

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.012

奥雷巴替尼联合化疗治疗伴 T315I 突变的 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病 3 例报道及文献复习

Ph-positive acute lymphoblastic leukemia with T315I mutation treated with olverembactinib in combination with chemotherapy: 3 cases reports and literature review

吴修进, 余霞, 姜薇, 王冬梅, 史丽君, 潘亚宁, 姜甜甜, 魏立 (成都市第五人民医院 血液科, 四川 成都 611130)

[摘要] 酪氨酸激酶抑制剂的出现显著改善了费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ALL)患者的预后。然而,对于合并有高危遗传学改变的患者效果差,如T315I突变的出现可导致疾病进展。本研究报告了3例合并高危遗传学改变的Ph⁺ALL患者,在使用第二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和化疗后达到完全缓解,但MRD转阴困难,并快速复发。复发后,3例患者均检测到T315I突变。3例均联用奥雷巴替尼及化疗,1疗程均达到形态学缓解、MRD转阴、BCR-ABL融合基因同步转阴。因此,伴高危遗传学改变的Ph⁺ALL发生T315I突变时接受奥雷巴替尼治疗能快速达到分子生物学缓解;奥雷巴替尼是否可以一线使用值得进一步探讨。

[关键词] Ph 阳性急性淋巴细胞白血病;T315I突变;高危遗传学改变;奥雷巴替尼

[中图分类号] R733.72;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)02-0226-04

成人 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, Ph⁺ALL)占成人急性白血病总发病率的20%~30%^[1]。在酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)问世前,Ph⁺ALL患者的预后极差,5年总生存率不到20%^[2-3],随着TKI的应用,5年总生存率升至40%~50%^[4]。既往研究^[5]显示,30%~40%的初诊Ph⁺ALL可查见ABL激酶区突变,一代TKI治疗极易复发,且复发时ABL激酶区突变率增高到75%,故初诊Ph⁺ALL常规选择二代及以上TKI治疗,以尽可能减少ABL激酶区突变,降低复发。但是,对于伴有高危遗传学改变的Ph⁺ALL,即便联合二代TKI治疗,也易发生疾病进展^[6],因此,对于此类患者,一线如何选择TKI是改善其疗效的关键因素之一。本文报道了3例合并高危基因突变的Ph⁺ALL患者,一线联合二代TKI治疗后发生T315I突变,更换TKI为奥雷巴替尼后快速达到分子生物学缓解。同时,对该类患者在初诊及复发时如何选择TKI进行了文献复习,现报道如下。

1 病例报告

病例1 男,47岁,2022年9月因全身散在出血点于当地医院完善血常规提示:WBC 14.5 × 10⁹/L, HGB 98g/L, PLT 9 × 10⁹/L;骨髓涂片:原始细胞占83%,POX阴性;流式细胞术(FCM)检测:原始细胞占有核细胞总数约37.64%。融合基因:BCR-ABL(P190)阳性,WT1表达阳性;染色体:XX,-Y,+2,+4,+6,-7,+8,t(9:22)(q34.1;q11.2),+13,-15,+16,+17,

+20,+21,+22 [9]/46,XY [11]。外院于2022-9-20(第1天)开始DVCLP诱导化疗。后患者就诊于本院,第34天,复查骨髓示,原始淋巴细胞比例1.5%;FCM查见,1.45%肿瘤细胞,第44天,予以达沙替尼+VP方案化疗,第76天,复查骨髓形态为完全缓解(CR),MRD阴性。第101天,复查骨髓形态为CR,MRD阴性,BCR-ABL(-)。期间患者出现全身骨痛,完善全身骨显象提示,全身多发骨质破坏,行T10椎体活检查见,大量白血病细胞累及伴明显纤维化,提示疾病进展,于第134天予以达沙替尼+米托蒽醌+VP方案化疗,第166天,复查骨髓示原始细胞比例50.5%,FCM查见,38.52%肿瘤细胞,BCR-ABL(P190)68.75%。T315I突变阳性。于第200天(T315I阳性后29d)开始奥雷巴替尼+VP方案治疗,第228天(T315I阳性后57d)再次予以奥雷巴替尼+伊达比星+VP方案治疗,第233天(T315I阳性后61d)复查骨髓形态为CR,MRD阴性,BCR-ABL(-)。病程中按要求定期腰椎鞘内注射预防中枢神经白血病,脑脊液流式均阴性。但后续患者因经费原因放弃治疗。

病例2 女,39岁,2023年1月因头晕乏力入院,完善血常规:WBC 179.63 × 10⁹/L、HGB 186 g/L、PLT 127 × 10⁹/L;乳酸脱氢酶2 228 U/L。骨髓涂片:原始

[作者简介] 吴修进(1988—),女,硕士,主治医师,主要从事血液肿瘤方面的研究。E-mail:714913277@qq.com

[通信作者] 魏立,E-mail:2366324752@qq.com

细胞占 91.5%, POX 阴性; FCM 检测: 原始细胞占有核细胞总数约 87.7%。融合基因: BCR-ABL (P190) 阳性, PAX5 突变阳性; CDKN2A/B、JAK2 阳性; 染色体: 46; XX[20]。既往 6 年前有甲状腺乳头状癌病史, 行手术治疗, 术后长期优甲乐治疗。于 2023-1-23 (第 1 天) 予以氟马替尼 + VP 方案治疗, 第 28 天, 复查骨髓形态为 CR, MRD (+) (0.25%), 继续氟马替尼 + VP 方案化疗, 第 60 天, 复查骨髓 CR, MRD (+) (0.04%), BCR-ABL 0.0886%。因经济原因拒绝使用贝林妥欧单抗或 CD22 单抗, 故给予氟马替尼 + Hyper-CVAD-B 方案化疗, 第 95 天, 复查骨髓 CR, MRD 及 BCR-ABL 转阴, 继续氟马替尼 + VP 方案巩固。第 133 天, 复查骨髓 CR, MRD (-), 但 BCR-ABL 转阳 (0.3615%), 遂给予氟马替尼 + 伊达比星 + VP 方案化疗, 第 170 天, 复查骨髓 CR, MRD 为 0.26%, BCR-ABL 定量升高 (2.0572%), 并查见 T315I、E255V 突变。再次建议使用贝林妥欧单抗或 CD22 单抗联合 TKI 清残, 患者仍因经济原因拒绝, 遂于第 190 天 (T315I 突变后 20 d) 予奥雷巴替尼 + VP 方案化疗。第 221 天 (T315I 突变后 51 d) 复查骨髓 CR, MRD 及 BCR-ABL 均转阴。病程中按要求定期腰椎鞘内注射预防中枢神经白血病, 脑脊液流式均阴性, 后患者转入上级医院行异基因造血干细胞移植。

病例 3 女, 54 岁, 2023 年 2 月因全身乏力入院, 完善血常规: WBC $355.3 \times 10^9/L$ 、HGB 125 g/L、PLT $24 \times 10^9/L$ 。乳酸脱氢酶 2 421 U/L。完善骨髓涂片: 原始细胞占 95.5%, POX 阴性; FCM 检测: 原始细胞占有核细胞总数约 89.3%。融合基因: BCR-ABL (P210) 阳性, TPMT 突变阳性; IKZF、CDKN2A/B、PAX5 阳性; 染色体: 49; XX, +5, t(9; 22) (q34.1; q11.2), +15, +der(22), t(9; 22) [15]/46, XX[5]。于 2023-2-20 (第 1 天) 开始氟马替尼 + VP 方案化疗, 第 29 天, 复查骨髓 CR, MRD (+, 0.31%), 继续氟马替尼 + VP 方案化疗, 第 71 天, 复查骨髓: 幼稚淋巴细胞 5%, MRD (+, 1.16%), BCR-ABL (+), 遂予以氟马替尼 + Hyper-CVAD-B 方案化疗, 第 107 天, 复查骨髓示原始 + 幼稚淋巴细胞 79%, FCM 检测: 65% 肿瘤细胞, T315I 突变阳性, 建议 BiTE 治疗, 但因经济原因拒绝。遂予以奥雷巴替尼 + 伊达比星 + VP 方案化疗, 第 142 天 (T315I 阳性后 35 d) 复查骨髓 CR, MRD 及 BCR-ABL 均转阴, 遂排队等待异基因造血干细胞移植。第 145 天 (T315I 阳性后 38 d) 予以奥雷巴替尼 + CAM 方案巩固治疗。第 170 天 (T315I 阳性后 63 d) 脑脊液 FCM 检测到 6.5% 肿瘤细胞, 予以每周 2 次鞘内注射, 第 186 天 (T315I 阳性后 79 d) 脑脊液 FCM 阴性。期间在第 177 天 (T315I 阳性后 70 d) 给予奥雷巴

替尼 + Hyper-CVAD-B 方案巩固化疗, 第 199 天 (T315I 阳性后 92 d) 复查骨髓 CR, MRD 及 BCR-ABL 均阴性, 遂转入上级医院行异基因造血干细胞移植。

2 讨论

ABL 激酶区突变是 Ph⁺ALL 耐药、疾病复发/进展最常见的原因, ABL 激酶区突变中最常见的位点为 T315I。而一、二代 TKI 治疗后复发的 Ph⁺ALL 患者中 T315I 突变约占 75%^[7]。三代 TKI 具有更广的激酶区突变抑制活性, 尤其针对 T315I 突变。研究^[8]显示, 一线普纳替尼联合化疗治疗 Ph⁺ALL 时, 其 3 年无事件生存率 (event free survival, EFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 均明显优于达沙替尼。TAN 等^[9]报道了 4 例一线使用奥雷巴替尼治疗的 Ph⁺ALL 患者, 治疗 28 d 时 2 例患者达到主要分子学反应 (major molecular response, MMR), 1 例患者甚至达到深度分子学缓解。LIU 等^[10]报道了 5 例复发 Ph⁺ALL 患者使用奥雷巴替尼再诱导治疗, 结果显示 5 例患者在诱导治疗 1 个周期后获得 CR, 其中伴有 T315I 突变的 2 例患者治疗 1 周期后获得 MMR。提示三代 TKI 的一线使用能取得更好的治疗反应。亦有研究^[11-12]显示, 诱导治疗 3 个月后是否达到完全分子学反应 (complete molecular response, CMR) 是影响 Ph⁺ALL 患者 OS 的独立预后因素, 而三代 TKI 较一、二代 TKI 在 3 个月时具有更高的 CMR 率。因此, 对于 Ph⁺ALL, 一线使用三代 TKI 具有可行性。

尽管 TKI 的应用显著改善了 Ph⁺ALL 患者的生存, 但非 BCR-ABL 信号的其他机制也明显影响着 TKI 的疗效^[13]。ABL 激酶区突变的患者伴有高度的遗传学不稳定性, 更容易出现获得性复合突变或多克隆突变亚克隆^[14], 提示合并存在的细胞遗传学或分子生物学的改变与 ABL 激酶区突变之间存在一定的关系。研究^[15]表明, Ph⁺ALL 患者合并 +der(22)t(9; 22), -9/9p, -7, +8 等染色体异常常提示较差的预后。IKZF 1 和 CDKN 2A/2B 缺失与接受一二代 TKI^[16-18]甚至接受 allo-SCT 治疗^[19]的患者的不良预后相关。而伴有 CDKN 2A/2B 缺失的 Ph⁺ALL 患者复发率显著升高, 是 Ph⁺ALL 不良预后独立的危险因素^[20-21]。因此, 合并存在的高危遗传学改变的确能降低 Ph⁺ALL 的预后。研究^[6]显示, 三代 TKI 普纳替尼联合化疗可以克服 IKZF 缺失的不良预后, 对于 IKZF 缺失同时出现 CDKN2A/2B 和/或 PAX5 缺失, 普纳替尼疗效明显优于达沙替尼 (62% vs 44%)。TAN 等^[9]报道, 奥雷巴替尼一线诱导治疗后可使伴 CDKN2A 突变的患者迅速达到 MMR。本文报道的 3 例患者除 Ph⁺外, 均伴有高危遗传学改变, 伴有 +der(22)t(9; 22), -9/9p, -7, +8 等

高危染色体异常,伴有IKZF、CDKN2A/B、PAX5基因异常。因此,对于初诊Ph⁺ALL,如合并高危基因突变或高危染色体异常,一线使用三代TKI可能更为合适。本文3例患者一线均采用二代TKI治疗,病程中MRD转阴困难或反复转阳,此时才根据ABL激酶区突变的情况换用奥雷巴替尼,虽然最终取得了较好的疗效,但如一线首先选择三代TKI,可能疗效更佳,因此,这一点是值得汲取的教训。

一线如何选择三代TKI呢? ZABRISKIE^[22]等的研究显示,BCR-ABL 1等位基因中出现复合突变可能导致普纳替尼耐药。而且在Ph⁺ALL治疗中,为了减轻普纳替尼动脉血栓栓塞事件风险,通常会减低普纳替尼使用剂量,但这种方式却增加了耐药突变体的出现,进而增加普纳替尼耐药^[23]。奥雷巴替尼作为中国首个上市的第三代TKI抑制剂,目前已获批用于治疗TKI耐药慢性期慢性粒细胞白血病或携带T315I突变的加速期慢性粒细胞白血病成人患者^[24]。奥雷巴替尼心血管事件发生率低,相较于普纳替尼更有安全优势^[23]。且体内外实验均显示,奥雷巴替尼对BCR-ABL复合突变具有优异的活性,比普纳替尼、阿思尼布和其他TKI更有效^[25]。且对伴有T315I突变以及2个以上其他突变的患者也有良好疗效^[26-27]。因此,初诊Ph⁺ALL一线选择奥雷巴替尼更值得期待。

总的来说,本文报道的目的就是告诫临床医师,Ph⁺ALL的治疗应根据患者遗传学改变制定个体化方案,尽可能在移植前快速达到MRD转阴及CMR。因此,一线TKI的选择以及治疗过程中TKI的快速转换尤为重要。如合并其他高危遗传学改变,一线应及时启动三代TKI治疗;如治疗中MRD持续阳性或转阳,也应检测ABL激酶区突变,并及时调整为三代TKI治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 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(2024年版)[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(5): 417-429. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240319-00102.
- [2] THOMAS X, BOIRON J M, HUGUET F, *et al.* Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(20): 4075-4086. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.050.
- [3] KANTARJIAN H, THOMAS D, O' BRIEN S, *et al.* Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia[J]. Cancer, 2004, 101(12): 2788-2801. DOI:10.1002/cncr.20668.
- [4] ABOU DALLE I, JABBOUR E, SHORT N J, *et al.* Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. Curr Treat Options Oncol, 2019, 20(1): 4[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675645/>. DOI:10.1007/s11864-019-0603-z.
- [5] PFEIFER H, WYSTUB S, WASSMANN B, *et al.* Serial analysis of BCR-ABL kinase domain mutations prior to and during imatinib treatment for newly diagnosed and recurrent BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. Blood, 2009, 114(22): 2041 [2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V114.22.2041.2041>. DOI:10.1182/blood.V114.22.2041.2041.
- [6] SASAKI Y, KANTARJIAN H M, SHORT N J, *et al.* Genetic correlates in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with Hyper-CVAD plus dasatinib or ponatinib[J]. Leukemia, 2022, 36(5): 1253-1260. DOI: 10.1038/s41375-021-01496-8.
- [7] JABBOUR E, HADDAD F G, SHORT N J, *et al.* Treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia-from intensive chemotherapy combinations to chemotherapy-free regimens: a review[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(9): 1340-1348. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.2398.
- [8] SASAKI K, JABBOUR E J, RAVANDI F, *et al.* Hyper-CVAD plus ponatinib *versus* hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a propensity score analysis[J]. Cancer, 2016, 122(23): 3650-3656. DOI:10.1002/cncr.30231.
- [9] TAN X, WEN Q, CHEN G, *et al.* Novel third-generation tyrosine kinase inhibitor for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a case study[J]. Anticancer Drugs, 2023, 34(4): 599-604. DOI:10.1097/CAD.0000000000001455.
- [10] LIU C X, ZHANG X, MAO L P, *et al.* Olverembatinib in relapsed Philadelphia chromosome-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: a study of 5 cases[J]. Leuk Lymphoma, 2023, 64(6): 1208-1211. DOI:10.1080/10428194.2023.2197534.
- [11] SHORT N J, JABBOUR E, SASAKI K, *et al.* Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2016, 128(4): 504-507. DOI:10.1182/blood-2016-03-707562.
- [12] SASAKI K, KANTARJIAN H M, SHORT N J, *et al.* Prognostic factors for progression in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete molecular response within 3 months of therapy with tyrosine kinase inhibitors [J]. Cancer, 2021, 127(15): 2648-2656. DOI:10.1002/cncr.33529.
- [13] RAVANDI F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2019, 133(2): 130-136. DOI: 10.1182/blood-2018-08-832105.
- [14] SOVERINI S, ABRUZZESE E, BOCCHIA M, *et al.* Next-generation sequencing for BCR-ABL1 kinase domain mutation testing in patients with chronic myeloid leukemia: a position paper [J/OL]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 131[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801582/>. DOI: 10.1186/s13045-019-0815-5.
- [15] SHI T, HUANG X B, ZHU L X, *et al.* Adult Ph-positive acute lymphoblastic leukemia-current concepts in cytogenetic abnormalities and outcomes[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(8): 2309-2318.
- [16] FEDULLO A L, MESSINA M, ELIA L, *et al.* Prognostic implications

- of additional genomic lesions in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2019, 104(2): 312-318. DOI:10.3324/haematol.2018.196055.
- [17] DEBOER R, KOVAL G, MULKEY F, *et al.* Clinical impact of ABL1 kinase domain mutations and IKZF1 deletion in adults under age 60 with Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL): molecular analysis of CALGB (Alliance) 10001 and 9665[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(10): 2298-2306. DOI:10.3109/10428194.2016.1144881.
- [18] SLAYTON W B, SCHULTZ K R, KAIRALLA J A, *et al.* Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of children's oncology group trial AALL0622[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2306-2314. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7228.
- [19] KIM M, PARK J, KIM D W, *et al.* Impact of IKZF1 deletions on long-term outcomes of allo-SCT following imatinib-based chemotherapy in adult Philadelphia chromosome-positive ALL[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(3): 354-362. DOI: 10.1038/bmt.2014.281.
- [20] WILLIAMS R T, DEN BESTEN W, SHERR C J. Cytokine-dependent imatinib resistance in mouse BCR-ABL⁺, Arf-null lymphoblastic leukemia[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(18): 2283-2287. DOI:10.1101/gad.1588607.
- [21] PFEIFER H, RAUM K, MARKOVIC S, *et al.* Genomic CDKN2A/2B deletions in adult Ph⁺ ALL are adverse despite allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2018, 131(13): 1464-1475. DOI: 10.1182/blood-2017-07-796862.
- [22] ZABRISKIE M S, EIDE C A, TANTRAVAHU S K, *et al.* BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3): 428-442. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.006.
- [23] CORTES J E, KIM D W, PINILLA-IBARZ J, *et al.* Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial[J]. *Blood*, 2018, 132(4): 393-404. DOI:10.1182/blood-2016-09-739086.
- [24] DHILLON S. Olverembatinib: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(4): 469-475. DOI:10.1007/s40265-022-01680-9.
- [25] WANG G F, LV J, TANG C Y, *et al.* Abstract 1463: ATP-site inhibitor olverembatinib, HQP1351, enhanced the effect of allosteric inhibitor on the resistance conferred by the compound mutations of BCR-ABL[J/OL]. *Cancer Res*, 2021, 81(13_Supplement): 1463[2024-11-10]. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2021-1463>. DOI:10.1158/1538-7445.am2021-1463.
- [26] QIAN J, SHI D Y, LI Z R, *et al.* Updated results of pivotal phase 2 trials of olverembatinib (HQP1351) in patients (pts) with tyrosine kinase inhibitor (TKI) -resistant BCR-ABL1 T315I-mutated chronic- and accelerated-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP and CML-AP)[J/OL]. *Blood*, 2021, 138: 3598[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-153937>. DOI:10.1182/blood-2021-153937.
- [27] JIANG Q, HUANG X J, CHEN Z, *et al.* An updated safety and efficacy results of phase 1 study of HQP1351, a novel 3rd generation of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with TKI resistant chronic myeloid leukemia[J/OL]. *Blood*, 2019, 134: 493[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-124295>. DOI:10.1182/blood-2019-124295.

[收稿日期] 2024-11-18

[修回日期] 2025-01-15

[本文编辑] 向正华