

# 我如何诊断和治疗外周 T 细胞淋巴瘤

赵维莅 蔡铭慈

上海交通大学医学院附属瑞金医院, 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.0253-2727.2019.05.003

## How I diagnose and treat peripheral T cell lymphoma

Zhao Weili, Cai Mingci

Shanghai Rui Jin Hospital, State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, Shanghai 200025, China

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

外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 是一组起源于成熟 T 淋巴细胞的恶性增殖性疾病, 占非霍奇金淋巴瘤的 10% ~ 15%。生物学行为和临床表现呈现高度异质性和侵袭性, 缺乏高效、特异的治疗手段, 预后不良<sup>[1]</sup>。根据 2016 年最新的 WHO 分型, PTCL 包含至少 29 种亚型, 最常见的是外周 T 细胞淋巴瘤-非特指型 (PTCL-NOS)、血管免疫母 T 细胞淋巴瘤 (AITL)、间变大细胞淋巴瘤 (ALCL)、NK/T 细胞淋巴瘤 (NKTCL) 和成人 T 细胞淋巴瘤/白血病 (ATLL)。不同 PTCL 亚型具有不同的临床特征、遗传学改变及治疗反应, 致使临床医师对 PTCL 的诊断和治疗面临较大困难。笔者通过 3 个典型病例, 介绍本中心对最常见 PTCL 亚型 (ALCL、PTCL-NOS 和 AITL) 的诊治经验, 供同行借鉴。

### 一、典型病例

例 1, 男, 22 岁。因“间断腹胀呕吐、腰痛 1 个月”就诊, 腹腔肿瘤穿刺活检病理示“ALK<sup>+</sup> ALCL”, 免疫组化: CD30(+), ALK(+), CD43(+), EMA(+), CD79a(-), CD20(-), CD3(-), CD2(-), CD4(-/+), EB 病毒编码的小 RNA (EBER) 原位杂交(-), Ki67(80%+)。PET-CT: 胰腺头部、后腹膜多发软组织占位, 横结肠、回肠、双肺、竖脊肌等多处代谢增高 (SUV<sub>max</sub> = 35.2), 均考虑肿瘤浸润。骨髓未见肿瘤细胞。ECOG 0 分, LDH 155 U/L, IPI 1 分。CHOPE 方案治疗 6 个疗程, 中期及末期 PET-CT 均提示代谢学完全缓解 (CR) (Deauville 1 分), 随访至今持续 CR。

例 2, 男, 45 岁, 因“反复间断腹痛 1 年、伴消瘦 5 个月”就诊。小肠肿瘤切除术病理提示 PTCL-NOS, 免疫组化: CD3(+), GB(+), TIA-1(+), CD7(+), CD56(+), CD4(-), CD5(-), CD8(-), CD23(-), ALK(-), CD30(-)。EBER 原位杂交(-), Ki67(95%+)。PET-CT: 直肠弥漫性肠壁增厚, 降结肠局部肠壁点状代谢增高, 广泛肠系膜、盆腔内等处多发淋巴结肿大伴代谢增高 (SUV<sub>max</sub> = 12.1)。骨髓未见肿瘤细胞。ECOG 1 分, LDH 204 U/L, IPI 3 分。二代测序检出 EP300、TET2、STAT5B、TP53 及 SETD2 基因突变。以 CHOP/GDP 轮替方案治疗 3 个疗程。中期 PET-CT: 与初治时相比病灶减少, 形态缩小, SUV<sub>max</sub> = 5.0, Deauville 4 分, 考虑部分缓解 (PR)。第 4 疗程开始加用西达本胺 20 mg 每周 2 次 × 2 周, 末期 PET-CT 提示代谢学 CR (Deauville 2 分), 行全相合相关供者异基因造血干细胞移植, 随访至今持续 CR。

例 3, 男, 70 岁。因“耳后肿物 9 个月, 反复发热 3 个月余”就诊。腋窝淋巴结粗针穿刺病理提示 AITL, 免疫组化: CD3(+), CD4(+), CD5(+), CD10(+), CD30(+), PD-1(+), BCL-6(部分+), 滤泡树突网 CD21(+), EBER 原位杂交(+), Ki67(50%+)。PET-CT: 全身多发淋巴结肿大伴 FDG 代谢增高 (SUV<sub>max</sub> = 10.5)。骨髓检查示肿瘤细胞占 6%。ECOG 1 分, LDH 223 U/L, IPI 3 分。二代测序检出 RHOAG17V、TET2 W564X、TET2 P499fs、IDH2 R172T 突变。以 CHOP 方案联合西达本胺治疗 6 个

疗程,末次PET-CT示代谢学CR(Deauville 1分),骨髓检查未见肿瘤细胞。序贯西达本胺单药维持(30 mg每周2次),随访至今持续CR。

二、基于MICM分型的PTCL诊断

PTCL组织学分类的复杂性给诊断带来挑战,血液病理医师的经验以及密切结合患者的临床信息对于PTCL的准确诊断和分型非常关键。基于影像学检查(PET-CT、CT)的粗针穿刺活检可使临床表现不典型PTCL患者获得确诊。2016年的WHO分类新增2种亚型:滤泡T细胞淋巴瘤(FTCL)和伴滤泡辅助性T细胞(TFH)表型结内PTCL,与AITL三者被归类于“AITL和其他TFH来源的结内T细胞淋巴瘤”<sup>[2]</sup>。同时,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(Morphology)和免疫表型(Immunophenotype)方法,细胞遗传学(Cytogenetics)和分子生物学(Molecular)检测在诊断和分子分型中正发挥着越来越重要的作用,形成了淋巴瘤的MICM分型(表1)。MICM分型不仅有助于更好地地区分PTCL各亚型,也为基于分子学异常的个体化靶向治疗奠定了理论基础。

PTCL-NOS是PTCL中最常见的亚型(占30%~50%)<sup>[3]</sup>,在形态学上呈现弥漫性生长,常见多形性细胞形态,免疫表型表达泛T细胞抗原,伴一个或多个表达下调或缺失(常见CD5或CD7)<sup>[4]</sup>,缺乏其他PTCL亚型免疫表型特点,是异质性极强的一组疾病。基因表达谱分析发现PTCL-NOS包含

两个不同预后的重要亚组,TBX21过表达者生存期较长,GATA3过表达则与不良预后显著相关<sup>[5]</sup>。PTCL-NOS常见的细胞生物学改变包括t(5;9)(q33;q22)ITK-SYK融合基因<sup>[6]</sup>,CTLA4-CD28融合基因<sup>[7]</sup>和VAV1融合基因等<sup>[2]</sup>。PTCL-NOS中常见的突变基因包括TET2(20%)、VAV1(15%)、DNMT3A(12%)、RHOA、VAV1等<sup>[8]</sup>。我们中心对125例PTCL-NOS患者进行二代测序检查,发现组蛋白修饰基因突变的比例高达36%,包括:组蛋白甲基化基因突变KMT2D(20%)、SETD2(4.8%)、KMT2A(2.4%)、KDM6A(0.8%),组蛋白去乙酰化基因突变EP300(8%)、CREBBP(4%),DNA甲基化基因TET2(12%)、TET4(3.2%)、DNMT3A(3.2%),染色体重塑基因ARID4B(4%)、ARID2(1.6%)。伴组蛋白修饰相关基因突变的患者易发生化疗耐药,无进展生存(PFS)和总生存(OS)期显著缩短,2年PFS率、OS率仅为26.4%、56.6%(不伴突变患者5年PFS率为49.6%,OS率为63.3%)<sup>[9]</sup>。

AITL是第二常见PTCL亚型,组织形态上常见淋巴结构破坏,淋巴结外浸润但不破坏淋巴窦,肿瘤呈现多形性细胞形态浸润,微环境中含有反应性小淋巴细胞、嗜酸细胞、浆细胞、免疫母细胞、滤泡树突状细胞(FDC)等。FDC和分枝样高内皮小静脉(HEV)增生是AITL的主要特点。免疫组化可见CD4<sup>+</sup>T细胞,并伴随至少2项TFH细胞标志阳性:CD10、BCL6、PD1、CXCL13、CXCR5、ICOS、SAP,

表1 外周T细胞淋巴瘤(PTCL)主要亚型的MICM诊断

亚型	病理形态学(M)	免疫表型(I)	细胞生物学(C)	分子生物学(M)
PTCL-NOS	弥漫性生长模式,常见多形性细胞形态	CD4>CD8,常见抗原丢失(CD7、CD5、CD4/CD8、CD52),细胞毒颗粒(-/+),CD30(-/+),CD56(-/+),较少EBV(+)	TBX21和GATA3蛋白表达、ITK-SYK融合基因,CTLA4-CD28融合基因,VAV1融合基因	表观遗传学基因(KMT2D、SETD2、KMT2A、KDM6A、EP300、CREBBP、TET2、DNMT3A、RHOA),TCR通路(VAV1)
ALCL	淋巴结结构完全破坏,核仁呈马蹄样,瘤细胞呈窦生长方式	CD30(+),EMA(+),CD25(+),细胞毒颗粒(+/-),CD4(+/-),CD3(-/+),CD43(+)	ALK <sup>-</sup> ALCL: DUSP22重排、TP63重排、TYK2重排 ALK <sup>+</sup> ALCL: NPM1-ALK融合基因	TCR通路(PTPN6、VAV1),JAK-STAT通路(TYK2、JAK1、STAT3)
AITL/PTCL-TFH	淋巴结周围浸润,肿瘤多形性细胞形态浸润,FDC和分枝样HEV增生	CD4(+),以下至少2项TFH细胞标志阳性:CD10、BCL6、PD1、CXCL13、CXCR5、ICOS、SAP,FDC(CD21 <sup>+</sup> )和HEV(MECA79 <sup>+</sup> )增生(PTCL-TFH无此特点),EBV <sup>-</sup> CD20 <sup>+</sup> B原始细胞	ITK-SYK融合基因,CTLA4-CD28融合基因	表观遗传学基因(TET2、DNMT3A、IDH2、RHOA),TCR通路(VAV1、CD28、PLCγ1、CTNBN1、GTF2I、PI3K)

注:PTCL-NOS:外周T细胞淋巴瘤-非特指型;ALCL:间变大细胞淋巴瘤;AITL:血管免疫母T细胞淋巴瘤;+:几乎总是阳性;+/-:大部分阳性;-/+ :少部分阳性;- :阴性;FDC:滤泡树突状细胞;HEV:高内皮小静脉;TFH:滤泡辅助性T细胞

FDC(CD21<sup>+</sup>)和HEV(MECA79<sup>+</sup>)增生(PTCL-TFH无此特点),可见EBV<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>B原始细胞。ITK-SYK融合基因或CTLA4-CD28融合基因均可见于AITL和伴TFH细胞表型的PTCL-NOS<sup>[2]</sup>。AITL中常见的重现性基因突变包括TET2(66%)、RHOAG17V(45%)、DNMT3A(33%)、IDH2(25%)、CD28(15%)、PLCγ1(14%)、PI3K(7%)、CTNNB1(6%)、GTF21(6%)等,其中TCR通路相关基因突变与早期疾病进展相关<sup>[8,10]</sup>。

ALCL组织病理上可见淋巴结结构完全破坏,肿瘤细胞形态学变化较大,核仁呈马蹄样(ALCL特征性改变),瘤细胞呈窦生长方式。CD30阳性在ALCL中具有重要的诊断意义,ALK表达是重要的肿瘤细胞表面标志并决定了其不同预后。研究发现,ALK<sup>+</sup>ALCL患者预后优于ALK<sup>-</sup>ALCL患者(5年OS率分别为70%~85%、30%~49%)<sup>[11-12]</sup>。ALK<sup>+</sup>ALCL以t(2;5)(p23;q35)易位为特征,产生NPM-ALK融合基因。ALK-ALCL中常见的重现性基因突变包括PTPN6(50%)、DUSP22(30%)、JAK1(21%)和STAT3(10%)突变等<sup>[8]</sup>。分子研究进一步为预后分层提供新的价值依据,如DUSP22重排见于约30%的ALK-ALCL患者,此类患者对CHOP方案敏感,预后与ALK<sup>+</sup>ALCL接近,5年OS率可达90%。TP63重排编码p63融合蛋白可见于8%的ALK<sup>-</sup>ALCL患者,提示预后不良,5年OS率仅17%<sup>[13]</sup>。

### 三、基于发病机制的PTCL个体化治疗

在ALK<sup>+</sup>ALCL中,德国NHL研究组对7个前瞻性临床研究数据进行分析,发现CHOPE方案(CHOP方案联合依托泊苷)较CHOP方案能够显著改善年轻低危患者的缓解率和3年无事件生存率(91.2%对57.1%),但不能使老年患者获益,且会增加毒性<sup>[14]</sup>。例1是年轻初治的ALK<sup>+</sup>ALCL,一线使用CHOPE方案取得CR,预后良好。对于老年患者(≥75岁),可选用miniCHOP方案联合依托泊苷或ALK抑制剂克唑替尼等治疗方案。

除ALK<sup>+</sup>ALCL外,PTCL目前尚无标准的治疗方案,CHOP方案是目前的首选一线治疗,CR率为17%~70%,5年OS率为32%~45%<sup>[15]</sup>。GDP方案(吉西他滨+顺铂+地塞米松)作为复发难治患者挽救治疗显示出较好的效果<sup>[16]</sup>。有国内学者比较GDP与CHOP治疗PTCL-NOS的疗效,结果显示GDP较CHOP可获得更高的客观缓解率(ORR)(78.6%对60%)、更长的PFS期(9.79个月对4.2个

月)及OS期(17.36个月对11.27个月)<sup>[17]</sup>。因此,我们一线使用CHOP/GDP轮替方案治疗初治PTCL患者。考虑到PTCL患者中期PET-CT阴性的患者更易获得长期生存<sup>[18]</sup>,我们在中期PET-CT评估未达到CR的PTCL(包括PTCL-NOS、ALK<sup>-</sup>ALCL及其他侵袭性PTCL)及分子检测到组蛋白去乙酰化酶抑制剂敏感的分子标志物EP300患者中,将西达本胺加入后续治疗,以期改善预后,目前该项临床研究正在进行中(NCT02753543)。例2患者中期PET-CT示病灶代谢明显减低但仍高于肝血池摄取,第4疗程即开始接受西达本胺联合化疗。

由于PTCL患者缓解期短、复发率高,对于一线化疗效果好(至少达到PR)的患者应推荐自体造血干细胞移植(auto-HSCT)作为巩固治疗。然而,高危患者早期出现耐药和复发,预后极差,复发后中位OS、PFS期仅为5.5、3.1个月<sup>[19]</sup>,这类患者是PTCL治疗面临的最大难题。近年来,新的靶向治疗药物不断涌现,包括:组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺、罗米地辛(Romidepsin)、贝林司他(Belinostat),抗叶酸制剂普拉曲沙(pralatrexate),抗CD30抗体药物偶联物Brentuximab vedotin(BV),免疫调控剂来那度胺(Lenalidomide),PI3K抑制剂Duvelisib。如何有效地通过MICM分型指导靶向药物的选择,联合化疗提高患者的反应率,使更多患者有机会获得缓解并进入后续的移植流程;对于不适于移植的患者,细胞和分子标志也有助于提高靶向药物的敏感性,从而延长患者生存<sup>[20-21]</sup>。对于复发难治患者,挽救化疗方案与B细胞淋巴瘤相似,如DHAP、ICE和包含吉西他滨的化疗方案,可联合西达本胺、来那度胺等靶向药物,缓解后尽早行造血干细胞移植。

西达本胺是我国自主研发的新一代酰胺类组蛋白去乙酰化酶抑制剂,单药治疗复发难治PTCL的有效率接近30%,CR率14%,中位PFS、OS期分别为2.1、21.4个月<sup>[22]</sup>。在一项西达本胺治疗复发难治性PTCL的研究中,西达本胺单药及联合治疗组的总缓解率分别为39.06%、51.18%,中位PFS期分别为4.3、5.1个月,且安全性良好<sup>[23]</sup>。2018年《西达本胺治疗外周T细胞淋巴瘤中国专家共识》建议IPI低危复发难治患者应用西达本胺单药治疗,中、高危患者应用西达本胺联合治疗方案<sup>[24]</sup>。罗米地辛、贝林司他等均已被FDA批准上市用于PTCL。一项单臂II期临床试验评估了罗米地辛单药治疗复发难治AITL的疗效,ORR为33%<sup>[25]</sup>。贝林司他单

药治疗复发难治 PTCL 的关键性 II 期 BELIEF (CLN-19) 研究结果显示, 22 例 AITL 患者中 10 例获得 CR<sup>[26]</sup>。例 3 为初发 AITL, 我们采用西达本胺联合 CHOP 方案治疗。

BV 是一种靶向 CD30 的抗体药物偶联物, 由抗 CD30 嵌合抗体链接抗微管剂甲基澳瑞他汀 E (MMAE) 组成。CD30 广泛表达于系统性 ALCL, 在 PTCL-NOS 中的表达率为 58% ~ 64%, 在 AITL 中的表达率为 43% ~ 63%。在一项在 BV 治疗复发难治性 ALCL 的关键性 II 期临床试验中, CR 率高达 66%, 获得 CR 的患者 5 年 OS 率、PFS 率分别为 79%、57%, 提示 BV 单药可能成为 ALCL 治愈性治疗选择<sup>[27]</sup>。ECHELON-2 是一项多中心、双盲、随机、III 期研究, 探索 A+CHP (BV+长春新碱+多柔比星+泼尼松) 方案与 CHOP 方案一线治疗 CD30<sup>+</sup> PTCL 的疗效及安全性, 结果显示, A+CHP 方案能够显著提高 ORR (83% 对 72%) 及 CR 率 (68% 对 56%), 改善 PFS (48.2 个月对 20.8 个月), 死亡危险降低 34% ( $P = 0.024$ ), 且安全性可控<sup>[28]</sup>。被 FDA 批准用于包含系统性 ALCL 和初治 CD30<sup>+</sup> PTCL 在内的 PTCL 治疗。

#### 四、造血干细胞移植在 PTCL 中的地位

高剂量化疗后早期造血干细胞移植巩固治疗能够显著改善体能状态良好以及对化疗敏感患者的预后<sup>[29]</sup>。一项前瞻性、非随机、多中心研究共纳入 499 例初发 PTCL, 一线获得 CR 的 213 例患者中, 64 例接受造血干细胞移植 (auto-HSCT 49 例, allo-HSCT 15 例), 确认移植在首次 CR 的初治 PTCL 患者中有更好的疗效, 确定了其在一线巩固治疗中的地位。另一项前瞻性、多中心研究纳入 83 例非 ALK<sup>+</sup> ALCL 患者, CHOP 方案治疗 4 ~ 6 个疗程, 32 例患者获得 CR, 33 例获得 PR; 55 例患者接受 auto-HSCT, 48 例获得 CR, 7 例 PR, 3 年 OS 率、PFS 率分别为 48%、36%<sup>[30]</sup>。Nordic Lymphoma Group 研究纳入 160 例非 ALK<sup>+</sup> ALCL 患者, CHOP 方案治疗有效的 115 例患者序贯 auto-HSCT, 中位随访时间 60.5 个月, 5 年 OS 率、PFS 率分别为 51%、44%<sup>[31]</sup>。

供者来源免疫细胞的抗肿瘤作用使 allo-HSCT 在 PTCL 中的应用越来越受到关注。30% ~ 50% 的难治患者可获益于 allo-HSCT, 单倍型移植使更多患者有机会接受移植治疗<sup>[32]</sup>。Smith 等<sup>[33]</sup>对 241 例接受造血干细胞移植的 ALCL、AITL 和 PTCL-NOS 患者进行分析, 发现第 1 次完全缓解 (CR<sub>1</sub>)、对化疗敏感、ALCL 亚型和接受既往 ≤ 2 线治疗的患者更适

合行 auto-HSCT; CR<sub>1</sub> 期患者 auto-HSCT 后 3 年 PFS 率、OS 率分别为 42%、53%; 对更难治 (包括 auto-HSCT 失败) 患者, allo-HSCT 被认为是改善预后甚至治愈性的治疗方法, 3 年 PFS 率达 31%。影响疗效的因素包括对化疗敏感以及移植前 ≤ 2 线治疗。现有的观念是有合适供者的年轻高危患者应在疾病稳定时尽早进行 allo-HSCT。

综上所述, PTCL 是一类生物学行为和临床表现呈高度异质性的疾病, 复发率高, 生存期短, 预后不良。目前一线化疗方案尚无共识, 对于适合移植的患者, 含蒽环类药物的方案 (主要是 CHOP) 序贯 auto-HSCT 是首选的治疗选择。对于不适合移植的患者, 我们期待进一步通过分子机制的转化研究, 即基于 MICM 分型判断患者预后和选择治疗药物, 最终实现 PTCL 从经验性到智慧化的治疗策略转变。

#### 参考文献

- [1] Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (25): 4124-4130. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [3] Lone W, Alkhiniji A, Manikkam Umakanthan J, et al. Molecular insights into pathogenesis of peripheral T cell lymphoma: a review [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13 (4): 318-328. DOI: 10.1007/s11899-018-0460-z.
- [4] Schmitz N, de Leval L. How I manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176 (6): 851-866. DOI: 10.1111/bjh.14473.
- [5] Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 123 (19): 2915-2923. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536359.
- [6] Boddicker RL, Razidlo GL, Dasari S, et al. Integrated mate-pair and RNA sequencing identifies novel, targetable gene fusions in peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 128 (9): 1234-1245. DOI: 10.1182/blood-2016-03-707141.
- [7] Yoo HY, Kim P, Kim WS, et al. Frequent CTLA4-CD28 gene fusion in diverse types of T-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2016, 101 (6): 757-763. DOI: 10.3324/haematol.2015.139253.
- [8] Van Arnem JS, Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ. Novel insights into the pathogenesis of T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2018, 131 (21): 2320-2330. DOI: 10.1182/blood-2017-11-764357.
- [9] Ji MM, Huang YH, Huang JY, et al. Histone modifier gene

- mutations in peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (4): 679- 687. DOI: 10.3324/haematol.2017.182444.
- [10] Vallois D, Dobay MP, Morin RD, et al. Activating mutations in genes related to TCR signaling in angioimmunoblastic and other follicular helper T-cell-derived lymphomas[J]. *Blood*, 2016, 128 (11):1490-1502. DOI: 10.1182/blood-2016-02-698977.
- [11] Agnelli L, Mereu E, Pellegrino E, et al. Identification of a 3-gene model as a powerful diagnostic tool for the recognition of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 120(6):1274-1281. DOI: 10.1182/blood-2012-01-405555.
- [12] Iqbal J, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T- cell lymphoma [J]. *Blood*, 2010, 115 (5):1026-1036. DOI: 10.1182/blood-2009-06-227579.
- [13] Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK- negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes [J]. *Blood*, 2014, 124(9): 1473-1480.
- [14] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2010, 116 (18): 3418- 3425. DOI: 10.1182/blood- 2010- 02-270785.
- [15] Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, et al. a systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma[J]. *ISRN Hematol*, 2011, 2011: 623924. DOI: 10.5402/2011/623924.
- [16] Qi F, Dong M, He X, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as salvage chemotherapy for patients with relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma-not otherwise specified [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96 (2): 245- 251. DOI: 10.1007/s00277-016-2877-6.
- [17] 张明智,邢朋涛,李玲. GDP与CHOP方案治疗非特异性外周T细胞淋巴瘤的疗效分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(12): 857-860. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.12.011.
- [18] Casulo C, Zelenetz AD, Moskowitz CH, et al. Negative interim FDG- PET scan is predictive of superior outcome in T cell lymphoma[J]. *Blood*, 2009, 114(22):1956.
- [19] Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long- term survivors [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (16): 1970- 1976. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.7524.
- [20] Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified [J]. *Blood*, 2017, 129 (9):1103- 1112. DOI: 10.1182/blood-2016-08-692566.
- [21] Broccoli A, Argnani L, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphomas: Focusing on novel agents in relapsed and refractory disease [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60:120- 129. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.09.002.
- [22] 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.
- [23] Shi Y, Jia B, Xu W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1):69. DOI: 10.1186/s13045-017-0439-6.
- [24] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 西达本胺治疗外周T细胞淋巴瘤中国专家共识(2018年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45 (15): 763-768. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.15.531.
- [25] Pro B, Horwitz SM, Prince HM, et al. Romidepsin induces durable responses in patients with relapsed or refractory angioimmunoblastic T- cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 914-917. DOI: 10.1002/hon.2320.
- [26] 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.
- [27] Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 130 (25): 2709-2717. DOI: 10.1182/blood-2017-05-780049.
- [28] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10168): 229-240. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
- [29] Fossard G, Broussais F, Coelho I, et al. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (3):715- 723. DOI: 10.1093/annonc/mdx787.
- [30] Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):106-113. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.4870.
- [31] d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (25): 3093-3099. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.2719.
- [32] Schmitz N, Lenz G, Stelljes M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2018, 132 (3): 245-253. DOI: 10.1182/blood-2018-01-791335.
- [33] Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (25): 3100-3109. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.0188.

(收稿日期:2019-03-08)

(本文编辑:徐茂强)