

# 复发难治性鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤的 治疗研究进展\*

张民安<sup>1,2</sup> 王瑶<sup>1</sup> 施文瑜<sup>3</sup> 张亚平<sup>1</sup>

**[摘要]** 鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤(ENKTL)是侵袭性非霍奇金淋巴瘤的一种,临床预后较差。尽管目前临床上以左旋门冬酰胺酶为核心的多种化疗方案的应用使患者预后得到明显改善,但仍有部分患者治疗后出现复发或进展为难治性疾病。近年来,免疫调节治疗、单克隆抗体、信号通路靶向治疗、基因表达及表观调控等一系列治疗措施的应用为复发难治性 ENKTL 提供了新的方向。同时,相关药物的联合使用也取得了一定的成果,其在复发难治性 ENKTL 中得到应用并提高了患者的生存率和生活质量。

**[关键词]** 鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤;复发难治性;靶向治疗;免疫治疗;联合治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.016

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** A

## Advances on the treatment of relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

ZHANG Min'an<sup>1,2</sup> WANG Yao<sup>1</sup> SHI Wenyu<sup>3</sup> ZHANG Yaping<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, 226001, China; <sup>2</sup>Hematology and Oncology Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences; <sup>3</sup>Department of Oncology, Affiliated Hospital of Nantong University)

Corresponding author: ZHANG Yaping, E-mail: zhangyaping@ntu.edu.cn

**Abstract** Extranodal NK/T-cell lymphoma(ENKTL), nasal type is an aggressive form of non-Hodgkin lymphoma with a poor prognosis. Although the current multiple L-asparaginase-based therapy options have clearly improved outcomes in patients, a significant proportion of patients would relapse or progress with treatment-refractory disease after initial therapy. In recent years, application of multiple therapeutic measures, such as immunomodulatory treatments, monoclonal antibodies, targeting signaling pathways and epigenetic modifications, provides novel directions for the treatment of these relapsed or refractory patients. Concurrently, combination therapies of related drugs have also acquired some achievements, which have been applied in relapsed or refractory ENKTL and improve the survival and quality of life.

**Key words** extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type; relapsed or refractory; targeted therapies; immunotherapies; combination therapies

鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL)是一种具有高度侵袭性及异质性的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)<sup>[1-2]</sup>,与 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)的感染相关。常原发于鼻腔、鼻咽、口咽等部位,也可侵犯肺、胃肠、睾丸等器官。化疗是其目前主要的治疗手段。由于多耐药基因的过度表达,传统的 CHOP 方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)不再是该疾病的标准

治疗方案。目前以左旋门冬酰胺酶(Lasparaginase, L-ASP)为核心的方案,如 SMILE(地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、L-ASP、依托泊苷)、AspaMetDex(L-ASP、甲氨蝶呤、地塞米松)以及 P-GemOx(培门冬酶、吉西他滨、奥沙利铂)等均有较好的效果。但由于肿瘤细胞的耐药性及疾病侵袭,仍有 40%~50% 的患者出现复发,20% 的患者疗效不佳,并最终发展为复发难治性 ENKTL<sup>[3]</sup>。近年来靶向及免疫治疗在复发难治性 ENKTL 多有应用并取得不错的效果,相关药物联合也为复发难治性 ENKTL 开辟了新的治疗天地。

### 1 单克隆抗体治疗

#### 1.1 CD30

研究表明 CD30 在 ENKTL 肿瘤组织中高表达,且 CD30 阳性患者的生存率明显低于 CD30 阴

\*基金项目:中国博士后科学基金(No:2019M660127);江苏省博士后科研资助计划(No:2019Z146);南通市科技项目(No:JC2020049)

<sup>1</sup>南通大学附属医院血液科(江苏南通,226001)

<sup>2</sup>中国科学院合肥肿瘤医院血液肿瘤中心

<sup>3</sup>南通大学附属医院肿瘤科

通信作者:张亚平, E-mail: zhangyaping@ntu.edu.cn

性患者。随着 CD30 单克隆抗体 BV(Brentuximab vedotin, BV)的问世,其在 ENKTL 中的应用价值得以验证。一项多中心的 II 期临床研究中,包括 7 例 ENKTL 在内的 33 例 CD30 阳性复发难治性 NHL 患者每 3 周静脉给药 1 次(1.8 mg/kg),结果显示 7 例患者中有 1 例获得完全缓解(complete response, CR),1 例获得部分缓解,且均持续 1 年以上<sup>[4]</sup>。但由于 CD30 的致病机制并不确切,耐药手段不明,且几乎所有接受 BV 单药治疗的患者都面临着复发耐药,因此 BV 单药用于复发难治性 ENKTL 治疗需要更大规模的研究。此外, BV 的联合用药也值得进一步探索。目前有评估 BV 联合 Pembrolizumab 治疗复发性外周 T 细胞淋巴瘤(包括 ENKTL)的 II 期试验(NCT04795869)和 BV 与甲氨蝶呤、L-ASP 和地塞米松治疗 ENKTL 的 I/II 期试验(NCT03246750)正在进行。

### 1.2 CD38

CD38 也是 ENKTL 肿瘤组织高表达的蛋白之一,对淋巴细胞的活化与增殖起促进作用。既往研究表明 CD38 阳性 ENKTL 患者预后不良,为 CD38 靶向药物在复发难治性 ENKTL 治疗中的应用提供了基础。II 期临床研究显示 32 例在一线化疗后出现复发或难治的 ENKTL 患者在第 1 周期和第 2 周期接受 Daratumumab(16 mg/kg)单药治疗,每周 1 次,第 3~6 周期每隔 1 周 1 次,此后每 4 周 1 次,每个周期 28 d,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 25%,中位缓解持续时间为 55 d,患者最常见的 3/4 级不良事件为血小板减少症(25%,  $n=8$ ),另有 4 例患者因不良事件死亡,但均与 Daratumumab 无关<sup>[5]</sup>。对于复发难治性 ENKTL 合并中枢神经系统受累的患者, Daratumumab 也表现出良好的治疗效果<sup>[6]</sup>。但 Daratumumab 单药治疗复发难治性 ENKTL 的效果不一,仍需更大规模的临床研究。同时,目前的理论及部分临床试验结果表明,尽管尚未有 CD38 单克隆抗体与其他药物联合治疗复发难治性 ENKTL 的报道,但 CD38 单克隆抗体参与复发难治性 ENKTL 的联合治疗值得进一步研究。

### 1.3 CD25

CD25 是白细胞介素 2 受体(interleukin-2 receptor, IL-2R)3 个亚基中的  $\alpha$  亚基,可介导 IL-2R 增强对 IL-2 的亲合力,其在 ENKTL 中高表达。在评估由白喉毒素片段与 IL-2R 组成的重组细胞毒性融合蛋白 E7777 对复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤和皮肤 T 细胞淋巴瘤疗效的 II 期研究中,共有 37 例 CD25<sup>+</sup> 患者被纳入此次研究(包含 1 例复发难治性 ENKTL),在 21 d 的周期中连续 5 d 以 9  $\mu$ g/kg/d 剂量给药后,CD25<sup>+</sup> 细胞少于 20% 的患者 ORR 为 25%,而 CD25<sup>+</sup> 细胞在 20% 及以上的患者 ORR 为 41.7%<sup>[7]</sup>。与此同时, Wang 等<sup>[8]</sup> 研究表明 EB 病毒潜伏膜蛋白 1(Latent membrane protein-1, LMP-1)可通过激活 MAPK/NF- $\kappa$ B 通

路上调 CD25 表达,而 CD25 的过表达则会促进肿瘤细胞生长和耐药。同时该研究对 1 例接受 L-ASP 方案治疗后复发的 ENKTL 患者每 3 周接受一次抗 CD25 抗体 Basiliximab 与培门冬酶联合治疗,2 个周期后达到部分缓解,并使血浆中 EBV-DNA 水平降至正常。因此,尽管目前关于抗 CD25 抗体在复发难治性 ENKTL 中的应用极少,但抗 CD25 抗体单药及与 MAPK/NF- $\kappa$ B 途径抑制剂或 LMP-1 抑制剂等在 ENKTL 治疗上的联合值得评估。

## 2 靶向分子途径抑制剂

### 2.1 JAK-STAT 信号通路

JAK-STAT 信号通路具有促进细胞增殖的功能,其在 ENKTL 的发病机制中发挥重要作用。De Mel 等<sup>[9]</sup> 通过体外研究证明带有 STAT3 突变的 ENKTL 肿瘤细胞对 STAT3 抑制剂敏感。而另一项研究则表明单药 JAK3 抑制剂可以抑制 ENKTL 转移,但无法使患者达到 CR<sup>[10]</sup>。Liu 等<sup>[11]</sup> 研究发现 STAT3 抑制剂 Stattic 可以降低 STAT3 突变型的 ENKTL 肿瘤细胞活力并诱导其凋亡,而对野生型 STAT3 以及高 P-STAT3 表达的 ENKTL 肿瘤细胞效果较差。结合以上研究结果,基于该信号通路的 STAT3 抑制剂与 JAK3 抑制剂联合或许可以改善 ENKTL 患者预后。此外,2018 年的一项研究发现在 ENKTL 中 STAT3 可以调节 ENKTL 中程序性死亡配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)的表达<sup>[12]</sup>。同时另一项研究显示 STAT5 突变与 JAK2 的过度磷酸化会导致肿瘤细胞 PD-L1 的表达上调,从而使得 ENKTL 免疫细胞丧失对肿瘤的免疫监视功能,导致疾病进展<sup>[13]</sup>。因此,免疫检查点抑制剂与 STAT3 抑制剂的联合也可能是未来 ENKTL 治疗的新策略。

### 2.2 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 信号通路广泛参与细胞的增殖调控及免疫细胞的生长过程。既往研究证实 NF- $\kappa$ B 通路信号在 ENKTL 中表达增加, LMP-1 通过激活 NF- $\kappa$ B 途径上调 CD25 表达,从而诱导肿瘤细胞对 L-ASP 产生抗性<sup>[8]</sup>。Gao 等<sup>[14]</sup> 通过将 189 例 ENKTL 患者根据接受 4 个周期化疗后是否达到 CR 或 PR 分为复发难治(relapsed and refractory, RR)组及有效治疗(effective treatment, ET)组,结果发现 JAK-STAT、PI3K-AKT 和 NF- $\kappa$ B 三个信号通路基因的突变频率在 RR 组中明显高于 ET 组,提示上述信号通路的突变在复发难治性 ENKTL 的发生发展中起到重要作用。未来针对不同信号通路的药物联合可能为疾病提供新的治疗方向。

### 2.3 PI3K 信号通路

PI3K 信号通路已被证实在 ENKTL 中活化,并参与细胞生长、代谢、增殖等。一项临床试验发现 PI3K 蛋白激酶抑制剂 Duvelisib 在治疗复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤患者时,其 ORR 可达到 50%<sup>[15]</sup>,提示 Duvelisib 可能也适用于 ENKTL 的

治疗。刘菊梅等<sup>[16]</sup>研究发现 PRDM1 阳性的 ENKTL 患者 PI3K/AKT 相关通路活化明显,使用 PI3K 抑制剂可以抑制此类 ENKTL 肿瘤细胞的增殖能力。目前已有一项临床试验旨在研究 Duvelisib 联合阿霉素、CC486(口服 Azacitidine)、罗米地辛在包括 ENKTL 的 T 细胞淋巴瘤患者中的应用(NCT04639843)。

## 2.4 其他信号通路

### 2.4.1 PDGFR $\alpha$ 信号通路

血小板源性生长因子受体  $\alpha$ (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFR $\alpha$ ) 可介导血液系统恶性肿瘤细胞的增殖和存活,其在 ENKTL 患者中多为阳性表达,且其高表达与 ENKTL 患者的不良预后相关。同时 PDGFR 抑制剂也被证明对 ENKTL 肿瘤细胞的增殖具有明显抑制作用<sup>[17]</sup>,表明其可能是 ENKTL 治疗的潜在靶点。

### 2.4.2 血管形成相关信号通路

ENKTL 以血管为中心的生长模式提示血管生成相关信号通路的激活可能在 ENKTL 的发病机制中发挥作用。既往研究证明诱导血管生成的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体 VEGFR 在 ENKTL 肿瘤细胞中表达。而阿司匹林可使 VEGF 启动子上转录起始位点组蛋白甲基化的增加从而抑制 VEGF 的表达,进一步研究表明阿司匹林单药略微抑制 ENKTL 肿瘤细胞的生长和 EBV 复制,而在与组蛋白去乙酰酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)联合后则可显著抑制 VEGF 通路<sup>[18]</sup>。而姜黄素与奥西他汀联合通过抑制 VEGF/Akt 信号通路抑制淋巴瘤细胞的生长及血管生成也为复发难治性 ENKTL 的治疗提供了新的思路<sup>[19]</sup>。

## 3 表观调控治疗

HDACi 是一类通过增强组蛋白的乙酰化、促进抑癌基因的转录而达到抗肿瘤作用的表观遗传学药物,其中西达本胺已在复发难治性 ENKTL 中得到应用。在一项研究西达本胺治疗难治性 ENKTL 疗效的回顾性分析中,观察组在对照组的基础上加用西达本胺,结果显示观察组有效率为 85.71%,表明西达本胺可以有效改善难治性 ENKTL 患者的病情<sup>[20]</sup>。而在 He 等<sup>[21]</sup>的研究中,使用西达本胺治疗的 15 例复发难治性 ENKTL 患者中尽管有 10 例患者获得缓解,但仍不建议使用西达本胺单药治疗,提出西达本胺与其他免疫治疗的联合更值得关注。另一项研究也证实了上述观点<sup>[22]</sup>。联合用药方面,小鼠模型显示 HDACi 与抗程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)抗体的联合使用可以有效诱导具有持久抗肿瘤免疫的治疗反应<sup>[23]</sup>。此外,考虑到 ENKTL 的发生与 EBV 感染密切相关,HDACi 联合抗病毒药物也已在复发难治性 ENKTL 上进行尝试,并对其中达到 PR 及 CR 的 2 例患者进行了自体干细胞移植巩固治疗,表明 HDACi 联合抗病毒药物对复发难治性

ENKTL 的治疗具有可行性<sup>[24]</sup>。综上,HDACi 与其他药物的联合可能会有较好的协同效果。

## 4 其他靶向治疗

EZH2 在 ENKTL 中的表达上调,其可被 JAK3 磷酸化介导成转录共激活因子,而抑制 JAK3 可以导致 ENKTL 细胞 EZH2 表达下降,表明该途径可能是潜在的治疗靶点。Liu 等<sup>[25]</sup>通过 EZH2 抑制剂 DZNep 作用于 ENKTL 肿瘤细胞,发现其可以抑制肿瘤细胞生长并诱导其凋亡,为 ENKTL 的治疗提供了可能。

Survivin 蛋白是一种抗凋亡蛋白,在 97% 的 ENKTL 肿瘤组织中过度表达,导致肿瘤细胞耐药性增高。通过对 17 例 ENKTL 患者血清 Survivin 蛋白检测发现有 3 例患者为阳性,生存分析表明这 3 例患者的生存时间很短,分别为 0.4 年、0.6 年和 1.5 年,而阴性生存组 2 年和 3 年总生存(overall survival, OS)率分别为 71.4% 和 53.6%,明显高于总体患者(分别为 58.8% 和 44.1%)。同时,该研究还发现 Survivin 抑制剂 YM155 可以抑制 ENKTL 肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡和坏死,而 YM155 与顺铂的联合也具有协同作用,表明二者的药物联合是难治性 ENKTL 的潜在治疗方案<sup>[26]</sup>。

## 5 免疫治疗

### 5.1 免疫检查点抑制剂

ENKTL 细胞高度表达 PD-L1,其与淋巴细胞表面 PD-1 结合后可抑制淋巴细胞的免疫功能,从而使肿瘤细胞免疫逃逸。因此,阻断该免疫检查点对于 ENKTL 的治疗具有一定意义<sup>[27]</sup>。II 期临床试验显示 21 例复发难治性 ENKTL 患者在第 1 天和第 15 天接受 10 mg/kg 的抗 PD-L1 抗体 Avelumab 治疗后,CR 率为 24%(5/21),ORR 为 38%(8/21),尽管该试验中 CR 率低于预期,但所有达到 CR 的患者均高表达 PD-L1,且反应持久,最长反应持续时间超过 25 个月,表明 Avelumab 对特定的复发难治性 ENKTL 患者具有良好效果<sup>[28]</sup>。对采用 PD-1 抑制剂联合 P-GemOx-Dex 方案治疗 9 例 ENKTL 的回顾性分析则显示治疗结束后 9 例患者的总体有效率为 100%<sup>[29]</sup>;在评估抗 PD-1 抗体信迪利单抗在复发难治性 ENKTL 疗效的 II 期临床试验中,28 例患者均为至少接受过一次基于 L-ASP 的方案化疗后出现复发或对之前的治疗无效,患者每 3 周静脉注射 200 mg 信迪利单抗,持续 24 个月,最终有 21 例患者达到客观缓解,24 个月 OS 率为 78.6%;且治疗相关不良反应以 1~2 级为主。表明信迪利单抗对复发难治性 ENKTL 患者有效且耐受性较好<sup>[30]</sup>。与此同时, Lipsitt 等<sup>[31]</sup>通过三重鞘内化疗联合放疗及 Atezolizumab 治疗有中枢神经系统复发的 ENKTL 患者,表明免疫检查点抑制剂可以使此类患者受益。此外,越来越多的研究表明 HDACi 与 PD-1 抗体具有协同作用<sup>[32]</sup>。通过对 1 例多线耐药复发的 ENKTL 患者

采用信迪利单抗和西达本胺组合治疗的研究发现,二者联合对于放、化疗和免疫治疗失败后的复发性 ENKTL 具有明显的治疗效果<sup>[33]</sup>。此前上海瑞金医院进行的一项关于 ENKTL 多组学分析根据 RNA 测序分层聚类及基因组改变将其分为 TSIM、MB 和 HEA 3 个分子亚型,对基于 L-ASP 方案治疗患者的生存分析显示 MB 亚型较 HEA 和 TSIM 亚型预后更差;且 TSIM 亚型的临床前模型显示在使用抗 PD-1 抗体 Pembrolizumab 后肿瘤细胞的生长明显下降;而 HEA 亚型模型则显示其对西达本胺敏感,体内模型也在使用西达本胺后存活时间延长,提示对于该亚型的患者可考虑采用 PD-1 抗体联合西达本胺治疗<sup>[34]</sup>。

## 5.2 嵌合抗原受体 T 细胞疗法

嵌合抗原受体 T 细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)是一种新型免疫疗法,通过构建不同靶点的嵌合抗原受体,可使 CAR-T 细胞靶向特异性细胞,已被批准用于多种血液系统疾病的治疗<sup>[35-36]</sup>。针对 ENKTL 中的高表达生物标志物 B7-H3 构建的 CAR-T 细胞在小鼠模型中发挥了明显的肿瘤抑制作用<sup>[37]</sup>。一项全球多中心的 II 期临床试验中,对 47 例复发难治性 ENKTL 患者进行靶向 EBV 的 CAR-T 治疗,其中 10 例为挽救治疗,ORR 为 50%,CR 率为 30%,且患者未出现明显的不良反应<sup>[38]</sup>。除此之外,CD30、CD38、CD74 等均为 ENKTL 的高表达蛋白,其中 CD30 相关 CAR-T 已被验证是复发难治性 ENKTL 的一种可行治疗方案<sup>[39]</sup>。而其他针对 CD7-CAR-T (NCT02742727)治疗的临床试验也在进行中。

## 5.3 细胞毒性 T 淋巴细胞治疗

ENKTL 是明确的 EBV 相关性恶性淋巴瘤,针对 EBV 的免疫治疗可能成为新的治疗靶点。除了针对 EBV 的 CAR-T 治疗,最近的一项研究表明 EBV 相关 CTLs(LMP-specific cytotoxic T cells)在体内可以清除 ENKTL 肿瘤细胞,并可作为记忆 T 淋巴细胞在小鼠模型中存在数月<sup>[40]</sup>。而由诱导多能干细胞产生的 CTL 具有较强的增殖能力以及功能恢复能力,同时此类 CTL 与诱导半胱天冬酶-9 的联合也为 ENKTL 治疗提供了潜在可能。

## 6 总结

复发难治性 ENKTL 的治疗目前仍是临床上的一大挑战,对疾病发病机制的深入研究促使我们不断提出新的治疗手段。尽管目前包括免疫检查点抑制剂、信号通路抑制剂、靶向药物在内的多种新型治疗方法已经在 ENKTL 上得到应用并取得了一定的成果,但效果仍不尽如人意。因此,miRNA、AKT、CD74、NOTCH1、AUKRA 等其他 ENKTL 相关靶点的潜在治疗价值也值得关注。此外,相关药物的联合治疗也不失为一个可行的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 杨双双,巴云鹏,姜国忠. CD20 阳性的结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 11 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(5):436-440.
- [2] 刘鹏利,程泽星,陆美萍,等. 120 例头颈部鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤误诊分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(1):73-78.
- [3] Philippe Walter L, Couronné L, Jais JP, et al. Outcome after hematopoietic stem cell transplantation in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a French study from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) [J]. Am J Hematol, 2021, 96(7): 834-845.
- [4] Kim SJ, Yoon DH, Kim JS, et al. Efficacy of brentuximab vedotin in relapsed or refractory high-CD30-expressing non-Hodgkin lymphomas: results of a multicenter, open-labeled phase II trial [J]. Cancer Res Treat, 2020, 52(2): 374-387.
- [5] Huang HQ, Zhu J, Yao M, et al. Daratumumab monotherapy for patients with relapsed or refractory natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: an open-label, single-arm, multicenter, phase 2 study [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 25.
- [6] Aeppli S, Driessen C, Graf L, et al. Systemic treatment of a patient with relapsed and refractory extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKL) and meningeositis leucemica with daratumumab [J]. Hematol Oncol, 2018, 36(4): 713-714.
- [7] Kawai H, Ando K, Maruyama D, et al. Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma [J]. Cancer Sci, 2021, 112(6): 2426-2435.
- [8] Wang L, Bi XW, Zhu YJ, et al. IL-2R $\alpha$  up-regulation is mediated by latent membrane protein 1 and promotes lymphomagenesis and chemotherapy resistance in natural killer/T-cell lymphoma [J]. Cancer Commun, 2018, 38(1): 62.
- [9] De Mel S, Hue SS, Jeyasekharan AD, et al. Molecular pathogenic pathways in extranodal NK/T cell lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 33.
- [10] Nairismägi M, Gerritsen ME, Li ZM, et al. Oncogenic activation of JAK3-STAT signaling confers clinical sensitivity to PRN371, a novel selective and potent JAK3 inhibitor, in natural killer/T-cell lymphoma [J]. Leukemia, 2018, 32(5): 1147-1156.
- [11] Liu JM, Liang L, Li D, et al. JAK3/STAT3 oncogenic pathway and PRDM1 expression stratify clinicopathologic features of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type [J]. Oncol Rep, 2019, 41(6): 3219-3232.
- [12] Song TL, Nairismägi ML, Laurensia Y, et al. Oncogenic activation of the STAT3 pathway drives PD-L1 expression in natural killer/T-cell lymphoma [J]. Blood, 2018, 132(11): 1146-1158.
- [13] Rong QX, Wang F, Guo ZX, et al. GM-CSF mediates immune evasion via upregulation of PD-L1 expression in extranodal natural killer/T cell lymphoma [J]. Mol

- Cancer, 2021, 20(1):80.
- [14] Gao LM, Zhang YH, Shi XL, et al. The role of PD-L1 expression in prediction and stratification of recurrent or refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:821918.
- [15] Horwitz SM, Koch R, Porcu P, et al. Activity of the PI3K- $\delta$ ,  $\gamma$  inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131(8):888-898.
- [16] 刘菊梅, 梁丽, 黄思夏, 等. 抑癌基因 PRDM1 在结外 NK/T 细胞淋巴瘤-鼻型中的表达及其与 PI3K/AKT 通路活化的关系[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(12): 1010-1016.
- [17] Lu LS, Fu XR, Li ZM, et al. Platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR $\alpha$ ) is overexpressed in NK/T-cell lymphoma and mediates cell survival[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(2): 525-531.
- [18] Zhang HY, Lu JP, Jiao Y, et al. Aspirin inhibits natural killer/T-cell lymphoma by modulation of VEGF expression and mitochondrial function[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:679.
- [19] Zhang Y, Xiang JJ, Zhu N, et al. Curcumin in combination with omacetaxine suppress lymphoma cell growth, migration, invasion, and angiogenesis via inhibition of VEGF/Akt signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:656045.
- [20] 张克娟. 西达本胺治疗难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤的临床效果及安全性分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(57):55-58.
- [21] He XH, Gao Y, Li ZM, et al. Review on natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(2): 221-229.
- [22] Yi W, Yang TX, Lin SS, et al. New approaches for treatment of advanced extranodal NK/T-cell lymphoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14:401-407.
- [23] Burke B, Eden C, Perez C, et al. Inhibition of histone deacetylase(HDAC) enhances checkpoint blockade efficacy by rendering bladder cancer cells visible for T cell-mediated destruction[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 699.
- [24] Haverkos BM, Alpdogan O, Baiocchi R, et al. Nanatinostat(nstat) and valganciclovir (VGCV) in relapsed/refractory(R/R) Epstein-Barr virus-positive(EBV+) lymphomas: final results from the phase 1b/2 VT3996-201 study[J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):623.
- [25] Liu JM, Liang L, Huang SX, et al. Aberrant differential expression of EZH2 and H3K27me3 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, is associated with disease progression and prognosis[J]. *Hum Pathol*, 2019, 83:166-176.
- [26] Zhang L, Wei Y, Yan XW, et al. Survivin is a prognostic marker and therapeutic target for extranodal, nasal-type natural killer/T cell lymphoma [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(14):316.
- [27] 陈林会, 李冰妍, 梁天嵩, 等. 放化疗联合程序性死亡受体 1 抗体治疗中晚期 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效分析[J]. *肿瘤基础与临床*, 2021, 34(3):215-218.
- [28] Kim SJ, Lim JQ, Laurensia Y, et al. Avelumab for the treatment of relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma: an open-label phase 2 study [J]. *Blood*, 2020, 136(24):2754-2763.
- [29] 刘渊博, 袁晓莉, 马荣军, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂联合化疗治疗初治 III/IV 期结外 NK/T 细胞淋巴瘤的效果和安全性[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(16): 1178-1181.
- [30] Tao R, Fan L, Song YP, et al. Sintilimab for relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4)[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):365.
- [31] Lipsitt AE, Hung JY, Langevin AM. Atezolizumab in combination with intrathecal chemotherapy and radiation for treatment of isolated cerebral nervous system relapse in a patient with extranodal NK/T cell lymphoma: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1):1-6.
- [32] Suraweera A, O'Byrne KJ, Richard DJ. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: achieving the full therapeutic potential of HDACi[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 92.
- [33] Xu JY, Xu XH, Chen JY, et al. Sustained remission of multi-line relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, following sintilimab and chidamide: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(10): e24824.
- [34] Xiong J, Cui BW, Wang N, et al. Genomic and transcriptomic characterization of natural killer T cell lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(3):403-419. e6.
- [35] 韩为东, 张亚晶. CAR-T 细胞治疗淋巴瘤——我们仍然在路上[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9):612-615.
- [36] 舒畅, 杜艾桦. 恶性血液病患者 CAR-T 细胞治疗相关感染的现状与管理[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(7):529-533, 538.
- [37] Zheng MJ, Yu LY, Hu JJ, et al. Efficacy of B7-H3-re-directed BiTE and CAR-T immunotherapies against extranodal nasal natural killer/T cell lymphoma[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(5):100770.
- [38] Kim WS, Oki Y, Kim SJ, et al. Autologous EBV-specific T cell treatment results in sustained responses in patients with advanced extranodal NK/T lymphoma: results of a multicenter study [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(10):2529-2539.
- [39] Hu BY, Oki Y. Novel immunotherapy options for extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *Front Oncol*, 2018, 8:139.
- [40] Ando M, Ando J, Yamazaki S, et al. Long-term eradication of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, by induced pluripotent stem cell-derived Epstein-Barr virus-specific rejuvenated T cells *in vivo* [J]. *Haematologica*, 2020, 105(3):796-807.

(收稿日期:2022-11-12)

(本文编辑:阮方)