

大颗粒淋巴细胞白血病

夏宁余¹ 程范军¹

[关键词] 大颗粒淋巴细胞白血病; T 细胞; NK 细胞; 自身免疫; 信号传导; 免疫抑制

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.09.016

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] A

Large granular lymphocyte leukemia

Summary Large granular lymphocytic leukemia (LGLL) is a rare clonal proliferative disease of cytotoxic T lymphocyte and natural killer (NK) cells. WHO classified them into three categories: T cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGLL), NK cell chronic lymphocytic proliferative disease (CLPD-NK) and invasive NK cell leukemia (ANKL). The main clinical manifestations of these diseases are similar, in which the course of T-LGLL and CLPD-NK is inert, while that of ANKL is invasive. It is generally believed that LGLL is caused by chronic antigen stimulation caused by a viral infection, which enables leukemic cells to survive for a long time and expand clonality by activating survival pathways and inducing cells to escape apoptosis. The traditional treatment of T-LGLL and CLPD-NK is mainly immunosuppressant therapy, while ANKL is mainly treated with combined chemotherapy. Due to the rarity of the disease, there are few clinical trials to guide the treatment. With the in-depth understanding of the pathogenesis of LGLL, emerging therapies, including targeted therapy and immunotherapy, are in different stages of experiments. This article reviews the epidemiology, diagnosis, pathogenesis and prognosis of the disease.

Key words large granular lymphocyte leukemia; T-cells; NK-cells; autoimmunity; signal transduction; immunosuppression

大颗粒淋巴细胞白血病 (large granular lymphocyte leukemia, LGLL) 是一种罕见的细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 和自然杀伤 (NK) 细胞的克隆性增生性疾病^[1]。在正常成年人中, 大颗粒淋巴细胞 (LGL) 占外周血单个核细胞的 10%~15%, LGL 识别抗原后被激活并进行克隆性扩增, 随后在抗原清除时通过凋亡途径死亡, 而在 LGLL 中, 这些 LGL 对凋亡有可持续存在抵抗。1985 年 WHO 首次将一种涉及到血液、骨髓和脾脏的富含大嗜天青颗粒、且具有 T/NK 细胞表型的淋巴细胞克隆性疾病命名为“大颗粒淋巴细胞白血病”, 并于 1993 年提出了 CD3⁺ CTL 和 CD3⁻ NK 两种细胞亚型的分型。1999 年将 LGLL 列入成熟外周 T 细胞肿瘤亚群, 并于 2008 年进一步将 CD3⁻ 亚型中 NK 细胞慢性淋巴细胞增生性疾病 (CLPD-NK) 与侵袭性 NK 细胞白血病 (ANKL) 区分开来。WHO 的最新分类 (2016 年) 突出了信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 和 STAT5B 突变的发现^[2-4]。

1 流行病学

LGLL 多见于老年患者, 确诊时中位年龄为 66.5 岁, 只有 15% 的患者年龄在 50 岁以下^[1,5], 其占慢性淋巴增生性疾病的比例在北美为 2%~5%, 在亚洲则为 5%~6%。欧美的队列研究显

示, LGLL 的年平均发病率为 0.2~0.72/百万, 无性别差异, 但女性确诊时间较男性早 3 年^[5-6]。根据 WHO 2016 年的淋巴瘤分类, 可将 LGLL 分为 3 类, 其中惰性 T-LGLL 是最常见的 LGLL 疾病, 占有患者的 85%, CLPD-NK 也可以称为慢性 NK 细胞淋巴增生性疾病, 所占比例不到 10%^[1-2]。而 ANKL 是一种恶性程度极高的疾病, 确诊时中位年龄 39 岁, 预后差, 主要发生于亚裔患者, 大约占有患者的 5%, 与 EBV 有关, 部分学者认为 EBV 在 ANKL 中存在启动作用^[2,7]。

2 诊断

LGLL 的诊断需要寻找到克隆性 T 或 NK-LGL 增殖的证据, 可以从临床表现、细胞形态、免疫表型和克隆性评估四个方面来确立 LGLL 的诊断。

2.1 临床表现

T-LGLL 与 CLPD-NK 临床表现相似, 通常包括中性粒细胞减少、贫血、淋巴细胞增多、脾肿大和某种自身免疫性疾病, 部分患者在诊断时无症状^[1]。中性粒细胞减少导致的反复感染往往是患者就诊的首要症状, 也是最常见的临床表现, 感染部位主要在皮肤、口腔和呼吸道^[8]。北美和欧洲人群中 60%~80% 的有症状患者会出现中性粒细胞减少症, 10%~45% 会出现中性粒细胞缺乏症, 这些差异可能是由于研究人群的不同; 中国的队列显示患者出现中性粒细胞减少的概率较其他队列

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科 (武汉, 430022)

通信作者: 程范军, E-mail: chengfanjun001@sina.com

低^[9]。贫血是另一个常见的临床表现,25%~50%的LGLL患者有不同程度的贫血,这一现象似乎在亚洲人群中更常见,中国队列中高达86%的患者出现贫血的症状。超过半数患者淋巴细胞增多,10%~30%的患者会出现血小板减少,25%~50%的患者出现脾肿大,但肝肿大和淋巴结肿大非常少见,10%~30%的患者出现疲劳和发热、盗汗、体重减轻的B症状表现。极少数情况下,T-LGLL有侵袭性的临床表现,通常在年轻个体,亦有观点认为侵袭性T-LGLL可作为LGLL疾病谱系中的一个独立实体^[9]。其症状与ANKL类似,患者通常表现为暴发性B症状、肝脾肿大和多种细胞减少症。

LGLL通常与自身免疫性疾病有关,自身免疫相关的血清学异常很常见。在40%~60%患者中可检测到类风湿因子水平上升及抗核抗体阳性^[1,8]。血清蛋白电泳通常显示IgG和(或)IgA亚类增加所致的多克隆性高丙种球蛋白血症,低丙种球蛋白血症出现在5%~10%的患者中^[10]。类风湿关节炎(RA)出现在10%~18%的患者中,且大多数先于LGLL发病前被诊断;血管炎、自身免疫性甲状腺疾病、多肌炎、肺动脉高压亦有报道^[1,8]。CLPD-NK出现自身免疫性疾病的概率与T-LGLL相比相对较低。此外,其他血液系统疾病在LGLL患者中发病率较高,如纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)、自身免疫性溶血性贫血、骨髓增生异常综合征、B细胞恶性肿瘤和再生障碍性贫血及急性髓系白血病亦有报道。

2.2 细胞形态

LGL是一种细胞毒细胞,直径约15~18 μm,胞核呈肾形或圆形,染色质成熟,胞质丰富,内含典型的嗜天青颗粒,其中含有穿孔素和颗粒酶B,用于杀伤细胞^[1]。在生理条件下,这类细胞占淋巴细胞总数的5%~10%,主要为NK细胞。因其形态特异,白血病性LGL在外周血中容易被发现,但从细胞形态学的角度来看,其与正常的细胞毒细胞并没有本质上的区别。以往的诊断标准要求LGL数量大于 $2 \times 10^9/L$,但现在已经认识到,循环中LGL水平较低时也可产生克隆性LGL,现在普遍认为的标准是 $0.5 \times 10^9/L$ ^[10-11]。LGL计数通常在 $1 \times 10^9/L \sim 6 \times 10^9/L$ 。在7%~36%的患者中可以出现较低的LGL计数($0.5 \times 10^9/L \sim 1 \times 10^9/L$)^[8]。对于淋巴细胞计数正常以及克隆淋巴细胞不具有典型LGL形态的罕见病例,血涂片必须仔细检查。大多数患者骨髓涂片中LGL通常大于10%^[5]。

2.3 克隆性评估

值得注意的是,许多条件可导致反应性LGL增殖,并且许多患者会表现出较低的LGL克隆性扩张。由于这些情况的存在,LGL的单克隆性评估显得尤为重要。T-LGL的单克隆性鉴定相对简

单,可以通过PCR扩增TCRb和TCRg基因分析片段大小分布检测到TCR单克隆峰,也可以使用抗TCR抗体的流式细胞术来实现对TCRVβ基因谱系分析。目前的Vβ单克隆抗体组合覆盖了Vβ谱的75%,其结果与TCR-PCR检测的结果具有很高的的一致性。CLPD-NK的单克隆性鉴定比较困难,因为这些细胞不表达TCR,研究发现激活杀伤免疫球蛋白样受体(KIR)基因的表达可被用作CLPD-NK单克隆扩增的特征。

2.4 免疫表型

LGLL的典型特征是胸腺成熟后细胞表型,以T细胞亚型为主。典型的T-LGLL具有CD3⁺T细胞表型,包括TCRαβ⁺、CD3⁺、CD4⁻、CD5^{dim}、CD8⁺、CD27⁻、CD28⁻、CD45RO⁻、CD45RA⁺、CD57⁺、CD62L⁻。T-LGLL以末端效应记忆表型为特点,表现在CD45RA⁺以及CD62L⁻。T-LGLL可能表达NK细胞受体,包括CD94和KIR(CD158)。不到10%的患者表达TCRγδ⁺而不是TCRαβ⁺,其临床生物学行为与相应的TCRαβ⁺非常相似^[12]。CLPD-NK与ANKL具有以下表型特征:CD2⁺、sCD3⁻、CD3ε⁺、TCRαβ⁻、CD4⁻、CD8⁺、CD16⁺,也可表达KIR(CD158)。

2.5 分子特征

28%~75%的T-LGLL以及30%~48%的CLPD-NK患者体细胞存在STAT3功能性突变,不同研究所得数据的差别可能缘于测序技术的不同和研究人群的差异^[1]。在48%的ANKL患者可检测到JAK-STAT通路的突变^[13]。在T细胞和NK细胞亚型中均可检测到STAT3基因突变,这提示它们具有统一的发病机制^[3]。驱动STAT3蛋白二聚化和激活的突变主要位于编码Src同源性2结构域的外显子20和21中,其中2/3是D661和Y640突变^[14]。Src同源性2结构域以外的突变极其少见,这种突变位于STAT3的DNA结合和螺旋结构域^[15]。利用高通量测序技术已证实部分患者的不同亚克隆LGL中存在不同STAT3突变^[16]。一项纳入了205例LGLL患者的单中心回顾性研究发现,粒细胞缺乏和中重度贫血在发生STAT3突变的患者中比例更高,并且不利于患者生存^[17]。

LGLL的免疫表型、临床表现及分子学特征之间存在某些相关性,这也是目前主流的研究方向。研究发现CD8⁺/CD16⁺/CD56⁻/T-LGLL患者中发生STAT3突变和出现中性粒细胞减少表现的概率更高^[18]。CD4⁺伴或不伴CD8⁺的亚型较为少见,且临床表现几乎无血细胞减少,脾大或者自身免疫表现,其克隆性可能与CMV有关,CD4⁺/CD8[±]T-LGLL患者不存在STAT3突变,但以STAT5B突变为特征^[19]。CD3⁺/CD56⁺T-LGLL

亦与 STAT5B^{N642H} 突变相关,且临床表现更具侵袭性,已在小鼠模型中证明 STAT5B^{N642H} 突变是 T 细胞肿瘤的驱动因素^[20]。

2.6 鉴别诊断

LGLL 需要与良性的反应性 LGL 增殖相鉴别。反应性 LGL 增殖的病因包括脾切除,实质器官或骨髓移植,包括 HIV、EBV、CMV 在内的病毒感染,实体瘤和非霍奇金淋巴瘤。反应性 LGL 增殖是典型的多克隆或寡克隆性增生,因此鉴别的要点在于 LGL 的单克隆性评估。疑难病例中,如单克隆性难以鉴定、循环中 LGL 水平较低以及合并其他血液系统疾病时,需要进行骨髓免疫组织化学,8 个 CD8⁺/TiA1⁺ 细胞或 6 个颗粒酶 B1⁺ 淋巴细胞呈簇状分布是 LGLL 的特征性病理学表现。此外,许多自身免疫性疾病与 LGLL 相关,并且有非常相似的临床表现,如 Felty 综合征。Felty 综合征是 RA、中性粒细胞减少和脾肿大的组合,是 RA 的一种罕见并发症,有证据表明 Felty 综合征和 LGLL 有共同的发病机制^[21]。临床医生需要对这些疾病的特征及鉴别要点有着清晰的认识才能给出合理的诊断以及治疗方案。

3 发病机制

现普遍认为 LGLL 是由于病毒感染导致的慢性抗原刺激引起的,最初由一个未知的抗原导致寡克隆性 LGL 的扩增,抗原的持续刺激导致 STAT3 的激活和优势克隆的出现,对 T 细胞谱系的研究证实了从寡克隆向优势克隆的转变过程^[22]。有趣的是,有研究连续分析了 71 例 T-LGLL 患者的 TCR 谱系,发现在 26 例(37%)患者体内出现优势克隆的变化,可能是针对同一慢性抗原的不同表位/肽而出现了不同的 LGL 克隆^[22]。这一理论也可以解释为何在同一患者体内可同时出现 T-LGL 和 NK-LGL 克隆或同时出现不同的 T-LGL 克隆。还有研究对 26 例 CD8⁺αβ T-LGLL 患者 TCRβ 的 CDR3 区域进行了分析,发现 CDR3 区域存在异质性,说明驱动 LGLL 发生的抗原不存在特异性^[23]。

生存通路的激活和细胞凋亡的逃避是白血病 LGL 克隆性扩增的主要原因,内外刺激共同驱动一个复杂的生存网络。多条失调的通路协调着促进生存和抗凋亡的信号,包括对 Fas/FasL 介导的细胞凋亡的抵抗,IL-15 和血小板衍生生长因子(PDGF)的激动,JAK-STAT、PI3K-AKT、RAS-RAF MAPK 以及 NF-κB 信号通路的激活和鞘磷脂变阻器的失调。

3.1 Fas/FasL 信号通路

Fas/FasL 信号通路在正常情况下诱导细胞凋亡,在免疫系统的调节中起着重要作用,是细胞毒性 T 细胞(包括 LGLs)诱导细胞死亡的主要机制。Fas 与 FasL 结合后被激活,与细胞中含有死亡结

构域的 Fas 相关蛋白(FADD)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(caspase-8)结合形成死亡诱导信号复合体(DISC)。激活的细胞毒细胞也通过 Fas/FasL 途径被清除,这个过程被称为激活诱导细胞死亡(AICD),AICD 维持着机体免疫系统的稳态。与正常激活的 T 细胞不同的是,白血病 LGL 对 Fas/FasL 通路介导的细胞凋亡具有抵抗力。LGLL 患者血清中可检测到高水平可溶性 Fas 分子,可以干扰 Fas 与 FasL 结合从而抑制凋亡^[24]。白血病 LGL 中细胞 FADD 样 IL-1 转换酶抑制蛋白(c-FLIP)表达水平升高,并通过抵抗 FADD 和 caspase-8 抑制 DISC 的形成,IL-2 可通过调节 c-FLIP 恢复白血病 LGL 对 AICD 的敏感性^[24]。

3.2 IL-15 和血小板衍生生长因子

一项计算机生存网络模型分析表明确定 IL-15 和 PDGF 是白血病 LGL 生存的主要调节因子。正常情况下,IL-15 是 NK 和 CD8⁺ T 细胞的生存因子,现已证明 IL-15 在 LGLL 的发生、发展中起重要作用。IL-15 受体组成部分 IL-15Rα 在 LGLL 患者血清及白血病 LGL 中表达水平升高,并在纯化的白血病 LGL 中检测到 IL-15Rα 的 mRNA。过度表达 IL-15 的小鼠会患上 LGL 白血病,实验表明阻断 IL-15 信号可以抑制 LGL 的增殖并预防 IL-15 转基因小鼠的 LGL 白血病^[1,25]。高水平的 IL-15 可导致 LGL 遗传物质高度甲基化,从而诱导 LGLL 的发生^[26]。IL-15 激活 NK 及 CD8⁺ T 细胞通过三条途径实现,包括 JAK-STAT、PI3K-AKT 及 RAS-RAF MAPK 信号通路^[27]。PDGF 通过分泌环路调节白血病 LGL 的存活,并可激活包括 PI3K-AKT 和 MAPK 在内的生存通路。在白血病 LGL 中可观察到以上信号通路活性增高,并且使用相应的抑制剂均可使白血病 LGL 凋亡增加。

3.3 JAK-STAT 信号通路

LGL 增殖的标志是 STAT3 的组成性激活,最初由 Eving-Burnetie 等在 2001 年描述。研究还发现 ANKL 患者体内存在 JAK-STAT-MYC 信号轴失控^[13]。在所有患者中,白血病 LGL 均显示磷酸化 STAT3(P-STAT3)表达上调,可激活许多抗凋亡基因的表达,但只能在 28%~75%的 T-LGL 白血病和 30%~48%的 NK-LGL 增多症患者体内检测到 STAT3 突变^[1]。在体外实验中,无论 LGL 有无 STAT3 突变,使用 STAT3 抑制剂均可以恢复 LGL 的凋亡,由此说明 STAT3 突变在 LGL 发病中起到重要作用,但 STAT3 突变不能完全解释所有 LGLL 中 JAK-STAT3 通路的激活。IL-6 是一种能激活 JAK-STAT3 通路的炎性细胞因子,在 LGLL 患者外周血中表达水平升高。当 IL-6 的作用被阻断时,P-STAT3 水平显著降低,LGL 的凋亡恢复^[28]。细胞因子信号转导抑制因子 3

(SOCS3)转录是由 IL-6 通过 P-STAT3 诱导的,可诱导 STAT3 负反馈。Teramo 等^[28]发现白血病 LGL 中 SOCS3 表达下降,并且对 IL-6 刺激没有反应。去甲基化药物可恢复白血病 LGL 中 SOCS3 的表达,从而使 P-STAT3 和抗凋亡分子髓系细胞白血病-1(Mcl-1)表达下调。但目前并未在白血病 LGL 细胞中检测到 SOCS3 启动子的甲基化,说明表观遗传抑制机制发生在其他位点。

3.4 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 的激活可独立于 STAT3 信号促进白血病 LGL 抗凋亡蛋白的表达,并且位于 PI3K-AKT 信号通路下游。最近研究发现肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)在 LGL 中介导和维持 NF- κ B 通路组成性激活^[29]。此外,有研究在 39 例 T-LGL 中发现了 3 例患者存在肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3(TNFAIP3)编码基因的突变,TNFAIP3 是一个肿瘤抑制基因,可抑制下游 NF- κ B 信号,并与 STAT3 突变之间存在显著的相关性,这项发现表明其可能是 T-LGL 的另一个标志性突变^[30]。

3.5 鞘磷脂变阻器

鞘磷脂、鞘氨醇-1-磷酸(S1P)和神经酰胺是相互转换的代谢物,它们维持平衡并控制细胞的生存和凋亡。S1P 有助于细胞生存,神经酰胺和鞘氨醇促进细胞凋亡,白血病 LGL 主要表达 S1P^[11]。酸性神经酰胺酶将神经酰胺转化为鞘氨醇并在白血病 LGL 中表达上调,抑制酸性神经酰胺酶可诱导白血病 LGL 凋亡^[10]。将 C6-神经酰胺导入 NK-LGL 白血病大鼠模型可导致白血病 LGL 细胞凋亡^[31]。鞘氨醇激酶-1(SphK1)将鞘氨醇转化为 S1P,在 LGL 患者的外周血单个核细胞中(PBMC)中 SphK1 的表达增加,抑制 SphK1 可致白血病 LGL 凋亡^[32]。在白血病 LGL 上,S1PR5 是 S1P 的主要受体并且在白血病 LGL 中高表达^[10-11]。S1P 与 S1PR 结合后通过 ERK1/2 通路激活生存信号^[32]。

4 治疗

约半数 LGL 患者无需接受治疗,定期随访即可^[6,8]。T-LGL 与 CLPD-NK 治疗指征包括:中性粒细胞绝对值 $<0.5 \times 10^9/L$;中性粒细胞绝对数 $>0.5 \times 10^9/L$ 但伴有反复感染;严重的贫血症状或输血依赖;严重的小血小板减少;合并需要治疗的自身免疫性疾病。目前暂无大规模的前瞻性研究数据,资料多来源于小型研究。现对于 T-LGL 与 CLPD-NK,免疫抑制治疗是较为公认的一线治疗方案。

由于其恶性的临床进程,ANKL 和具有侵袭性表现的 T-LGL 主要采用联合化疗加以处置。对诱导治疗取得良好反应的患者需考虑在第 1 次

缓解后使用造血干细胞移植巩固,一项回顾性研究报道了 15 例接受自体或异基因干细胞移植的侵袭性 LGL 患者,其中 6 例(40%)达完全缓解^[33]。

4.1 一线治疗

免疫抑制治疗是 LGL 治疗的基础,单药一线治疗的口服剂量:MTX($10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{w}^{-1}$)、CTX($50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)、CsA($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),治疗 4 个月后方可评估疗效。对于中性粒细胞减少或合并 RA 的患者 MTX 是最佳治疗方式,口服 CTX 是贫血,尤其是 PRCA 患者的优先选择^[24]。对初始治疗无效的患者,可以在 MTX 与 CTX 中互相转换,对两药均无效可应用 CsA。法国一项多中心随机对照试验(NCT 01976182)对 MTX 和 CTX 分别作为一线治疗时的疗效进行比较,并在一线治疗无效时使用 CsA 治疗,以期对临床一线用药的选择提供更多指导,目前该研究结果尚未发布。只要患者可耐受且疗效可,MTX 及 CsA 应持续维持服用。服用 MTX 的患者建议定期检测血常规、肝功能及肺部平片。考虑到 CTX 存在致瘤性,建议使用 8~12 个月后停用。CsA 用药期间应密切监测血压、肝肾功能及血药浓度。患者对泼尼松单药治疗的反应差,但由于 MTX 和 CTX 等主要免疫抑制剂起效时间较长。因此在实施 MTX 或其他主要免疫抑制剂治疗初期,使用泼尼松作为辅助治疗可迅速改善血细胞减少情况,还可以控制 RA 相关的炎症症状。

3 种免疫抑制剂(MTX、CTX、CsA)的总体反应率(ORR)相似,为 21%~85%(中位 50%);完全缓解率相对较低,MTX 约 21%,CTX 约 33%,CsA 约 5%^[1]。法国一项回顾性队列研究显示,MTX 复发率较高,为 67%,CTX 则为 13%^[8]。ECGO 一项 55 例 LGL 患者的前瞻性研究中,一线使用 MTX 的 ORR 为 38%,一线治疗无效更换为 CTX 患者的 ORR 为 64%,表明对 MTX 无反应的 LGL 患者使用 CTX 治疗有效率可能较高。有研究认为 HLADR4(32%患者出现)可以高度预测 CsA 治疗有效性^[1]。另一项前瞻性的临床研究发现 STAT3 Y640F 突变可以预测 MTX 初始治疗的疗效,但这些需要更大规模的临床研究的数据支持。

4.2 二线治疗

二线治疗方案由于数据匮乏难以确定,现有方案包括嘌呤类似物、联合化疗、单克隆抗体、脾切除等方案。

嘌呤类似物,如氟达拉滨、苯达莫司汀等是否应被作为一线治疗一直存在争议,一些相关的临床试验正在进行中。有研究统计了此前使用嘌呤类似物治疗 LGL 的报道,尽管只在少数患者中使用但 ORR 可达 79%,在这些报道中,患者症状迅速

缓解,但因毒副作用限制,患者只能耐受 1~3 个疗程。

基于 CHOP 方案联合化疗方案对于慢性 LGLL 疗效不佳^[33]。国内学者使用 TPM 方案(沙利度胺+泼尼松+甲氨蝶呤)治疗 LGLL,初步试验 ORR 达 90%,目前该试验(NCT04453345)正在进行中。

阿伦单抗是人源抗 CD52 单克隆抗体,在一项阿伦单抗治疗 T-LGLL 的二期临床试验中,3 个月的 ORR 为 56%,与此前学者统计的 60%相近。

脾肿大并伴有相关症状的患者可行脾切除术,通过对文献回顾得出 ORR 为 56%,但反应持续时间不长,这一结果与 Thierry 等的报道一致。

4.3 新兴疗法

针对 LGLL 的发病机制,有许多药物正在阶段的试验当中。BNZ-1 是一种多细胞因子抑制剂,可与 IL-2、IL-9 和 IL-15 的共同受体结合阻断信号的传导,该药物针对 LGLL 的临床试验(NCT03239392)结果尚未发布。Hu-Mik-Beta1 是与 IL-2R/IL-15 受体 R_β 结合的人源化单克隆抗体,临床试验(NCT00076180)证明其对 LGLL 无明显疗效。托法替尼是一种 JAK3 特异性抑制剂,JAK/STAT 通路的激活是 LGLL 发病机制的重要一环,Bilori 等使用托法替尼治疗 9 例难治性 LGLL 患者,6 例出现血液学反应,7 例存在中性粒细胞减少表现的患者中有 5 例中性粒细胞减少的情况得到改善。从 LGLL 的 RAS 激活途径入手的一种法尼基转移酶抑制剂(Tipifarnib)在 8 例 LGLL 患者中进行了试验(NCT00360776),但没有观察到明显的效果。

还有一些药物在细胞及动物实验中体现了对 LGLL 的治疗潜力。由于 NF-κB 通路的激活在 LGLL 中被发现,研究认为硼替佐米是 LGLL 的潜在治疗药物,其疗效已在 IL-15 转基因小鼠(LGLL 小鼠模型)中得到证实^[26]。针对鞘磷脂变阻器失调机制,研究发现 S1P 拮抗剂 FTY720 可诱导 LGL 细胞凋亡,静脉注射纳米脂质体神经酰胺或者 FTY720 可诱导 NK-LGLL 大鼠模型的完全缓解^[31,34]。骨化三醇是维生素 D 的活性形式,可降低 T-LGLL 细胞模型中 P-STAT 水平和细胞炎症因子 INF-γ 的表达,有望成为 T-LGLL 的试验性治疗方法。

5 预后

T-LGLL 和 CLPD-NK 呈现为惰性病程,中位生存期 9~10 年,在另一项人群研究中 5 年和 10 年的生存率分别为 74%和 68%,约半数患者在初诊时不需要治疗但最终会在疾病演变过程中的某个时刻需要治疗^[6-7]。年龄大于 60 岁和存在明显的并发症是生存不良的独立预测因素,贫血、粒细

胞缺乏和淋巴细胞减少也被认为是预后不良的因素。患者的主要死亡原因是继发于粒细胞缺乏的严重感染。与 T-LGLL 和 CLPD-NK 截然不同的是,ANKL 的预后非常差,中位生存期小于 2 个月。

参考文献

- [1] Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment[J]. *Blood*, 2017, 129(9):1082-1094.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390.
- [3] Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(15):3048-3057.
- [4] Rajala HL, Eldfors S, Kuusanmäki H, et al. Discovery of somatic STAT5b mutations in large granular lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(22):4541-4550.
- [5] Dinmohamed AG, Brink M, Visser O, et al. Population-based analyses among 184 patients diagnosed with large granular lymphocyte leukemia in the Netherlands between 2001 and 2013[J]. *Leukemia*, 2016, 30(6):1449-1451.
- [6] Shah MV, Hook CC, Call TG, et al. A population-based study of large granular lymphocyte leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(8):e455.
- [7] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases[J]. *Blood*, 2012, 119(3):673-686.
- [8] Bureau B, Rey J, Hamidou M, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases[J]. *Haematologica*, 2010, 95(9):1534-1541.
- [9] Zhu Y, Gao Q, Hu J, et al. Clinical features and treatment outcomes in patients with T-cell large granular lymphocytic leukemia: A single-institution experience[J]. *Leuk Res*, 2020, 90:106299.
- [10] Moignet A, Lamy T. Latest Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018, 38:616-625.
- [11] Cheon H, Dziewulska KH, Moosic KB, et al. Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020, 15(2):103-112.
- [12] 杨瑞, 陈灿, 李沂玮, 等. 32 例 T 大颗粒淋巴细胞白血病的临床特征分析[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7):508-513.
- [13] Huang L, Liu D, Wang N, et al. Integrated genomic analysis identifies deregulated JAK/STAT-MYC-bio-

- synthesis axis in aggressive NK-cell leukemia[J]. *Cell Res*, 2018, 28(2):172-186.
- [14] Fasan A, Kern W, Grossmann V, et al. STAT3 mutations are highly specific for large granular lymphocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2013, 27(7):1598-1600.
- [15] Andersson E, Kuusanmäki H, Bortoluzzi S, et al. Activating somatic mutations outside the SH2-domain of STAT3 in LGL leukemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(5):1204-1208.
- [16] Rajala HL, Olson T, Clemente MJ, et al. The analysis of clonal diversity and therapy responses using STAT3 mutations as a molecular marker in large granular lymphocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(1):91-99.
- [17] Barilä G, Teramo A, Calabretto G, et al. Stat3 mutations impact on overall survival in large granular lymphocyte leukemia: a single-center experience of 205 patients[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):1116-1124.
- [18] Teramo A, Barilä G, Calabretto G, et al. STAT3 mutation impacts biological and clinical features of T-LGL leukemia [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):61876-61889.
- [19] Andersson EI, Tanahashi T, Sekiguchi N, et al. High incidence of activating STAT5B mutations in CD4-positive T-cell large granular lymphocyte leukemia [J]. *Blood*, 2016, 128(20):2465-2468.
- [20] Klein K, Witalisz-Siepracka A, Maurer B, et al. STAT5B (N642H) drives transformation of NKT cells; a novel mouse model for CD56(+) T-LGL leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(9):2336-2340.
- [21] Savola P, Brück O, Olson T, et al. Somatic STAT3 mutations in Felty syndrome: an implication for a common pathogenesis with large granular lymphocyte leukemia[J]. *Haematologica*, 2018, 103(2):304-312.
- [22] Clemente MJ, Wlodarski MW, Makishima H, et al. Clonal drift demonstrates unexpected dynamics of the T-cell repertoire in T-large granular lymphocyte leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(16):4384-4393.
- [23] Sandberg Y, Kallemeijn MJ, Dik WA, et al. Lack of common TCRA and TCRB clonotypes in CD8(+)/TCR $\alpha\beta$ (+) T-cell large granular lymphocyte leukemia: a review on the role of antigenic selection in the immunopathogenesis of CD8(+) T-LGL [J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(1):e172.
- [24] Steinway SN, Leblanc F, Loughran TP Jr. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(3):87-94.
- [25] Yu J, Mitsui T, Wei M, et al. NKp46 identifies an NKT cell subset susceptible to leukemic transformation in mouse and human[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(4):1456-1470.
- [26] Mishra A, Liu S, Sams GH, et al. Aberrant overexpression of IL-15 initiates large granular lymphocyte leukemia through chromosomal instability and DNA hypermethylation[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5):645-655.
- [27] Mishra A, Sullivan L, Caligiuri MA. Molecular pathways: interleukin-15 signaling in health and in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8):2044-2050.
- [28] Teramo A, Gattazzo C, Passeri F, et al. Intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to maintain the JAK/STAT pathway aberrantly activated in T-type large granular lymphocyte leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(19):3843-3854, s1.
- [29] Yang J, Leblanc FR, Dighe SA, et al. TRAIL mediates and sustains constitutive NF- κ B activation in LGL leukemia[J]. *Blood*, 2018, 131(25):2803-2815.
- [30] Johansson P, Bergmann A, Rahmann S, et al. Recurrent alterations of TNFAIP3 (A20) in T-cell large granular lymphocytic leukemia[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(1):121-124.
- [31] Liu X, Ryland L, Yang J, et al. Targeting of survivin by nanoliposomal ceramide induces complete remission in a rat model of NK-LGL leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(20):4192-4201.
- [32] Leblanc FR, Liu X, Hengst J, et al. Sphingosine kinase inhibitors decrease viability and induce cell death in natural killer-large granular lymphocyte leukemia[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(12):1830-1840.
- [33] Marchand T, Lamy T, Finel H, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for T-cell large granular lymphocyte leukemia: a retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Leukemia*, 2016, 30(5):1201-1204.
- [34] Liao A, Broeg K, Fox T, et al. Therapeutic efficacy of FTY720 in a rat model of NK-cell leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(10):2793-2800.

(收稿日期:2021-04-28)