

剪接因子突变与 MDS 关系研究的新进展*

李丽¹ 安立才¹ 初晓霞¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征;剪接因子;靶基因;突变;治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.018

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] A

New progress in the study of the relationship between splicing factor mutation and myelodysplastic syndrome

Summary The myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of heterogeneous myeloid malignant clonal diseases originating from bone marrow hematopoietic stem cells. With the wide application of second-generation sequencing technology in scientific and clinical researches, it has been proved that gene mutation plays an important role in the production and development of MDS and splicing factor mutations is the most common mutation found in MDS. New researches have shown that splicing factor mutations can lead to abnormal expansion of bone marrow hematopoietic stem/progenitor cells, pathological hematopoiesis and dysplastic differentiation, which are the markers of MDS. Importantly, recent evidences suggest that splicing inhibitors and splicing regulators can be useful in the treatment of myeloid malignancies with splicing factor mutations. This article reviews the recent advances in splicing factor mutations and the relationship between splicing factor mutations and the occurrence, development and treatment of MDS.

Key words myelodysplastic syndromes; splicing factor; target gene; mutation; treatment

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一组起源于骨髓造血干细胞的高度异质性的恶性克隆性疾病。MDS 患者因髓系无效造血而导致外周血细胞减少, 并且许多患者随着时间的推移骨髓中的恶性细胞逐渐增多, 有 30%~40% 的 MDS 患者会转化为急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)。而目前应用于治疗 MDS 的去甲基化药物只有阿扎胞苷和地西他滨。而且其疗效具有个体化差异, 仅有 40%~50% 的患者是有效的。因此, 研究不同的生物学标志对指导个体化治疗是十分必要的。近年来随着二代测序技术的应用, MDS 的分子景观逐渐被阐明。研究发现剪接因子的突变发生在半数以上的 MDS 患者中, 是 MDS 中最常见的分子异常。剪接因子的突变与 MDS 的产生机制及其表型密切相关。通过将前体-mRNA 的内含子序列切除而产生成熟的 mRNA 是 95% 以上的人类基因表达的必要过程。前体-mRNA 的剪接在蛋白质多样性中发挥重要的作用。剪接主要依靠小核糖体蛋白 (small nuclear ribonucleoprotein, snRNP) 以及辅助蛋白完成。在人类中有 2 种内含子, 一种是常见的 U2 型内含子,

大约占 99%; 另一种是罕见的 U12 型内含子。这 2 种类型的内含子具有不同的剪接共识序列并由不同的剪接因子进行切除 (分别是 U2 剪接体和 U12 剪接体)。剪接因子同前体-mRNA 的装配由不同的碱基序列进行驱动, 包括剪接供给位点 (5' 末端), 分支位点 (靠近 3' 末端) 和接受位点 (内含子 3' 末端)。U2 型剪接体的供给位点主要同 U1 snRNP 相结合, 分支位点同 U2 snRNP 结合。SRSF2、U2AF1、ZRSR2、U2AF65、SF1、SF3B1、SF3A1 和 PRPF40B 在内含子识别和剪接体形成的早期相互作用形成 U1 型和 U2 型 snRNP^[1]。SF3B1、SRSF2、ZRSR2 和 U2AF1 是 MDS 中最常见的剪接因子突变^[2]。这些突变通过过表达、无义缺失和移码突变而使体细胞功能或形态改变或者是获得新的功能。目前的研究认为剪接因子突变是 MDS 的原始突变, 早期的剪接因子突变可以通过影响随后的基因突变来决定克隆进化的轨迹, 从而导致不同的疾病表型^[2], 对 MDS 患者的生存率有着显著的影响。

1 SF3B1 突变

U2 型 snRNP 的分支位点可以在 RNA 剪接过程中选择性的识别 3' 末端剪接位点。SF3B1 是 U2 型 snRNP 的重要组成部分。同野生型的 SF3B1 相比, 突变的 SF3B1 对 3' 末端分支位点的特定 AG 序列的错误识别引起移码突变从而导致了错误的剪接^[3]。约 75% 的骨髓环状铁粒幼红细胞 $\geq 15\%$ 的患者中可检测出 SF3B1 的突变, 体外研究证实 SF3B1 基因突变是该发育异常特征的分子基础^[4]。

* 基金项目: 山东省自然科学基金 (No: ZH2015HL074); 山东省自然科学基金 (No: ZR2015HL035); 烟台市科技发展规划 (No: 2014w024); 烟台毓璜顶医院青年启动基金 (No: 201404); 北京医学奖励基金 (No: YJHYXKYJJ-105)
¹ 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院血液科 (山东烟台, 264000)

通信作者: 初晓霞, E-mail: lucychu66@163.com

在 MDS 中 SF3B1 的出现通常预示着较好的总生存率和无病生存率。而近期 Agrawal 等^[5]等在慢性淋巴细胞白血病中发现了 3 个新的 SF3B1 基因内缺失突变,均伴有预后不良的特征及高危的核型,在 MDS 中也存在不同的 SF3B1 基因内的缺失突变^[6],而其功能目前尚不明确。

在真核细胞中,异常的 mRNA 转录可以通过无义介导的 mRNA 凋亡途径(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)降解。现有的证据表明,约有 50% 因 SF3B1 突变而出现的 mRNA 异常转录会通过 NMD 清除,导致典型转录和蛋白表达的下调。异常剪接引起大量基因的表达下调,导致细胞功能受损,并与肿瘤的表型相关^[3]。除了典型的蛋白表达下调,对于 NMD 不敏感的异常转录可能通过异常翻译引起蛋白质功能的改变而参与疾病过程^[3]。

近期的研究证实 SF3B1 对于参与线粒体血红素合成的 2 种基因, PPOX 和 TMEM14C 有显著影响。PPOX 编码的原卟啉原氧化酶,催化原卟啉原 IX 脱氢形成原卟啉 IX; TMEM14C 编码线粒体内膜蛋白,主要介导线粒体的卟啉转运^[7]。在 TMEM14C 缺乏的红细胞中原卟啉 IX 转导受阻,导致卟啉前体在线粒体的积累。给予原卟啉 IX 类似物后, TMEM14C 缺乏的红细胞中血红素生成缺乏得到改善^[7-8]。另外,有研究发现在 MDS 患者中骨髓环形铁粒幼细胞比例增加同 ABCB7 表达水平降低之间存在密切关系, ABCB7 可以促进线粒体中铁的排出^[9]。后来综合 MDS 造血干细胞突变和基因表达数据分析证明, SF3B1 通过提前出现的终止密码子和 NMD 导致 ABCB7 基因表达下调,细胞中的铁转运障碍,使铁在线粒体中沉积,形成 MDS 患者中红细胞中观察到的环形铁粒幼细胞^[9]。

MDS 中 SF3B1 突变还可以导致其他细胞过程的中断,包括 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)。Savage 等^[10]确定 DNA 损伤可以引起 BRCA1 蛋白同 BCLAF1 和 SF3B1 结合(BRCA1-BCLAF1-SF3B1 复合物),这个复合物与参与 DNA 损伤识别与修复的基因前体-mRNA 剪接有关。在含有 SF3B1 突变的 MDS 患者中, BRCA1-BCLAF1-SF3B1 复合物作用于不同的基因可以出现不同的外显子表达。证实了在 SF3B1 突变的 MDS 患者中这种复合物可能是受损的,从而影响了 DNA 损伤修复过程的效率。

2 SRSF2 突变

SRSF2 是一种富含丝氨酸/精氨酸(serine/arginine-rich, SR)的蛋白质,是 SR 蛋白家族的一种,可以促进拼接过程中的外显子识别。然后招募 U2AF 至 3 剪接位点上游并招募 U1 snRNP 到 5 剪接位点下游,促进剪接体的装配^[11]。SRSF2 突变

在 MDS 患者中的发生率为 12%~15%^[12]。同野生型患者相比,存在 SRSF2 基因突变的患者总体生存率较低并且转化为 AML 的时间更短^[12]。最近的研究^[13]创建了携带 SRSF2 P59H 基因突变的小鼠模型,这些小鼠模型存在病态造血,符合 MDS 表现。Kim 等^[13]的研究发现, SRSF2 突变对造血功能的影响主要是由于突变改变了 SRSF2 对外显子剪接增强序列(exon splicing enhancement sequence, ESE)的识别活性。野生型的 SRSF2 对外显子 ESE 中的 CCNG 和 GGNG 具有相似的亲和性,突变型的 SRSF2 主要通过错义突变,少数情况下也可出现插入或者缺失突变影响脯氨酸 95(Pro95)残留。通过对转基因小鼠造血干细胞中含有 SRSF2 Pro95 突变的 K562 细胞的 RNA 数据分析得出, SRSF2 P95H 突变影响了 SRSF2 RRM 域序列的特异性,使得对于 CCNG 的亲合力上升,而对 GGNG 的亲合力下降^[13]。识别活性的改变促使一些造血调节因子发生错误剪接,从而影响正常的造血分化。

通过 RNA-seq 数据分析发现, SRSF2 突变的存在导致所谓的“毒子”,即在表观调节因子 EZH2 的转录中提前引入终止密码子,致使 NMD 和基因表达的下调^[13]。EZH2 编码 polycomb 抑制复合物 2(PRC2)的催化亚基^[14]。而 PRC2 催化的组蛋白 3 赖氨酸 27(H3K27)的三甲基化与基因沉默相关。Kim 等^[13]的实验证明, SRSF2 突变引起的造血缺陷可以通过全长 EZH2 基因 mRNA 高表达而部分缓解,提示 EZH2 基因是 SRSF2 突变的一个重要的下游基因。另外 SRSF2 基因突变可以通过 R 环形成,触发 DDR 激活从而造成 DNA 损伤和基因组不稳定性^[15]。

3 U2AF1 突变

U2AF1 是 U2 snRNP 复合物的辅助因子,协助 U2AF2 对 U2 snRNP 的招募,促进剪接体复合物的激活。U2AF1 在 MDS 中的发生率为 7%~11%^[16]。具有 U2AF1 基因突变的患者转白的危险性增高。Yoshida 等^[17]的研究证实 U2AF1 突变主要发生在 2 个高度保守的氨基酸位置: S34 和 q157 两个锌指结构域。并提出 U2AF1 突变存在错义突变热点,而缺乏无义突变或移码突变,这提示 U2AF1 突变是一种功能获得或改变的突变。盒式外显子剪接异常是具有 U2AF1 突变的 MDS 和 AML 患者骨髓样本中最常见的剪接异常^[18]。不同的剪接外显子在 3 剪接位点的 AG 二核苷酸侧翼的 -3 和 +1 位置拥有不同的共识核苷酸。同野生型的 U2AF1 相比, U2AF1 S34F 突变蛋白在 3 剪接位点 -3 位置识别胸苷(尿苷)的频率较低。Yip 等^[18]研究发现, U2AF1 S34F 突变会使骨髓中红系爆式形成单位减少。U2AF1 S34F 突变并没有改

变细胞的周期,但是增加了红细胞的凋亡,提示 U2AF1 S34F 突变能够损害细胞的生长并增加其凋亡,从而引起造血的异常。

目前已经发现了一些 U2AF1 下游的靶基因。H2AFY 是其中一种, H2AFY 编码核心组蛋白-H2A1, 这种蛋白同 X 染色体的灭活, 转录沉默及诱导相关。在小鼠模型的试验中发现, X 染色体灭活的减少可以诱导 MDS 样表型出现^[19]。H2AFY 存在 2 种不同功能的亚型。H2AFY1.1 (通常存在于已分化的细胞中, 如成熟红细胞/粒细胞) 和 H2AFY1.2 (通常存在于原红细胞/粒细胞中), U2AF1 S34F 突变导致的剪接异常使原始红细胞/粒细胞中的 H2AFY1.2 转化为 H2AFY1.1, 阻碍了红细胞/粒细胞的分化^[20], 因而认为它与 MDS 中贫血及粒细胞异常的发生相关^[18]。此外还有一些剪接异常的靶基因如主要表达在红系中的 STRAP 和 SMARGA, 主要表达在粒系中的 ITGB3BP 和 ATR 等^[18]。Park 等^[21]最近的一项研究, 揭示了一种 U2AF1 突变致癌活性模型。ATG7 是编码一种重要自噬因子的基因, 自噬因子的丢失与肿瘤的发生有关。在 Park 等的研究中, 表达 U2AF1 的细胞中 ATG7 基因远端 CP 位点的利用增加, 产生一个较长的 3'UTR, 导致 mRNA 无效翻译及 ATG7 蛋白水平降低, 从而引起线粒体功能障碍及活性氧的增加, 使表达 U2AF1 S34F 的细胞出现错误的细胞自噬, 导致基因组不稳定和自发突变的增加。在造血细胞中 ATG7 耗竭的小鼠模型中出现了 MDS 样综合征。并且在具有 U2AF1 S34F 突变的 MDS 和 AML 患者的骨髓细胞中也发现了 ATG7 基因远端 CP 位点的利用增加。同时由于基因组不稳定和自发突变的增加 U2AF1 突变可以促进 MDS 向髓系恶性疾病转化。

U2AF1 q157 突变反而同 3'剪接位点 AG 二核苷酸侧翼 +1 位置改变有关。存在一种抑制盒式外显子识别腺苷。U2AF1 q157 突变优先识别 +1 位点腺苷中的鸟嘌呤。其下游靶基因尚未明确, 但 q157 和 S34 突变对 3'剪接位点一致序列的不同识别偏好为其对前体-RNA 剪接产生的不同影响提供了解释^[22]。

4 靶向治疗

剪接因子的异常在 MDS 的发病、表型及进展中发挥了重要的作用。剪接因子突变常常与其他的突变相斥, 而且突变基因常常与它的野生型等位基因同时出现, 提示纯合剪接因子的突变对细胞来说可能是致命的。表明剪接因子抑制剂对于含有剪接因子杂合突变的恶性细胞更具毒性。一些化合物和寡核苷酸已经被确定可以通过不同的途径扰乱或调节正常剪接催化或改变剪接位点的识别。这些化合物被分为剪接因子抑制剂和剪接因子调

节剂。

4.1 剪接因子抑制剂

目前发现了一些化合物可以抑制前体-mRNA 的剪接。在过去的 20 年间已经证明有许多细菌的天然产物及其衍生物, 可以同 SF3B1 相结合, 并抑制它的活性, 影响 U2 snRNP 复合物同分支位点的结合及稳定, 抑制剪接过程^[23]。这些化合物包括从假单胞菌中分离出的 FR901463, FR901464 和 FR901465 及它的乙酰化衍生物 spliceostatin A (SSA), 以及 SSA 的类似物, 如 meayamycin 和 sudemycins, 还有普拉二烯内酯类似物 E7107。Fan 等^[24]的研究证实 FR901464、SSA、E7107 主要通过非共价结合同 U2 snRNP 相结合, 其对剪接过程的抑制表现出时间和剂量依赖性。目前已有研究证实 SF3B1 是上述药物的共同靶点。Yokoi 等^[25]的研究发现对于 SSA 或 E7107 耐药的肿瘤细胞中存在相同的 SF3B1 突变(SF3B1R1074H), 进一步证实了 SF3B1 是这两类剪接因子抑制剂的主要靶点。但 E7107 可以通过内含子保留或者外显子跳跃引起剪接抑制, 且目前的实验证实其在 SRSF P95H+ 中抑制明显, 并使得具有 SRSF P95H+ 的小鼠模型预后改善。另外, Lee 等^[26]的实验证实通过 E7107 治疗的具有 AML 患者来源的剪接因子突变移植的小鼠肿瘤负荷明显降低, 而野生型的小鼠则没有明显的改善。这些发现提供了基于基因和药理的证据, 表明在具有剪接因子突变的基因突在髓系白血病患者更容易受到额外剪接调节的影响。因此剪接因子抑制剂在剪接因子基因突变型 MDS 或 AML 的治疗中更具潜力。

4.2 剪接因子调节剂

剪接调节蛋白的过表达在肿瘤的发生中具有重要的作用, 人们认为剪接因子调节蛋白在肿瘤的靶向治疗中也具有一定的潜力。特别是抑制 SR 蛋白的磷酸化已成为一种通过改变剪接调节蛋白的功能来调节剪接的潜在手段。SR 蛋白家族是构成剪接因子的必要组成部分, 实验诱导 SR 蛋白的高或低磷化都能抑制剪接^[27]。目前已有研究^[28]确定苯丙噻唑类化合物 TG-003 为 CLK 激酶 1、2 和 4 的抑制剂。虽然 TG-003 的基因组效应尚未得到很好的证实, 但药物似乎会影响 SRSF2 和 CLK1 功能亚型的表达, 这些改变本身可能是治疗上重要的靶点。近期的研究还发现了 SRPK 的抑制剂 (Cpd1-3), 能够抑制 SRPK1-2 和(或)CLK1-2 的活性^[29]。但目前还需要进一步的临床前研究, 以了解 SR 蛋白抑制剂在癌症治疗中的潜在治疗作用, 以及是否有明确的对该种化合物敏感的 MDS 或 AML 亚型。另外应用反义/剪接位点转换寡核苷酸(ASO/SSO)可以调节 mRNA 亚型之间的平衡, 或优先表达特定的亚型, 恢复正常的剪接条件, 具

有潜在的治疗效果。ASO/SSO 是短的寡核苷酸,可以同剪接位点或剪接调控序列相结合,阻碍剪接因子或剪接调控因子同它们结合,从而干扰剪接过程。目前的小鼠模型试验已经证明 ASO/SSO 的剪接调节机制有效^[30]。但其能否应用于 MDS 的治疗仍需进一步的试验证实。剪接因子的调节剂在 MDS 或 AML 靶向治疗中也具有一定的潜力。

综上所述,剪接因子异常在 MDS 的发生、发展中发挥重要的作用,大量的基于转录基因组的研究证实,剪接因子的突变导致许多下游靶基因的异常表达和前体 mRNA 的剪接异常,与 MDS 的临床特征具有明显的相关性。剪接因子突变和影响代谢通路的关键下游靶基因的确定,为 MDS 和 AML 发病机制的研究提供了新的思路。目前剪接因子抑制剂及剪接因子调节剂在体内及体外实验中都表现出了良好的抗肿瘤活性,但其能否应用于临床仍需要进一步的临床研究来证实。

参考文献

- [1] Wahl MC, Will CL, Luhrmann R. The spliceosome: design principles of a dynamic RNP machine[J]. *Cell*, 2009, 136: 701–718.
- [2] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2013, 122: 3616–3627, 3699.
- [3] Darman RB, Seiler M, Agrawal AA, et al. Cancer-associated SF3B1 hotspot mutations induce cryptic 3' splice site selection through use of a different branch point [J]. *Cell Rep*, 2015, 13: 1033–1045.
- [4] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征的精准诊断与治疗: 现状与问题[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(5): 339–341.
- [5] Agrawal AA, Seiler M, Brinton LT, et al. Novel SF3B1 in-frame deletions result in aberrant RNA splicing in CLL patients[J]. *Blood Adv*, 2017, 1: 995–1000.
- [6] Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis [J]. *Blood*, 2012, 119: 3203–3210.
- [7] Yien YY, Robledo RF, Schultz IJ, et al. TMEM14C is required for erythroid mitochondrial heme metabolism [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124: 4294–4304.
- [8] Yien YY, Ringel AR, Paw BH. Mitochondrial transport of protoporphyrinogen IX in erythroid cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 20742–20743.
- [9] Boulwood J, Pellagatti A, Nikpour M, et al. The role of the iron transporter ABCB7 in refractory anemia with ring sideroblasts[J]. *PLoS One*, 2008, 3: e1970.
- [10] Savage KI, Gorski JJ, Barros EM, et al. Identification of a BRCA1-mRNA splicing complex required for efficient DNA repair and maintenance of genomic stability [J]. *Mol Cell*, 2014, 54: 445–459.
- [11] Chen M, Manley JL. Mechanisms of alternative splicing regulation: insights from molecular and genomics approaches[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10: 741–754.
- [12] Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 119: 3211–3218.
- [13] Kim E, Ilagan J O, Liang Y, et al. SRSF2 mutations contribute to myelodysplasia by mutant-specific effects on exon recognition[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27: 617–630.
- [14] 许红月, 谢彦晖. 骨髓增生异常综合征相关基因研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(5): 407–412.
- [15] Chabot B, Shkreta L. Defective control of pre-messenger RNA splicing in human disease[J]. *J Cell Biol*, 2016, 212: 13–27.
- [16] Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2014, 28: 241–247.
- [17] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia[J]. *Nature*, 2011, 478: 64–69.
- [18] Yip BH, Steeples V, Repapi E, et al. The U2AF1S34F mutation induces lineage-specific splicing alterations in myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127: 2206–2221.
- [19] Yildirim E, Kirby JE, Brown DE, et al. Xist RNA is a potent suppressor of hematologic cancer in mice[J]. *Cell*, 2013, 152: 727–742.
- [20] Pimentel H, Parra M, Gee S, et al. A dynamic alternative splicing program regulates gene expression during terminal erythropoiesis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: 4031–4042.
- [21] Park SM, Ou J, Chamberlain L, et al. U2AF35 (S34F) promotes transformation by directing aberrant ATG7 pre-mRNA 3' end formation [J]. *Mol Cell*, 2016, 62: 479–490.
- [22] Okeyo-Owuor T, White BS, Chatrikhi R, et al. U2AF1 mutations alter sequence specificity of pre-mRNA binding and splicing [J]. *Leukemia*, 2015, 29: 909–917.
- [23] Corrionero A, Minana B, Valcarcel J. Reduced fidelity of branch point recognition and alternative splicing induced by the anti-tumor drug spliceostatin A [J]. *Genes Dev*, 2011, 25: 445–459.
- [24] Fan L, Lagisetti C, Edwards CC, et al. Sudemycins, novel small molecule analogues of FR901464, induce alternative gene splicing [J]. *ACS Chem Biol*, 2011, 6: 582–589.
- [25] Yokoi A, Kotake Y, Takahashi K, et al. Biological validation that SF3b is a target of the antitumor macrolide pladienolide [J]. *FEBS J*, 2011, 278: 4870–4880.
- [26] Lee SC, Dvinge H, Kim E, et al. Modulation of splicing

- catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosomal proteins[J]. Nat Med, 2016, 22: 672-678.
- [27] Prasad J, Colwill K, Pawson T, et al. The protein kinase Clk/Sty directly modulates SR protein activity: both hyper- and hypophosphorylation inhibit splicing [J]. Mol Cell Biol, 1999, 19: 6991-7000.
- [28] Muraki M, Ohkawara B, Hosoya T, et al. Manipulation of alternative splicing by a newly developed inhibitor of Clks[J]. J Biol Chem, 2004, 279: 24246-24254.
- [29] Araki S, Dairiki R, Nakayama Y, et al. Inhibitors of CLK protein kinases suppress cell growth and induce apoptosis by modulating pre-mRNA splicing[J]. PLoS One, 2015, 10: e116929.
- [30] Havens MA, Hastings ML. Splice-switching antisense oligonucleotides as therapeutic drugs [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44: 6549-6563.

(收稿日期: 2018-02-06)

中期¹⁸F-FDG-PET/CT在弥漫大B细胞淋巴瘤中的疗效评价方法及临床价值*

李晓倩¹ 张利玲¹

[关键词] 中期 PET; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 淋巴瘤; 临床价值

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.019

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of diffuse large B-cell lymphoma

Summary ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) is acting as a major role for staging, assessment of remission and recurrence, and therapeutic evaluation in diffuse large B cell lymphoma. Nowadays, response-adapted or risk-adapted chemotherapy which depends on interim PET (I-PET) has been studied. For the positive I-PET, early alternative therapeutic approaches may improve outcome. However, the role of I-PET is in controversy. Since I-PET has a high negative predictive value but low positive predictive value, results of studies for I-PET have yielded mixed and confusing results. One of the major reasons is that the interpretation methods of I-PET scan still need to be standardized, although the Deauville 5-point scale (5-PS) has been validated for use at the interim assessment. Here, we will review the assessment methods, including IHP, 5-PS and semi-quantitative measurements, and the current status and clinical value of I-PET.

Key words interim PET; diffuse large B cell lymphoma; lymphoma; clinical value

当今,正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)越来越受医学界的关注,作为一种新兴的影像学技术正在以迅猛的速度发展,它兼具解剖形态及功能影像学表现^[1],在淋巴瘤中的应用也日益广泛。目前指南多推荐 PET/CT 用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的分期和疗效评价。DLBCL 作为非霍奇金淋巴瘤的一个亚型,占有成人非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%^[2]。接受至少 6 周期利妥昔单抗联合 CHOP 方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼

松, R-CHOP)化疗是 DLBCL 的一线治疗方案。尽管利妥昔单抗的出现使 DLBCL 的疗效得到了极大改善,但是仍有近 1/3 的患者不能治愈。国际预后指数(IPI)、细胞起源(GCB 型和 non-GCB 型)、MYC/BCL2 双重打击以及 MYC/BCL2 双重表达均是我们对 DLBCL 进行预后评估、危险分层治疗的重要参数。

近年来越来越多的研究表明,早期 PET/CT 结果能准确预测 DLBCL 的疗效,被认为是与 DLBCL 患者无病进展生存率(PFS)和总生存率(OS)相关的独立预后指标^[3]。在临床实践中,中期 PET 通常在 2 周期(PET2)、3 周期(PET3)或者 4 周期(PET4)化疗后进行,并作为早期疗效评估的指标。然而,基于中期 PET 疗效评估的临床研究却呈现出矛盾、令人困惑的结果,这严重影响了中期 PET

* 基金项目:国家自然科学基金(No: 81672940); 华中科技大学自主创新基金(No: HUST 2014KXYQ019)

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心(武汉, 430022)

通信作者: 张利玲, E-mail: lily1228@sina.com