doi:10.12289/j.issn.1008-0392.20278

·临床研究·

伊布替尼联合 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗难治复发弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床研究

董 林[1,2],王耀辉[1,2],叶世光[2],周莉莉[2],李 萍[2],梁爱斌[1,2]

(1. 同济大学医学院,上海 200092;2. 同济大学附属同济医院血液科,上海 200065)

【摘要】目的 评估伊布替尼联合 CD19 CAR-T 细胞方案与 CD19 CAR-T 细胞方案治疗复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)患者的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2019 年 1 月在同济大学附属同济医院血液科 26 例接受 CD19 CAR-T 细胞治疗的 DLBCL 患者。根据患者既往是否口服伊布替尼治疗,分为对照组和伊布替尼组,对照组 10 例,伊布替尼组 16 例。统计患者治疗期间血常规、血生化、电解质、细胞因子、肝肾功能,疗效评估,不良反应事件,比较两组的完全缓解率、总有效率、总生存时间,细胞因子表达水平变化及不良反应情况。采用 t 检验、Fisher 确切概率法比较两组患者临床特征差异;采用 Kaplan-Meier 分析两组患者生存率。**结果** 伊布替尼组患者总体缓解率高于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);完全缓解率高于对照组患者,但无统计学意义($P>0.05$)。两组患者总体生存率(overall survival, OS)和无进展生存率(progression-free survival, PFS)差异无统计学意义($P>0.05$)。伊布替尼组患者与对照组患者细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者神经系统、肝肾功能等不良反应事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。伊布替尼组患者输注 CD19 CAR-T 细胞后,血清中 IL-6、IL-8、TNF-α 和 CRP 水平均高于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 伊布替尼联合 CD19 CAR-T 治疗难治复发 DLBCL 与单用 CD19 CAR-T 相比,能显著提高总有效率,同时不增加 CART 治疗的毒副反应。

【关键词】难治复发弥漫大 B 细胞淋巴瘤;CD19 嵌合抗原受体 T 细胞;伊布替尼

【中图分类号】R733.4 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2021)02-0199-07

Efficacy of Ibrutinib combined with CD19 chimeric antigen receptor T cells(CAR-T) in treatment of recurrent refractory diffuse large B cell lymphoma

DONG Lin[1,2], *WANG Yao-hui*[1,2], *YE Shi-guang*[2], *ZHOU Li-li*[2], *LI Ping*[2], *LIANG Ai-bin*[1,2]

(1. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China;
2. Dept. of Hematology, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China)

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib combined with CD19 chimeric antigen receptor T cells(CAR-T) protocol in treatment of patients with recurrent refractory diffuse large B cell lymphoma. **Methods** The clinical data of 26 refractory recurrence DLBCL patients who received CAR-T treatment in Hematology Department of Tongji Hospital Tongji University from January 2018 to January 2019 were reviewed, including 10 cases treated with CAR-T alone(control group) and 16 cases treated with CAR-T plus Ibrutinib(study group). Blood routine, blood biochemistry, electrolyte, cytokine, liver and kidney function, efficacy evaluation, adverse reaction events were compared between the two groups. Clinical characteristics were compared by using t test

收稿日期:2020-06-20

作者简介:董 林(1995—),女,硕士研究生. E-mail:18721987228@163.com

通信作者:梁爱斌. E-mail:lab7182@tongji.edu.cn

and fisher exact probability method. Kaplan-Meier survival analysis was adopted to analyze the overall survival(OS) and progression-free survival(PFS) of patients. **Results** The overall remission rate of study group was higher than that of control group($P<0.05$). There was a trend of higher complete remission rate in study group, but with no significant difference compared with control group($P>0.05$). There were no significant differences in OS and PFS between the two groups($P>0.05$). No statistically significant differences in the incidence of cytokine release syndrome(CRS) and adverse reaction like nervous system reactions and liver and kidney function were found between the two groups($P>0.05$). The serum levels of IL-6, IL-8, TNF-α and CRP in study group tended higher, but there was no significant difference with control group($P>0.05$). **Conclusion** Ibrutinib combined with CD19 CAR-T treatment for refractory recurrent diffuse large B cell lymphoma significantly improves overall effective rate without increasing toxic side effects compared with CD19 CAR-T used alone.

【Key words】 diffuse large B cell lymphoma; chimeric antigen receptor T cells recognizing CD19; Ibrutinib

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)中最常见的组织学亚型,在亚洲国家的发病率超过 40%[1]。研究表明,58%~75%的 DLBCL 患者接受利妥昔单抗联合环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)一线方案化疗可获得完全缓解(complete response, CR),但仍有 50%的患者缓解后复发或对化疗不敏感。复发的患者虽可接受挽救性的大剂量化疗联合自体造血干细胞移植,但患者总体反应率和 CR 率不高[2-3]。对于大多数复发性或难治性 DLBCL 患者,常规化学免疫治疗方案仅能短暂控制疾病。原发性难治性疾病患者采用二线化疗方案治疗时极少能获得 CR。随着嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)治疗的兴起与成熟,CAR-T 细胞治疗难治复发 DLBCL 患者被广泛应用。

CAR-T 细胞治疗是一种基因改造的自体免疫治疗方法。美国 FDA 已批准针对 CD19 的 CAR-T 细胞(chimeric antigen receptor T cells recognizing CD19, CD19 CAR-T)免疫治疗用于二线或二线以上全身治疗后复发或难治的 DLBCL 患者。临床研究显示,目前 CD19 CAR-T 细胞治疗对于难治复发 DLBCL 的缓解为 40%~50%[4-5],与此相对,CD19 CAR-T 在治疗难治复发急性 B 淋巴细胞白血病中的缓解率高达 83%[6]。这表明 CD19 CAR-T 细胞治疗对难治复发 DLBCL 的疗效尚有提高空间,如何提高 CART 治疗 DLBCL 的疗效成为当前的研究热点。

DLBCL 可根据基因表达谱(gene expression profile, GEP)分为生发中心 B 细胞样(GCB)和活化 B 细胞样(ABC)亚型。研究显示,两种亚型的 5 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)和总体生存率(overall survival, OS)分别是 76% *vs* 31%、80% *vs* 45%[7],因此,ABC 亚型的 DLBCL 预后更差,现已成为难治复发 DLBCL 的主要类型。

CD79 突变[8]、CBM 复合体异常[9]、髓样分化初级应答基因 88(MYD88)突变[10]、重组人肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3(TNFAIP3)功能缺失[11]导致的 NF-κB 通路的持续激活是 ABC 亚型的 DLBCL 最具特色的分子病理学改变。针对该通路的异常激活,目前已有多种药物被应用于临床,如来那度胺、硼替佐米和伊布替尼。其中,伊布替尼是 Bruton 络氨酸激酶的抑制剂,在具有 MYD88 和 CD79A 或 CD79B 突变的 DLBCL 细胞中,可降低多种蛋白质的酪氨酸磷酸化,同时也降低了 Src 家族激酶中脾酪氨酸激酶(Syk)和 Btk 的磷酸化,从而抑制肿瘤生长[10]。Winter 等[12]发现,伊布替尼对 DLBCL 的客观缓解率为 28%,其中 GCB 型患者的客观缓解率为 18%,非 GCB 型患者的客观缓解率为 21%。另一项关于伊布替尼治疗难治复发 DLBCL 的研究显示:伊布替尼对 BCR 或 MYD88 基因突变的 ABC 亚型患者更为有效[13]。因此,伊布替尼对于复发难治 DLBCL 具有一定的疗效。目前国际上已有伊布替尼联合 CD19 CAR-T 治疗难治复发慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)的临床试验。Gauthier 等[14]发现,伊布替尼联合 CD19 CAR-T 对难治性 CLL 的客观缓解率为 83%,且无严重的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)。对伊布替尼无效或不耐受的复发难治 CLL 患者可从该联合疗法中获益。目前,伊布替尼联合 CD19 CAR-T 治疗难治复发 DLBCL 尚

缺乏相关研究。

本研究回顾性分析评估伊布替尼联合 CD19 CAR-T 方案治疗难治复发 DLBCL 患者的疗效和安全性，以期为难治复发 DLBCL 的治疗提供临床思路。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选择 2018 年 1 月—2019 年 1 月在同济大学附属同济医院血液科采用 CD19 CAR-T 治疗的 26 例难治复发 DLBCL 患者作为研究对象。根据既往是否接受口服伊布替尼治疗，采用随机数字表方法将患者分为两组：对照组（$n=10$）和伊布替尼组（$n=16$）。所有患者均符合本科 CD19 CAR-T 治疗难治复发 B 细胞淋巴瘤的临床试验标准（注册号：NCT02537977）。该试验的入组标准为：（1）明确诊断复发难治 DLBCL 且肿瘤表面存在 CD19 表达的患者，诊断标准依据 NCCN 非霍奇金淋巴瘤 2017. V5 标准；（2）理解并愿意参加本项临床试验并签署知情同意书；（3）年龄 18～75 岁；（4）通过静脉能够获得足够的外周血，对淋巴细胞采集没有其他禁忌证；（5）预计生存期>3 个月；（6）有可测量和可评估的淋巴瘤病灶作为疗效评估；（7）前期未接受过任何其他细胞修饰治疗。排除标准为：（1）合并其他种类的恶性肿瘤史；（2）不受控制的阳性感染。乙型或丙型肝炎阳性且处于活动期，患有精神疾病，包括痴呆、癫痫、重度抑郁等；（3）严重或不受控制的全身性疾病或任何不稳定的系统性疾病；（4）怀孕或哺乳期女性。

1.2　治疗方案

对照组所有患者研究用药开始前 3 个月内未接受过任何临床试验药物；伊布替尼组患者既往接受过口服伊布替尼规范治疗，1 次/d，每次 560 mg，至少 3 周，研究用药开始前 3 个月内未接受过伊布替尼外任何临床试验药物。对照组（$n=10$）和伊布替尼组（$n=16$）患者在 CD19 CAR-T 细胞输注前均采用 FC 方案（氟达拉滨 25 mg/m^2、环磷酰胺 300 mg/m^2）预处理，CD19 CAR-T 剂量为 3×10^6/kg。

1.3　观察指标

统计患者姓名、性别、年龄、淋巴瘤亚型、CAR-T 前化疗次数、血常规、血生化、细胞因子、体温、血压、疗效评估、不良反应等指标，并随访患者生存。淋巴瘤分期采用 Ann Arbor 系统。根据 IPI 评分标准进行淋巴瘤预后评分。根据 2017 年 NCCN 指南非霍奇金淋巴瘤疗效评估标准进行疗效评估。根据 NCI-CTCAE4. 0 版抗肿瘤药物毒性分级标准进行不良反应定义和分级。

1.4　统计学处理

采用 SPSS22. 0 进行数据分析，采用 t 检验、Fisher 确切概率法比较两组患者临床特征差异。非正态分布的数据，连续性变量以四分位数进行表示，选择 Wilcoxon 秩和检验进行分析。采用 Kaplan-Meier 分析法进行生存分析，并采用 Log-rank 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学差异。

2　结　　果

2.1　患者疗效评估

本研究的研究对象共 26 例，其中男性 17 例，女性 9 例；患者中位年龄 59 岁（18～71 岁），GCB 型 7 例，non-GCB 型 19 例。26 例患者接受 CD19 CAR-T 治疗前中位化疗次数 9 次（4～15 次），14 例患者处于化疗或自体造血干细胞移植后复发状态，12 例原发难治患者处于疾病稳定或进展状态。26 例患者接受 CD19 CAR-T 治疗后，10 例（38. 5%）CR，8 例（30. 8%）PR，4 例（15. 3%）稳定，4 例（15. 3%）进展，总反应率为 69. 2%。两组患者的临床资料见表 1。

表 1　26 例患者基本临床资料及疗效

Tab. 1　Clinical characteristics and treatment efficacy of 26 patients

序号	分组	年龄/岁	性别	DLBCL 亚型	分期	ECOG	结外侵犯	IPI	CAR-T 前化疗次数	既往是否接受骨髓移植	疗效
1	伊布替尼组	54	女	GCB	ⅣA	1	无	1	6	N	PR
2	伊布替尼组	64	男	non-GCB	ⅣA	2	骨髓肾脏	4	15	N	CR
3	伊布替尼组	57	男	GCB	ⅣB	0	皮肤骨髓	2	9	N	CR
4	对照组	64	男	non-GCB	ⅢA	2	皮肤	3	10	N	SD
5	伊布替尼组	59	男	non-GCB	ⅣB	1	骨髓	2	6	N	CR
6	对照组	66	男	non-GCB	ⅡA	1	无	1	11	N	PD
7	伊布替尼组	66	男	non-GCB	ⅢA	1	无	2	7	N	CR
8	对照组	58	男	GCB	ⅣB	1	肝脏	1	8	N	PR

续表

序号	分组	年龄/岁	性别	DLBCL 亚型	分期	ECOG	结外侵犯	IPI	CAR-T 前化疗次数	既往是否接受骨髓移植	疗效
9	伊布替尼组	58	男	non-GCB	ⅣA	3	皮肤脾脏	3	4	N	PR
10	对照组	59	男	non-GCB	ⅢA	3	皮肤肝脏	2	6	N	PD
11	对照组	21	女	non-GCB	ⅢB	1	皮肤	1	8	N	PD
12	伊布替尼组	67	男	GCB	ⅣA	1	无	1	6	N	CR
13	伊布替尼组	50	女	non-GCB	ⅣA	1	无	1	10	Y	CR
14	伊布替尼组	71	女	GCB	ⅣA	2	皮肤骨髓	1	12	N	PR
15	伊布替尼组	18	女	non-GCB	ⅢA	1	无	4	5	Y	SD
16	伊布替尼组	46	男	non-GCB	ⅣA	3	皮肤	1	9	Y	PR
17	对照组	50	男	GCB	ⅢB	1	无	2	7	N	CR
18	伊布替尼组	66	男	non-GCB	ⅣA	3	皮肤骨髓	1	13	N	SD
19	对照组	66	男	non-GCB	ⅣA	1	无	4	6	N	CR
20	伊布替尼组	65	女	non-GCB	ⅡE	1	皮肤	3	5	N	PR
21	对照组	51	女	non-GCB	ⅢB	3	无	1	11	N	PD
22	伊布替尼组	56	女	non-GCB	ⅡA	1	皮肤	1	11	N	PR
23	对照组	51	女	non-GCB	ⅡE	1	无	0	9	N	CR
24	伊布替尼组	36	男	non-GCB	ⅣA	1	骨髓脾脏	0	10	Y	CR
25	伊布替尼组	69	男	non-GCB	ⅡA	1	无	1	8	N	PR
26	对照组	41	女	GCB	ⅡA	1	无	1	6	N	SD

Y：是，N：否，CR：完全缓解，PR：部分缓解，SD：稳定；PD：进展

两组患者的性别、年龄和 DLBCL 亚型分布均衡，Ann Arbor 分期、IPI 评分、既往是否骨髓移植比率、CART 前化疗次数差异无统计学意义（$P>0.05$）。对照组 10 例患者中，3 例（30%）获得了 CR，1 例（10%）PR，3 例（30%）稳定，3 例（30%）进展，总有效率（CR+PR）为 40%（4/10）。伊布替尼组 16 例患者中，7 例（43.7%）CR，7 例（43.7%）PR，1 例（6%）稳定，1 例（6%）进展，总有效率为 87.5%（14/16）。伊布替尼组患者总有效率（87.5%）远高于对照组（40%），差异有统计学意义（$P<0.05$）；伊布替尼组患者 CR 率高于对照组（43.7% *vs* 30.0%），差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。两组 PFS（图 1）和 OS（图 2）差异无统计学意义（$P>0.05$）。

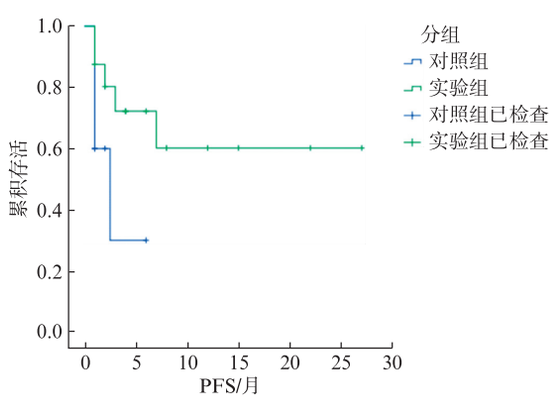


图 1　两组患者 CD19 CAR-T 治疗后 PFS 曲线分析

Fig. 1　PFS curve of two groups after CD19 CAR-T therapy

表 2　两组患者治疗情况

Tab. 2　Basic information of treatment in two groups

资料	对照组（$n=10$）	伊布替尼组（$n=16$）	P
性别			0.281
男	6	11	
女	4	5	
年龄/岁	59（21~66）	59（18~71）	0.616
Ann Arbor 分期			0.648
Ⅰ~Ⅱ期	3	5	
Ⅲ~Ⅳ期	7	11	
IPI 评分			0.677
0~1	6	8	
2~3	3	6	
4~5	1	2	
DLBCL 亚型			1.000
GCB	3	4	
non-GCB	7	12	
既往骨髓移植			0.136
是	0	4	
否	10	12	
CAR-T 前化疗次数	8（6~11）	9（4~15）	0.790
CR	30%	70%	0.683
总反应率（CR+PR）	40%	87.5%	0.026

2.2　不良反应评估

26 例可评价的患者中，19 例（73%）出现 CRS，包括 6 例 2 级 CRS（对照组 2 例、伊布替尼组 4 例），

13 例 1 级 CRS(对照组 5 例、伊布替尼组 8 例),多发生于 CAR-T 治疗后的 4~14 d。对照组和伊布替尼组患者 CRS 发生率差异无统计学意义(70.0% *vs* 81.0%,P>0.05);伊布替尼组有 2 例患者出现神经系统症状,1 例表现为头晕、写字手抖,另 1 例患者表现为嗜睡、计算力减退,对照组患者未出现神经系统不良反应;对照组和伊布替尼组患者神经系统症状发生率差异无统计学意义(12.5% *vs* 0.0%,P>0.05);3 例患者出现粒细胞减少,其中对照组 2 例,伊布替尼组 1 例,两组差异无统计学意义(20.0% *vs* 6.2%,P>0.05);伊布替尼组患者出现 1 例血小板减少,1 例皮疹和 1 例乙肝再激活引起的爆发性肝炎,对照组患者未出现血小板减少、皮疹、肝炎病毒再激活,对照组和伊布替尼组这 3 种不良反应发生率差异无统计学意义(0.0% *vs* 6.2%,P>0.05);伊布替尼组 1 例患者出现肺部感染,对照组 1 例患者出现尿路感染,两组差异无统计学意义(10.0% *vs* 6.2%,P>0.05),见表 3。

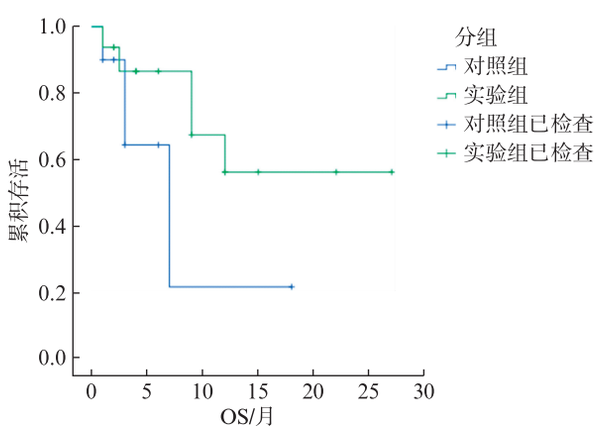


图 2　两组患者 CD19 CAR-T 治疗后 OS 曲线分析

Fig. 2　OS curve of two groups after CD19 CAR-T therapy

表 3　两组患者不良事件严重度评估

Tab. 3　Severity assessment of adverse reaction in two groups

不良事件	对照组(n=10)				伊布替尼组(n=16)				P
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	
CRS	5	2			8	4			0.562
神经系统					2				0.369
粒细胞减少	2				1				0.323
血小板减少								1	0.615
皮疹					1				0.615
爆发性肝炎					1				0.615
感染	1				1				0.631

2.3　细胞因子表达水平分析

统计所有患者在输注 CD19 CAR-T 细胞前及输注后血清细胞因子水平,分析患者细胞治疗后体内细胞因子水平变化。标本采集时间点为输注 CD19 CAR-T 细胞当天清晨、输注后第 1、4、7、10、14、21、28 天早晨。分析比较输注后第 28 天内细胞因子最高水平与输注前的差异。结果发现,与输注 CD19 CAR-T 细胞前相比,输注后患者血清中 IL-6、IL-8、TNF-α 水平显著性升高,(P 均为 0.000、0.000、0.000),同时分析了患者 CRP 的水平,发现输注后 CRP 也有明显的升高趋势(P=0.000),见表 4。比较对照组和伊布替尼组两组患者输注 CD19 CAR-T 细胞后血清中 IL-6、IL-8、TNF-α、CRP 的表达,发现伊布替尼组患者各细胞因子表达水平高于对照组患者,差异无统计学意义(P>0.05),见表 5。

表 4　26 例患者 CD19 CAR-T 细胞治疗前后细胞因子水平及 CRP 差异比较

Tab. 4　Comparison of cytokine and CRP level in 26 patients before and after CD19 CAR-T cell therapy

[$M(P_{25},P_{75})$]

因子	CAR-T 治疗前	CAR-T 治疗后	P
CRP/(mg·L^{-1})	8.50(4.15,11.12)	27.90(11.12,54.93)	0.000
IL-6/(pg·mL^{-1})	4.34(3.00,6.71)	15.05(8.53,21.25)	0.000
IL-8/(pg·mL^{-1})	10.90(8.87,14.77)	24.05(17.02,68.50)	0.000
TNF-α/(pg·mL^{-1})	8.94(6.45,12.57)	14.00(11.92,8.20)	0.000

表 5　两组患者 CD19 CAR-T 细胞治疗后细胞因子水平及 CRP 差异

Tab. 5　Comparison of cytokine and CRP level between two groups after CD19 CAR-T cell therapy

[$M(P_{25},P_{75})$]

因子	对照组 CAR-T 治疗后	伊布替尼组 CAR-T 治疗后	P
CRP/(mg·L^{-1})	26.77(9.37,66.5)	28.67(11.64,61.14)	0.712
IL-6/(pg·mL^{-1})	9.56(8.92,23.02)	15.80(7.63,19.95)	0.527
IL-8/(pg·mL^{-1})	17.75(16.02,35.00)	30.10(19.30,70.10)	0.120
TNF-α/(pg·mL^{-1})	15.00(12.1,17.5)	13.75(11.77,23.15)	0.812

3　讨　　论

近年来,国内外多项临床试验证实 CAR-T 细胞疗法在治疗难治复发的淋巴细胞白血病和淋巴瘤中具有显著疗效[15-16]。在本研究中,CD19 CAR-T 治疗的对照组(n=10)患者总有效率为 40%,中位无进展生存期 7 个月,伊布替尼组(n=16)患者总有效率为 87.5%,远高于对照组。这提示伊布替尼联合

CD19 CAR-T 治疗与单用 CAR-T 相比较,能显著提高难治复发 DLBCL 患者的总反应率。伊布替尼联合 CD19 CAR-T 治疗组 DLBCL 患者总体反应率显著高于单独 CAR-T 治疗组的主要原因在于:一方面,伊布替尼可改善患者本身 T 细胞的耗竭状态,增强自身 T 细胞在体外扩增的能力[17];另一方面,伊布替尼可以联合 CAR-T 治疗可以减少 T 细胞上免疫抑制信号程序性细胞死亡蛋白-1(programmeddeath-1, PD-1)的表达,同时也减少了 B 细胞上免疫抑制信号 B100 的表达。此外,伊布替尼也可促进 CAR-T 细胞的迁移及疗效[18]。本研究中,伊布替尼组患者总体生存与对照组相比无显著差异,PFS 和 OS 有待提高,可能与病例数有限,随访时间短有关。CAR-T 疗法在取得疗效的同时,也存在很多不良反应,如 CRS、神经系统毒性、感染等,其中以 CRS 最为常见[15]。研究[19]发现,CRS 发生率为 76.2%,起始于 CAR-T 细胞输注后的 6~20 d,其中 1~4 级 CRS 分别占比为 38.1%、9.5%、14.3%、14.3%。本研究对照组 10 例患者中,7(70%)例患者出现 CRS,其中 1~4 级 CRS 分别占比为 50.0%、20.0%、0%、0%,多发生于 CAR-T 治疗后的 4~14 d。CRS 发生率及出现时间与既往研究相似,但对照组 10 例患者未出现 3 级及 3 级以上的 CRS,推测可能与研究中使用 FC 方案预处理降低了淋巴瘤患者肿瘤负荷及严密监测患者反应情况并及时对症处理有关。本研究比较了 CD19 CAR-T 治疗对照组和伊布替尼组患者的不良反应发生率,结果显示无统计学意义,这提示伊布替尼联合 CD19 CAR-T 治疗与单用 CD19 CAR-T 比较,不增加 CAR-T 的毒副反应。

TNF-α、IL-6、IL-8、IL-10 等细胞因子水平变化与 CRS 诊断密切相关。本研究比较 26 例患者治疗前后细胞因子表达水平变化发现,与输注 CD19 CAR-T 细胞前相比,26 例患者输注后血清中 IL-6、IL-8、TNF-α 水平显著升高。伊布替尼组患者输注 CD19 CAR-T 细胞后血清中 IL-6、IL-8、TNF-α 和 CRP 的表达显著高于对照组患者,这提示伊布替尼不会增加 CAR-T 治疗时 CRS 相关炎症因子 IL-6、IL-8、TNF-α 及 CRP 的表达。

综上所述,口服伊布替尼的患者进行 CD19 CAR-T 细胞治疗后疗效显著,且 CRS 发生率与对照组相比无显著性差异,这表明伊布替尼联合 CD19 CAR-T 细胞治疗难治复发 DLBCL 具有良好的疗效与安全性。由于本研究样本量较少,且伊布替尼治疗与 CD19 CAR-T 治疗存在一定时间间隔,未来仍需扩大伊布替尼与 CD19 CAR-T 同步治疗的临床样本进行进一步验证。

【参考文献】

[1] MORTON L M, WANG S S, DEVESA S S, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001[J]. Blood, 2006,107(1): 265-276.

[2] CORTELAZZO S, RAMBALDI A, ROSSI A, et al. Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. Br J Haematol, 2001,114(2): 333-341.

[3] CRUMP M, NEELAPU S S, FAROOQ U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study[J]. Blood, 2017,130(16): 1800-1808.

[4] SCHUSTER S J, BISHOP M R, TAM C S, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2019,380(1): 45-56.

[5] SCHUSTER S J, SVOBODA J, CHONG E A, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas[J]. N Engl J Med, 2017,377(26): 2545-2554.

[6] PARK J H, RIVIÈRE I, GONEN M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2018,378(5): 449-459.

[7] GUTIÉRREZ-GARCÍA G, CARDESA-SALZMANN T, CLIMENT F, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy[J]. Blood, 2011, 117(18): 4836-4843.

[8] DAVIS R E, NGO V N, LENZ G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Nature, 2010,463(7277): 88-92.

[9] LENZ G, DAVIS R E, NGO V N, et al. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma[J]. Science, 2008,319(5870): 1676-1679.

[10] NGO V N, YOUNG R M, SCHMITZ R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma[J]. Nature, 2011,470(7332): 115-119.

[11] WENZL K, MANSKE M K, SARANGI V, et al. Loss of $TNFAIP_3$ enhances $MYD88_{L265P}$-driven signaling in non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood Cancer J, 2018,8(10): 97.

[12] WINTER A M, LANDSBURG D J, MATO A R, et al. A multi-institutional outcomes analysis of patients with relapsed or refractory DLBCL treated with ibrutinib[J]. Blood, 2017,130(14): 1676-1679.

[13] WILSON W H, YOUNG R M, SCHMITZ R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma[J]. Nat Med, 2015,21(8): 922-926.

[14] GAUTHIER J, HIRAYAMA A V, PURUSHE J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure[J]. Blood, 2020,135(19): 1650-1660.

[15] PATEL J M, DALE G A, VARTABEDIAN V F. et al. Cancer CARtography: charting out a new approach to cancer immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2014,6(6): 675-578.

[16] 张雪皎,季丽莉,王伟光,等. 基于单中心的血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析[J]. 中国临床医学,2019,26(1): 1-5.

[17] DUBOVSKY J A, BECKWITH K A, 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.

[18] KUMAR D, XU M L. Microenvironmentcell contribution to lymphoma immunity[J]. Front Oncol, 2018, 8: 288.

[19] LEE D W, KOCHENDERFER J N, 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.

(上接第 198 页)

[5] REGAL J F, GILBERT J S, BURWICK R M. The complement system and adverse pregnancy outcomes[J]. Mol Immunol, 2015,67(1): 56-70.

[6] RICHANI K, SOTO E, ROMERO R, et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system[J]. J Matern-Fetal Neonatal Med, 2005,17(4): 239-245.

[7] GIRARDI G, SALMON J B. The role of complement in pregnancy and fetal loss[J]. Autoimmunity, 2003, 36(1): 19-26.

[8] KUSHNIR M M, NAESSÉN T, WANGGREN K, et al. Protein and steroid profiles in follicular fluid after ovarian hyperstimulation as potential biomarkers of IVF outcome[J]. J Proteome Res, 2012,11(10): 5090-5100.

[9] KIM Y S, KIM M S, LEE S H, et al. Proteomic analysis of recurrent spontaneous abortion: Identification of an inadequately expressed set of proteins in human follicular fluid[J]. Proteomics, 2006,6(11): 3445-3454.

[10] PAN H T, DING H G, FANG M, et al. Proteomics and bioinformatics analysis of altered protein expression in the placental villous tissue from early recurrent miscarriage patients[J]. Placenta, 2018,61: 1-10.

[11] HUANG J, QIN H, YANG Y H, et al. A comparison of transcriptomic profiles in endometrium during window of implantation between women with unexplained recurrent implantation failure and recurrent miscarriage[J]. Reproduction, 2017,153(6): 749-758.

[12] SÕBER S, RULL K, REIMAN M, et al. RNA sequencing of chorionic villi from recurrent pregnancy loss patients reveals impaired function of basic nuclear and cellular machinery[J]. Sci Rep, 2016,6: 38439.

[13] LI M, HUANG S J. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes[J]. Thromb Res, 2009,124(6): 656-662.

[14] XIN L L, XU B H, MA L, et al. Proteomics study reveals that the dysregulation of focal adhesion and ribosome contribute to early pregnancy loss[J]. Proteomics Clin Appl, 2016,10(5): 554-563.

[15] RAMAKRISHNAN V. The ribosome emerges from a black box[J]. Cell, 2014,159(5): 979-984.