

浆细胞白血病的诊断及治疗进展

王世芳 王亚茹 马艳萍

摘要 浆细胞白血病(plasma cell leukemia, PCL)是一种浆细胞来源的恶性血液病,分为原发性浆细胞白血病(primary plasma cell leukemia, pPCL)和继发性浆细胞白血病(secondary plasma cell leukemia, sPCL)两个类型,该病临床表现多样,实验室检查异质性强,疾病进展迅速,预后极差,且缺乏统一的治疗方案,随着新型药物如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂及自体造血干细胞移植、异基因干细胞移植的出现及应用,生存期较前延长,新的治疗方式包括免疫治疗和细胞治疗及一些临床试验正在评估中,有望提高PCL疗效并改善其预后,本文就PCL的定义与诊断、临床表现、生物学、治疗方面进行阐述,以期提高对该病的认识。

关键词 浆细胞白血病 诊断 生物学 治疗

中图分类号 R551

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.003

浆细胞白血病(plasma cell leukemia, PCL)是一种来源于浆细胞、罕见且侵袭性强的特殊类型白血病,每年每十万人中大约有0.04例发病,占有浆细胞疾病的2%~5%,既往无多发性骨髓瘤病史(multiple myeloma, MM),则定义为原发性浆细胞白血病(primary plasma cell leukemia, pPCL),占PCL的60%~70%,当在既往确诊为MM的患者中观察到白血病转化时,则被归为继发性浆细胞白血病(secondary plasma cell leukemia, sPCL),占有PCL的30%~40%,其特征是外周血中浆细胞(plasma cells, PCs)绝对值 $>2 \times 10^9/L$ 和(或)浆细胞比值 $>20%$,然而目前对于PCL的定义过于严格,有研究提出了较低的诊断阈值[即 $>5%$ 和(或) $>2 \times 10^9/L$]与传统PCL预后一样差,专家组仍在探讨最佳的诊断阈值^[1]。PCL接受传统化疗的中位生存期低于1年,随着新型药物如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂及自体造血干细胞移植、异基因干细胞移植的出现,生存期较前延长,但预后仍比较差,新的治疗方式如新药联合化疗、CAR-T治疗等相关临床试验正在进行中,希望这些新技术能提高PCL疗效并改善其预后^[2]。本文将从PCL的定义与诊断、临床表现、生物学、治疗方面进行阐述,以提高对该疾病的认识。

一、定义与诊断

1974年Kyle首次提出PCL的概念,将其定义为

基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321099)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二临床医学院(王世芳);030001 太原,山西医科大学第二医院血液内科(马艳萍)

通信作者:马艳萍,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:myanp18@163.com

外周血中PCs比值 $\geq 20%$ 和绝对值 $\geq 2 \times 10^9/L$ ^[3];然而对于是否满足上述其中一个条件就足以确诊该病一直存在争议,目前国际骨髓瘤工作组(IMWG)和WHO均认为这两个标准中的任何一项都足以诊断PCL^[1]。2014年,An等^[4]将767例MM患者与33例PCL患者进行了比较,PCs比值低至2%的MM患者的无进展生存率和总生存率与PCL患者相当;2017年,Granell等^[5]将482例MM患者及5例PCL患者根据外周血浆细胞比值分为0~1%、1%~5%、5%~20%和PCL($\geq 20%$)的亚组。结果显示,12例PCs为5%~20%的患者的中位OS仅为6个月,甚至低于PCL患者的生存期^[6]。因此在 $<20%$ 或 $<2 \times 10^9/L$ 的阈值下,同样可以识别出具有严重PCL样预后的MM患者,挑战了目前对PCL的定义,然而一个新的最佳阈值仍有待于确定。

二、临床特点

PCL具有贫血、出血、继发性感染、髓外浸润等急性白血病所共有的临床表现,PCL与MM的临床表现有以下几个方面有所不同:诊断为pPCL的患者年龄为52~65岁,比MM和sPCL的发病中位年龄小10岁左右,轻链型较MM更常见,约占30%^[6];骨髓细胞学及骨髓活组织检查通常可见广泛的原始及幼稚浆细胞浸润,骨髓受累明显;PCL较MM临床表现更具有侵袭性,患者可出现严重贫血、出血症状和高钙血症,髓外浸润(如肝脏、脾脏、淋巴结、胸膜、中枢神经系统及软组织)也较MM多见,而溶骨性破坏较MM少见^[1]。且PCL患者表现出更高的肿瘤负荷,LDH及血清 β_2 -MG水平升高,而MM中仅有43%的患者LDH水平明显升高,较高的肿瘤负荷可能会

出现肿瘤溶解综合征^[8]。因此诊疗过程中须监测血清尿酸、血肌酐值、血钙、血磷水平。

三、生物学

从生物学角度看,MM、sPCL和pPCL有很大的不同,PCL细胞生长和存活对骨髓微环境的依赖性很低,由于黏附分子、趋化因子表达受体的变化,以及促进肿瘤生长、抑制凋亡和逃避免疫监视分子的畸变的存在,使得浆细胞更易进入血液循环。从传统核型分析到高通量分子生物学,可以发现PCL有其独特的遗传学特征。

1. 免疫表型:PCL和MM均表达浆细胞标志物CD138和CD38,而CD2、CD3和CD16始终为阴性。CD10⁺、CD13⁺和CD15⁺在两组中的频率相似,而CD20、CD56、CD9、CD117和HLA-DR抗原的表达在两者间比较,差异有统计学意义^[8]。PCL细胞更常表达B淋巴细胞标志物CD20,而包括CD56在内的其他4种抗原表达较低,CD56抗原是一种神经细胞黏附分子,可阻止浆细胞循环到外周血及髓外浸润,相较于pPCL,sPCL中更常表达CD28,有文献报道CD28与高增殖率及疾病进展有关,提示预后差^[9,10]。

2. 遗传学:PCL中遗传学异常较MM更频繁,通常为复杂的亚二倍体核型,但在sPCL中超二倍体更常见,t(11;14)易位在pPCL中更常见(约占71%),在MM和其他血液疾病中具有重要临床意义,可预测患者对Bcl-2抑制剂维奈克拉(venetoclax)的敏感度,而t(14;16)和t(4;14)在sPCL的发生率较高^[11,12]。武永莉等^[13]分析了1993~2019年确诊的20例PCL患者染色体核型,8例(40%)为亚二倍体,1例(5%)为超二倍体,3例(15%)为其他染色体异常,11例患者行FISH检查,其中6例携带17p13缺失,8例携带有t(14;16)、t(8;14)、t(11;14)、17p13缺失以及13q14缺失中2种以上不良预后染色体异常。在pPCL病例中可观察到13q缺失(85%),高于MM(54%)和sPCL(67%),且与MM比较,pPCL和sPCL均显示17p缺失(PCL为37%,MM为11%)、1p21缺失(PCL为33%,MM为18%)和1q21扩增(PCL为51%,MM为34%)的频率增加^[14]。相较于MM,TP53和DIS3突变在PCL中更常见,而NRAS、KRAS和BRAF突变在pPCL中的观察频率低于MM和sPCL,TP53突变与KRAS突变呈负相关,是更具侵袭性疾病的预测因子^[15]。

3. 高通量技术:在分子领域,高通量技术已在

pPCL中识别出特定的基因组特征,一项通过单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)阵列进行的全基因组分析显示,在27例pPCL病例中持续存在拷贝数改变(copy number aberrations, CNAs),每个样本的中值为20个CNAs,在改变的CN区域内绘制差异表达基因图谱的功能聚类确定了参与癌症发展基本过程的去调控基因,如细胞内蛋白质运输,以及Wnt和NF- κ B信号途径。在同一研究中,通过整合SNP阵列、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和基因表达谱(gene expression profile, GEP)数据,在分析的23例病例中发现了4例TP53突变(17%),而BRAF癌基因的激活突变发生在1例病例中^[16]。

四、治疗

浆细胞白血病侵袭性强,进展快,多数患者在确诊1年内死亡,确诊后应尽快开始治疗,由于其病程进展快且缺乏前瞻性研究数据,目前没有公认的治疗方案,多借鉴MM的治疗方案,一般先积极诱导治疗然后选择造血干细胞移植^[17,18]。

1. 传统化疗:主要是烷化剂联合糖皮质激素,疗效并不满意,总体有效率(objective response rate, ORR)为23%~67%,中位生存期(overall survival, OS)小于1年,多药联合如VAD(长春新碱、阿霉素、地塞米松)或VCMP方案(长春新碱、环磷酰胺、美法仑和泼尼松)与VBAP(长春新碱、卡氮芥、阿霉素和泼尼松)交替使用,使PCL的ORR及OS略有改善^[9,19]。

2. 蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor, PI):硼替佐米是第一个应用于临床的蛋白酶体抑制剂,它可以通过抑制26S蛋白酶体20S催化中心的活性,进而选择性地抑制某些具有重要调控作用蛋白质的降解,使细胞分裂停止以致细胞凋亡。在对MM的治疗中,硼替佐米已显示出部分克服高危遗传学异常,如t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、del(1p)和del(17p)对预后的不利影响的能力,2016年法国一项前瞻性2期研究测试了硼替佐米联合地塞米松、多柔比星或环磷酰胺以及大剂量美法仑和ASCT治疗PCL的疗效,显示总体有效率为69%,OS为36.3个月,多数回顾性研究均支持硼替佐米在浆细胞白血病治疗中的作用^[20-22];伊沙佐米是第2代PI,与来那度胺和地塞米松联合用于RRMM,妙佑医疗国际(Mayo Clinic)进行的一项II期研究预评估伊沙佐米、泊马度胺和地塞米松联合治疗sPCL或之前治疗过的MM(NCT02547662)

的疗效^[23]。

3. 免疫调节剂(immunomodulatory drugs, IMiDs): 关于沙利度胺治疗 PCL 的数据较少,且由于新药的开发,临床上很快便不再使用该药;来那度胺为第 2 代 IMiD,具有肿瘤杀伤和免疫调节双重作用,是第一种在 pPCL 患者中进行前瞻性试验的新型药物。Musto 等^[24]在一项 2 期试验中研究了来那度胺和低剂量地塞米松(Rd)的疗效,该试验招募了 23 例新诊断为 pPCL 的患者(中位年龄 60 岁),诱导治疗的 ORR 为 74%,而 CR 率为 13%,中位随访时间为 34 个月,中位 PFS 为 14 个月,中位 OS 为 28 个月,生存率较前明显提高;第 3 代免疫调节剂泊马度胺,在 MM 中具有良好的药物活性,2015 年首次报道了泊马度胺(4mg,第 1~21 天)联合低剂量地塞米松(40mg,第 1,8,15,22 天)用于治疗 sPCL,4 个疗程后复查患者外周血浆细胞明显减少,各类血细胞计数恢复正常^[25]。

4. 造血干细胞移植:回顾性和前瞻性研究数据表明,PCL 在没有巩固治疗的情况下,即使在使用新型药物诱导后,反应也往往是短暂的。而在符合移植条件的患者中,大剂量化疗联合干细胞移植可明显延长其生存期,提高生活质量^[26,27]。

(1) 自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT):妙佑医疗国际回顾性分析了 80 例 PCL 患者的临床数据,发现相较于不适合移植的患者,接受 ASCT 的患者中位生存期显著延长(34 个月 vs 11 个月)^[21]。Musto 等^[24]的研究也表明,接受 ASCT 的患者生存期延长,截至随访日期,15 例接受 ASCT 的患者的 PFS 和 OS 分别为 27 个月和未达到,而未接受 ASCT 的 8 例患者的 PFS 和 OS 分别为 2 个月和 12 个月($P < 0.001$)。

(2) 异基因干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT):allo-SCT 被认为是一种潜在的可治疗 PCL 患者的方法,在 Lebovic 等^[28]进行的一项研究中发现,相较于未接受硼替佐米治疗的患者,接受过硼替佐米的 allo-SCT 患者的 OS 更好(中位 OS 分别为 28 个月和 4 个月)。Mahindra 等^[27]回顾性分析了 50 例接受 allo-SCT 的浆细胞白血病患者,比较了他们与接受 ASCT 治疗的 97 例患者的疗效,与自体移植患者比较,allo-SCT 患者的累积复发率较低(38% vs 61%),但 ASCT 组的 3 年 PFS (20% vs 39%)和 OS (39% vs 64%)更长。

(3) ASCT 与 allo-SCT:allo-SCT 目前主要与

ASCT 联合使用,Royer 等^[20]研究了 45 例新诊断的 pPCL 患者(中位年龄为 57 岁),他们接受了硼替佐米、阿霉素和地塞米松(PAD 方案)或硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松(BCD 方案)诱导治疗 4 个周期后,ORR 为 69%,疗效达 VGPR 患者占 26%,CR 为 10%,符合移植条件的患者接受 ASCT 巩固治疗,然后使用减低剂量预处理方案后进行 allo-SCT,或者进行二次 ASCT,然后采用硼替佐米、来那度胺和地塞米松方案进行维持治疗,截至随访日期结束,双 ASCT 组的 PFS 和 OS 均未达到,而 ASCT + allo-SCT 组的中位 PFS 和 OS 分别为 11.3 个月和 28.6 个月。

5. 维持治疗:PCL 患者即使在治疗初期便达到深度缓解,早期进展也是很常见的,因此对于诱导治疗结束后、不符合 ASCT、ASCT 后的患者均需要进行维持治疗,在 Musto 等^[24]前瞻性研究中,维持治疗为来那度胺 10 毫克/天,第 1~21 天,共 28 天,50% 的患者在开始维持治疗后 12 个月内复发,在法国的一项以来那度胺、硼替佐米及联合地塞米松作为维持治疗方案研究中,在随访时间截止时,7 例患者中只有 1 例复发,3 例患者因长期血细胞减少停止维持治疗^[20];日本研究者进行的一项回顾性分析中,显示接受硼替佐米、沙利度胺或来那度胺方案的维持治疗的患者往往有更长的 OS,分别为 4.5 年、2.9 年,但研究中纳入的患者数量少,难以得出准确的结论^[29]。

6. 正在研究的新药:维奈克拉(venetoclax)是一种 Bcl-2 抑制剂,在 MM、CLL 和其他存在 t(11;14)易位的血液病中表现出显著的疗效,t(11;14)在 PCL 中也很常见^[30]。在近年来的一份病例报告中,维奈克拉与达雷妥尤单抗、地塞米松和硼替佐米联合应用于 1 例 t(11;14)难治性 PCL 患者,1 个治疗周期后已产生快速而明显的反应^[31]。达雷妥尤单抗(daratumumab)是一种抗 CD38 抗体,与骨髓瘤细胞表面的高度表达的 CD38 分子结合后,通过 ADCC、CDC 和细胞凋亡等多种机制靶向作用于肿瘤细胞,它对复发难治性 MM 表现出明显的疗效。目前一项编号为 NCT03591744 的试验旨在研究达鲁单抗和其他抗 CD38 抗体对 PCL 治疗的反应。CAR-T 疗法是一项使用基因工程自体 T 淋巴细胞,通过编程将特异性抗原结合到靶细胞上的新技术,在治疗淋巴瘤和白血病以及 MM 中发现了令人惊喜的结果^[32]。有研究报道,中国 1 例难治性 pPCL 患者在接受 B 淋巴细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA) CAR-T 输

注 15 天后,评估病情达到完全缓解状态,使其有望后期广泛应用于 PCL 的治疗中^[33]。

五、展 望

目前,国际多发性骨髓瘤界正在讨论 PCL 的诊断标准,浆细胞白血病,尤其 sPCL 是预后不良的高度侵袭性疾病,因此治疗的首要目标是实现快速疾病控制,减少与疾病相关的并发症,从而降低早期病死率,sPCL 通常对治疗产生耐药性,而早期甚至深度反应在 pPCL 中很常见,但易早期复发及产生耐药,治疗方案应首选含蛋白酶体抑制剂的方案,然后对符合条件的患者进行大剂量化疗 + 自体造血干细胞移植。PCL 患者参加临床试验对制定新的治疗方案尤为重要,目前正在研究一些新的治疗方法,有望改善这种毁灭性疾病的预后。

参考文献

- 1 Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, *et al.* International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group [J]. *Leukemia*, 2013, 27(4): 780 - 791
- 2 Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, *et al.* Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population - based analysis [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 907 - 912
- 3 Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases [J]. *Arch Intern Med*, 1974, 133(5): 813 - 818
- 4 An G, Qin X, Acharya C, *et al.* Multiple myeloma patients with low proportion of circulating plasma cells had similar survival with primary plasma cell leukemia patients [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(2): 257 - 264
- 5 Granell M, Calvo X, Garcia - Guiñón A, *et al.* Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition [J]. *Haematologica*, 2017, 102(6): 1099 - 1104
- 6 Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases [J]. *Mayo Clin Proc*, 1975, 50(1): 29 - 40
- 7 Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, *et al.* High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115(12): 931 - 935
- 8 Albarracín F, Fonseca R. Plasma cell leukemia [J]. *Blood Rev*, 2011, 25(3): 107 - 112
- 9 García - Sanz R, Orfão A, González M, *et al.* Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics [J]. *Blood*, 1999, 93(3): 1032 - 1037
- 10 Pellat - Deceunynck C, Bataille R, Robillard N, *et al.* Expression of CD28 and CD40 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cells [J]. *Blood*, 1994, 84(8): 2597 - 2603
- 11 Gowin K, Skerget S, Keats JJ, *et al.* Plasma cell leukemia: a review

- of the molecular classification, diagnosis, and evidenced - based treatment [J]. *Leuk Res*, 2021, 111: 106687
- 12 Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, *et al.* Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(1): 8
- 13 武永莉, 王楠, 鄢颖朝, 等. 浆细胞白血病的遗传学异常及预后因素分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(6): 1804 - 1810
- 14 Chang H, Qi X, Yeung J, *et al.* Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(2): 259 - 262
- 15 Cifola I, Lionetti M, Pinatol E, *et al.* Whole - exome sequencing of primary plasma cell leukemia discloses heterogeneous mutational patterns [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(19): 17543 - 17558
- 16 Musto P, Statuto T, Valvano L, *et al.* An update on biology, diagnosis and treatment of primary plasma cell leukemia [J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(4): 245 - 253
- 17 Ganzel C, Rouvivo O, Avivi I, *et al.* Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma - a multicenter retrospective analysis of outcome [J]. *Leuk Res*, 2018, 68: 9 - 14
- 18 Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, *et al.* Real - world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(3): 31
- 19 Tiedemann RE, Gonzalez - Paz N, Kyle RA, *et al.* Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia [J]. *Leukemia*, 2008, 22(5): 1044 - 1052
- 20 Royer B, Minvielle S, Diouf M, *et al.* Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase ii study of the intergroupe francophone du myélome [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2125 - 2132
- 21 Jung SH, Lee JJ, Kim K, *et al.* The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study (KMM160) [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79517 - 79526
- 22 Jurczyszyn A, Radocha J, Davila J, *et al.* Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(6): 831 - 839
- 23 Touzeau C, Moreau P. Ixazomib in the management of relapsed multiple myeloma [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(20): 2013 - 2020
- 24 Musto P, Simeon V, Martorelli MC, *et al.* Lenalidomide and low - dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(1): 222 - 225
- 25 Mele G, Coppi MR, Guaragna G, *et al.* Response to pomalidomide plus fixed low - dose dexamethasone in a case of secondary plasma cell leukaemia [J]. *Leuk Res*, 2016, 40: 30 - 32
- 26 Drake MB, Iacobelli S, van Biezen A, *et al.* Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2010, 95(5): 804 - 809
- 27 Mahindra A, Kalaycio ME, Vela - Ojeda J, *et al.* Hematopoietic cell

- transplantation for primary plasma cell leukemia; results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5): 1091 - 1097
- 28 Lebovic D, Zhang L, Alsina M, *et al.* Clinical outcomes of patients with plasma cell leukemia in the era of novel therapies and hematopoietic stem cell transplantation strategies: a single - institution experience[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(6): 507 - 511
- 29 Iriuchishima H, Ozaki S, Konishi J, *et al.* Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter study of the Japanese society of myeloma[J]. *Acta Haematol*, 2016, 135(2): 113 - 121
- 30 Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, *et al.* Venetoclax: a new wave in hematocology[J]. *Exp Hematol*, 2018, 61: 10 - 25
- 31 Gonsalves WI, Buadi FK, Kumar SK. Combination therapy incorporating Bcl - 2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t (11; 14)[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(2): 215 - 217
- 32 Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T - cell therapies for multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130 (24): 2594 - 2602
- 33 Li X, Guo X, Zhu Y, *et al.* Single - cell transcriptomic analysis reveals BCMA CAR - T cell dynamics in a patient with refractory primary plasma cell leukemia[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 645 - 657
(收稿日期: 2022 - 04 - 29)
(修回日期: 2022 - 05 - 20)
- (上接第 6 页)
- 14 Dai K, Chen L, Liu J, *et al.* MiR - 147a mediated by sodium new houtuyfonate could enhance radiosensitivity of non - small cell lung cancer cells via suppressing STAT3[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(2):173 - 181
- 15 Zhu C, Zhang S, Xue A, *et al.* Elevated BTG2 improves the radiosensitivity of non - small cell lung cancer (NSCLC) through apoptosis [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(10):1441 - 1448
- 16 郑艺, 胡芑, 张洪波, 等. BTG2 对非小细胞肺癌放疗敏感度的影响及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(9):1091 - 1096
- 17 Sun X, Dong M, Gao Y, *et al.* Metformin increases the radiosensitivity of non - small cell lung cancer cells by destabilizing NRF2[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 199:114981
- 18 Sithideatphaiboon P, Galan - Cobo A, Negrão MV, *et al.* STK11/LKB1 mutations in NSCLC are associated with KEAP1/NRF2 - dependent radiotherapy resistance targetable by glutaminase inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6):1720 - 1733
- 19 Fischer T, Hartmann O, Reissland M, *et al.* PTEN mutant non - small cell lung cancer require ATM to suppress pro - apoptotic signaling and evade radiotherapy[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):50
- 20 Seol MY, Choi SH, Yoon HI. Combining radiation with PI₃K isoform - selective inhibitor administration increases radiosensitivity and suppresses tumor growth in non - small cell lung cancer [J]. *J Radiat Res*, 2022, 63(4):591 - 601
- 21 Li Y, Sun C, Tan Y, *et al.* ITGB1 enhances the radioresistance of human non - small cell lung cancer cells by modulating the DNA damage response and YAP1 - induced epithelial - mesenchymal transition [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2):635 - 650
- 22 Huang Y, Yang X, Lu Y, *et al.* UBE2O targets Mxi1 for ubiquitination and degradation to promote lung cancer progression and radioresistance[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2):671 - 684
- 23 Liu L, Qiao Y, Hu C, *et al.* Endostatin exerts radiosensitizing effect in non - small cell lung cancer cells by inhibiting VEGFR2 expression [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(1):18 - 26
- 24 Li L, Li Y, Zou H. A novel role for apatinib in enhancing radiosensitivity in non - small cell lung cancer cells by suppressing the AKT and ERK pathways[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e12356
- 25 Hu C, Zhu P, Xia Y, *et al.* Role of the NRP - 1 - mediated VEGFR2 - independent pathway on radiation sensitivity of non - small cell lung cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(7): 1329 - 1337
- 26 Naz S, Sowers A, Choudhuri R, *et al.* Abemaciclib, a selective CDK4/6 inhibitor, enhances the radiosensitivity of non - small cell lung cancer in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16):3994 - 4005
- 27 Raghavan P, Tumati V, Yu L, *et al.* AZD5363, an inhibitor of CDK1, 2, and 9, enhances the radiosensitivity of non - small cell lung carcinoma cells[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(4): e507 - e514
- 28 Ran Q, Xiang Y, Stephen P, *et al.* CRIF1 - CDK2 interface inhibitors: an unprecedented strategy for modulation of cell radiosensitivity [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(4):1420 - 1424
- 29 Bao YY, Zhong JT, Shen LF, *et al.* Effect of Glut - 1 and HIF - 1 α double knockout by CRISPR/CAS9 on radiosensitivity in laryngeal carcinoma via the PI₃K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(10):2881 - 2894
- 30 Moreno Roig E, Groot AJ, Yaromina A, *et al.* HIF - 1 α and HIF - 2 α differently regulate the radiation sensitivity of NSCLC cells[J]. *Cells*, 2019, 8(1):45
(收稿日期:2022 - 05 - 23)
(修回日期:2022 - 05 - 24)