

## 破局高肿瘤负荷 R/R B-ALL 治疗 | 一例奥加伊妥珠单抗用于高肿瘤负荷患者自体移植后复发治疗案例解析

成人急性淋巴细胞白血病（ALL）患者，尤其是高肿瘤负荷的复发难治（R/R）患者，常常面临着严峻的治疗挑战，亟需新的治疗策略。新型药物奥加伊妥珠单抗（InO）是治疗 R/R ALL 患者的靶向 CD22 ADC 药物，为高肿瘤负荷患者提供了新的治疗希望。

本文将分享一例高肿瘤负荷的 Ph+ B-ALL 患者自体移植后复发的治疗案例。患者为 36 岁男性，初始治疗予以多种化疗联合 TKI 治疗方案，后进行自体干细胞移植，但移植 4 个月后又出现复发，先后予贝林妥欧单抗、VCP、InO 治疗，同时给予奥雷巴替尼靶向治疗。最终骨髓形态学达到 CR，流式 MRD、融合基因 BCR/ABL P210 均转为阴性，InO 治疗期间不良反应可控，目前病情平稳，持续缓解。

### 病例简介

**基本信息：**男，36 岁。

**主诉：**诊断 Ph+ B-ALL 且自体移植后 4 个月，间断发热、皮肤出血点 2 天。

**现病史：**患者 1 年前因“骨痛 2 周”前往医院就诊，确诊为 Ph+ B-ALL。诊断后予以 VDCP+伊马替尼方案，疗效评价骨髓形态 CR，流式 MRD 可见 10 个异常 B 淋巴母细胞，BCR/ABL P210 定量 0.2106%。后又予以 CAM+达沙替尼、氟马替尼+VICP、DOAIE+氟马替尼等化疗方案，疗效评价骨髓形态 CR，流式 MRD 阴性，融合基因 BCR/ABL P210 定量 0。化疗后约 2 个月，使用 TBI+Cy+Cla+Ara-C 方案进行移植前预处理、回输自体冻存干细胞，移植后第 50 天开始口服氟马替尼维持治疗，3 个月后因血小板低，暂停氟马替尼，血小板

最高  $50 \times 10^9/L$ 。患者自体移植后 4 个月，因“间断发热、皮肤出血点 2 天”再次前往医院就诊。

**既往史：**否认高血压、糖尿病、冠心病、慢性肾炎等疾病病史，其他无特殊。

**个人史、婚育史及家族史：**均无特殊。

**实验室检查：**

骨髓形态：增生明显活跃，原幼淋巴细胞约 91%；

流式 MRD-B-ALL：异常 B 淋巴母细胞占有核细胞的 43.96%。

融合基因 BCR/ABL P210 阳性、定量：123.22%、ABL 激酶阴性，WT1 定量检测：0.84%。

**诊断：**Ph+ B-ALL 自体移植后复发。

**移植后复发治疗过程：**

复发后予奥雷巴替尼(40mg qod)治疗约 20 天。疗效评价骨髓形态 CR，流式 MRD-B-ALL：

异常 B 淋巴母细胞占有核细胞的 45.78%，融合基因 BCR/ABL P210 阳性、定量：126.53%，

WT1 定量检测：0.10%。

先后予贝林妥欧单抗（17.5ug qd d1-28d）、VCP、奥加伊妥珠单抗（InO 0.8mg d1，

0.5mg d8，0.5mg d15）治疗，同时给予奥雷巴替尼靶向治疗。

定期复查骨穿，均骨髓形态 CR，流式 MRD 阴性，融合基因 BCR/ABL P210 阴性、定量

0，ABL 激酶突变阴性。

InO 治疗期间仅发生轻度恶心、呕吐，未发生贫血及感染发热等不良反应，血常规指标、肝

功能指标、体温、心率、体重等均在正常可控水平，未发生 VOD。

第 30 天血液学监测：血小板： $75 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞： $1.8 \times 10^9/L$ ；总胆红素： $15.5 \mu\text{mol/L}$ ，

AST：32U/L，ALT：27U/L。

**目前患者病情平稳，呈持续缓解状态。**

## 治疗心得

高肿瘤负荷的 R/R B-ALL 患者体内肿瘤细胞通常具有较高的活跃程度，表现为肿瘤细胞增殖速度快、代谢旺盛。此外，患者体内肿瘤细胞的数量和体积显著增加，这通常与肿瘤的快速生长和广泛扩散有关。

目前虽然没有公认的肿瘤负荷测量方法，但一些临床研究将**骨髓原始细胞比例（BMB） $\geq$  50%定义为高肿瘤负荷<sup>[1]</sup>**，相较低肿瘤负荷，高肿瘤负荷 R/R ALL 患者病情往往进展迅速，生存预后更差<sup>[2]</sup>，此类患者的治疗难度较大。

III 期 INO-VATE 研究共纳入了 326 例 R/R B - ALL 患者，其中 70%以上的患者 BMB $\geq$  50%<sup>[3]</sup>，表明肿瘤负荷较高。其事后分析显示<sup>[1]</sup>，**相较于标准化疗，InO 在所有肿瘤负荷亚组中均显示出更高的 CR/CRi 率**。具体而言，在中等肿瘤负荷（50% $\leq$ BMB $\leq$ 90%）亚组中，InO 治疗组的 CR/CRi 率为 75%，标准化疗组为 27%。在高肿瘤负荷（BMB>90%）亚组中，InO 治疗组的 CR/CRi 率为 70%，而标准化疗组为 17%。

另外，在高肿瘤负荷亚组（BMB > 90%）中，InO 治疗组的 MRD 阴性率为 76.2%，中位 PFS 为 3.6 个月，造血干细胞移植（HSCT）率为 46.7%。可见，InO 可为高肿瘤负荷的 R/R ALL 患者带来持续的高应答率、深度缓解和长期生存获益。

基于此，美国国立综合癌症网络（NCCN）ALL 诊疗指南（2024.V2）、CSCO 恶性血液病诊疗指南（2024 年）一致推荐 InO 作为高肿瘤负荷 R/R ALL 患者治疗的优选治疗手段<sup>[4,5]</sup>。

**鉴于 InO 的高缓解率，也被应用于 HSCT 后复发 B-ALL 患者**。日本一项真实世界研究报道了 10 例 HSCT 后复发患者应用 InO 挽救性治疗，CR 率达 70%，所有缓解患者均获得 MRD 阴性，1 年 PFS 率及 OS 率分别为 40%和 60%<sup>[6]</sup>。意大利一项研究将 InO 联合 DLI 应用

于移植后复发，8 例患者中 75% 获得 CR 且 MRD 阴性，中位 PFS 为 12 个月，中位 OS 未达到，没有患者出现 VOD<sup>[7]</sup>。因此，基于临床试验证据，支持 InO 作为高肿瘤负荷 Ph+ B-ALL 自体移植后复发治疗。

本次分享的病例中，患者自体移植后复发，原幼淋巴细胞约 91%，属于高肿瘤负荷的 R/R B-ALL 患者。经奥雷巴替尼单药治疗后，疗效不佳，流式 MRD-B-ALL 异常细胞比例和融合基因定量均有所上升。为更有效地控制病情，患者先后接受贝林妥欧单抗、VCP 化疗以及 InO 治疗，同时继续使用奥雷巴替尼靶向治疗。

InO 为标准剂量给药方案，在治疗期间，患者定期复查骨穿，结果显示骨髓形态 CR，流式 MRD 转为阴性，融合基因 BCR/ABL P210 也转为阴性，ABL 激酶突变阴性。在 InO 治疗期间，患者仅发生轻度恶心、呕吐，未发生贫血及感染发热等不良反应，血常规指标、肝功能指标、体温、心率、体重等均在正常可控水平，未发生 VOD。

**目前患者病情平稳，呈持续缓解状态。**这表明 InO 联合其他药物的治疗方案有效性高，且患者耐受性良好。该案例进一步证实了 InO 在高肿瘤负荷 R/R B-ALL 患者治疗中的优势，为未来的临床应用提供了宝贵的经验。

## 参考文献

- [1] DeAngelo DJ, Advani AS, et al. Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: outcomes by disease burden. Blood Cancer J. 2020 Aug 7;10(8):81.
- [2] Schultz LM, Baggott C, et al. Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report. J Clin Oncol. 2022 Mar 20;40(9):945-955.
- [3] Kantarjian H.M. et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med, 2016. 375(8): p. 740-53. Clin Case Rep. 2023 Dec 9;11(12):e8289.
- [4] NCCN GUIDELINE.2024 V2.ACUTE LYPHOMABLASTIC LEUKEMIA.
- [5] 中国临床肿瘤学会（CSCO）恶性血液病诊疗指南 2022[M]. 北京：人民卫生出版社，2024.

[6] Izumi A, Tachibana T, Ando T, et al. A case series of patients treated with inotuzumab ozogamicin for acute lymphoblastic leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2022, 115(1):69-76.

[7] Papayannidis C, Sartor C, Dominiotto A, et al. Inotuzumab ozogamicin and donor lymphocyte infusion is a safe and promising combination in relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem cell transplant[J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(4):580-583.