

快速清除 MRD | 一例 R/R B-ALL 患者 CAR-T 治疗复发后使用奥加伊妥珠单抗治疗解析

在过去数十年中，ALL 患者的预后有所改善，但复发难治（R/R）ALL 患者的预后仍然很差，而奥加伊妥珠单抗（InO）为 R/R、甚至 MRD 持续阳性的 B-ALL 患者带来治疗新希望。本文分享一例 R/R B-ALL 患者 CAR-T 治疗复发后使用奥加伊妥珠单抗清除 MRD 案例。患者为 40 岁女性，初始化疗联合 TKI 治疗期间 MRD 持续阳性，经半相合造血干细胞移植后血液学复发。后进行 CD19 CAR-T 细胞治疗，但约 1 年后仍出现 MRD 阳性复发。后予以 InO 联合 TKI 治疗，患者快速实现 MRD 转阴，目前治疗后 1 年余，患者病情平稳，仍处于缓解状态。

病例简介

基本信息：女性，40 岁。

主诉：诊断 Ph+ B-ALL 5 年余，定期随访中检测到 MRD 阳性复发。

现病史：患者于 5 年前因“无明显诱因出现牙龈出血 3 天”前往医院就诊，完善相关检查后诊断为 Ph+ B-ALL。予以 VDCP+伊马替尼方案诱导治疗，骨髓形态达 CR，但**流式 MRD 1.26%，BCR/ABL p190 定量 1.26%**。后续采用 CAM+伊马替尼方案巩固治疗，疗效评估显示骨髓形态达 CR，但**MRD、融合基因 BCR/ABL p190 持续阳性**。治疗期间定期鞘内注射甲氨蝶呤进行 CNSL 预防。

患者与同胞弟弟 HLA 配型为 7/12，后进行**半相合造血干细胞移植**。患者预处理期间耐受性可，肝功能情况无特殊。移植后定期随访，复查骨髓，原发病控制可，MRD 持续阴性。

移植后 20 个月，患者出现血液学复发。后接受 CD19 CAR-T 细胞治疗，疗效评估显示骨髓形态达 CR，MRD 阴性。治疗期间，患者出现发热和低血压，对症治疗后缓解。

血液学复发后约 1 年，患者定期随访中检测到 MRD 阳性复发。

实验室检查：骨髓形态：增生明显活跃，骨髓原始细胞比例为 6%；流式 MRD：可见 20 个异常 B 淋巴母细胞；染色体核型：46，XX[3]；融合基因筛查：BCR/ABL p190（+）；HOX11（+）；BCR/ABL p190 定量 60.38%；ABL 突变激酶阴性。

诊断：Ph+ B-ALL 复发。

再次复发治疗过程：为清除 MRD，予以奥加伊妥珠单抗+奥雷巴替尼治疗（InO 0.8mg d1，0.5mg d8，0.5mg d15；奥雷巴替尼 40mg po QOD）。

治疗 1 个月后复查骨穿：**骨髓形态 CR，MRD 阴性，融合基因 BCR/ABL p190 阴性。**患者未发生 VOD，仅发生轻度恶心、1 级中性粒细胞减少症和 3 级血小板减少症，并在支持治疗下恢复。

患者定期随访复查骨髓，原发病控制可，MRD 持续阴性。**治疗 1 年后复查，患者病情平稳，血象稳定，仍处于缓解状态。**

治疗心得

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）等均指出**缓解后 MRD 水平高的患者具有高复发危险^[1,2]**。有研究显示，进行骨髓移植的血液病患者，MRD 阳性患者 5 年复发累积发生率为 46%，而 MRD 阴性患者的 5 年复发累积发生率为 6%^[3]。因此在 CR 期越早降低 MRD 水平，患者治疗的成功率越高。而本文分享的案例中，该 Ph+ B-ALL 患者初始化疗联合 TKI 治疗期间，虽然骨髓形态维持 CR，但流式 MRD、融合基因 BCR/ABL p190 持续阳性，即使进行了半相合造血干细胞移植，但后续复发的风险仍不可忽视。

InO 可显著提高 B-ALL 患者的 MRD 阴性率，这在多项临床研究中已得到证实。III 期

INO-VATE 临床研究^[4]结果显示，InO 组的 CR 率显著高于标准化疗组（80.7% vs 29.4%， $P<0.001$ ），且在达到 CR 的患者中，InO 组的 MRD 阴性率亦显著高于标准化疗组（78.4% vs 28.1%， $P<0.001$ ），并且获得 MRD 阴性的患者较 MRD 阳性者中位总生存期延长（14.1 个月 vs 7.2 个月）。

2022 年 ASH 大会上公布的一项研究入组了 27 例 B-ALL 患者（标准治疗后未能达到 MRD 阴性，或至少 3 个月一线治疗后或至少 1 个月挽救治疗后 MRD 复发），结果显示，InO 治疗 1 周期后 MRD 阴性清除率近 90%，27 例患者总体 MRD 阴性率达 67%，24 个月 OS 率为 62%，MRD 阴性应答者中 OS 率达 76%^[5]。

另一项 GIMEMA ALL2418 研究探讨了 InO 在 HSCT 前 MRD 阳性患者中的疗效。结果亦显示，在中期分析报告的 39 例患者中，共收集 20 例患者的 MRD 数据，总体 MRD 阴性率为 35%，Ph-患者 MRD 阴性率为 42%，Ph+患者 MRD 阴性率为 25%；同时，InO 用药后，26% 的患者获得机会桥接 HSCT，37% 的 65 岁以下患者可桥接 HSCT^[6]。

该案例中，患者移植后 20 个月，出现血液学复发，这为后续治疗带来了更高难度的挑战。

患者后续接受了 CD19 CAR-T 细胞治疗，疗效评估显示骨髓形态达 CR，MRD 阴性。治疗期间，患者出现发热和低血压，对症治疗后缓解。

但是在血液学复发后约 1 年，患者定期随访中检测到 MRD 阳性复发。经过**奥加伊妥珠单抗+奥雷巴替尼**治疗后，**骨髓形态达 CR，MRD 和融合基因 BCR/ABL p190 均转为阴性**。患者仅发生轻度恶心、1 级中性粒细胞减少症和 3 级血小板减少症，在支持治疗下恢复，未发生 VOD。目前治疗后 1 年余，患者病情平稳，血象稳定，仍处于缓解状态。

此案例是 CAR-T 细胞治疗后 MRD 阳性复发的患者，经 InO 联合治疗后疗效显著，可快速清除 MRD，且治疗期间耐受性良好，不良反应可控。可见该患者治疗较为成功，InO 为 CAR-T 治疗复发后的 MRD 阳性 B-ALL 患者提供了一种新的治疗选择。

参考文献

- [1] NCCN GUIDELINE.2024 V2.ACUTE LYPHOMABLASTIC LEUKEMIA.
- [2] 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.
- [3] Kayser S, Benner A, et al. Pretransplant NPM1 MRD levels predict outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2016 Jul 29;6(7):e449.
- [4] 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.
- [5] Jayastu Senapati, et al. Present at 2022 ASH. abstract 1411.
- [6] Giovanni Marconi, et al. Present at 2022 ASH. abstract 2726.