

# 我如何诊断和治疗NK/T细胞淋巴瘤

赵维莅 蔡铭慈 钟慧娟

上海交通大学医学院附属瑞金医院, 国家转化医学研究中心, 医学基因组学国家重点实验室, 上海血液学研究所 200025

通信作者: 赵维莅, Email: zhao.weili@yahoo.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.002

## How I diagnose and treat NK/T cell lymphoma

Zhao Weili, Cai Mingci, Zhong Huijuan

Shanghai Rui Jin Hospital, National Research Center for Translational Medicine, State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhao Weili, Email: zhao.weili@yahoo.com

结外NK/T细胞淋巴瘤(NKTCL)是最常见的结外淋巴瘤类型之一,起源于NK细胞和T淋巴细胞,呈高度侵袭性,临床缺乏高效、特异的治疗手段,预后差<sup>[1]</sup>。最近的一项研究显示,NKTCL鼻型的5年生存率为54%,非鼻型为34%<sup>[2]</sup>。Epstein-Barr病毒(EBV)是NKTCL的主要致病因素,但是NKTCL的发病机制仍不清楚。NKTCL的分子异质性强,分子分型和危险分层对于认识疾病和提高疗效具有重要意义<sup>[3]</sup>。在此,笔者通过3个典型病例,对NKTCL的诊断和治疗进行探讨,供同行借鉴。

### 一、典型病例

例1,男,25岁,因“反复鼻塞、脓涕1年余”就诊,鼻腔新生物活检术病理提示NKTCL,鼻型。免疫组化示CD3、CD56、颗粒酶B(Granzyme B)、Perforin、细胞毒颗粒相关蛋白(TIA-1)均阳性,CD4、CD5、CD8、CD20、CD79a、CD30、CD21、CD23阴性,EB病毒编码的小RNA(EBER)原位杂交(+),Ki-67(90%+)。治疗前PET-CT见双侧鼻腔占位,代谢增高,考虑淋巴瘤浸润,最大标准摄取值(SUV<sub>max</sub>)19.1。骨髓检查未提示淋巴瘤累及。美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分1分,LDH 261(正常参考值92~191)IU/L,国际预后指数(IPI)1分。予MESA(甲氨蝶呤+依托泊苷+地塞米松+培门冬酶)方案治疗4个疗程联合夹心式鼻咽部放疗(50 Gy/25 Fx),中期及末期PET-CT均提示代谢学完全缓解(CR),Deauville 1分,治疗结束后随访21个月至今持续缓解。

例2,男,60岁,因“反复发热伴间断腹痛2个月”就诊。肾上腺占位穿刺活检术病理提示NKTCL。免疫组化示CD3、CD56、Granzyme B、Perforin、TIA-1均阳性,CD4、CD5、CD8、CD20、CD79a、CD10、CD19、CD21、PD-1、PD-L1均阴性,EBER原位杂交(+),Ki-67(90%+)。治疗前PET-CT见双侧肾上腺增厚呈软组织团块状,伴代谢异常增高,SUV<sub>max</sub>19.4。骨髓检查未提示淋巴瘤累及。ECOG评分1分,LDH 289 IU/L,IPI 2分。予MESA方案治疗6个疗程,中期及末期PET-CT均提示代谢学CR,Deauville 1分,治疗结束序贯自体造血干细胞移植,随访12个月至今持续缓解。

例3,女,33岁,因“鼻塞伴涕中带血5个月”就诊,鼻咽部组织活检病理提示NKTCL,鼻型。免疫组化示CD3、CD56、Granzyme B、Perforin、TIA-1均阳性,CD5少数阳性,CD30部分阳性,CD4、CD8、CD20、CD79a、CD10、CD21均阴性,肿瘤细胞PD-L1约30%阳性,肿瘤浸润淋巴细胞PD-1阴性,EBER原位杂交(+),Ki-67(90%+)。治疗前PET-CT见双侧鼻腔及鼻咽部代谢增高,SUV<sub>max</sub> 13.2。骨髓检查未提示淋巴瘤累及。ECOG评分1分,LDH 161 IU/L,IPI 0分。予MESA方案治疗2个疗程,中期PET-CT提示部分缓解(PR),序贯鼻咽部及颈部淋巴引流区放疗(50 Gy/25 Fx)。随后出现双下肢麻木、大小便失禁等症状,脑脊液可见异常NK淋巴细胞群,腰椎增强MRI提示L1-3水平马尾终丝神经根淋巴瘤浸润,考虑淋巴瘤中枢浸润。予PD-1单抗(2 mg/kg,

每3周1次)维持治疗,期间多次复查脑脊液未见异常细胞群,症状逐渐改善,随访14个月至今持续缓解。

## 二、基于形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)分型的NKTCL诊断

2016年WHO分型将NKTCL归为成熟T和NK细胞肿瘤,并将其与慢性NK细胞增殖性疾病和侵袭性NK细胞白血病进行区分。病理形态学特点包括肿瘤细胞呈小到中等淋巴样细胞,胞质浅染,见嗜苯胺蓝颗粒,伴多型小淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞和组织细胞,呈现“多型网状”结构。肿瘤向血管生长,伴大量凝固性坏死。免疫表型示CD3、CD56、Granzyme B、Perforin和TIA-1阳性,EBER阳性。随着系统生物学技术的发展,淋巴瘤的诊断并不限于病理形态学和免疫表型分析,细胞遗传学和分子生物学检测在诊断和分子分型中正发挥着越来越重要的作用,即基于MICM分型的NKTCL诊断。

NKTCL最常见的细胞遗传学异常是6号染色体长臂(6q)缺失,涉及抑癌基因包括PRDM1、ATG5、AIM1、FOXO3和HACE1<sup>[4]</sup>。在分子遗传学方面,全外显子测序和靶向测序发现的NKTCL重现性体细胞突变主要包括RNA解螺旋基因(DDX3X等)、抑癌基因(TP53和MGA等)、JAK-STAT通路基因、表观遗传修饰基因和Ras通路基因<sup>[5]</sup>。此外,全基因组关联研究显示,影响NKTCL个体化风险的基因变异中,HLA-DPB1、HLA-DRB1和IL18RAP多态性与NKTCL易感性具有显著相关性<sup>[6-7]</sup>。本中心最新基因组测序(WGS/WES)、拷贝数变异(CNV)和转录组测序的联合研究显示,NKTCL存在基于分子遗传学特征、表达谱特征、细胞来源和EBV潜伏感染类型及病毒基因表达特征的三种不同分子亚型:TSIM亚型表现为6q缺失,抑癌基因TP53突变,9号染色体短臂(9p24.1)PD-L1/2基因区段扩增和JAK-STAT基因突变;下游JAK-STAT信号通路、免疫相关NK细胞介导细胞毒性和抗原呈递通路激活;NK细胞来源为主;EB病毒II型潜伏感染及病毒基因BALF3高表达。MB亚型表现为MGA基因突变,1号染色体短臂(1p22.1)BRDT基因区段杂合性缺失;下游MAPK、WNT和NOTCH信号通路激活;T细胞来源为主;EB病毒I型潜伏感染。HEA亚型表现为表观遗传学组蛋白乙酰化调控基因HDAC9、EP300和ARID1A基因突变;下游NF- $\kappa$ B和T细胞受体信号通路激活;T细胞来源为主;EB病毒II型潜伏感染

及病毒基因BNRF1高表达。更重要的是,研究进一步证实分子分型与临床预后显著相关,并为NKTCL靶向治疗提供潜在靶点。三种分子分型在左旋门冬酰胺酶为基础的抗代谢治疗中呈现不同的预后特征:TSIM亚型和HEA亚型患者预后显著优于MB亚型患者。临床前研究发现,TSIM亚型对免疫抑制剂抗PD1抗体敏感,MB亚型患者对高三尖杉酯碱敏感,HEA亚型患者对组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACI)西达苯胺敏感,为上述靶向药物应用于NKTCL临床诊疗提供重要理论依据<sup>[8]</sup>。

## 三、基于发病机制的NKTCL个体化治疗

1. 临床危险分层和影像学分层:临床危险分层中,IPI包括年龄、ECOG体能状态、Ann Arbor分期、LDH和结外累及部位数量。韩国预后指数(KPI)(Ann Arbor分期、B症状、LDH、区域淋巴结受累)(表1)在NKTCL预后中的作用存在争议<sup>[9]</sup>。在基于非蒽环类药物方案时代提出的新型预后指数包括NK/T细胞淋巴瘤预后指数(PINK)(年龄、分期、非鼻型和远处淋巴结累及)和包含EBV DNA的PINK(PINK-E)(表1)<sup>[10]</sup>,两者与总生存(OS)和无进展生存(PFS)的相关性都得到证实。更重要的是,与IPI和KPI的组1和组2相比,PINK和PINK-E能够更好地区分高危和中高危人群。

影像学分层中,最新报道构建了新型分期,即

表1 NK/T细胞淋巴瘤不同预后指数及相应危险分层

参数	预后指数			
	IPI	KPI	PINK	PINK-E
年龄	> 60岁	-	> 60岁	> 60岁
ECOG 体能状态	> 1	-	-	-
LDH	升高	升高	-	-
结外累及部位数量	> 1	> 1	-	-
Ann Arbor分期	III ~ IV期	III ~ IV期	III ~ IV期	III ~ IV期
B症状	-	有	-	-
远处淋巴结累及	-	-	有	有
非鼻型累及	-	-	有	有
血清EBV DNA升高	-	-	-	有
危险分层(分)				
低危	0~1	1组:0	0	0~1
中危			1	2
低中危	2	2组:1		
中高危	3	3组:2		
高危	4~5	4组:3~4	2~4	3~5

注:IPI:国际预后指数;KPI:韩国预后指数;PINK:NK/T细胞淋巴瘤预后指数;PINK-E:包含EB病毒DNA的NK/T细胞淋巴瘤预后指数;ECOG:美国东部肿瘤协作组;EBV:EB病毒;-:不适用

I期:病灶侵犯鼻腔或鼻咽,不伴肿瘤局部侵犯(皮肤、骨、鼻旁窦);II期:非鼻型病变或病灶侵犯鼻腔或鼻咽,伴局部侵犯(皮肤、骨、鼻旁窦);III期:病灶伴区域淋巴结侵犯;IV期:非区域淋巴结侵犯或横膈上下淋巴结侵犯或广泛播散性病灶<sup>[11]</sup>。另一方面,结合治疗后PET-CT的Deauville评分和EBV DNA可将患者分为3组,即低危组(治疗后EBV DNA阴性且Deauville评分1~2分)、高危组(治疗后EBV DNA阴性且Deauville评分3~4分,或EBV DNA阳性且Deauville评分1~2分)和治疗失败组(Deauville评分5分,或治疗后EBV DNA阳性且Deauville评分3~4分)<sup>[12]</sup>。

2. 临床治疗原则:由于NKTCL对以蒽环类药物为基础的耐药,目前基于非蒽环类药物的抗代谢方案和最优放疗相结合的标准治疗显著改善了患者预后。对于局限期NKTCL,一线治疗是左旋门冬酰胺酶为基础的联合放疗。对于进展期NKTCL,左旋门冬酰胺酶联合甲氨蝶呤、左旋门冬酰胺酶联合含铂抗肿瘤药物治疗后建议造血干细胞移植(HSCT)作为一线巩固治疗。同时,新型靶向药物也正应用于进展期、复发或难治性NKTCL的临床研究<sup>[13]</sup>。

### 3. 局限期患者的治疗:

(1)序贯放化疗的放疗推荐剂量为50~54 Gy,而同步放化疗则根据化疗方案强度不同,放疗剂量为40~54 Gy。目前NKTCL的标准放疗策略为调强放疗(IMRT)和容积旋转调强放疗(VMAT)<sup>[14]</sup>。一项纳入1 332例患者的荟萃分析显示,局部控制能够延长OS时间和PFS时间<sup>[15]</sup>。另一项纳入1 273例患者的综合比较研究基于5项独立预后因素(分期、年龄、ECOG体能状态、LDH和原发肿瘤侵犯)将患者分为低危组(0~1分)和高危组。对于低危患者(约占20%),单纯放疗患者的5年OS率为88.8%<sup>[16]</sup>。越来越多证据表明基于非蒽环类药物联合放疗的治疗方案能够改善临床疗效。

(2)化疗:方案主要包括抗代谢药物左旋门冬酰胺酶和(或)细胞周期抑制剂。同步放疗(50 Gy)和减量地塞米松联合依托泊苷、异环磷酰胺和卡铂方案(CCRT+2/3 DeVIC)的CR率和2年OS率分别为77%和78%<sup>[17]</sup>。同步放化疗方案后追加3个疗程依托泊苷、异环磷酰胺、卡铂、地塞米松方案(CCRT+VIPD)的CR率为80%,预计3年OS率、PFS率分别为86.28%、85.19%<sup>[18]</sup>。国内使用较广泛的门冬酰胺酶为基础的抗代谢靶向治疗包括:LVP

方案(左旋门冬酰胺酶+长春新碱+泼尼松)夹心放疗,总缓解率(ORR)为86.2%(包括56例CR和25例PR),5年OS率和PFS率为74.3%和71.3%,LDH升高和皮肤累及患者ORR低<sup>[19]</sup>。GELOX方案(左旋门冬酰胺酶+吉西他滨+奥沙利铂)联合放疗的ORR为96.3%(包括20例CR和6例PR),2年OS率和PFS率为86%。获得CR患者预后明显优于其他患者<sup>[20]</sup>。本中心采用MESA方案(培门冬酰胺酶+甲氨蝶呤+依托泊苷+地塞米松)夹心放疗,ORR为92.1%,2年OS率和PFS率为92%和89.1%<sup>[21]</sup>。例1为局限期患者,接受MESA方案联合夹心放疗,获得长期缓解。评估治疗类型对CR、OS和PFS影响的研究发现,当使用有效化疗方案时,同步和序贯放化疗疗效相当<sup>[22]</sup>。

### 4. 进展期患者的治疗:

(1)化疗:以左旋门冬酰胺酶为基础的SMILE方案(地塞米松+甲氨蝶呤+异环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+依托泊苷)首先用于系统性复发或难治性NKTCL的治疗,2个疗程ORR和CR率分别为79%和45%,1年OS率为55%,治疗期间应警惕骨髓抑制和感染的发生<sup>[23]</sup>。一项随机对照、多中心和开放性研究比较了进展期NKTCL应用DDGP(地塞米松、顺铂、吉西他滨、培门冬酰胺酶)和SMILE方案的安全性和有效性,发现DDGP方案较SMILE方案具有更好的耐受性,1年PFS率、2年OS率分别为86%、74%<sup>[24]</sup>。

(2)HSCT:一项纳入37例以非亚裔人群为主的auto-HSCT研究提示进展期NKTCL移植前需达到CR状态<sup>[25]</sup>,另一项纳入47例亚裔的NKTCL研究同样证实患者接受HSCT后生存得到显著延长<sup>[26]</sup>。例2为进展期患者,CR后接受auto-HSCT,获得长期缓解。allo-HSCT在进展期一线巩固治疗或化疗敏感复发患者的挽救性治疗中也使患者获益。然而,考虑到复发和非疾病相关死亡率风险,应选择性进行allo-HSCT<sup>[27]</sup>。国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)报告了82例高加索人群allo-HSCT研究结果,中位随访36个月,3年非复发死亡率和复发率分别为30%、42%,3年OS率、PFS率分别为34%和28%<sup>[28]</sup>。

5. 靶向治疗:接受标准治疗后的复发或难治性NKTCL患者预后极差。一项纳入179例复发或难治性NKTCL患者的研究显示,患者中位PFS时间、OS时间分别为4.1个月、6.4个月。多因素分析表明LDH升高、多个( $\geq 2$ )结外累及部位和B症状与OS

不良相关。在挽救治疗方案中首次使用左旋门冬酰胺酶或在初始治疗至少6个月后再使用左旋门冬酰胺酶作为基础挽救方案的患者预后较好。复发或难治性患者的最佳治疗仍有待进一步研究。

PD1抗体是以左旋门冬酰胺酶为基础抗代谢治疗方案治疗失败后NKTCL患者的有力治疗策略。7例复发或难治性NKTCL患者(2例allo-HSCT后)接受抗PD1抗体pembrolizumab 2 mg/kg,每3周1个疗程,根据临床、影像学(PET-CT)和分子学(循环EBV DNA)标准,所有患者获得缓解,2例达到所有指标CR,3例达到临床和影像学CR,2例达到PR<sup>[29]</sup>。在另一项研究中,28例患者接受全人源PD1抗体Sintilimab 200 mg,每3周为1个疗程,19例患者获得缓解<sup>[30]</sup>。例3为复发NKTCL,TSIM型,病情凶险,但采用PD1抗体单药治疗后获得长期缓解。

表观遗传学药物中,西达本胺是苯酰胺类口服HDACI的代表,单药用于16例NKTCL患者时3例有效<sup>[31]</sup>。Belinostat是具有磺胺-羟酰胺结构的HDACI,2例患者每疗程第1~5天接受Belinostat 1 000 mg/m<sup>2</sup>,每21 d为1个疗程,其中1例获得缓解<sup>[32]</sup>。同时,实验研究显示,NKTCL肿瘤组织启动子存在过度甲基化,如BCL2L11(BIM)、DAPK1、PTPN6(SHP1)、TET2、SOCS6和ASNS。地西他滨作用于NK细胞株能诱导甲基化和沉默基因的重新表达,表明去甲基化药物对NKTCL具有潜在治疗作用<sup>[33]</sup>。

JAK3-STAT通路异常激活是NKTCL的分子生物学特征。高度选择性和持续性JAK3抑制剂PRN371能有效抑制JAK3活性,在伴JAK突变的NKTCL异种移植模型中可有效抑制体内肿瘤增殖<sup>[34]</sup>。同时,也观察到JAK1/2和CDK4/6抑制剂LEE011和芦可替尼对NKTCL细胞生长的协同抑制作用<sup>[35]</sup>。伴STAT3突变的NKTCL细胞中存在PD-L1过度表达,而STAT3活化与NKTCL肿瘤中PD-L1表达显著相关。PD-1/PD-L1抗体联合STAT3抑制剂也是NKTCL具有前景的治疗方法<sup>[36]</sup>。

#### 四、展望

NKTCL的诊断和治疗仍存在许多未解决的问题。首先,应深入研究EBV相关NKTCL的发病机制,为探索靶向EBV的病因治疗提供切实的理论依据。其次,应积极推进以左旋门冬酰胺酶为基础方案的多中心临床研究,为抗代谢治疗的疗效提供更丰富的临床数据。最后,应根据NKTCL生物学亚型,提出左旋门冬酰胺酶联合靶向药物的新型治疗

方案并开展创新性的临床研究,为NKTCL的精准治疗和最终实现治愈NKTCL迈出更坚实的一步。

#### 参考文献

- [1] Xiong J, Zhao WL. Advances in multiple omics of natural-killer/T cell lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):134. DOI: 10.1186/s13045-018-0678-1.
- [2] Fox CP, Civallero M, Ko YH, et al. Survival outcomes of patients with extranodal natural-killer T-cell lymphoma: a prospective cohort study from the international T-cell Project [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(4):e284-e294. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30283-2.
- [3] Somasundaram N, Lim JQ, Ong CK, et al. Pathogenesis and biomarkers of natural killer T cell lymphoma (NKTCL) [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1):28. DOI: 10.1186/s13045-019-0717-6.
- [4] Iqbal J, Kucuk C, Deleeuw RJ, et al. Genomic analyses reveal global functional alterations that promote tumor growth and novel tumor suppressor genes in natural killer-cell malignancies [J]. Leukemia, 2009, 23(6): 1139-1151. DOI: 10.1038/leu.2009.3.
- [5] Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma [J]. Nat Genet, 2015, 47(9):1061-1066. DOI: 10.1038/ng.3358.
- [6] Li Z, Xia Y, Feng LN, et al. Genetic risk of extranodal natural killer T-cell lymphoma: a genome-wide association study [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(9):1240-1247. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30148-6.
- [7] Lin GW, Xu C, Chen K, et al. Genetic risk of extranodal natural killer T-cell lymphoma: a genome-wide association study in multiple populations [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2):306-316. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30799-5.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.02.005.
- [9] Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(4):612-618. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.1384.
- [10] Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3):389-400. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00533-1.
- [11] Hong H, Li Y, Lim ST, et al. A proposal for a new staging system for extranodal natural killer T-cell lymphoma: a multicenter study from China and Asia Lymphoma Study Group [published online ahead of print, 2020 Feb 17]. Leukemia, 2020. DOI: 10.1038/s41375-020-0740-1.
- [12] Kim SJ, Choi JY, Hyun SH, et al. Risk stratification on the basis of Deauville score on PET-CT and the presence of Epstein-Barr virus DNA after completion of primary treatment for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a multicentre, retrospective analysis [J]. Lancet Haematol, 2015, 2(2):e66-e74. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00002-2.
- [13] Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment

- of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Blood*, 2018, 131(23):2528-2540. DOI: 10.1182/blood-2017-12-791418.
- [14] Liu X, Huang E, Wang Y, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, VMAT, fixed-field IMRT and 3D-conformal radiotherapy for stage I-II nasal natural killer T-cell lymphoma [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1):76. DOI: 10.1186/s13014-017-0812-1.
- [15] Yang Y, Cao JZ, Lan SM, et al. Association of Improved Locoregional Control With Prolonged Survival in Early-Stage Extranodal Nasal-Type Natural Killer/T-Cell Lymphoma [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(1):83-91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5094.
- [16] Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study[J]. *Blood*, 2015, 126(12):1424-1432. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639336.
- [17] Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33):5594-5600. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8295.
- [18] Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35):6027-6032. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8592.
- [19] Hu Y, Chen M, Song Y, et al. Study of L-Asparaginase, Vincristine, and Dexamethasone Combined With Intensity-modulated Radiation Therapy in Early-Stage Nasal NK/T-Cell Lymphoma [J]. *Am J Clin Oncol*, 2020, 43(4):257-262. DOI: 10.1097/COC.0000000000000647.
- [20] Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L- asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2013, 119(2):348-355. DOI: 10.1002/cncr.27752.
- [21] Xu PP, Xiong J, Cheng S, et al. A Phase II Study of Methotrexate, Etoposide, Dexamethasone and Pegaspargase Sandwiched with Radiotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed, Stage IE to IIE Extranodal Natural-Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal-Type [J]. *EBioMedicine*, 2017, 25:41-49. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.011.
- [22] Kwong YL, Kim SJ, Tse E, et al. Sequential chemotherapy/radiotherapy was comparable with concurrent chemoradiotherapy for stage I/II NK/T-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1):256-263. DOI: 10.1093/annonc/mdx684.
- [23] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4410-4416. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6287.
- [24] Li X, Cui Y, Sun Z, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21):5223-5228. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0153.
- [25] Brammer JE, Chihara D, Poon LM, et al. Management of Advanced and Relapsed/Refractory Extranodal Natural Killer T-Cell Lymphoma: An Analysis of Stem Cell Transplantation and Chemotherapy Outcomes [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(1):e41-e50. DOI: 10.1016/j.clml.2017.10.001.
- [26] Lee J, Au WY, Park MJ, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(12):1356-1364. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.09.014.
- [27] Jeong SH, Song HN, Park JS, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with Natural Killer/T Cell Lymphoid Malignancy: A Multicenter Analysis Comparing Upfront and Salvage Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(12):2471-2478. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.07.034.
- [28] Kanate AS, DiGilio A, Ahn KW, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a CIBMTR analysis [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(6):916-920. DOI: 10.1111/bjh.14879.
- [29] Kwong YL, Chan T, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase [J]. *Blood*, 2017, 129(17):2437-2442. DOI: 10.1182/blood-2016-12-756841.
- [30] Tao R, Fan L, Song Y, et al. Sintilimab for relapsed/refractory (R/R) extranodal NK/T cell lymphoma (enktl): a multicenter, single-arm, phase 2 trial (orient-4) [J]. *Hematol Oncol*, 37: 102-103. DOI:10.1002/hon.66\_2629.
- [31] Shi Y, Dong M, Hong X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1766-1771. DOI: 10.1093/annonc/mdv237.
- [32] O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23):2492-2499. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2782.
- [33] Küçük C, Hu X, Jiang B, et al. Global promoter methylation analysis reveals novel candidate tumor suppressor genes in natural killer cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7):1699-1711. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1216.
- [34] 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. DOI: 10.1038/s41375-017-0004-x.
- [35] Hee YT, Yan J, Nizetic D, et al. LEE011 and ruxolitinib: a synergistic drug combination for natural killer/T-cell lymphoma (NKTCL) [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(61):31832-31841. DOI: 10.18632/oncotarget.25835.
- [36] 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. DOI:10.1182/blood-2018-01-829424.

(收稿日期:2020-04-15)

(本文编辑:律琦)