

JAK 抑制剂芦可替尼在原发性骨髓纤维化治疗中的研究进展*

牛彤¹ 吴涛¹ 杨文娟¹ 白海¹

[关键词] 骨髓纤维化;芦可替尼;JAK2V617F;JAK-STAT

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.09.017

[中图分类号] R551.3 [文献标志码] A

Resreach progressre of JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of primary myelofibrosis

Summary In recent years, many studies have found that primary myelofibrosis (PMF) is closely related to the abnormal regulation of JAK1 and JAK2 signal transduction. A series of new drugs targeting this mutated small molecule were developed. Ruxolitinib, a JAK inhibitor, is the first new drug approved by the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency in the treatment of PMF. The drug is now available in China used in treating patients with moderate to high-risk PMF, post-polycythemia vera myelofibrosis, and post-essential thrombocythemia myelofibrosis. This kind of medicine brings new hope to the patients.

Key words myelofibrosis; ruxolitinib; JAK2V617F; JAK-STAT

原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)又称慢性特发性骨髓纤维化,属于 BCR-ABL 阴性的慢性骨髓增殖性肿瘤,而将之前存在真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)或原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET),后来发展为骨髓纤维化者应分别诊断 post-PV MF 和 post-ET MF^[1]。PMF 是以一种各系形态正常的全骨髓增生、骨髓纤维化以及脾大和各器官髓外造血为特征的克隆性造血干细胞疾病。主要表现为细胞因子异常表达、骨髓的纤维化病变、进行性贫血、脾脏肿大、髓外造血、骨髓干抽等,最终进展为急性白血病。PMF 预后差,总生存期短,其确诊者中位生存年龄为 65 岁,而确诊后的中位生存期约为 5 年,预后好的患者生存期可达 10 年以上^[2]。2005 年,研究发现 PMF 存在 JAK 基因突变即 JAK2V617F。多项研究证实,JAK2 基因突变在骨髓增殖性肿瘤(MPN)中具有重要的诊断价值,有关 JAK2 基因突变在 PMF 中的作用及针对 JAK2 的靶向治疗已成为国内外研究的热点。2011 年 11 月 FDA 批准第 1 个 JAK 抑制剂芦可替尼(ruxolitinib)用于国际预后评分系统(IPSS)中危-2 和高危组 PMF 患者的治疗。多项临床试验结果证实,与现有的常规治疗药物相比较,该药可显著延长患者的总生存期,现就此作一综述。

1 PMF 的病因与发病机制

PMF 的确切病因并不清楚。与其他慢性骨髓增殖性疾病一样,PMF 是多能造血祖细胞发生染色体突变后引起的病变。50%~60%的患者在确

诊时发现存在克隆性异常核型,常见的核型包括 13q-、20q-、1q+、9p+、8+、12p- 等,但是没有一种异常核型是 PMF 的特有核型。然而,骨髓内的成纤维细胞并不具有造血细胞内所发现的这些异常核型,即骨髓纤维化并非是一种克隆性扩增,而是继发性改变。约 50% 患者存在 JAK2 基因突变,即 JAK2 基因第 1849 位密码子由鸟嘌呤 G 变成胸腺嘧啶 T,突变造成 JAK2/STAT5 途径的持续激活以及巨核细胞过度表达其下游的 FKBP51 蛋白^[3]。该突变导致失去了抑制酪氨酸激酶的活性,通过激活信号传导与转录激活因子(STAT)中的转录因子而控制免疫和造血细胞的分化、生长、增殖及存活^[4],最终导致 PMF 的发生。至少 95% 的 post-PV 患者和 60% 左右的 post-ET 患者 JAK2 基因的 14 号外显子发生了突变^[5],引发基本的 JAK 激活机制。JAK-STAT 特异表达基因信号是现在公认的 PMF 病理学核心机制,失调的 JAK 信号会导致造血细胞恶性增殖,以及由于炎性因子过度释放导致慢性炎症^[6]。

其他 50% 无 JAK2 突变的患者中可能存在其他模式的突变导致 JAK 信号失调。人血小板生成素受体(c-MPL)基因也能够激活 PMF 患者的 JAK/STAT 信号传导途径,约 5% 患者存在 MPL 基因突变。大多数没有 JAK2 基因突变或 MPL 基因突变的患者,存在钙网蛋白(CALR)基因突变,其功能类似于 JAK2V617F 基因突变^[7]。在 PMF 患者中,具有 CALR 基因突变患者的生存率显著高于 JAK2、MPL 突变的患者。它被认为是骨髓造血干细胞异常克隆而引起的成纤维细胞反应性增生,而增生的血细胞会异常释放血小板衍化生长因子、转

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助(No:145RJZA151)

¹ 兰州军区兰州总医院全军血液病中心(兰州,730050)

通信作者:白海, E-mail: baihai98@tom.com

化生长因子- β 、表皮生长因子、调钙素、基质金属蛋白酶-9等,但这些基因精确的致病性的作用仍不明确,因为至少有1~2种基因的突变可以参与PMF发病机制,并最终会刺激骨髓内成纤维细胞的分裂、增殖及胶原合成增多,并在骨髓基质中过度积聚,形成骨髓纤维化^[8-9]。约有85%的PMF患者存在JAK、MPL、CARL中的至少一种驱动突变,没检测到这3种突变的患者被归为“三阴性”^[10]。

2 JAK与JAK突变

JAK激酶是Janus Kinase家族,包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2,是一类非受体酪氨酸激酶,该家族成员拥有4个共同的保守区,包括N末端的FERM区、src癌基因家族同源区-2、激酶样区和C末端激酶区。JAK2是一种组成性酪氨酸蛋白激酶,其编码基因位于9号染色体短臂的2区4带上,包含25个外显子,能激活JAK-STAT信号转导途径,在多种造血生长因子信号转导中发挥关键作用,特别是参与造血祖细胞高度敏感的细胞因子如红细胞生成素、粒-巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素-3以及TPO的信号转导过程。JAK2基因由7个高度保守的Janus激酶同源结构域(JH)组成,它的活化主要受JH1蛋白PTK区和JH2激酶相关区共同调控^[11]。

JAK2基因突变包括V617F、外显子12等一系列复杂突变,突变会导致其位于JH2的第617位缬氨酸的密码子被苯丙氨酸密码子取代。这个突变关闭了假激酶结构域的自身抑制性作用,改变了JH2结构域的空间结构,干扰了JH2对JH1的负性调节作用,造成JAK2/JH1持续激活,进一步导致JAK2蛋白催化亚基的持续活化^[12]。JAK2的异常活化又导致其下游的STAT持续磷酸化(JAK-STAT通路),使造血祖细胞在缺乏促造血因子的情况下仍能持续增殖,并且多种信号转导通路(如STAT、RAS/MAPK、PI3K/AKT等)的异常激活导致细胞因子受体的信号转导紊乱,影响细胞因子(如促红细胞生成素、促血小板生成素、干扰素等)的正常调节,最终异常的增殖和分化导致了PMF的发生^[13-14]。在JAK2V617F突变阴性的骨髓纤维化患者中,也证实存在JAK2-STAT通路的异常活化^[15-16]。

已经发现,JAK2V617F的突变影响PMF患者的临床表现。突变阳性的PMF患者具有较高的白细胞计数、红细胞比容、血红蛋白以及偏低的小血小板,可能与JAK2在红系、粒系、巨核系造血祖细胞的分化及增殖中起作用,刺激造血、抑制血小板有关^[17];并且多有栓塞、皮肤瘙痒史,有些PMF还会进一步转化为白血病,影响患者的生存期,不同的研究组结论不同。Kralovics等^[18]研究表明,存在

JAK2V617F突变患者的病程长,更容易出现血栓、出血、继发纤维化等并发症,但是二者在白血病转化上没有统计学差异。Campbell等^[19]对一些PMF患者进行临床随访发现,JAK2V617F突变阳性患者的生存期短于未突变者。可以认为JAK2V617F既可作为独立的预后不良指标,又可作为新靶向治疗药物的靶点^[20]。

3 芦可替尼在PMF中的应用

临床结果表明,JAK抑制剂治疗MPN者,尤其是PMF患者疗效显著。作为一个家族,这些药物可以有效缓解骨髓纤维化患者有关的全身症状和脾脏肿大,还可以抑制骨髓病态的克隆。芦可替尼是一种ATP类似物,可以结合到JAK1和JAK2激酶上抑制JAK1/2信号,从而调整下游的细胞增殖作用。芦可替尼对于JAK2V617F没有选择性,突变或非突变患者均可获益,通过抑制JAK1而下调炎症细胞因子水平,亦可通过JAK2来抑制STAT3的磷酸化信号转导。COMFORT-I、COMFORT-II等一系列临床试验证实,芦可替尼是首个被美国FDA和欧洲EMA批准用于治疗成年PMF、post-PV MF或post-ET MF患者的疾病相关脾肿大或症状的有效、耐受性良好的药物。

3.1 芦可替尼在PMF中的临床研究结果

2010年首次报道,芦可替尼对骨髓纤维化患者有效。153例骨髓纤维化患者(包括JAK2V617F突变及未突变的患者)被纳入美国的I/II期临床试验^[21],给药途径均为口服,剂量为15、25 mg bid。33例患者中17例(52%)脾脏体积缩小 $\geq 50\%$,患者的全身症状(包括体重减轻、乏力、盗汗、皮肤瘙痒等)也获得明显的缓解(持续时间 ≥ 12 个月)。不足10%的患者出现治疗相关的3~4级骨髓抑制不良反应,研究表明芦可替尼可使患者的全身症状得到改善。

COMFORT-I是一项在美国、加拿大、澳大利亚进行的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验^[22],共纳入309例(芦可替尼组155例,安慰剂组154例)IPSS中危-2或高危的骨髓纤维化患者,受试者的基线血小板计数至少为 $100 \times 10^9/L$ 。血小板计数为 $(100 \sim 200) \times 10^9/L$ 的患者口服剂量为15 mg bid;血小板计数 $> 200 \times 10^9/L$ 的患者剂量为20 mg bid。若脾脏体积相对于基线值至少减少35%,则认为药物治疗有效。经过24周治疗,芦可替尼组中41.9%的患者脾脏体积缩小 $\geq 35\%$,而安慰剂组只有0.7%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.0001$)。芦可替尼组中有45.9%的患者每日症状总评分至少减少50%,而安慰剂组只有5.3%。中位随访时间51周,生存分析显示芦可替尼组的总生存率在统计学上优于安慰剂组($P = 0.04$)。经过102周随访,芦可替尼组仍有100例

患者继续接受治疗,脾脏体积缩小、骨髓纤维化相关症状改善等治疗反应基本稳定;芦可替尼组有 27 例患者死亡,而安慰剂组为 41 例。中位随访 112 周后,芦可替尼组病死率为 14%,安慰剂组为 22%,芦可替尼组总体生存率优于安慰剂组。

COMFORT-II 是一项在欧洲地区进行的开放、随机化的多中心 III 期临床试验^[23],共入组 219 例 IPSS 中危-2 或高危的骨髓纤维化患者,将患者以 2:1 随机分配至芦可替尼组和现有最佳治疗(BAT)组,BAT 包括任何现有的单药或联合治疗[如羟基脲(47%),糖皮质激素(16%),或非药物治疗(33%)];经过 48 周治疗后患者脾脏体积缩小超过 35%的比例,芦可替尼组为 28.5%,BAT 组则为 0($P < 0.0001$);在 24 周时,芦可替尼组患者脾脏体积缩小超过 35%的比例为 32%,而 BAT 组为 0($P < 0.0001$);中位随访时间 12 个月时,仍有 80%的患者持续存在治疗反应;芦可替尼组患者也获得了总体生活质量的改善以及骨髓纤维化相关症状的减轻。在 3~5 年随访中,芦可替尼组生存可能性是 71%,而 BAT 组是 54%($P = 0.041$)。2 个大系列的 III 期临床试验 COMFORT-I 和 COMFORT-II 进一步肯定了芦可替尼在缩脾和改善骨髓纤维化相关症状的疗效,而且证实芦可替尼与现有常规骨髓纤维化治疗药物相比,可显著延长患者的总体生存期^[24]。

A2202 研究(金洁等,2016)随访了芦可替尼治疗中国 PMF 患者 1 年(男 32 例,女 31 例),给药途径为口服,血小板计数在 $(100 \sim 200) \times 10^9/L$ 者起始剂量为 30 mg/d;血小板计数 $> 200 \times 10^9/L$ 者剂量则为 40 mg/d。在治疗第 48 周时,共取得 48 例患者骨髓病理结果。相比基线期,77.1%患者骨髓纤维化稳定或改善。芦可替尼可以有效地减轻脾肿大,以及改善相关症状,延长患者的总体生存期。意向治疗人群分析显示,芦可替尼组中位生存时间 5.3 年,对照组为 3.8 年,芦可替尼组较对照组可显著降低死亡风险 30%($P = 0.0065$)。而如果排除交叉入组影响,采用等级结构保留失效时间模型方法分析,芦可替尼的生存优势更加明显,较对照组可显著降低死亡风险 65%,这也意味着早期治疗患者生存获益更大。

3.2 不良反应

绝大多数非血液学不良反应级别为 1/2 级,最常见的不良反应为疲劳、腹泻和瘀斑,其次为头痛、头晕、焦虑、失眠等。而血液学不良反应则是贫血和血小板减少症,但很少导致治疗中断。血红蛋白在治疗初期 3~4 个疗程中会有所减低,但在后续的治疗过程中会有所改善,最终逐渐恢复到基线水平左右。发生 3/4 级血小板减少症的中位时间是 8 周,血小板恢复到 $50 \times 10^9/L$ 以上需要的中位时

间是 14 d。研究发现血小板减少症较易发生于血小板 $< 200 \times 10^9/L$ 的患者,与 V617F 突变无关。当血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞绝对计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时,应中断治疗;当血小板计数恢复至 $50 \times 10^9/L$ 以上时,可重新给药。COMFORT 试验的 5 年随访显示,芦可替尼治疗 PMF 患者未有新的或意料外的不良反应出现^[25]。

4 PMF 的预后及指南

PMF 为进展性恶性血液疾病,中危-2、高危患者的中位生存期只有 2~4 年。PV 和 ET 患者向骨髓纤维化转化的风险分别为每 10 年 10% 和 4%,向急性髓系白血病转化是 PMF 的自然病程,在诊断慢性期以后的 10 年内,PMF 向白血病转化的概率为 20%。接近一半的患者因疾病进展或并发症死亡。IPSS、动态国际预后评分系统(DIPSS)及 DIPSS 加强版(DIPSS-Plus)是评估骨髓纤维化风险预后和预期生存期的重要工具。其中 IPSS 包括年龄 > 65 岁、体质性症状(体重下降 $> 10\%$ 、不明原因的发热、严重盗汗超过 1 个月)、血红蛋白 $< 100 g/L$ 、白细胞计数 $> 25 \times 10^9/L$ 、外周血原始细胞 ≥ 0.01 等 5 个因素,适合初诊患者,低危(0 分),中危-1(1 分),中危-2(2 分),高危(≥ 3 分);而 DIPSS 为低危(0 分),中危-1(1 或 2 分),中危-2(3 或 4 分),高危(5 或 6 分);DIPSS-Plus 在以上 5 个因素中加入血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 、红细胞输注以及预后不良染色体核型,低危(0 分),中危-1(1 分),中危-2(2 或 3 分),高危(4~6 分)。PMF 的治疗目标短期为缓解症状及体征,改善生活质量;长期则为延长生存,改善/逆转骨髓纤维化,甚至治愈。国际 MPN 指南在 PMF 疾病领域的推荐非常一致,均推荐芦可替尼用于治疗有症状的中危-1、中危-2 和高危 PMF 患者,其中美国国家综合癌症网络(NCCN)指南中对于有症状的低危患者也推荐芦可替尼。但 ELN-SIE 循证建议(2017)在使用芦可替尼前需要进行 IPSS 风险评估^[26],应系统评估每例患者的出血和感染风险,认为有症状后使用芦可替尼治疗,其中有症状是指 MPN 10 评分 > 44 分、难治性瘙痒(评分 > 6 分)、意外体重下降(最近 6 个月 $> 10\%$)或不明原因性发热。NCCN 指南(2017V2)指出在芦可替尼疗效消失的情况下,建议使用干扰素或参与临床试验(或重新开始芦可替尼治疗);或在根据 2013 年欧洲白血病网络(ELN)疗效评价标准判断为次优疗效的情况下,建议由临床医生决定是否继续芦可替尼治疗。

5 结语

欧洲肿瘤学会 ESMO(2015)指出芦可替尼治疗 PMF 的生存获益首先在病例对照研究中得以证实^[27],III 期研究的扩展随访结果进一步证实芦可替尼治疗 PMF 具有生存获益。英国血液学标准委员

会 BCSH(2014)表示目前已有大量关于 JAK 抑制剂治疗应答的数据^[28],包括对生存的有益作用,建议将芦可替尼作为有症状性脾肿大和(或)骨髓纤维化相关体质性症状的一线治疗,无论 JAK2V617F 突变状态如何(证据级别 1A 级)。芦可替尼具有良好的安全性,对非靶器官无不良反应,并且除了对 PMF 具有显著疗效外,对多种血液系统疾病有良好的治疗作用。各项试验表明芦可替尼已在骨髓纤维化治疗中取得了良好效果,不仅改善临床症状,而且延长患者的生存期。芦可替尼临床治疗决策需要综合考虑,早期用药更有助于改变治疗结局。

参考文献

- [1] Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post ET MF), blast phase PMF (PMFBP): consensus on terminology by the International Working Group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT)[J]. *Leuk Res*, 2017, 31: 737—740.
- [2] Cervantes F, Pereira A, Esteve J, et al. Idiopathic myelofibrosis: initial features, evolutive patterns and survival in a series of 106 patients[J]. *Med Clin (Brac)*, 1997, 109: 651—655.
- [3] Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2452—2466.
- [4] Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus Kinases in immune cell signaling[J]. *Immunol Rev*, 2009, 228: 273—287.
- [5] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2391—2405.
- [6] Verstovsek S, Almomen AK, Newberry KJ, et al. Development of ruxolitinib as a myelofibrosis therapy[J]. *J Appl Hematol*, 2013, 4: 89—95.
- [7] Richter R, Jochheim-Richter A, Ciuculescu F, et al. Identification and characterization of circulating variants of CXCL12 from human plasma: effects on chemotaxis and mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23: 1959—1974.
- [8] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)[J]. *Blood*, 2006, 108: 1497—1503.
- [9] Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc International expert panel [J]. *Blood*, 2007, 110: 1092—1097.
- [10] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89: 915—925.
- [11] 肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤: 从 JAK2V617F 突变到 JAK 抑制剂[J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(11): 923—925.
- [12] Dusa A, Staerk J, Elliott J, et al. Substitution of pseudokinase domain residue Val-617 by large nonpolar amino acids causes activation of JAK2 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 12941—12948.
- [13] Constantinescu SN, Vainchenker W. Small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms: are we aiming for the right targets? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 553—560.
- [14] Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges[J]. *Gene*, 2002, 285: 1—24.
- [15] Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: Jak/STAT pathway; mutations, inhibitors and resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 1933—1940.
- [16] 张陆阳, 潘峻. 骨髓增殖性肿瘤分子学研究进展及其临床价值[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(11): 887—891.
- [17] Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, et al. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera[J]. *Blood*, 2006, 108: 1865—1867.
- [18] Kralovics R, Guan Y, Prchal JT. Acquired uniparental disomy of chromosome 9p is a frequent stem cell defect in polycythemia vera[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30: 229—236.
- [19] Campbell PJ, Griesshammer M, Dohner K, et al. V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis[J]. *Blood*, 2006, 107: 2098—2100.
- [20] Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis[J]. *Blood*, 2007, 110: 4030—4036.
- [21] Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1117—1127.
- [22] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 799—807.
- [23] Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 787—798.
- [24] Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis pa-

tients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study[J]. Blood, 2014, 123: 2157-2160.

[25] Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis [J]. Blood, 2013, 122: 4047-4053.

[26] Marchetti M, Barosi G, Cervantes F, et al. Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations [J]. Leukemia, 2017, 31: 882-888.

[27] Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadel-

phia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2015, 26: v85-v99.

[28] Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012 [J]. Br J Haematol, 2014, 167: 418-420.

(收稿日期: 2017-12-07)

结外 NK/T 细胞淋巴瘤的治疗新进展*

陈秋娟¹ 张红宇² 张倩² 张文丽²

[关键词] 结外 NK/T 细胞淋巴瘤; 治疗
doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.09.018
[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

The advanced treatments of extranodal NK/T-cell lymphoma

Summary Extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTCL) is an aggressive malignancy, a rare distinct subtype of non-Hodgkin lymphoma, which is strongly associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection. ENKTCL patients may present with hemophagocytic syndrome before or during the course which leads to the rapid clinical progression and poor prognosis. The treatment efficacy of traditional chemotherapy based on anthracyclines is dismal due to the high expression of multi-drug resistance P-glycoprotein. Recently, the efficacy and prognosis of ENKTCL is significantly improved since the development of molecular biology, immunology and genetics, new L-Asparaginase-containing therapeutic regimen, hematopoietic stem cell transplantation, targeting therapy and adoptive cellular immunotherapy. Here, we will review the advanced treatments for ENKTCL.

Key words extranodal NK/T-cell lymphoma; treatment

结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL) 是一种少见的高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤, 其发病具有明显的地域及种族差异性, 多见于亚洲东部、中南美洲等, 以黄种人多见, 男性多于女性^[1]。大部分患者原发部位在上呼吸消化道, 以鼻腔多见^[2]; 但也有小部分患者起病于皮肤、睾丸、胃肠道等。ENKTCL 病因尚不明确, 但所有患者 EB 病毒 (EBV) 检查阳性, 瘤细胞 EBV 末端重复序列检查提示 EBV 克隆性增殖, 揭示该病的发生及发展与 EBV 感染高度相关^[3]。ENKTCL 绝大部分起源于 NK 细胞, 但也有小部

分起源于细胞毒 T 细胞, 其瘤细胞通常表达 CD2、CD3ε、CD45RO、CD56、细胞毒性颗粒 (TIA-1、Granzyme B、Perforin) 及 EBV 早期 RNA (EBV early RNA, EBER)。对于 CD56 阴性的患者, 如同时合并细胞毒性颗粒阳性及 EBER 阳性, 亦可以诊断 ENKTCL^[3]。ENKTCL 早期可有鼻塞、鼻出血、脓鼻涕等症状, 晚期可出现淋巴瘤相关的噬血细胞综合征等表现, 临床进展快, 中位生存期短。Kim 等^[4] 提出 ENKTCL 的不良预后因素包括年龄 (≥60 岁)、分期 (Ⅲ/Ⅳ期)、远处淋巴结侵犯、非鼻型 ENKTCL 及高滴度 EBV-DNA。ENKTCL 因其独特的生物学及临床特点, 至今尚无统一的治疗方案, 目前已有的方案包括放疗、化疗及造血干细胞移植。此外, 随着新药研发和技术进展, 免疫靶向治疗及细胞免疫治疗成为新的治疗方向。现就

* 基金项目: 深圳市医疗卫生三名工程 (No: SZSM201612004)
¹ 汕头大学医学院 (广东汕头, 515063)
² 北京大学深圳医院血液内科
通信作者: 张红宇, E-mail: zyiqu@163.com