

血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤的治疗进展

燕思佳 肖毅

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科, 湖北武汉 430030

摘要 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤是一种常见的外周 T 细胞淋巴瘤。目前对于其治疗, 初治患者常采用环磷酰胺联合多柔比星、长春新碱与泼尼松 (CHOP) 或 CHOP 样方案进行化疗, 同时多种新型作用机制的药物正在开展临床试验。但是复发后患者预后差, 尚无用于其治疗的标准方案, 多项临床试验正在进行。

关键词 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤; CHOP; 复发难治

中图分类号 R551.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20260218

Advances in the treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma YAN Si-jia, XIAO Yi. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: Xiao Yi, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is a common type of peripheral T cell lymphoma. Currently, CHOP (Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine + Prednison)/CHOP-like regimens are commonly used for chemotherapy in newly treated patients, and several drugs with novel mechanisms are undergoing clinical trials. However, the prognosis of patients with relapse is poor, and there is no standard regimen for its treatment. Multiple clinical trials are in progress.

Key words Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; CHOP; Relapse/refractory

血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL) 是外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 的常见亚型之一, 占 PTCL 的 20.35%。AITL 存在多种体细胞突变, 包括 Ras 同源基因家族成员 A (ras homolog gene family member A, RHOA) 突变、表观遗传因子突变和 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 相关基因突变等^[1]; 100% 患者 CD3 阳性, 90% ~ 95% CD4 阳性, 85% 以上 CD5 阳性, 50% ~ 70% CD7 阴性^[2]; 好发于老年男性。在以上多重因素的影响下, AITL 具有侵袭性高、复发率高、预后差等特点, 5 年总体生存率 (overall survival, OR) 约为 31.36%^[3,4]。目前对于 AITL 的治疗, 一线治疗方案包括 CHOP (环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松)、CHOEP (CHOP + 依托泊苷) 或剂量调节的 EPOCH (依托泊苷联合顺铂、环磷酰胺、长春新碱与紫杉醇, DA-EPOCH) 等, 但疗效均较差, 患者死亡率较高。本文总结国内外治疗 AITL 的最新进展。

一、初治患者

目前对于 AITL 的治疗, 化疗仍是其临床首选治疗方案。CHOP 以及 CHOP 样方案是目前最常见

的一线治疗方案, 包括 CHOPE、DA-EPOCH^[5] 等, 但其疗效较差, 患者复发率及死亡率高^[6]。近年来, 随着各种新型药物的出现, 多种新的治疗方案正在进行临床试验, 见附表 1 (扫描文前二维码查看详细数据资料)。

1. 化疗: GEM-P 方案 (吉西他滨 + 顺铂 + 甲强龙) 是治疗初治 PTCL 的另一治疗方案。CHOP 与 GEM-P 在初治 PTCL 患者中的一期、多中心、随机、开放性试验 (NCT01719835)^[7] 中, 随机分配 87 例患者接受治疗 (43 例为 CHOP 治疗, 44 例为 GEM-P 治疗), 其中包括 38 例 AITL 患者。在中位随访 27.4 个月时, 37 例 CHOP 治疗的患者中有 23 例 (62%) 获得了完全缓解 (complete remission, CR) 或未确认的 CR (unconfirmed complete remission, CRu), 37 例被分配到 GEM-P 的患者中有 17 例 (46%) 获得了 CR。与 CHOP 相比, GEM-P 治疗后达 CR/CRu 的患者数量无显著差异, 试验提前结束。该项研究表明 GEM-P 在 AITL 的治疗上并无优势, CHOP 或 CHOP 样方案仍是初治 AITL 的优先参考方案。

2. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂: 罗米地辛是一种新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase

inhibitor, HDACi), 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于复发/难治性 (relapse/refractory, R/R) PTCL。一项 CHOP 与罗米地辛联合 CHOP 方案在初治成年 PTCL 患者中的随机 3 期研究 (NCT01796002)^[8] 中, 共纳入 421 例 PTCL 患者, 被随机分入 Ro-CHOP 组 (211 例) 与 CHOP 组 (210 例), 其中包括 195 例 (46.3%) AITL 患者 (Ro-CHOP 组 101 例, CHOP 组 94 例)。在中位随访 27.5 个月后, 未达到无进展生存期 (progress free survival, PFS), 且未证明 Ro-CHOP 优于 CHOP。Ro-CHOP 组的中位 PFS 为 12.0 个月, CHOP 组为 10.2 个月。Ro-CHOP 组与 CHOP 的 OS 分别为 51.8 个月与 42.9 个月。治疗结束时 Ro-CHOP 与 CHOP 的客观反应率 (objective response rate, ORR) 分别为 63.0% 和 60.5%, CR 与未确认的 CRu 分别为 41.2% 和 37.1%; 在达 CR、CRu 或部分反应 (partial response, PR) 的患者中, Ro-CHOP 组的中位持续反应时间 (duration of response, DOR) 为 36.3 个月, 而 CHOP 组为 23.7 个月。AITL 作为第二常见的 PTCL, 在该研究中 AITL 的比例达到 46.3%, 证明了在一线 AITL 的治疗中, 与单独使用 CHOP 相比, 联合罗米地辛与 CHOP 的治疗方案并无优势, 并且这些患者的总体预后非常差。

PTCL13 是一项开放性、多中心 1b/2 期试验 (NCT02223208)^[9], 在未治疗的 18~65 岁 PTCL 患者中, 联合罗米地辛与 CHOEP (Ro-CHOEP) 作为高剂量化疗 (high-dose chemotherapy, HDT) + 自体干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 前的诱导; 随后 21 例患者进行了 1b 期试验, 确定了 Ro-CHOEP 的最大耐受剂量, 并评估了 HDT 前诱导 Ro-CHOEP 的有效性和安全性。最终 86 例患者被纳入 2 期试验进行 HDT + ASCT: 中位随访 28 个月时, 18 个月 PFS 为 46.2%, OS 为 73.1%, ORR 为 71%, 严格的 CR (stringent CR, CRs) 为 62%; 20 例 AITL 患者的 18 个月 OS 为 81.5%。但是 PTCL13 研究没有达到主要终点, 在计划的中期分析中, 18 个月时 PFS 未达预期水平, 因此实验组合无效, 该试验被停止。

西达本胺 (chidamide) 作为一种新型 HDACi, 在我国被批准用以治疗包括 AITL 在内的 R/R PTCL, 目前正在将其用于与 CHOP 或 CHOP 样方案联合用于初治 PTCL 的临床试验。北京协和医院的研究^[10] 表明西达本胺联合 CHOEP (环磷酰胺 + 多柔

比星 + 长春新碱 + 泼尼松 + 依托泊苷, C-CHOEP) 方案虽耐受性良好, 但在长期随访中, 未能在初治的 PTCL 患者中显示出优于 CHOEP 方案。然而, 西达本胺维持治疗可能有助于诱导治疗后达到 CR/PR 的患者获得更持久的反应和稳定的长期生存, 有反应的患者也可能受益于 ASCT 巩固。在西达本胺联合阿扎胞苷 (一种 DNA 甲基转移酶抑制剂) 和 CHOP 治疗加 ASCT 后再用西达本胺维持治疗初治 PTCL 患者的 2 期试验的中期分析^[11] 中, 接受该方案的 16 例 AITL 患者, CR 为 62.5%, ORR 为 87.5%。该项研究为西达本胺可能是治疗 AITL 的联合药物方案的有前途的药物提供了证据, 并为进一步的临床试验提供了数据支撑。贝利司他也是一种新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 在 2 期研究 (NCT01839097)^[12] 中, 共 10 例 AITL 患者接受了 CHOP + 贝利司他的方案 (Bel-CHOP) 进行治疗, 其 ORR 达 89%, 展现出了其低骨髓抑制和高诱导反应, 表明对于 AITL 来说, Bel-CHOP 疗法可能是一种可行的治疗策略, 值得进一步探索。

3. 免疫调节剂: 来那度胺是一种常用的免疫调节剂。在先前未经治疗的 AITL 患者进行了一项多中心 2 期试验 (NCT01553786)^[13] 中, 入组的 80 例患者接受来那度胺与 CHOP 联合治疗, 78 例被纳入疗效和安全性分析, 结果显示 32 例患者中完全代谢反应 (complete metabolic response, CMR) 率为 41%, 低于该研究定义的 55% 成功阈值; 2 年 PFS 为 42.1%, 2 年 OS 为 59.2%。该研究结果表明来那度胺和 CHOP 联合用药并不能改善初治 AITL 患者的 CMR, 不支持将该方案用于初治的 AITL。目前我国也在进行初治 AITL 患者的来那度胺 + CHOP 治疗方案的临床试验 (NCT04423926)。

沙利度胺也是一种常用的免疫调节剂。在对中国未经治疗的 AITL 患者进行多中心 2 期临床试验 (NCT03273452)^[14] 中, 将西达本胺与泼尼松、依托泊苷和沙利度胺 (CPET 方案) 联合使用, 共纳入 71 例患者, 其中 51 例完成了 8 个周期 CPET 方案, ORR 和 CR 分别为 90.2% 和 54.9%; 中位随访 11.4 个月后, 中位 PFS 为 42.6 个月, 中位 OS 未达到, 2 年 PFS 率和 OS 率分别为 66.5% 和 82.2%。该研究证明口服 CPET 方案对于未经治疗的 AITL 是一种有效、可耐受且经济的选择。

4. 抗体药物偶联剂: 维布妥昔单抗 (Brentuximab Vedotin, BV) 是一种 CD30 靶向的抗体药物偶联剂, 最早被 FDA 批准用于复发难治性经典霍奇

金淋巴瘤与间变大细胞淋巴瘤。ECHELON-2 研究 (NCT01777152)^[15] 将 BV + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 泼尼松组成的 A-CHP 方案与传统 CHOP 方案相比较,共纳入 226 例 PTCL 患者,5 年随访结果表明,对于初治的 PTCL 患者,与 CHOP 相比,A-CHP 方案在 OS 方面提供了有临床意义的改善;但在进一步对 54 例 AITL 患者(A-CHP 组 30 例与 CHOP 组 24 例)进行亚组分析时发现,A-CHP 组的 5 年 PFS 与 OS 分别为 26.6% 与 67.8%,而 CHOP 组分别为 48.1% 与 62.5%,差异无统计学意义。因此,BV 在初治 AITL 患者治疗中的作用仍需要进一步探索。

5. 造血干细胞移植:ASCT 常用于首次缓解的 PTCL 的巩固治疗,有研究表明 AITL 患者在化疗后进行 ASCT 可获益更多^[16]。日本研究了干细胞移植(stem cell transplantation, SCT)对 AITL 患者的影响^[17],共纳入 112 例 AITL 患者,90 例未接受 SCT,16 例接受了 ASCT,4 例接受了异基因干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT),3 年总生存率分别为 57.2%、68.6% 和 100%,该研究表明 SCT 对 AITL 具有显著疗效。但大部分患者在 ASCT 后复发,预后差,目前 PTCL 移植后维持或巩固没有被批准的治疗方案。在对首次缓解的 PTCL 患者进行了 ASCT 后抗程序性死亡蛋白 1(programmed cell death protein-1, PD-1)单克隆抗体 pembrolizumab 治疗的 2 期多中心研究(NCT02362997)^[18]中,在 ASCT 后进行 pembrolizumab 静脉注射,共 21 例患者接受了治疗,其中只有 19% 为 AITL。67% 的患者完成了 8 个周期的治疗,13 例在 ASCT 后 18 个月存活且无进展,18 个月 PFS 为 83.6%, OS 为 94.4%。总之,用 pembrolizumab 治疗 ASCT 后的 PTCL 是可行的,但是该试验中 AITL 患者样本很少,需要进一步的验证性研究。

6. 其他:一项使用 CEOP(环磷酰胺 + 依托泊苷 + 长春新碱 + 泼尼松)联合二氢叶酸还原酶抑制剂普拉曲沙(CEOP-P 方案)治疗初治的 PTCL 的 2 期研究^[19]显示,8 例 AITL 患者接受 4 个周期的 CEOP 与 CEOP-P 方案交替治疗后,有 3 例达 CR/PR, ORR 达 38%,随后该部分患者接受了巩固 SCT,2 年中位 PFS 与 OS 分别为 25% 与 50%。但是该研究结果与 CHOP 方案相比无统计学差异,CEOP 联合普拉曲沙方案治疗初治的 AITL 患者无明显优势。

二、复发、难治患者

尽管已有多种方案应用于初治 AITL 患者,但疗效仍较差、复发率高。现在有多种药物用于 R/R

AITL 的治疗,如 PD-1/PD-L1 抑制剂、普拉曲沙、米托蒽醌脂质体、JAK/STAT 抑制剂等,相关临床试验正在进行,见附表 2(扫描文前二维码查看详细数据资料)。

1. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂:在我国西达本胺被批准用于 R/R AITL 的治疗。在西达本胺单药治疗 R/R PTCL 的 CHIPEL 研究中(NCT02953652)^[20],纳入 8 例至少接受过一次全身治疗的 AITL 患者,在完成 5 个周期的西达本胺单药治疗后, ORR 为 88% (7/8),包括 2 例 CR,并且 8 例患者均出现肿瘤减小。国内有研究对不适合 ASCT 的 48 例 PTCL 患者进行了西达本胺治疗,其中 21 例为 AITL,该部分患者 CRR 为 61.9%, ORR 为 100%^[21]。在西达本胺联合阿扎胞苷治疗 R/R PTCL 的 2 期试验(ChiCTR2000037232)^[22]中,纳入 15 例 AITL 患者,中位随访 12.4 个月后,4 例达 CR,4 例达 PR, ORR 为 72.7%,中位 PFS 为 14.6 个月,中位 OS 未达到,1 年 OS 为 76.2%,该研究结果表明,与其他亚型相比,阿扎胞苷联合西达本胺的方案在 AITL 患者中展现出极好的治疗前景;在另一项西达本胺联合阿扎胞苷的临床研究(NCT05179213)^[23]中,共纳入 7 例 R/R AITL 患者,治疗后 2 例患者达 CR,3 例达 PR, ORR 为 71.4%, CRR 为 28.6%,在随访 14 个月时 PFS 未达到,证明了阿扎胞苷联合西达本胺方案治疗 R/R AITL 的缓解率高且安全性较好,是 R/R AITL 可供选择的方案之一。另外一项研究(NCT02879526)^[24]采用西达本胺加泼尼松、环磷酰胺和沙利度胺(CPCT)口服方案评估因各种原因不能耐受标准化疗的 R/R PTCL 患者的疗效和安全性,其中纳入 20 例 R/R AITL,经过治疗后 5 例(25%)达 CR/CRu, ORR 为 65%。杨海燕教授团队在 2023 年美国血液学会年会上公布了 RLC 方案(西达本胺联合利妥昔单抗及来那度胺)治疗 R/R AITL 的 2 期临床研究的结果,该研究共纳入 24 例 R/R AITL 患者,中位随访 10.8 个月后, ORR 为 75%, CRR 为 20.8%, 54.2% 患者达到 PR,1 例达疾病稳定(stable disease, SD), 20.87% 发生疾病进展(progress disease, PD);中位 OS 未达到,没有患者发生 5 级不良事件。多项研究结果均表明西达本胺在 R/R AITL 中展现出了巨大的潜力,为 R/R AITL 的治疗带来了新的方向。

阿扎胞苷联合罗米地辛(aza/romi)治疗 PTCL 的临床试验^[25]也在进行:共纳入 27 例患者,包括 19 例 R/R AITL 患者,对 26 例可评估的患者中位随访

时间为 8.7 个月后,ORR 为 76.9%,CRR 为 53%。AITL 和 T 滤泡辅助细胞 PTCL 患者的 ORR 和 CRR 分别为 69.5% (16/23) 和 60.8% (14/23)。该数据证实了早期关于 aza/romi 治疗 AITL 患者的观察结果。

甲磺酸普依司他 (Purinostat Mesylate, PM) 是一种高选择性 HDACi。I 期试验的结果表明 PM 对 R/R 淋巴瘤具有耐受性及良好的抗肿瘤活性,但该研究纳入的 AITL 患者较少,无法说明其对 R/R AITL 的治疗效果^[26],而目前正在进行 PM 治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 II 期试验 (NCT05563844),期待更多数据的公布。

2. 免疫检查点抑制剂:目前 PD-1 及其配体 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂广泛用于多种恶性肿瘤的治疗,有多项将其运用于 R/R PTCL 的治疗的临床试验正在进行。geptanolimab 是一种 PD-1 抑制剂,在评估 geptanolimab 单药治疗 R/R PTCL 的 2 期临床试验 Gxpire-002 (NCT03502629)^[27] 中,4 例患者被回顾性证实为 AITL,疾病都得到了控制,包括 2 例 PR 和 2 例 SD,该 4 例患者无疾病进展。但是该研究中的 R/R AITL 患者样本量小,需要进一步的研究来证实抗 PD-1 治疗在 AITL 的有效性和安全性。中山大学正在进行信迪利单抗 (Sintilimab, 一种 PD-1 抑制剂) 联合西达本胺共同治疗 R/R AITL 的临床试验 (NCT04831710),期待结果的公布。

3. 二氢叶酸还原酶抑制剂:普拉曲沙是第一个被批准用于 R/R PTCL 的二氢叶酸还原酶抑制剂。在中国和日本完成的两项前瞻性试验 (NCT03349333, NCT02013362) 的分析^[28] 中,对 29 例 R/R AITL 患者接受普拉曲沙单药治疗的疗效进行分析,中位随访 6.4 个月时,CRR 为 13.1%,ORR 为 52%,中位 DOR、PFS 和 OS 分别为 6.4、5.0 和 18.0 个月,这项结果支持普拉曲沙单药治疗 R/R AITL 患者的潜在益处。

4. 米托蒽醌脂质体:在米托蒽醌脂质体治疗 PTCL 的有效性和安全性的多中心双向性队列真实世界研究^[29] 中,共纳入 188 例 PTCL 患者,其中包括 60 例 (31.9%) R/R AITL,最终 45 例达 CR (23.9%),PR 82 例 (43.6%),SD 28 例 (14.9%),PD 33 例 (17.6%),ORR 为 67.6% (127/188);R/R AITL 的 ORR 为 66.7% (40/60),其中单药治疗组 ORR 为 69.2%,联合方案治疗组 ORR 为 66%。米托蒽醌脂质体在 R/R AITL 患者中展现出了良好的疗效与安全性,为其治疗提供了新的方向。目前还

有多种联合方案的探索性研究正在进行,包括 CMOP (米托蒽醌脂质体 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松)、CMOEP (环磷酰胺 + 长春新碱 + 米托蒽醌脂质体 + 依托泊苷 + 泼尼松) 等,期待最终结果的公布。

5. JAK/STAT 抑制剂:JAK/STAT 通路在包括 AITL 在内的多种血液系统恶性肿瘤的发生、发展中具有重要作用,靶向 JAK1/STAT 通路是 AITL 的高潜力治疗方法。戈利昔替尼 (Golidocitinib) 是全球首个针对 PTCL 的高选择性的 JAK1 抑制剂。JACK-POT8 研究 (NCT04105010) 共纳入 104 例 R/R PTCL 患者进行戈利昔替尼治疗,其中包括 16 例 (18%) AITL 患者^[30]。中位随访 13.3 个月时,ORR 为 44.3%,CRR 为 29.5%。戈利昔替尼对包括 AITL 在内的 R/R PTCL 患者中表现出显著和持久的抗肿瘤活性,可能是 R/R AITL 的一种潜在的治疗选择。

6. 造血干细胞移植:国内 HDT/ASCT 治疗 R/R PTCL 的一项回顾性研究^[31] 中,纳入 48 例 R/R PTCL 患者,随访 71.0 个月时,5 年 PFS 与 OS 分别为 43.4% 与 54.7%;其中包括 9 例 AITL,其 5 年 PFS 与 OS 分别为 44.4% 与 51.9%。该研究证明,HDT/ASCT 作为 R/R PTCL 患者的补救疗法,可以部分改善预后,具有良好的安全性,但该研究中 AITL 患者样本量较少,需进一步扩大研究。

7. 其他:瓜地西他滨 (guadecitabine, SGI-110) 是 DNA 甲基转移酶抑制剂地西他滨的类似物。在 SGI-110 治疗 R/R PTCL 的临床试验^[32] 中,共纳入 20 例 R/R PTCL 患者,其中包括 11 例 AITL 患者。中位随访 10 个月时,中位 PFS 和 OS 分别为 2.9 和 10.4 个月;2 例达 CR,6 例为 PR,5 例为 SD,7 例为 PD。地西他滨类似物在 R/R AITL 中展现出可接受的有效性,是可能的治疗药物之一。

Darinaparsin 是一种具有抗癌活性的有机砷化合物,是一种新型的线粒体靶向药物。一项 2 期临床研究 (NCT02653976)^[33] 评估了 65 例亚洲 R/R PTCL 患者静脉注射 darinaparsin 的疗效和安全性,其中包含了 17 例 (26.2%) 的 AITL 患者。中位随访 14.4 个月后,AITL 患者的 ORR 为 29.4%,PFS 为 4.0 个月,OS 为 13.7 个月。darinaparsin 对 R/R AITL 患者展现出良好的抗肿瘤效应,是 R/R AITL 患者的另一选择。

Duvelisib (DUV) 是一种口服 PI3K- δ 抑制剂,在临床前及 I 期研究中展现出了良好的抗肿瘤能力^[34]。在对 DUV 单药治疗 R/R PTCL 的 II 期研究

进行的一项荟萃分析^[35]中,AITL 组 ORR 显著高于其他亚组(67% *vs.* 42%)。DUV 单药治疗在 R/R PTCL,尤其是在 AITL 展现出了意想不到的良好疗效,是治疗 R/R AITL 的可能药物之一。

嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy,CAR-T)作为一种飞速发展的细胞治疗技术,被应用于多种血液系统恶性肿瘤的治疗。CD7 是常用的 CAR-T 靶点之一,目前上海交通大学正将其运用于包括 R/R AITL 在内的 CD7⁺ 的 T 细胞恶性肿瘤的临床试验(NCT05290155),华盛顿大学医学院也在开展相关临床试验(NCT05377827);武汉协和医院正在进行 CD30⁺ CAR-T 治疗包括 R/R AITL 的淋巴系统恶性肿瘤的安全性有效性的单中心临床试验(NCT04008394);TRBC1 也是 CAR-T 治疗 T 细胞肿瘤的目标靶点之一,相关临床试验正在进行(NCT03590574)。

三、小结

综合以上国内外临床研究的进展,目前对于 AITL 的治疗,美国国家综合癌症网络(NCCN)指南中首选方案仍然是 CHOP、CHOEP、EPOCH 等化疗方案以及化疗联合造血干细胞移植^[36],但其复发率较高,复发后患者预后差;对于 R/R 患者的治疗,首选临床试验。目前正在进行的临床试验方案常包括各种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(如西达本胺、罗米地辛及贝利司他、普依司他等)、免疫调节剂(来那度胺、沙利度胺等)、DNA 甲基转移酶抑制剂(阿扎胞苷、瓜地西他滨等)等新型作用机制药物,为 R/R AITL 患者带来新的希望,见附表 3(扫描文前二维码查看详细数据资料)。

参考文献

- 1 Dobay MP, Lemonnier F, Missiaglia E, et al. Integrative clinicopathological and molecular analyses of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of follicular helper T-cell origin [J]. *Haematologica*, 2017, 102(4): e148-e151.
- 2 Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. Advances in understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2020, 34(10): 2592-2606.
- 3 Liu S, Liu W, Li H, et al. Epidemiological characteristics of peripheral T-cell lymphoma: a population-based study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 863269.
- 4 Chen HZ, Tao YX, Zhou Y, et al. Incidence survival outcome and prognostic nomogram of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a population-based analysis [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(6): 1220-1230.
- 5 包毓函, 杨理, 杨漾, 等. 西达本胺联合 CHOP 样方案治疗伴 TP53 突变的外周 T 细胞淋巴瘤 1 例报告并文献复习 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(4): 347-349.
- 6 Mohammed Saleh MF, Koth A, Abdallah GEM, et al. Recent advances in diagnosis and therapy of angioimmunoblastic T cell lymphoma [J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(6): 5480-5498.
- 7 Gleeson M, Peckitt C, To YM, et al. CHOP versus GEM-P in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (CHEMO-T): a phase 2 multicentre randomised open-label trial [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(5): e190-e200.
- 8 Bachy E, Camus V, Thieblemont C, et al. Romidepsin plus CHOP versus CHOP in patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: results of the Ro-CHOP phase III study (conducted by LY-SA) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(3): 242-251.
- 9 Chiappella A, Doderio A, Evangelista A, et al. Romidepsin-CHOEP followed by high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation in untreated peripheral T-Cell Lymphoma: results of the PTCL13 phase Ib/II study [J]. *Leukemia*, 2023, 37(2): 433-440.
- 10 Wei C, Zhao D, Zhang Y, et al. Long-time follow-up of patients with untreated peripheral T cell lymphoma following chidamide combined with cyclophosphamide, epirubicin, vindesine, prednisone, and etoposide therapy: a single-center propensity score-matching study [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(8): 2514-2522.
- 11 Xiao C, Ding Y, Zeng C, et al. Chidamide with azacitidine and CHOP treatment plus autologous transplantation followed by maintenance with chidamide for patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma (PTCL): interim analysis of a prospective single center single-arm phase 2 trial [J]. *Blood*, 2022, 140 (Suppl 1): 12010-12010.
- 12 Johnston PB, Cashen AF, Nikolinakos PG, et al. Belinostat in combination with standard cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone as first-line treatment for patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 15.
- 13 Lemonnier F, Safar V, Beldi-Ferchiou A, et al. Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(2): 539-548.
- 14 Wang Y, Zhang M, Song W, et al. Chidamide plus prednisone, etoposide, and thalidomide for untreated angioimmunoblastic T-cell lymphoma in a Chinese population: A multicenter phase II trial [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(5): 623-629.
- 15 Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 288-298.
- 16 Zhai Y, Wang J, Jiang Y, et al. The efficiency of autologous stem cell transplantation as the first-line treatment for nodal peripheral T-cell lymphoma: results of a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Hematol*, 2022, 15(3): 265-272.
- 17 Yamasaki S, Yoshida S, Kato K, et al. Effects of stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Int J Hematol*,

2020,112(1): 74-83.

18 Merrill MH,Dahi PB,Redd RA,et al. A phase 2 study of pembrolizumab after autologous stem cell transplantation in patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood,2023,142(7): 621-628.

19 Advani RH,Ansell SM,Lechowicz MJ,et al. A phase II study of cyclophosphamide,etoposide,vincristine and prednisone (CEOP) Alternating with Pralatrexate (P) as front line therapy for patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) : final results from the T-cell consortium trial[J]. Br J Haematol,2016,172(4): 535-544.

20 Rai S,Kim WS,Ando K,et al. Oral HDAC inhibitor tucidinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: phase IIb results[J]. Haematologica,2022,108(3): 811-821.

21 Guo W,Wang X,Li J,et al. Chidamide maintenance therapy following induction therapy in patients with peripheral T-cell lymphoma who are ineligible for autologous stem cell transplantation:case series from China[J]. Front Oncol,2022,12: 875469.

22 Ding K,Shi X,Yang H,et al. The interim efficacy of epigenetic priming regimen with azacytidine and chidamide in patients with relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma[J]. Blood,2021,138(Suppl 1): 2461-2461.

23 魏冲,赵丹青,张炎,等. 西达本胺联合阿扎胞苷治疗复发/难治性血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的前瞻性临床研究[J]. 中国癌症防治杂志,2023,15(1):51-55.

24 Liang J,Wang L,Wang X,et al. Chidamide plus prednisone, cyclophosphamide, and thalidomide for relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: A multicenter phase II trial[J]. Chin Med J (Engl),2024,137(13):1576-1582.

25 Kalac M,Jain S,Tam CS,et al. Real-world experience of combined treatment with azacitidine and romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma[J]. Blood Adv,2023,7(14): 3760-3763.

26 Wang J,Li H,Yang L,et al. Phase 1 safety and dose escalation of purinostat mesylate a uniquely potent and selective inhibitor of HDAC I and IIb in relapsed or refractory lymphoma and multiple myeloma [J]. Blood,2022,140(Suppl 1): 6612-6613.

27 Shi Y, Wu J, Wang Z, et al. Efficacy and safety of geptanolimah (GB226) for relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: an open-label phase 2 study (Xplore-002) [J]. J Hematol Oncol, 2021,14(1): 12.

28 Zhu J,Yeoh EM,Maeda Y,et al. Efficacy and safety of single-agent pralatrexate for treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma after failure of first line therapy: a pooled analysis[J]. Leuk Lymphoma,2020,61(9): 2145-2152.

29 黄慧强,李志铭,刘丽宏,等. 盐酸米托蒽醌脂质体注射液治疗外周 T 细胞淋巴瘤有效性和安全性的多中心、非干预性、双向性队列真实世界研究 (MOMENT) [J]. 白血病·淋巴瘤,2023,32(8):457-464.

30 Song Y,Malpica L,Cai Q,et al. Golidocitinib,a selective JAK1 tyrosine-kinase inhibitor,in patients with refractory or relapsed peripheral T-cell lymphoma (JACKPOT8 Part B): a single-arm,multinational, phase 2 study[J]. Lancet Oncol,2024,25(1): 117-125.

31 Zhang C,Lv J,Deng J,et al. Autologous stem cell transplant for refractory and relapsed peripheral T-cell lymphoma: a retrospective study in China[J]. J Cancer,2024,15(2): 539-544.

32 Wong J,Gruber E,Maher B,et al. Integrated clinical and genomic evaluation of guadecitabine (SGI-110) in peripheral T-cell lymphoma [J]. Leukemia,2022,36(6): 1654-1665.

33 Kim WS,Fukuhara N,Yoon DH,et al. Darinaparsin in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of an Asian phase 2 study[J]. Blood Adv,2023,7(17): 4903-4912.

34 Horwitz SM,Koch R,Porcu P,et al. Activity of the PI3K- δ , γ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma[J]. Blood,2018,131(8): 888-898.

35 Wang Z,Zhou H,Xu J,et al. Safety and efficacy of dual PI3K- δ γ inhibitor duvelisib in patients with relapsed or refractory lymphoid neoplasms: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials[J]. Front Immunol,2023,13: 1070660.

36 NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). T-Cell Lymphomas (version 4. 2024) EB/OL Fort Washington: NCCN,2024,9-25.

(2024-03-13 收稿 2024-12-26 修回)

《内科急危重症杂志》重要通知

近期有不法分子假借编辑部名义进行违法行为,若您收到任何要求添加私人账号的邮件或电话短信,请务必不要相信!有任何疑问请与官方邮箱:nkjwzzzz@163.com 或官方电话:027-69378378 联系。

目前,本刊联系方式仅为邮箱和电话,其余均为诈骗,请勿相信!

《内科急危重症杂志》编辑部

附表 1 各治疗方案在初治 AITL 患者中的比较

治疗方案	例数	ORR	OS	PFS
贝利司他+CHOP	10	ORR 89%	/	/
来那度胺+CHOP	80	/	2 年 OS 59.2%	2 年 PFS 42.1%
沙利度胺+CPET	71	90.2%	2 年 OS 82.2%	2 年 PFS 66.5%
A-CHP	30	/	5 年 OS 67.8%	5 年 PFS 26.6%
ASCT	16	/	3 年 OS 68.6%	/
allo-SCT	4	/	3 年 OS 10%	/
CEOP-P	8	38%	2 年 OS 50%	2 年 PFS 25%

附表 2 治疗方案在复发难治 AITL 患者中的比较

治疗方案	例数	ORR	OS	PFS
贝利司他+CHOP	10	89%	/	/
来那度胺+CHOP	80	/	2 年 OS 59.2%	2 年 PFS 42.1%
沙利度胺+CPET	71	90.2%	2 年 OS 82.2%	2 年 PFS 66.5%
A-CHP	30	/	5 年 OS 67.8%	5 年 PFS 26.6%
ASCT	16	/	3 年 OS 68.6%	/
allo-SCT	4	/	3 年 OS 100%	/
CEOP-P	8	38%	2 年 OS 50%	2 年 PFS 25%

附表 3 AITL 相关临床试验

患者类型	临床试验	治疗药物	试验状态
初治	NCT01553786	CHOP+来那度胺	Completed
	NCT04423926	来那度胺+CHOP	招募中
	NCT02223208	罗米地辛+CHOEP	未招募
	NCT04319601	利妥昔单抗+来那度胺	未知状态
	NCT04251065	达雷木单抗+吉西他滨, 地塞米松, 顺铂	未知状态
复发难治	NCT05627856	GNC-038	招募中
	NCT04831710	信迪利单抗联合西达本胺	未知状态
	NCT06224842	米托蒽醌脂质体+阿扎胞苷	招募中
	NCT06393738	ARV-393	未招募
	NCT03593018	阿扎胞苷	未招募
	NCT02520791	抗 T 细胞可诱导共刺激分子单克隆抗体	未招募
	NCT04234048	纳米芬瑞汀	招募中
	NCT06561048	索奎替尼	未招募
	NCT06035497	BMS-986369	招募中
	ChiCTR2400081566	米托蒽醌脂质体联合西达本胺、阿扎胞苷	招募中
	ChiCTR2300075418		