

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.24.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231201.1658.008\(2023-12-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231201.1658.008(2023-12-04))

复发/难治外周 T 细胞淋巴瘤靶向及免疫治疗的研究进展*

李旭东^{1,2}, 洪煌明²综述, 林桐榆^{1,2△}审校

(1. 电子科技大学医学院, 成都 610054; 2. 四川省肿瘤临床医学研究中心/四川省肿瘤医院·研究所/
四川省癌症防治中心/电子科技大学附属肿瘤医院, 成都 610041)

[摘要] 外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 是一组由成熟 T 细胞和自然杀伤细胞构成的淋巴瘤。PTCL 患者的 5 年总生存率为 30%~50%, 预后较差。近年来, 随着靶向药物及免疫检查点抑制剂的快速发展, 以达雷那新 (Darinaparsin)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂、JAK 激酶 (JAK)/信号转导子和转录激活子 (STAT) 抑制剂、程序性死亡受体 1 (PD-1) 及程序性死亡配体 1 (PD-L1) 抑制剂为代表的靶向及免疫疗法改善了复发/难治 PTCL 患者的预后, 部分患者实现了肿瘤的长期缓解。该文总结了新药在复发/难治 PTCL 患者中的应用现状及治疗前景。

[关键词] 外周 T 细胞淋巴瘤; 靶向治疗; 免疫治疗; 复发; 难治; 综述

[中图法分类号] R733.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)24-3803-06

Research progress in targeted therapy and immunotherapy for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma*

LI Xudong^{1,2}, HONG Huangming², LIN Tongyu^{1,2△}

(1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China; 2. Sichuan Clinical Research Center for Cancer/Sichuan Cancer Hospital & Institute/Sichuan Cancer Prevention and Control Center/Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) is a group of lymphoma composed of mature T lymphocytes and natural killer cells. The five-year overall survival rate of PTCL patients is 30%–50%, and the prognosis is poor. In recent years, with the rapid development of targeted drugs and immune checkpoint inhibitors, targeted and immunotherapy represented by Darinaparsin, Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor, JAK kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) inhibitor, programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed cell death protein-1 ligand (PD-L1) inhibitor have improved the prognosis of patients with relapsed/refractory PTCL, and some patients have achieved long-term tumor remission. This article summarizes the application status and treatment prospects of new drugs in patients with relapsed/refractory PTCL.

[Key words] peripheral T-cell lymphoma; targeted therapy; immunotherapy; relapse; refractory; review

外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphomas, PTCL) 是由成熟 T 细胞及自然杀伤细胞 (NK) 组成的一组罕见的且异质性较高的淋巴瘤, 占中国成人非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的 25%, 占欧洲和美国成人 NHL 的 10%^[1]。在最近的世界卫生组织的恶性肿瘤分类中, PTCL 被分为外周 T 细胞淋巴瘤-非特指型 (peripheral T-cell lymphomas-not otherwise specified, PTCL-NOS)、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic

T-cell lymphoma, AITL)、间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL)、结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal NK/T cell lymphomas, ENK-TL) 等 34 个独特亚型^[2]。研究表明 PTCL 患者使用 CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 方案后, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 约为 80%, 其中完全缓解 (complete response, CR) 率为 40%~50%^[3-4]。虽然大部分 PTCL 患者对一线化疗敏感, 但 30% 的 PTCL 患者治疗后仍会复发或无法获

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (8227010808)。 作者简介: 李旭东 (1997—), 在读硕士研究生, 主要从事淋巴瘤靶向及免疫治疗研究。 △ 通信作者, E-mail: tongyulin@hotmail.com。

得缓解,称为复发/难治 PTCL^[5-6]。除 ALCL 外,其余的复发/难治 PTCL 患者的预后较差,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别仅为 3~4 个月和 5~6 个月,复发后 5 年的生存率为 20%~30%^[7-9]。因此新型药物及治疗方案的探索尤其重要。目前多项研究表明新型的靶向及免疫治疗在复发/难治 PTCL 患者中显示出较好的治疗效果,本文对复发/难治 PTCL 患者新型靶向及免疫疗法的研究进展进行综述。

1 新型靶向治疗

1.1 达雷那新(Darinaparsin)

Darinaparsin 是一种由二甲基化砷结合到谷胱甘肽组成的小分子有机砷化合物的新型线粒体靶向抗癌剂,与无机砷衍生物三氧化二砷相比,其能进一步提高砷的抗肿瘤疗效^[10-11]。一项针对东亚的单臂的、开放标签的 II 期多中心临床研究证明了 Darinaparsin 治疗复发/难治 PTCL 有较好的疗效^[12]。该项试验共招募了 65 例患者,病理亚型为 PTCL-NOS、AITL、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阴性 ALCL。所有患者接受过 ≥ 1 次的既往全身化疗方案后复发或对其耐药,57 例可评估的患者接受 Darinaparsin 治疗 6 个周期后 ORR 为 19.3%,其中 37 例 PTCL-NOS 患者 ORR 为 16.2%,17 例 AITL 患者 ORR 为 29.4%,3 例 ALK 阴性 ALCL 患者均无缓解。该研究的中位 PFS 为 3.3 个月,中位 OS 为 13.7 个月,其中 4 例患者接受 Darinaparsin 治疗的 OS 超过 1 年。这些研究虽然显示 Darinaparsin 在 PTCL 治疗中体现了一定的抗肿瘤活性,但由于样本量较小,其疗效仍不确定,后续仍需大样本的前瞻性临床试验进一步验证其临床疗效。

1.2 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)抑制剂

PI3K 通路是与多种细胞功能相关的关键信号系统,如细胞存活、增殖和分化。PI3K 与包括 NHL 在内的多种癌症的发病机制有关,常被认为是一个重要的治疗靶点^[13-16]。

1.2.1 度维利塞(Duvelisib)

Duvelisib 是 PI3K- δ 和 γ 的双重抑制剂,研究发现其通过两种亚型来抑制淋巴瘤细胞的增殖^[17]。Duvelisib 首次在 35 例复发/难治 T 细胞淋巴瘤患者的 I 期试验研究中显示,其 ORR 为 50%,CR 率为 19%^[18]。这些结果推进了评估 Duvelisib 单药在复发/难治 PTCL 患者的治疗效果的 II 期前瞻性开放标签的 Primo 试验^[19]。Primo 试验对 101 例患者的中期评估显示,ORR 为 49%,CR 率为 34%,其中以 AITL(67%)的 ORR 最高。近 20% 的患者因不良事件(adverse events, AEs)而停药,最常见的 3 级或以上 AEs 为中性粒细胞减少症、肝酶升高、皮疹和败血症。因此使用该药物时需仔细监测肝功能、感染等其他

AEs。Primo 试验结果体现了 Duvelisib 单药在复发/难治 PTCL 患者中的疗效,同时 Duvelisib 与其他靶向药物的联合治疗正在积极探索中,期待联合治疗能给复发/难治 PTCL 患者带来更好的疗效。

1.2.2 特那利塞(Tenalisib)

Tenalisib 也是一种新型高选择性的 PI3K- δ 和 γ 抑制剂。针对复发/难治 PTCL 患者开展了一项 Tenalisib 的 I 期剂量递增研究^[20]。该研究纳入 17 例既往接受了 3 个治疗周期(中位数)的复发/难治 PTCL 患者,在该研究中接受每天两次 Tenalisib 治疗,初步结果显示在接受至少两个周期治疗的可评估的患者中 ORR 为 57%(CR 率为 28.6%)。研究中 3 级及以上的 AEs 为肝酶升高、皮疹、中性粒细胞减少。由此可见 Tenalisib 治疗复发/难治 PTCL 的疗效明显,但目前研究结果尚不成熟,期待开展下一步临床试验深入研究其疗效和安全性。

PI3K 抑制剂在 PTCL 亚型中的疗效需要在后续更大规模的临床试验得到证实。临床前研究的磷酸蛋白质组学分析揭示的多种潜在抗肿瘤机制可能为未来的合理组合治疗提供理论基础,目前 Duvelisib 与罗米地辛(Romidepsin)或硼替佐米在 PTCL 或皮肤 T 细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL)患者中的 I 期联合研究正在进行中。

1.3 JAK 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)抑制剂

JAK 是一类非受体酪氨酸激酶家族,现已发现 4 个成员,即 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2。JAK 的底物为 STAT,其被 JAK 磷酸化后发生二聚化,然后穿过核膜进入核内调节相关基因的表达,促进肿瘤增殖。JAK/STAT 通路在许多 T 细胞淋巴瘤中被激活,代表了潜在的治疗靶点^[21-24]。

1.3.1 芦可替尼(Ruxolitinib)

Ruxolitinib 是一种针对 JAK1/2 的抑制剂, JAK/STAT 突变或激活其上游通路,可以在 T 细胞淋巴瘤中看到 JAK/STAT 通路的结构性激活^[25]。一项以生物标志物驱动的 II 期临床试验评估了 Ruxolitinib 对复发/难治 PTCL 或 CTCL 患者的疗效^[26]。患者被分为 3 个队列:(1)JAK 和/或 STAT 突变;(2)没有 JAK/STAT 突变但 STAT3 的免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)表达 $\geq 30\%$;(3)二者均无。研究结果显示 48 例患者的 ORR 为 23%,队列 1、2 和 3 的 ORR 分别为 28%、31%和 12%。虽然 3 个队列中都观察到了治疗反应,但研究表明具有 JAK/STAT 突变的 PTCL 和 CTCL 患者的反应率更高且反应更持久。目前以 JAK/STAT 通路的生物标志物为肿瘤驱动的临床结果需要更多的研究得到进一步证实,在未来值得更多的关注。

1.3.2 舍拉替尼(Cerdulatinib)

脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)是一种受体酪氨酸激酶,它在 94%的 PTCL 中表达,是一个被大家关注的靶点^[27]。在临床前研究中,SYK 抑制剂有效地启动了 T 细胞淋巴瘤的凋亡并抑制了增殖^[28]。Cerdulatinib 是一种双 SYK/JAK 的抑制剂。最近在 PTCL 和 CTCL 患者中进行了 Cerdulatinib 的 II 期临床研究^[29],结果显示 74 例复发/难治 T 细胞淋巴瘤患者接受了 Cerdulatinib 治疗,在 41 例可评估的 PTCL 患者中 ORR 为 34%,CR 率为 27%。研究显示 3 级或更高的 AEs 主要为脂肪酶升高、淀粉酶升高,这些 AEs 在没有临床胰腺炎的情况下发生,并可以通过减少剂量或者停药得到解决。

尽管 JAK/STAT 抑制剂具有高靶向性的特点,在复发/难治 PTCT 患者中表现出良好的抗肿瘤活性,但大部分患者最终都会耐药。越来越多的研究围绕寻找合适的生物标志物筛选符合条件的患者实现精准治疗。尽管 JAK/STAT 激活率很高,但 Ruxolitinib 和 Cerdulatinib 作为单一药物疗效有限。目前 JAK/STAT 抑制剂联合其他靶向药物的临床试验正在进行中。

2 免疫治疗

程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)是活化 T 细胞表面的受体蛋白,是免疫球蛋白超家族的成员。程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)是 PD-1 的配体,在多种肿瘤细胞中表达。这两种蛋白结合向 T 细胞传递负调节信号,抑制 T 细胞活化、增殖和细胞因子生成,诱导 T 细胞凋亡,并使肿瘤细胞能够免疫逃逸^[30-31]。目前免疫治疗已经彻底改变了许多实体肿瘤和血液肿瘤的治疗策略,最近其在复发/难治 PTCL 中也体现了较好的疗效^[32]。

2.1 PD-1 抑制剂

2.1.1 纳武利尤单抗(Nivolumab)

Nivolumab 是一种完全人源化的 IgG-4 的抗 PD-1 单克隆抗体。一项 II 期临床研究^[33]招募了 10 例复发/难治 PTCL 患者,包括 6 例 AITL、3 例 PTCL-NOS 和 1 例 ALK 阴性 ALCL,经 Nivolumab 治疗后 ORR 为 33%(2 例 CR),中位缓解持续时间(during of response, DOR)、PFS 和 OS 分别为 3.6、1.9 和 7.9 个月。而有 4 例患者出现了过度进展,由于过度进展的发生率高、疗效中等和缓解持续时间(duration of response, DOR)短,研究被迫终止。有研究者认为这种快速的疾病进展可能与 PD-1 在某些肿瘤类型中作为肿瘤抑制因子有关,后面的临床研究需要进一步关注生物学上不同的亚组^[34-35]。

2.1.2 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)

Pembrolizumab 是第二种获批的靶向 PD-1 的人源化的抗 PD-1 单克隆抗体。KIM 等^[36]评估了 30 例接受 Pembrolizumab 治疗的复发/难治 NHL 患者的

疗效,其中 14 例患者为 ENKTL,ORR 为 44%(5 例 CR)。肿瘤细胞中 PD-L1 高表达的 ENKTL 患者(PD-L1 表达 > 50%)的疗效高于低表达患者(67% vs. 20%)。另一项研究招募了 7 例复发/难治 ENKTL 患者,经 Pembrolizumab 治疗后实现了 57%的 ORR(2 例 CR),DOR、PFS 和 OS 分别为 4.1、4.8 和 5.0 个月。71.4%的患者出现了治疗相关的 AEs,其中 28.6%的患者有免疫性肺炎^[37]。

2.1.3 信迪利单抗(Sintilimab)

一项多中心单臂 II 期研究评估 Sintilimab 治疗国内复发/难治 ENKTL 患者的疗效和安全性。该研究共有 28 例患者入选,所有患者接受治疗周期中位数为 3 的基于天冬酰胺酶的既往化疗方案后进展,初步研究结果显示 ORR 为 75%,2 年 OS 为 78.6%,中位 OS 未达到。研究中大多数(71.4%)AEs 为 1~2 级,其中最常见 AEs 是淋巴细胞减少,没有患者因 AEs 而退出治疗^[38]。

2.1.4 杰诺单抗(Geptanolimab)

一项 II 期临床试验(NCT03502629)评估 Geptanolimab 在复发/难治 PTCL 患者中的疗效和安全性。该研究在中国的 41 个中心进行,共招募了 102 例患者,其中 41 例为 PTCL-NOS,23 例为 ENKTL,12 例为 ALK 阴性 ALCL,7 例为 ALK 阳性 ALCL,19 例为其他 PTCL 亚型。纳入分析的 89 例患者的中位随访时间为 4.06 个月,ORR 为 40.4%,CR 率为 14.6%,部分缓解(partial response, PR)率为 25.8%,DOR 为 11.4 个月。PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的患者从治疗中获益更大(ORR: 53.3% vs 25.0%;中位 PFS: 6.2 个月 vs. 1.5 个月)。25.5%的患者出现 3 级与治疗相关的 AEs,最常见的是淋巴细胞减少症和血小板减少症。Geptanolimab 在治疗 ENKTL 患者中表现出较好的结果,这可能与它是一种具有高水平 PD-L1 表达的肿瘤亚型有关。该项前瞻性临床试验评估了 Geptanolimab 在复发/难治 PTCL 患者中的疗效和安全性,结果表现出良好的前景和可控的安全性^[39]。

2.2 PD-L1 抑制剂

阿维鲁单抗(Avelumab)是一种针对 PD-L1 的选择性高亲和力人 IgG-1 单克隆抗体,它与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合,从而阻断了 PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用,导致 T 细胞的细胞毒性功能恢复。一项 II 期研究评估了 Avelumab 对复发/难治 ENKTL 患者的疗效,研究共入选 21 例患者,ORR 为 38%,CR 率为 24%,中位 PFS 为 2.7 个月。治疗效果与肿瘤组织中的 PD-L1 表达水平显著相关,PD-L1 的表达水平和免疫亚型可能有助于预测 Avelumab 的治疗效果^[40]。还有几项正在进行的临床试验计划评估 Avelumab 在 PTCL(NCT03046953, NCT03905135)中的疗效和安全性。

2.3 免疫检查点抑制剂联合治疗

卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)是一种针对 PD-1 的人 IgG-4 单克隆抗体。阿帕替尼(Apatinib)是一种选择性血管内皮生长因子受体 2 酪氨酸激酶抑制剂,将其与 PD-1 抑制剂结合,在治疗晚期肝癌患者中显示出较好的疗效和可控的毒性^[41]。一项 II 期研究评估 Camrelizumab 联合 Apatinib 在复发/难治 PTCL 中的疗效,研究共入选 14 例患者,包括 4 例 PTCL-NOS、4 例 AITL、2 例 ALK 阴性 ALCL 和 4 例 ENK-TL。初步结果显示 ORR 为 36.4%,CR 率为 9.1%,中位 PFS 为 5.47 个月。2 例 ALK 阴性 ALCL 患者对治疗有反应(1 例 CR,1 例 PR),该研究中大多数 AEs 为 1~2 级^[42]。

复发/难治 PTCL 是一种高度异质性的淋巴瘤,PD-1/PD-L1 在不同亚型之间的表达存在差异,并且与预后相关的临床意义不一致^[43-44]。目前免疫疗法在基础和临床研究中快速发展,为复发/难治 PTCL 患者带来了希望^[45-46]。而 PD-1/PD-L1 抑制剂的 AEs 也不应该被忽视,目前的研究结果表明与药物相关的毒性和免疫相关的 AEs 是可耐受的^[47]。对于其他免疫检查点,如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域(T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains,TIGIT)、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3,TIM-3)和淋巴细胞活化基因 3(lymphocyte activation gene 3,LAG-3),它们在 PTCL 中的评估仍处于临床前阶段,其疗效需要通过相关临床试验进行验证^[48-51]。

3 小结和展望

PI3K 抑制剂、JAK/STAT 抑制剂、PD-1/PD-L1 抑制剂等在治疗复发/难治 PTCL 患者中显示出良好的疗效和安全性。然而 PTCL 是一种高度异质性的 NHL,如何选择治疗方案并预测其疗效、不良反应及耐药性,如何筛选出更多有效的分子生物标记物实现患者的精准化治疗等都需要后续的前瞻性临床试验进一步验证。多项利用新治疗策略来克服这些挑战的临床试验正在进行中,有望为复发/难治 PTCL 患者带来更好的治疗方案。

参考文献

[1] FOLEY N C, MEHTA-SHAH N. Management of peripheral T-cell lymphomas and the role of transplant[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(11): 1489-1499.

[2] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haema-

tolymphoid tumours; lymphoid neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748.

[3] ANGELOS M G, BALLARD H J, BARTA S K. Advances and personalized approaches in the frontline treatment of T-cell lymphomas [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 267.

[4] HAPGOOD G, LATIMER M, LEE S T, et al. Diagnosis, management and follow up of peripheral T-cell lymphomas: a consensus practice statement from the Australasian Lymphoma Alliance [J]. *Intern Med J*, 2022, 52(10): 1806-1817.

[5] KIM J, CHO J, BYEON S, et al. Comparison of first-line treatments of peripheral T-cell lymphoma according to regimen: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(5): 664-673.

[6] YOON S E, SONG Y, KIM S J, et al. Comprehensive analysis of peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma in Asian patients: a multinational, multicenter, prospective registry study in Asia [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 10: 100126.

[7] CHIHARA D, MILJKOVIC M, IYER S P, et al. Targeted based therapy in nodal T-cell lymphomas [J]. *Leukemia*, 2021, 35(4): 956-967.

[8] MA H, O'CONNOR O A, MARCHI E. Management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and other T follicular helper cell lymphomas (TFH PTCL) [J]. *Semin Hematol*, 2021, 58(2): 95-102.

[9] NIZAMUDDIN I, GALVEZ C, PRO B. Management of ALCL and other CD30⁺ peripheral T-cell lymphomas with a focus on Brentuximab Vedotin [J]. *Semin Hematol*, 2021, 58(2): 85-94.

[10] ZHANG J, DUAN D, SONG Z L, et al. Small molecules regulating reactive oxygen species homeostasis for cancer therapy [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 342-394.

[11] OGURA M, KIM W S, UCHIDA T, et al. Phase I studies of darinaparsin in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a pooled analysis of two phase I studies conducted in Japan and Korea [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(2): 218-227.

[12] KIM W S, FUKUHARA N, YOON D H, 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.
- [13] AFIFY S M, OO A K K, HASSAN G, et al. How can we turn the PI3K/AKT/mTOR pathway down? Insights into inhibition and treatment of cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(6):605-619.
- [14] PHILLIPS T J, MICHOT J M, RIBRAG V. Can next-generation PI3K inhibitors unlock the full potential of the class in patients with B-cell lymphoma? [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(1):8-20. e3.
- [15] WANG G, LIU H, AN L, et al. CAPG facilitates diffuse large B-cell lymphoma cell progression through PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Hum Immunol*, 2022, 83(12):832-842.
- [16] ZHANG R, HUANG T, LI J, et al. Effect of miR-27b on the proliferation and apoptosis of diffuse large B-cell lymphoma cells by targeting the regulation of MET/PI3K/AKT pathway[J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1):137.
- [17] WANG J, MA Y, WANG J. MiR-27a-5p inhibits acute rejection of liver transplantation in rats by inducing M2 polarization of Kupffer cells through the PI3K/Akt pathway[J]. *Cytokine*, 2023, 165:156085.
- [18] HORWITZ S M, 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.
- [19] PRO B, BRAMMER J E, CASULO C, et al. Duvelisib in patients with relapsed/refractory peripheral T-Cell lymphoma from the phase 2 primo trial; dose optimization efficacy update and expansion phase initial results[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl. 1):38-39.
- [20] IYER S P, HAVERKOS B M, ZAIN J, et al. Final results of phase 1/1b study of tenalisib, dual pi3k δ/γ inhibitor in patients with relapsed/refractory T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl. 1):2831-2831.
- [21] ISLAM S, ESPITIA C M, PERSKY D O, et al. Targeting JAK/STAT signaling antagonizes resistance to oncolytic reovirus therapy driven by prior infection with HTLV-1 in models of T-Cell lymphoma [J]. *Viruses*, 2021, 13(7):1406.
- [22] CHEN J, ZUO Z, GAO Y, et al. Aberrant JAK/STAT signaling-mediated chromatin remodeling impairs the sensitivity of NK/T-cell lymphoma to chidamide[J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1):19.
- [23] ROSKOSKI R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183:106362.
- [24] HU Q, BIAN Q, RONG D, et al. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11:1110765.
- [25] ELLI E M, BARATE C, MENDICINO F, et al. Mechanisms underlying the anti-inflammatory and immunosuppressive activity of Ruxolitinib [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1186.
- [26] MOSKOWITZ A J, GHIONE P, JACOBSEN E, et al. A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2021, 138(26):2828-2837.
- [27] BHANUMATHY K, BALAGOPAL A, VIZEA COUMAR F S, et al. Protein tyrosine kinases: their roles and their targeting in leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2):184.
- [28] 李舒婷, 詹鹤琴, 舒炎, 等. siRNA 抑制 syk 基因对外周 T 细胞淋巴瘤细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(5):628-633.
- [29] IZUTSU K, MAKITA S, NOSAKA K, et al. An open-label, single-arm phase 2 trial of valemetostat for relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Blood*, 2023, 141(10):1159-1168.
- [30] ZHANG Y, YAO Q, PAN Y, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors versus anti-PD-1/PD-L1 combined with other therapies for tumors; a systematic review [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3):682.
- [31] JACHETTI E, SANGALETTI S, CHIODONI C, et al. Modulation of PD-1/PD-L1 axis in myeloid-derived suppressor cells by anti-cancer treatments [J]. *Cell Immunol*, 2021, 362:104301.
- [32] CHEN X, WU W, WEI W, et al. Immune checkpoint inhibitors in peripheral T-Cell lymphoma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:869488.
- [33] BENNANI N N, PEDERSON L D, ATHERTON P, et al. A Phase II Study of Nivolumab in patients with relapsed or refractory peripheral T-Cell lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl. 1):467-467.

- [34] CHI Z, LU Y, YANG Y, et al. Transcriptional and epigenetic regulation of PD-1 expression [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(7):3239-3246.
- [35] COOK L B, PHILLIPS A A. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 137(4):459-470.
- [36] KIM S, HYEON J, CHO I, et al. Comparison of efficacy of pembrolizumab between epstein-barr virus positive and negative relapsed or refractory non-hodgkin lymphomas [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(2):611-622.
- [37] LI X, CHENG Y, ZHANG M, et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):15.
- [38] TAO R, FAN L, SONG Y, 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.
- [39] SHI Y, WU J, WANG Z, et al. Efficacy and safety of geptanolimab (GB226) for relapsed or refractory peripheral T-Cell lymphoma; an open-label phase 2 study (Gxplora-002) [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):12.
- [40] KIM S J, JING Q L, 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.
- [41] IYER S P, XU J, BECNEL M R, et al. A phase II study of pembrolizumab in combination with romidepsin demonstrates durable responses in relapsed or refractory T-cell lymphoma (TCL) [J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl. 1):40-41.
- [42] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (rescue): a nonrandomized, open-label, phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4):1003-1011.
- [43] MANSO R, RODRIGUEZ-PERALES S, TORRES-RUIZ R, et al. PD-L1 expression in peripheral T-cell lymphomas is not related to either PD-L1 gene amplification or rearrangements [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(7):1648-1656.
- [44] TEKGUC M, WING J B, OSAKI M, et al. Treg-expressed CTLA-4 depletes CD80/CD86 by trogocytosis, releasing free PD-L1 on antigen-presenting cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(30):e2023739118.
- [45] LI F, CHEN Y, PANG M, et al. Immune checkpoint inhibitors and cellular treatment for lymphoma immunotherapy [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 205(1):1-11.
- [46] HATIC H, SAMPAT D, GOYAL G. Immune checkpoint inhibitors in lymphoma: challenges and opportunities [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(12):1037.
- [47] KAWAHIRA M, KANMURA S, MIZUNO K, et al. Effects of immune checkpoint inhibitor therapy resumption in patients with malignant tumors after moderate-to-severe immune-related adverse events [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4):e0267572.
- [48] CHEN Y, LI M, CAO J, et al. CTLA-4 promotes lymphoma progression through tumor stem cell enrichment and immunosuppression [J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1):909-919.
- [49] JIN S, ZHANG Y, ZHOU F, et al. TIGIT: a promising target to overcome the barrier of immunotherapy in hematological malignancies [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1091782.
- [50] ZHANG Y, WANG Z, HU G, et al. A novel germline HAVCR2 (TIM-3) compound heterozygous mutation is related to hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome in EBV-positive peripheral T-cell lymphoma (NOS) with down-regulated TIM-3 signaling [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:870676.
- [51] LYTHGOE M P, LIU D S K, ANNELS N E, et al. Gene of the month: lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) [J]. *J Clin Pathol*, 2021, 74(9):543-547.

(收稿日期:2023-03-18 修回日期:2023-08-22)

(编辑:唐 璞)