

伊布替尼联合CAR-T治疗BCL-2抑制剂耐药伴del(17p)慢性淋巴细胞白血病一例报告并文献复习

巩娇娇 尹青松 李梦娟 艾昊 王倩 陈琳 魏旭东 宋永平

河南省肿瘤医院、郑州大学附属肿瘤医院血液科 450008

通信作者:尹青松,Email:jnyinqingsong@163.com

【摘要】 目的 总结伊布替尼联合嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗TP53基因异常超高危慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小细胞淋巴瘤(SLL)的经验,提高对此类疾病的认识。**方法** 报告1例伴del(17p) CLL/SLL患者BCL-2抑制剂耐药后,采用伊布替尼联合CAR-T成功治疗并顺利桥接异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的治疗经过,并进行文献复习。**结果** 患者为年轻女性,发病初表现为全身浅表淋巴结肿大,淋巴结活检病理确诊为SLL,无del(17p);2年后疾病快速进展为CLL/SLL,伴del(17p),骨髓造血衰竭。采用BCL-2抑制剂维奈托克治疗2个月余肿大淋巴结明显缩小,3个月后疾病快速进展,脾脏增大至肋缘下16 cm,颈部淋巴结增大融合,并出现上腔静脉压迫综合征,考虑维奈托克耐药;遂更换为BTK抑制剂伊布替尼治疗,2个月余疾病达部分缓解(PR),联合靶向CD19的CAR-T治疗,细胞因子释放综合征(CRS)1级,1个月后代骨髓及外周血完全缓解(CR),且微小残留病(MRD)阴性,2个月后桥接allo-HSCT。**结论** TP53基因异常CLL/SLL临床进展快、易耐药、预后差,伊布替尼联合CAR-T治疗可快速达CR。

【关键词】 慢性淋巴细胞白血病; BTK抑制剂; BCL-2抑制剂; 嵌合抗原受体T细胞

基金项目:河南省医学科技攻关计划(201701028);河南省自然科学基金(22180003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.008

Ibrutinib combined with CAR-T cells in the treatment of del(17p) chronic lymphocytic leukemia with BCL-2 inhibitor resistance: a case report and literature review

Gong Jiaojiao, Yin Qingsong, Li Mengjuan, Ai Hao, Wang Qian, Chen Lin, Wei Xudong, Song Yongping

Department of Hematology, Henan Cancer Hospital; The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Yin Qingsong, Email: jnyinqingsong@163.com

【Abstract】 Objective To improve the knowledge and experience of ibrutinib combined with CAR-T cells in the treatment of high-risk chronic lymphoblastic leukemia (CLL) patients or small lymphocytic lymphoma (SLL) with TP53 gene aberration. **Methods** One case of del(17p) CLL patients with BCL-2 inhibitor resistance was treated with ibrutinib combined with CAR-T cells, successfully bridged to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), and the relative literatures were reviewed. **Results** The patient was a young female with superficial lymph node enlarging at the beginning of the onset. Lymph node biopsy was confirmed as small lymphocytic lymphoma (SLL) without del(17p). The disease progressed rapidly to CLL/SLL with del(17p) and bone marrow hematopoietic failure 2 years later. Firstly, the patient was treated with BCL-2 inhibitor (Venetoclax), and the enlarged lymph nodes shrank significantly 2 months later. After 3 months, the disease progressed rapidly. The spleen was enlarged to 16 cm below the ribs, the neck lymph nodes was rapidly enlarged, and the superior vena cava syndrome appeared, which were mainly attributed to venetoclax resistance; so BTK inhibitor (ibrutinib) was used continuously after venetoclax discontinuation. Partial remission (PR) was achieved without lymphocytosis after 2 months, then ibrutinib was combined with CAR-T cells targeting CD19 antigen. Grade 1 of cytokine release syndrome (CRS) appeared after CAR-T cells infusion, and the complete remission (CR) was achieved after 1 month both in bone marrow and peripheral blood, with minimal residual disease (MRD)

negative, then bridging allo-HSCT after 2 months of combined therapy. **Conclusion** CLL/SLL patients with TP53 aberration have poor prognosis because of rapid progression, drug resistance, etc. Ibrutinib combined with CAR-T cell therapy can quickly achieved complete remission.

【Key words】 Chronic lymphoblastic leukemia; BCL-2 inhibitor; Ibrutinib; CAR-T cells

Fund program: Project of Henan Medical Science and Technology Research (201701028); Henan Natural Science Foundation (22180003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.008

慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)是一种以成熟B淋巴细胞在外周血、骨髓和淋巴组织聚集,并可能产生相应临床症状的B细胞慢性淋巴细胞增殖性疾病,临床表现具有高度异质性。尽管免疫化疗、小分子抑制剂靶向治疗及CAR-T疗法等极大改善了复发难治性(R/R)CLL/SLL的疗效,但TP53基因异常的高危CLL/SLL目前仍然是临床的治疗难点^[1]。本研究我们报道1例伴del(17p) R/R CLL/SLL患者,复发后首选BCL-2抑制剂维奈托克治疗,3个月后耐药,再次复发,更换伊布替尼单药治疗2个月余达部分缓解(PR),后联合CD19嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗,1个月后达完全缓解(CR),且外周血和骨髓微小残留病(MRD)阴性,并顺利桥接异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),现报道如下并复习相关文献。

病例资料

患者,女,33岁。以“发现颈部右侧肿块1个月余”于2016年3月就诊于当地医院,B超示颈部右侧多个淋巴结肿大,血常规无异常,未治疗。淋巴结进行性增大增多,同年9月行颈部淋巴结活检,免疫组化:CD20(+),CD3少量(+),CD45RO少量(+),Pax-5(+),CD5(+),CD23(+),CD10(-),BCL-2(+),CD21(+),TdT(-),CyclinD1(-),Ki-67(约30%+),考虑SLL;骨髓流式细胞术示:异常B淋巴细胞5.3%,符合CLL表型;染色体为正常核型;FISH:ATM、D13S25、RB1、D12Z3、P53/CEP17均阴性;IGHV突变检测阴性。诊断为SLL III A期。当地医院给予COP(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、CTOP(环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+泼尼松)、CHOPE(环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+泼尼松+依托泊苷)方案化疗,肿大淋巴结略有缩小。2017年2月淋巴结再次增大,给予FC(氟达拉滨+环磷酰胺)方案化疗1个疗程,效果欠佳,遂采用“中药”治疗1年。2018年2月因“腹胀、疲乏、进行性贫血和体重减轻2个月余”就诊于当地医院,血常规:

WBC $70.3 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对值 $62.78 \times 10^9/L$ 、HGB 46 g/L、PLT $21 \times 10^9/L$;乙肝五项:HBsAg(-)、HBsAb(+),HbeAg(-)、HbcAb(-)、HBeAg(-)。外周血流式细胞术:异常成熟淋巴细胞占98.5%,表达CD19、CD5、CD23、CD43、Lamda;弱表达CD20、CD22、CD45、CD79b,符合CLL表型。FISH:del(17p)阳性率96%;超声:颈部双侧、腋窝、腹股沟、腹膜后多发淋巴结肿大;肝脾肿大。于2018年3月7日以“确诊CLL/SLL 2年,发热、咳嗽1周”就诊于我院。血常规:WBC $63.6 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对值 $43.8 \times 10^9/L$ 、HGB 84 g/L、PLT $45 \times 10^9/L$;LDH 261 U/L; β_2 微球蛋白(β_2 -MG)3.6 mg/L。诊断:CLL/SLL伴del(17p)[CLL国际预后指数(CLL-IPI)9分,极高危];Rai分期IV期;Binet分期C期。积极抗感染治疗,完善血常规、全身CT(颈部、膈肌上下、腹膜后多发淋巴结肿大,最大直径为10.6 cm;肝脾肿大,脾脏肋缘下13 cm)(表1),生化指标(LDH 801 U/L)等检查,本研究(M14-728研究)临床试验经我院伦理委员会批准,筛选成功入组患者均知情同意并签署《参加研究性试验同意书》。于5月9日开始口服维奈托克治疗,每周剂量递增(第1周20 mg/d、第2周50 mg/d、第3周100 mg/d、第4周200 mg/d、第5周及以后400 mg/d),治疗过程未发生肿瘤溶解。LDH快速降至正常水平;6周后血常规:WBC $3.21 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对值 $0.88 \times 10^9/L$;HGB 90 g/L、PLT $107 \times 10^9/L$ 。维奈托克治疗2个月(7月25日)增强CT评估,肿瘤负荷较治疗前降低37%(表1)。8月22日发现颈部淋巴结增大伴声嘶;增强CT发现多发肿大淋巴结较前增大融合,并出现新的肿大淋巴结、肝脾增大(表1)、新的结外病变(左下肢出现数枚皮下结节,直径1~2 cm),综合评估肿瘤负荷增加31.6%,HGB及PLT快速下降。疾病快速进展,考虑维奈托克耐药。9月3日骨髓细胞流式细胞术:表达CD19、CD5、CD23、CD200、CD43、Lamda,弱表达CD20、CD22、CD45、CD79b,符合CLL表型,但SSC及FSC均增大,不排除Richter转化。9月15日行颈部左侧

淋巴结活检,免疫组化:CK(-)、CD20(+)、CD79a(+)、CD5(+)、CD23(+)、BCL-2(+)、CD10(-)、CD43(背景+)、CyclinD1(-)、Ki-67(40%+),考虑CLL/SLL。左下肢结外病灶活检仍为CLL/SLL,未发现大细胞转化。患者颈部淋巴结仍进行性增长,出现明显上腔静脉压迫综合征,伴进行性造血衰竭;LDH(321 U/L)和 β_2 -MG(4.1 mg/L)均再次上升。9月21日开始BTK抑制剂伊布替尼420 mg/d治疗,1周后颈部、腹部等巨大融合淋巴结、肝脾及左下肢结外结节均明显缩小,PET-CT示:颈部及腹膜后肿大淋巴结明显缩小,SUVmax=3.2;4周后HGB及PLT升至正常水平。伊布替尼治疗5周后(11月3日)超声示:颈部、腹部肿大淋巴结及脾脏再次缩小(表1),遂行伊布替尼联合CD19 CAR-T治疗。行FC方案(氟达拉滨30 mg/m²第1~3天,环磷酰胺0.6 g/m²第1~2天)预处理,5 d后回输CAR-T细胞2×10⁶/kg,过程顺利,CAR-T细胞输注后第5~8天发热,体温最高达38℃,细胞因子释放综合征(CRS)1级,CAR-T细胞拷贝数及细胞因子变化见图1。输注后28 d血常规:WBC 1.86×10⁹/L、淋巴细胞绝对值1.37×10⁹/L、HGB 109 g/L、PLT 173×10⁹/L;外周血及骨髓流式细胞术:MRD(-);FISH:del(17p)阴性;二代测序:基因突变均阴性;B超:颈部双侧、腋窝、腹股沟多发肿大淋巴结明显缩小或消失,脾脏肋缘下约2.1 cm(表1)。伊布替尼联合CAR-T细胞治疗2个月余行单倍型造血干细胞移植,目前移植后20 d。

讨论及文献复习

国内外CLL指南及CLL-IPI均将TP53基因异常列为CLL/SLL的高危或极高危指标^[1]。临床观察发现TP53基因异常随疾病的演变发生率逐渐增高,

一线治疗时发生率约为10%,复发难治时达30%~40%,出现大细胞转化时上升至50%~60%^[2]。本例患者发病初确诊为SLL,疾病快速发展为典型CLL/SLL伴del(17p),其临床分子遗传学变化再次提示CLL/SLL患者不同阶段需要监测TP53基因情况。

TP53基因异常CLL/SLL患者常规免疫化疗总反应率(ORR)低、缓解时间短、易耐药,导致长生存率低^[3],目前推荐使用新药或新的治疗模式^[4]。Winqvist等^[5]报道伊布替尼单药治疗50例伴del(17p) R/R CLL/SLL患者,10个月总生存(OS)和无进展生存(PFS)率分别为78%和71%。Burger等^[6]采用伊布替尼联合利妥昔单抗治疗20例del(17p)或TP53突变患者,18个月OS和PFS率分别为78.0%和72.4%。Flinn等^[7]采用PI3K抑制剂单药治疗TP53基因异常患者,12个月PFS率为55%。一项维奈托克单药治疗107例伴del(17p) R/R CLL的临床研究,ORR为79.4%,12个月OS和PFS率分别为86.7%和72.0%^[8]。这些小分子抑制剂靶向药物的疗效均显著优于传统免疫化疗,且治疗相关不良反应可控。但这些新药并不能完全克服TP53基因异常CLL患者的不良预后,对此类极高危患者,allo-HSCT是唯一治愈手段,并且移植前的肿瘤负荷越低疗效越好^[9]。本例患者为年轻女性,身体状况较好,进行allo-HSCT是最佳治疗选择。首要考虑的问题是采取何种治疗措施尽可能快速降低肿瘤负荷,为此,BTK或BCL-2抑制剂新药是首选。本例患者采用BCL-2抑制剂维奈托克治疗早期疗效可,但3个月余发生耐药。研究报道其耐药可能与BCL-2家族蛋白突变有关,如BCL-2或Bax突变等^[10]。

患者维奈托克耐药后颈部肿瘤快速增长,出现

表1 不同治疗阶段慢性淋巴细胞白血病患者颈部/腹部瘤灶大小及脾脏肋缘下长度变化

治疗阶段	日期	颈部瘤灶大小 (cm ³)	腹部瘤灶大小 (cm ³)	脾脏肋缘下长度 (cm)
维奈托克治疗前	2018年4月10日	3.1×3.0×2.2	10.6×7.3×9.2	13
维奈托克治疗第3个月	2018年7月25日	3.5×3.9×4.1	8.5×4.1×8.0	10
维奈托克治疗第4个月,疾病进展,伊布替尼治疗前	2018年8月22日	6.9×5.0×7.3	9.1×8.2×12.1	16
伊布替尼治疗2个月(联合CAR-T治疗前)*	2018年11月3日	3.3×1.2×2.0	2.6×1.4×2.2	4
伊布替尼联合CAR-T治疗1个月	2018年11月30日	1.9×0.8×1.1	2.5×1.2×1.2	3
伊布替尼联合CAR-T治疗2个月余,移植前	2019年1月7日	1.8×0.6×0.7	2.4×1.2×0.8	2

注:CAR-T:嵌合抗原受体T细胞;*采用B超评估

上腔静脉压迫综合征,病情危急,既往化疗疗效差,并且目前维奈托克耐药后BTK抑制剂的疗效不明确^[11],但BTK抑制剂可以使肿大淋巴结快速缩小,经综合考虑,开始伊布替尼治疗。1周后颈部肿大淋巴结较前明显缩小,1个月后外周血常规渐恢复,伊布替尼疗效显著。文献报道伊布替尼导致肿大淋巴结及肝脾快速缩小的机制是由于CLL细胞的再分布,其缩小往往伴随外周血淋巴细胞比例成倍上升^[12]。本例患者存在多个肿大淋巴结(直径超过10 cm)并巨脾(肋缘下16 cm),伊布替尼治疗1个月余肿瘤负荷缩小50%以上,但外周血淋巴细胞计数并未上升,这种状况是否影响伊布替尼的疗效,目前尚未见到相关报道。考虑到TP53基因异常CLL患者易耐药,前期已经短期发生BCL-2抑制剂耐药,目前对伊布替尼有效的持续时间不可预测,不排除短期内再次耐药的可能。因此,需在伊布替尼耐药之前采取联合治疗尽可能快速降低肿瘤负荷,为桥接allo-HSCT做准备。

近年来,靶向CD19的CAR-T细胞在R/R CD19⁺B细胞肿瘤的临床试验中取得令人欣喜的结果。2011年首次报道CAR-T细胞治疗难治CLL患者获得CR^[13]。但其对R/R CLL的CR率远低于R/R ALL患者(分别为20%~25%、90%),原因可能与CLL患者体内严重T细胞功能缺陷和免疫微环境紊乱有关,从而导致CAR-T细胞的植入和扩增困难^[14-16]。研究发现伊布替尼治疗能显著增加CLL患者CAR-T细胞的植入和扩增,并增强其靶向细胞毒性^[15]。原因可能为伊布替尼一方面下调免疫抑制性受体,改善T细胞增殖和活化功能^[15,17];另一方面,通过抑制IL-2介导的T细胞激酶(ITK)的活性,抑制Th2细胞分化,促进Th1细胞免疫反应^[18]。此外,我们前期研究发现伊布替尼治疗显著增加CLL患者TCR β 谱系的多样性,重建T细胞免疫^[19]。就本例患者而言,伊布替尼联合CAR-T细胞治疗1个月达CR,且骨髓和外周血MRD阴性,del(17p)消失,表明两者联合的疗效远大于单用伊布替尼^[5-6]或CAR-T治疗^[14]。患者CAR-T细胞输注后拷贝数持续处于高水平,但临床并未出现严重CRS,可能与伊布替尼降低CAR-T细胞引起的CRS有关^[20]。基于伊布替尼联合CAR-T治疗对R/R CLL患者的显著疗效,Gil等^[20]的研究被选为2018年第60届美国血液病年会(ASH)的“Best of ASH”,这是对如何增强CLL患者靶向细胞免疫治疗疗效的重要探

索。但高危CLL进行伊布替尼联合CAR-T治疗后CR的患者,是否需要进行allo-HSCT,及移植后是否增加移植物抗宿主病(GVHD),值得进一步探讨,国内外尚未见到相关报道。目前针对R/R ALL的多个研究显示,CAR-T细胞治疗后桥接allo-HSCT可以显著降低患者的复发率,改善长生存^[21-23],并且CAR-T细胞后序贯allo-HSCT并未增加GVHD的发生率^[23]。此外,研究发现伊布替尼可有效增强R/R CLL患者移植后的移植物抗白血病(GVL),并降低或抑制GVHD^[24]。这也提示本例移植后早期应用伊布替尼还可有效预防GVHD的发生。

总之,本例伴del(17p)极高危CLL/SLL患者,BCL-2抑制剂短期耐药后采用伊布替尼联合CAR-T治疗达MRD阴性CR;伊布替尼增强CAR-T疗效且具有协同作用,并有效降低CRS,后期桥接allo-HSCT为改善TP53基因异常高危CLL/SLL患者的长生存提供新的研究方向。相关疗效及并发症目前仍需继续收集病例进行临床观察。

参考文献

- [1] Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1):12-20. DOI:10.6004/jncn.2019.0002.
- [2] Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1):329-337. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.329.
- [3] Mahmood R, Khan SA, Altaf C, et al. Clinicohematological parameters and outcomes in a cohort of chronic lymphocytic leukemia patients with Deletion 17p from Pakistan [J]. Blood Res, 2018, 53(4):276-280. DOI: 10.5045/br.2018.53.4.276.
- [4] 李建勇, 徐卫. 我们如何诊断和治疗慢性淋巴细胞白血病[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(7):529-532. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.001.
- [5] Winqvist M, Askliid A, Andersson PO, et al. Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group [J]. Haematologica, 2016, 101(12): 1573-1580. DOI: 10.3324/haematol.2016.144576.
- [6] Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10):1090-1099. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70335-3.

- [7] Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL [J]. *Blood*, 2018, 132 (23):2446-2455. DOI: 10.1182/blood-2018-05-850461.
- [8] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6):768-778. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16) 30019-5.
- [9] 王莉, 缪扣荣, 范磊, 等. 减低强度预处理的异基因造血干细胞移植治疗伴 p53 基因异常的慢性淋巴细胞白血病 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(4):308-312. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.012.
- [10] Inoue-Yamauchi A, Jeng PS, Kim K, et al. Targeting the differential addiction to anti-apoptotic BCL-2 family for cancer therapy [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:16078. DOI: 10.1038/ncomms16078.
- [11] Mato AR, Thompson M, Allan JN, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (9):1511-1517. DOI: 10.3324/haematol.2018.193615.
- [12] Herman SE, Niemann CU, Farooqui M, et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia: correlative analyses from a phase II study [J]. *Leukemia*, 2014, 28(11):2188-2196. DOI: 10.1038/leu.2014.122.
- [13] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8):725-733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849.
- [14] Mueller KT, Maude SL, Porter DL, et al. Cellular kinetics of CTL019 in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(21):2317-2325. DOI: 10.1182/blood-2017-06-786129.
- [15] Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(9):1117-1127. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679134.
- [16] Hoffmann JM, Schubert ML, Wang L, et al. Differences in Expansion Potential of Naive Chimeric Antigen Receptor T Cells from Healthy Donors and Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1956. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01956.
- [17] Kondo K, Shaim H, Thompson PA, et al. Ibrutinib modulates the immunosuppressive CLL microenvironment through STAT3-mediated suppression of regulatory B-cell function and inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (4):960-970. DOI: 10.1038/leu.2017.304.
- [18] Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes [J]. *Blood*, 2013, 122 (15):2539-2549. DOI: 10.1182/blood-2013-06-507947.
- [19] Yin Q, Sivina M, Robins H, et al. Ibrutinib Therapy Increases T Cell Repertoire Diversity in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (4):1740-1747. DOI: 10.4049/jimmunol.1601190.
- [20] Gil S, Vides V, Frey N, et al. Prospective clinical trial of anti-CD19 CAR- T cells in combination with Ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia shows a high response rate [J]. *Blood*, 2018, 132 (Suppl 1):298. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115418>.
- [21] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR- T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12):2587-2593. DOI: 10.1038/leu.2017.145.
- [22] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9967): 517-528. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [23] Wei G, Hu Y, Pu C, et al. CD19 targeted CAR-T therapy versus chemotherapy in re-induction treatment of refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a case-controlled study [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(5):781-789. DOI: 10.1007/s00277-018-3246-4.
- [24] Ryan CE, Sahaf B, Logan AC, et al. Ibrutinib efficacy and tolerability in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia following allogeneic HCT [J]. *Blood*, 2016, 128 (25):2899-2908. DOI: 10.1182/blood-2016-06-715284.

(收稿日期:2019-02-11)

(本文编辑:刘爽)