑出血 (27)*
感染及侵袭类疾病	感染 (104)、脓毒症 (66)、巨细胞病毒感染 (26)*
精神病类	意识模糊状态 (103)、定向力障碍 (29)、免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (28)、精神状态改变 (23)
各类检查	原始血细胞计数增加 (59)*、中性粒细胞计数降低 (51)、丙氨酸氨基转移酶升高 (39)、肝脏功能检查值升高 (33)、天冬氨酸氨基转移酶升高 (30)、转氨酶升高 (29)、胆红素升高 (25)、白细胞计数升高 (24)
肝胆系统疾病	肝脏毒性 (54)
血管及淋巴管类疾病	静脉闭塞性疾病 (33)*、静脉闭塞性肝病 (33)*、弥散性血管内凝血 (32)、感染性休克 (26)*
代谢及营养类疾病	肿瘤溶解综合征 (30)
呼吸系统、胸及纵膈疾病	缺氧 (30)
胃肠道系统疾病	胃肠道内移植物抗宿主病 (23)*

“*” 为说明书未报告的不良反应。

“**” refers to adverse reactions not reported in the instructions.

仅次于发热的不良事件为细胞因子释放综合征。细胞因子释放综合征通常表现为发热、肌痛、低血压和缺氧,但也可能发展为毛细血管渗漏和呼吸衰竭。严重的细胞因子释放综合征并不常见,发生率不足 3%,可以在给药前应用糖皮质激素预防,也可在症状出现时用糖皮质激素治疗,出现严重疾病时也可用 IL-6 抑制剂托珠单抗治疗^[10-11]。

3.3.2 神经毒性 本研究结果表明,神经毒性的报告数排名第 3 名,被认为是中枢神经系统中 CD19⁺B 细胞和活化的 T 细胞结合介导的神经毒性细胞因子释放和血脑屏障的破坏引起^[12]。症状通常在输注贝林妥欧单抗后的前 7 d 内出现,范围从轻度(包括头痛、疲劳和震颤)到重度(包括脑病、嗜睡、失语症和癫痫)。对于轻度神经毒性可以考虑全身性糖皮质激素预防症状进展,重度神经毒性的治疗的方法是停用贝林妥欧单抗并给予糖皮质激素。3 级以上的神经系统毒性发生率为 7%^[13]。研究发现,贝林妥欧单抗最常见的不良反应包括发热、血细胞减少和胃肠道疾病等^[14-16]。值得注意的是,神经系统和感染在现实生活中较临床试验更频繁发生。

3.3.3 白血病谱系转换 本研究中白血病谱系转换是贝林妥欧单抗信号强度最强的不良事件信号,在药物说明书中并未提及。细胞谱系转换是一种罕见事件,但在 MLL 基因重排患者中更常见,常发生于儿童时期。在 1 项研究 1 428 例儿童白血病患者的队列中^[17],发现 9 例患者出现表型转换(约占 0.6%),其中 7 例观察到 MLL 基因重排,从急性淋巴细胞白血病到急性非淋巴细胞性白血病的转换约为 77.8%。Wölfl 等^[18]报道了 1 名患有急性淋巴细胞白血病的儿童,在使用贝林妥欧单抗治疗后的第 11 天,外周血和骨髓中检测到显示 M5 形态的单核细胞髓系母细胞,但是停药 7 d 后白血病自发转换回原始的 CD19⁺淋母细胞表型。因此,谱系转换的机制尚不清楚,可能是因为 MLL 基因重排的白血病原始细胞在特定微环境下表现出特殊的可塑性,提示了 MLL 基因重排患者在接受贝林妥欧单抗治疗时,需要严密监测逃逸变异,是否增加了白血病谱系开关的风险还需要临床试验来证实。

药物说明书提到的不良事件信号和 SOC 大部分包含在本研究中,常见的不良反应也有一致性,如全身性疾病及给药部位各种反应中的发热、发热性中性粒细胞减少;免疫系统疾病中的细胞因子释放综合征;各类神经系统疾病的惊厥发作、震颤、

失语等。

3.4 新发现可疑不良事件

本研究挖掘到说明书未记录的不良事件信号 18 个,为新发现的可疑不良反应,如移植物抗宿主病、大脑出血等,查阅相关资料,目前尚无使用贝林妥欧单抗增加移植物抗宿主风险的报道,关于这类不良事件还需进一步临床研究。本研究还发现了感染性休克、多器官功能不全综合征等未被纳入的不良事件信号,在临床实验中就观察到感染性休克和多器官功能衰竭^[15],贝林妥欧单抗导致感染性休克和多器官功能衰竭的机制尚不清楚,可能与患者疾病本身有关,也可能与治疗相关。还需临床研究进一步证实。

综上所述,本研究通过 FAERS 数据库分析了贝林妥欧单抗上市后的安全性情况,发现贝林妥欧单抗与发热、细胞因子释放综合征、神经毒性等不良事件存在较强的统计学关联,且与说明书基本一致,验证了本研究的可靠性。研究结果还发现药物可能存在治疗无反应、多器官功能不全综合征、大脑出血、感染性休克等说明书未提及不良事件风险,对说明书中不良事件进行了补充。本研究有助于提高我国临床医师对贝林妥欧单抗药物相关风险的认知,及时采取措施,保障患者安全用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nagorsen D, Baeuerle P A. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab [J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(9): 1255-1260.
- [2] Sigmund A M, Sahasrabudhe K D, Bhatnagar B. Evaluating blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory ALL: Design, development, and place in therapy [J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2020, 10: 7-20.
- [3] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet*, 2020, 395(10230): 1146-1162.
- [4] Gökbüget N, Zugmaier G, Klinger M, et al. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2017, 102(4): e132-e135.
- [5] Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 131(14): 1522-1531.
- [6] Böhm R, von Hehn L, Herdegen T, et al. OpenVigil FDA -

- inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157753.
- [7] 于跃. 基于大数据挖掘的药品不良反应知识整合与利用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [8] 杜晓亮, 温凯丽, 孟月, 等. 799例急性淋巴细胞白血病流行病学研究 [J]. 中国病案, 2021, 22(6): 101-104.
- [9] Jabbour E J, Faderl S, Kantarjian H M. Adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(11): 1517-1527.
- [10] Kiyoi H, Morris J D, Oh I, *et al.* Phase 1b/2 study of blinatumomab in Japanese adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1314-1323.
- [11] Teachey D T, Rheingold S R, Maude S L, *et al.* Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy [J]. *Blood*, 2013, 121(26): 5154-5157.
- [12] Benjamin J E, Stein A S. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Ther Adv Hematol*, 2016, 7(3): 142-156.
- [13] Liu H, Xi R, Mao D F, *et al.* Efficacy and safety of blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A systemic review and meta-analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23(3): e139-e149.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, *et al.* Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 146: 107-114.
- [17] Rossi J G, Bernasconi A R, Alonso C N, *et al.* Lineage switch in childhood acute leukemia: An unusual event with poor outcome [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(9): 890-897.
- [18] Wölfl M, Rasche M, Eyrich M, *et al.* Spontaneous reversion of a lineage switch following an initial blinatumomab-induced ALL-to-AML switch in MLL-rearranged infant ALL [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(12): 1382-1385.

【责任编辑 高源】