



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.02  
文章编号: 2095-1264(2025)03-0298-11

## 外周 T 细胞淋巴瘤治疗进展

李志铭

(中山大学肿瘤防治中心 内科, 广东 广州, 510060)

**摘要:** 外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 是一类侵袭性强、预后差的非霍奇金淋巴瘤, 传统化疗方案疗效有限且不同亚型的生存获益存在差异。近年来, 随着对 PTCL 分子病理机制和肿瘤微环境研究的深入, 靶向治疗、免疫治疗及新型联合治疗策略为患者带来了新的选择。一线治疗中, 在 CD30 抗体药物维布妥昔单抗联合化疗 (BV-CHP) 标准方案的基础上, 联合表观遗传药物 (如 HDACi) 等新型药物或“去化疗”方案都进一步提高了疗效。在缓解后维持治疗中, JAK 抑制剂、HDACi 及免疫调节剂可延长疾病缓解期, 降低复发风险并改善生存结局。复发/难治性 PTCL 的治疗中, 多种新型靶向药物 (如 PI3K 抑制剂、JAK 抑制剂) 及免疫疗法 (CAR-T、双特异性抗体等) 展现出积极前景。未来, PTCL 的治疗将向精准化、多元化模式发展, 患者的生存率有望持续提升。本文基于近 3 年内 PTCL 治疗领域的研究数据, 对 PTCL 的治疗进展进行了综述, 以期为临床治疗工作提供参考。

**关键词:** 外周 T 细胞淋巴瘤; 维持治疗; 靶向治疗; 免疫疗法; 治疗进展

**中图分类号:** R733.1; R979.1 **文献标识码:** A

## Advances in the treatment of peripheral T-cell lymphoma

Li Zhiming

(Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, 510060, Guangdong, China)

**Abstract:** Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) is a highly aggressive subtype of non-Hodgkin lymphoma with poor prognosis and limited efficacy of conventional chemotherapy, while significant heterogeneity in survival benefits exists among its subtypes. In recent years, advances in understanding the molecular pathological mechanisms and tumor microenvironment of PTCL have led to emerging therapeutic options, including targeted therapies, immunotherapies, and novel combination strategies. In first-line treatment, the standard regimen of CD30-targeted antibody-drug conjugate brentuximab vedotin combined with chemotherapy (BV-CHP) has demonstrated improved outcomes. Further enhancements in efficacy have been achieved by integrating epigenetic agents (e.g., HDAC inhibitors) or exploring chemotherapy-free regimens. For post-remission maintenance therapy, agents such as JAK inhibitors, HDAC inhibitors, and immunomodulatory drugs have shown potential to prolong remission duration, reduce relapse risk, and improve survival outcomes. In relapsed/refractory PTCL settings, novel targeted therapies (e.g., PI3K/JAK inhibitors) and immunotherapeutic approaches (CAR-T cells, bispecific antibodies) have exhibited promising clinical activity. Moving forward, PTCL management is evolving toward precision medicine and multimodal strategies, with prospects for further survival improvements. This review summarizes recent advancements in PTCL therapeutics over the past three years, providing evidence-based references for clinical practice.

**Keywords:** Peripheral T-cell lymphoma; Maintenance therapy; Target therapy; Immunotherapy; Therapeutic advances

## 0 前言

外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)是一组高度异质性的侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL), 约占所有 NHL 的 10%~15%, 常见亚型包括外周 T 细胞淋巴瘤非特指型(peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)及外周 T 细胞淋巴瘤伴滤泡辅助 T 细胞表型(peripheral T-cell lymphoma with follicular helper T-cell phenotype, PTCL-TFH) [包括血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)]等, 其生物学行为较为复杂, 临床预后较差<sup>[1-2]</sup>。PTCL 的传统治疗以化疗(如 CHOP 方案)为主, 但缓解率低、易复发耐药, 5 年总生存(overall survival, OS)率不足 30%。近年来, 随着对 PTCL 分子病理机制及肿瘤微环境研究的不断深入, 靶向治疗、免疫治疗及新型联合治疗策略的出现为 PTCL 的治疗领域带来了新的希望。表观遗传学调节药物[如组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)]、针对特定信号通路(如 PI3K/mTOR、JAK/STAT 信号通路)的分子靶向药物、单克隆抗体(如 CD30 单抗)及嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)等已逐渐从临床试验阶段迈向临床应用。同时, 基于分子分型的精准治疗策略(如通过基因表达谱来划分 PTCL 亚型), 正在有力地推动个体化治疗模式的发展。本文系统综述了近年来 PTCL 各线治疗的关键研究进展, 深入探讨了治疗方案的优化策略, 并对未来 PTCL 治疗的潜在发展方向进行展望, 以为临床实践提供参考依据。

## 1 一线治疗进展

PTCL 的一线治疗主要采用以蒽环类药物为基础的传统化疗方案, 包括 CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、CHOPE 方案(CHOP+依托泊苷)、剂量调整的 EPOCH 方案及 Hyper-CVAD 方案(高剂量环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+达卡巴嗪)等<sup>[3]</sup>。然而, 这些传统化疗方案的总体疗效存在一定的局限性。其中, CHOP 方案在间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性 ALCL 患者中生存获益显著, 5 年 OS 率为 70%~88%;

但在其他亚型中疗效欠佳, 5 年 OS 率普遍低于 50%<sup>[4-6]</sup>。类似地, Hyper-CVAD 方案可使 ALK 阳性 ALCL 患者的 3 年 OS 率达 100%, 但排除该亚组后, 3 年 OS 率则降至 50% 以下<sup>[7]</sup>。近年来, 针对表观遗传学治疗、靶向抗体药物、免疫治疗及新药联合方案的研究不断开展, 为 PTCL 患者一线治疗提供了优化的可能性。

### 1.1 CD30 抗体偶联药物联合化疗

CD30 在 ALCL 中呈现特异性高表达, 同时在 PTCL-NOS、AITL 等亚型中也存在不同程度的表达。维布妥昔单抗(brentuximab vedotin, BV)是一种靶向 CD30 的抗体药物偶联物(antibody drug conjugates, ADC), 可通过阻滞细胞周期并诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。ECHELON-2 研究<sup>[8]</sup>是一项 III 期随机对照试验, 比较了 BV-CHP(维布妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)方案与 CHOP 方案一线治疗 CD30 阳性 PTCL 的疗效及安全性。该研究中 ALCL 患者占入组患者的 70%, 结果显示, BV-CHP 方案在不增加毒性的情况下显著改善患者生存: BV-CHP 组 5 年无进展生存(progression-free survival, PFS)率为 51.4%(CHOP 组为 43.0%), 5 年 OS 率为 70.1%(CHOP 组为 61.0%), 完全缓解(complete response, CR)率为 68%(CHOP 组为 56%)。此外, BV-CHP 组患者外周神经病变(peripheral neuropathy, PN)的发生率显著低于 CHOP 组(52% vs. 67%), 且因不良事件的停药率更低。基于该研究结果, BV-CHP 已成为 ALCL 和其他 CD30 阳性 T 细胞淋巴瘤( $\geq 1\%$  CD30 表达)的标准一线治疗方案。值得注意的是, BV-CHP 在 AITL 和 PTCL-NOS 亚组患者中的获益尚未明确。

一项 II 期临床研究正在评估“CHEP-BV”(即 CHOEP 联合 BV)序贯 BV 巩固治疗作为 PTCL 一线治疗的疗效<sup>[9]</sup>。该研究主要纳入非 ALCL 患者, 结果显示其疗效与安全性良好: 客观缓解率(objective response rate, ORR)为 91%, CR 率为 79%, 且未发生治疗相关死亡。另一项中国真实世界研究<sup>[10]</sup>不仅纳入接受 BV-CEP(维布妥昔单抗+环磷酰胺+依托泊苷+泼尼松)方案治疗的初治 ALCL 患者, 还纳入了 PTCL-TFH 和 AITL 患者, 结果显示 ORR 为 89.5%, CR 率为 52.7%, 其中 ALCL 和 AITL 亚组的 CR 率分别达到 100% 和 75%。与传统化疗方案(如 CHOEP)相比, BV-CEP 可延长 PFS。两组不良事件(adverse events, AEs)发生率相近。值得注意的是, 接受

BV-CEP 方案治疗的患者未出现因 AEs 导致治疗中断或死亡的病例。表明 BV 联合化疗方案在 PTCL 患者的一线治疗中展现出良好的应用前景。

## 1.2 CHOP-X

在 BV-CHP 方案成为 CD30 阳性 PTCL 的标准一线治疗方案之前, CHOEP 是唯一被广泛应用的 CHOP 联合其他药物(CHOP+X)方案。临床研究<sup>[11]</sup>显示,对于年龄<60 岁且乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平正常的患者,CHOEP 方案可改善其无事件生存期(event-free survival, EFS),但由于化疗相关毒性增加,老年患者难以从中获益。除 CHOEP 外,还有多项研究对其他 CHOP+X 方案作为 PTCL 一线治疗的疗效进行了评估。

**1.2.1 CHOP-表观遗传药物** 表观遗传学抗肿瘤药物包括 HDACi 和 DNA 甲基化抑制剂(DNA methyltransferase inhibitor, DNMTi)。在 PTCL 治疗领域研究较广泛的 HDACis 有罗米地辛、贝利司他和西达本胺, DNMTi 包括阿扎胞苷。

一项 III 期研究评估了 Ro-CHOP(罗米地辛联合 CHOP)方案用于 PTCL 一线治疗的疗效,结果显示该方案未能改善 ORR、PFS 和 OS,且治疗相关毒性增加,导致罗米地辛用于复发/难治性 PTCL 的适应症被自愿撤回<sup>[12]</sup>。事后分析显示,在 PTCL-TFH 亚组中, Ro-CHOP 组的中位 PFS 显著优于对照组(19.5 个月 vs. 10.6 个月,  $P=0.04$ )<sup>[13]</sup>。对于贝利司他, III 期随机、开放标签的 CRESCENDO 研究正在探索将其引入一线 CHOP 方案后初治 PTCL 患者的治疗结局<sup>[14]</sup>。我国原研药物西达本胺(已在中国及日本获批)联合 CHOP 对于初治 PTCL 的疗效验证数据多来自回顾性研究<sup>[15-16]</sup>。最新 SWIFT 研究(多中心、开放标签、单臂 II 期)显示,在 14 例可评估的 PTCL-TFH 初治患者中, ORR 为 85.7%, CR 率为 71.4%, PFS 结果仍在随访中,且多数不良反应可逆、可控,但西达本胺联合 CHOP 方案作为一线治疗仍需进一步随机对照研究验证。在 DNMTi 方面,一项小型 II 期研究<sup>[18]</sup>评估了阿扎胞苷联合 CHOP 方案用于 PTCL 一线治疗的疗效,共纳入 20 例患者(17 例为 TFH 淋巴瘤),结果显示总体 CR 率为 75%(PTCL-TFH 亚组为 88.2%),所有患者的 2 年 PFS 率为 65.8%(PTCL-TFH 亚组为 69.2%)。此外, ALLIANCE (A051902) II 期随机临床试验(NCT04803201)正在评估阿扎胞苷联合 CHOP 的一线疗效<sup>[19]</sup>。

**1.2.2 基于分子标志物的 CHOP-X 精准化疗** 中

国的 GUIDANCE-03(II 期非随机、开放标签、外部对照)研究中<sup>[20]</sup>, CHOP-X 组针对不同基因突变使用不同靶向药物联合 CHOP 制定个体化治疗方案,如 TET2/KMT2D 突变患者联合阿扎胞苷、TP53 突变患者联合地西他滨、CREBBP/EP300 突变患者联合西达本胺,无上述突变患者则联合来那度胺。结果显示, CHOP-X 组 CR 率显著高于 CHOP 组(64.6% vs. 33.3%,  $P=0.004$ ),中位 PFS 显著延长(25.5 个月 vs. 9.0 个月,  $P=0.041$ )。该研究不仅支持 CHOP-X 作为 PTCL 一线治疗方案,同时验证了分子标志物驱动治疗策略的临床可行性。

**1.2.3 其他 CHOP-X 探索** 来那度胺是一种免疫调节剂,在一项多中心 II 期临床研究中,采用联合 CHOP 方案治疗老年初治 AITL 患者,结果显示完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR)率为 41%,未达研究预设标准,2 年 PFS 率和 OS 率分别为 42.1% 和 59.2%,15% 的患者因血液学毒性中断治疗,提示该方案临床获益有限<sup>[21]</sup>。莫格利珠单抗是一种人源化 CC 趋化因子受体 4(CC chemokine receptor 4, CCR4)单克隆抗体,在日本一项 II 期研究中联合 CHOP 方案治疗初治老年侵袭性成人 T 细胞白血病(adult T-cell leukemia, ATL),结果显示 CR 率和 ORR 分别为 64.6% 和 91.7%,1 年 PFS 率和 OS 率分别为 36.2% 和 66.0%,中位 PFS 和 OS 分别为 0.7 年和 1.6 年,表明该方案可改善不适合移植的侵袭性 CCR4 阳性 ATL 老年患者的生存<sup>[22]</sup>。目前一项评估 PI3K $\delta$  抑制剂(林普利塞)联合 CHOP 方案一线治疗 PTCL 疗效的 LINCH 研究(NCT05949944)<sup>[23]</sup>正在进行,截至 2024 年 7 月 19 日,15 例可评估患者中 ORR 为 80%、CR 率为 46.7%,初步显示该联合方案在一线治疗中的潜力。

## 1.3 ALK 抑制剂联合化疗

克唑替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,可靶向包括 ALK 在内的多种酪氨酸激酶。在儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG) ANHL12P1 研究中,克唑替尼与标准一线儿科方案(ALCL99 方案)联合用于一线治疗 ALK 阳性 ALCL 患儿,结果显示 2 年 EFS 率为 76.8%,但血栓栓塞事件的发生率令人担忧<sup>[24]</sup>;该研究的另一组患儿采用 BV 联合化疗方案,2 年 EFS 率和 OS 率分别为 79.1% 和 97.0%,且未增加毒性<sup>[25]</sup>。提示 ALK 抑制剂在儿童 ALK 阳性 ALCL 一线治疗中仍需进一步探索,而 BV 联合化疗方案则表现相对稳定。该研究在美国

血液学会大会上最新披露的数据表明,连续监测 NPM1: ALK 转录水平和抗 ALK 抗体滴度对儿童 ALK 阳性 ALCL 的治疗指导及预后评估具有重要价值<sup>[26]</sup>。

#### 1.4 新型药物联合“去化疗”方案探索

一项多中心 II 期研究<sup>[27]</sup>评估了罗米地辛联合来那度胺方案在初治的≥60 岁或 CIRS 评分≥6 分的 18~60 岁 PTCL 患者,或研究者认为不适合接受化疗的 PTCL 患者中的疗效与安全性。结果显示,ORR 为 65.2%,CR 率为 26.1%;中位缓解持续时间(during of response, DOR)为 10.7 个月,达到 CR 的患者 DOR 为 27.1 个月,2 年 PFS 率和 OS 率分别为 31.5% 和 49.5%。该联合方案的安全性特征与既往报道一致且可控,提示罗米地辛/来那度胺联合方案可作为老年或不适合接受化疗的 PTCL 患者的有效初始治疗选择。

## 2 巩固治疗进展

PTCL 患者单独接受化疗效果欠佳,为提高生存率和降低复发率,可选择进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。HSCT 包括自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)和异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。部分研究强调了 auto-HSCT 在 PTCL 一线治疗中的重要性,但 PTCL 患者是否从 auto-HSCT 中获益仍存在争议。来自西班牙和意大利的一项多中心回顾性研究<sup>[28]</sup>显示,auto-HSCT 可显著改善化疗后获得首次完全缓解(first complete response, CR1) PTCL 患者的 5 年 PFS 率(63% vs. 48%)和 5 年 OS 率(70% vs. 50%);多因素分析证实,auto-HSCT 可显著延长患者的 PFS( $HR=0.57$ , 95%  $CI: 0.35\sim 0.93$ )和 OS( $HR=0.57$ , 95%  $CI: 0.33\sim 0.99$ ), III~IV 期患者获益尤为明显。国际前瞻性 T 细胞淋巴瘤项目(NCT01142674)<sup>[29]</sup>招募了 2006—2018 年 1 669 例 PTCL 患者,并对 735 例患者进行长期随访,其中行 auto-HSCT 的 66 例患者 10 年 OS 率得到显著改善(62% vs. 40%)。EBMT<sup>[30]</sup>回顾性分析了 2002—2022 年的 auto-HSCT 和 allo-HSCT 病例,发现 auto-HSCT 在 CR1/第二次完全缓解(second complete response, CR2)阶段移植的患者预后更优,一线接受 auto-HSCT 患者的生存优于二线及三线以上,而 allo-HSCT 的预后主要取决于移植前的

疾病状态,与既往治疗线数或具体亚型无关。

## 3 一线治疗缓解后的维持治疗

维持治疗是指 PTCL 患者完成初始一线治疗达到 CR 或 PR 后,继续采用药物巩固疗效、延缓复发的治疗策略,其核心目标是延长疾病缓解期,降低复发风险,改善生存结局。近年来,关于维持治疗药物选择的探索不断深入。

### 3.1 JAK1 抑制剂

戈利昔替尼作为全球首个高选择性 JAK1 抑制剂,能持续有效地抑制 JAK1/STAT 通路,已在复发/难治性 PTCL 患者中显示出良好的抗肿瘤疗效<sup>[31]</sup>。II 期多中心前瞻性 JACKPOT26 研究<sup>[32]</sup>旨在评估戈利昔替尼作为 PTCL 一线治疗缓解后维持治疗的疗效和安全性,该研究共纳入 48 例患者(其中 CR 30 例,PR 18 例),主要病理亚型包括 AITL(31.3%)、PTCL-NOS(27.1%)和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)/T 细胞淋巴瘤(27.1%),结果显示 CR 患者接受戈利昔替尼维持治疗后,12 个月和 24 个月的无病生存(disease-free survival, DFS)率分别为 82.1% 和 73.7%,38.9% 的 PR 患者接受维持治疗后转为 CR, PFS 为 17.4 个月,中位 DOR 为 23.9 个月,提示戈利昔替尼作为 PTCL 一线治疗后维持治疗药物,可延长 CR 患者的 DFS,改善 PR 患者的疗效并带来更长的生存获益,且其安全性良好,常见的≥3 级治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)主要为血液学不良事件,且多数 TRAE 可逆、可控。JACKPOT26 研究显示戈利昔替尼有望成为 PTCL 一线治疗后的维持方案。

### 3.2 HDACi

西达本胺作为一线治疗缓解后的维持治疗的疗效目前多在回顾性研究中有所体现。一项真实世界研究<sup>[33]</sup>评估了 BV 联合化疗诱导治疗后序贯西达本胺维持治疗在初治 CD30 阳性 PTCL 患者中的疗效及安全性,结果显示,西达本胺维持治疗可使患者持续缓解,ORR 和 CR 率分别为 87.9% 和 75.8%。该方案耐受性良好,但需更长期的随访验证。另一项在 2024 年欧洲血液学协会(The European Hematology Association, EHA)大会上公布结果的回顾性研究<sup>[34]</sup>显示,使用西达本胺作为一线维持治疗的患者,中位 PFS 和 OS 均未达到,其预后显著优于挽救治疗后使用西达本胺的患者。综上,西达本胺有望作为 PTCL 一线治疗后的维持方案,但仍需

表 1 PTCL 关键一线临床研究  
 Tab. 1 Key first-line clinical trials in PTCL

临床分期	纳入人群	治疗方案	PFS 率	mPFS	OS 率	mOS	ORR	CR 率	安全性
III	CD30 阳性 PTCL sALCL (70%)	BV-CHP <i>vs.</i>	51.4% <i>vs.</i> 43.0% (5 年), <i>HR=0.70</i> , <i>P=0.0077</i>	62.3 个月 23.8 个月	70.1% <i>vs.</i> 61.0% (5 年), <i>HR=0.72</i> , <i>P=0.0424</i>	NR NR	83% <i>vs.</i> 72%	68% <i>vs.</i> 56%	BV-CHP 方案有 52% 患者报告 PN, CHOP 方案有 55% 患者报告 PN; 最后一次随访, BV-CHP 方案 有 72% PN 已改善或缓解, CHOP 方案有 78% PN 已改善或缓解
		Ro-CHOP <i>vs.</i> CHOP	—	12.0 个月 <i>vs.</i> 10.2 个月, <i>P=0.096</i>	—	51.8 个月 <i>vs.</i> 42.9 个月, <i>P&gt;0.1</i>	63% <i>vs.</i> 60%, <i>P&gt;0.1</i>	41% <i>vs.</i> 37% <i>P&gt;0.1</i>	Ro-CHOP 组 ≥30% 的患者出现 ≥3 级 TRAE, 高于 CHOP 组
III	PTCL	普拉曲沙+CHOP <i>vs.</i> 贝利司他+CHOP <i>vs.</i> CHOP	—	—	—	—	—	—	进行中, 尚未披露
II	PTCL PTCL-TFH (85%)	阿扎胞苷+CHOP	65.8% (2 年) 69.2% (2 年)	—	68.4% (2 年) 76.1% (2 年)	—	—	75% 88.2%	常见 ≥3 级血液学 AE 为中性粒细 胞减少症 (71%), 非血液学 AE 包括疲劳 (4%) 和胃肠道症状 (5%)
II	PTCL	CHOP-X* <i>vs.</i> CHOP	—	25.5 个月 <i>vs.</i> 9.0 个月, <i>P=0.041</i>	—	NR <i>vs.</i> 30.9 个月 <i>P=0.088</i>	—	64.6% <i>vs.</i> 33.3%, <i>P=0.004</i>	CHOP-X 组最常见的 ≥3 级血液 学和非血液学 AE 分别为中性粒 细胞减少症 (65%) 和感染 (10%)
II	PTCL AITL (55%)	罗米地辛+来那度胺	31.5% (2 年)	—	49.5% (2 年)	—	65.2% 78.6%	26.1% 35.7%	≥3 级血液学 AE 包括中性粒细胞 减少症 (45%)、血小板减少症 (34%) 和贫血 (28%); 非血液学 AE 包括低钠血症 (45%)、高血压 (38%)、低蛋白血症 (24%)

注: \*CHOP-X 方案: X 代指 TP53 突变者使用地西他滨, TET2/KMT2D 突变者使用阿扎胞苷, CREBBP/EP300 突变者使用西达本胺, 无上述突变者使用来那度胺。  
 Note: \* The CHOP-X regimen: X refers to the use of decitabine for TP53 mutants, azacitidine for TET2/KMT2D mutants, chidamide for CREBBP/EP300 mutants, and lenalidomide for those without the afore-mentioned mutations.

更多前瞻性数据支持。

### 3.3 免疫调节剂

2023 年一项研究评估了来那度胺在复发/难治性 PTCL 且处于缓解状态但不适合移植的患者中的维持治疗效果<sup>[35]</sup>, 结果显示维持治疗的 1 年 PFS 率为 49%, 中位 OS 约为 34 个月, 表明来那度胺 25 mg qd 维持治疗可能有助于延长缓解期, 其在维持治疗中的作用值得进一步探索。

## 4 复发/难治性 PTCL 的进展

在复发/难治性 PTCL 的治疗中, allo-HSCT 是有望治愈的重要手段, 且移植前获得 CR 的患者预后更佳。二线及后续治疗方案的选择需根据是否计划 auto-HSCT 进行区分: 对于未计划进行 auto-HSCT 的患者, 需权衡长期收益及治疗相关毒性; 对于计划进行 auto-HSCT 的患者, 则以尽可能快速获得 CR 为目标。随着对 PTCL 亚型及其相关分子病理机制和肿瘤微环境研究的深入, 多种新型药物也成为复发/难治性 PTCL 的治疗选择。

### 4.1 新型靶向药物

**4.1.1 表观遗传药物** 近年来, 在复发/难治性 PTCL 治疗领域, 对 HDACi 和 DNMTi 的单药及联合方案均有探索。一项 I 期研究(NCT04447027)<sup>[36]</sup>采用 RAdR 方案(罗米地辛+阿扎胞苷+地塞米松+来那度胺)治疗复发/难治性 PTCL 患者, 结果显示 ORR 为 56%, CR 率为 12%; 中位随访时间 18.2 个月, 1 年 PFS 率和 OS 率分别为 14.9% 和 63.3%。该方案安全性可控, 可作为桥接移植治疗方案。BELIEF 研究<sup>[37-38]</sup>已验证了贝利司他在复发/难治性 PTCL 患者中的疗效, 其单药 ORR 为 25.8%。BELBRA 研究<sup>[39]</sup>作为一项多中心真实世界观察性研究, 评估了贝利司他在复发/难治性 PTCL 患者中的疗效, 结果显示 ORR 为 45%, 不良反应谱与贝利司他注册研究一致, 提示其可作为复发/难治性 PTCL 患者的挽救治疗选择。以伐美妥司他为代表的 EZH 抑制剂可通过抑制 EZH1 和 EZH2 的组蛋白甲基转移酶活性发挥抗癌作用。VALENTINE-PTCL 01 研究<sup>[40]</sup>是一项多中心、开放标签、单臂 II 期研究, 旨在评估伐美妥司他单药治疗复发/难治性 PTCL 的疗效及安全性, 结果显示 ORR 为 43.7%, CR 率为 14.3%, 中位 DOR、PFS 和 OS 分别为 11.9 个月、5.5 个月和 17.0 个月, 不良反应以血液学毒性为主但多数可控。提示伐美妥司他在复发/难治性 PTCL 中显示出高缓解率和持

久应答, 且跨亚型有效。

**4.1.2 PI3K 通路相关药物** 度维利塞(duvelisib)是一种口服 PI3K 抑制剂, 可通过抑制 PI3K $\gamma$  和 PI3K $\delta$  阻断细胞生长信号通路发挥抗肿瘤作用。PRIMO 研究(NCT03372057)<sup>[41]</sup>是一项开放标签、单臂 II 期临床试验, 评估了度维利塞在复发/难治性 PTCL 中的疗效和安全性, 结果显示 ORR 为 48%, CR 率为 33%, 中位 PFS、DOR 和 OS 分别为 3.45 个月、7.89 个月和 12.35 个月, 其中 AITL 亚型患者获益最为显著; 安全性方面,  $\geq 3$  级不良事件以丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)/天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高(24.4%)为主。基于 PRIMO 研究结果, 目前正在开展 III 期 TERZO 研究(NCT06522737)<sup>[42]</sup>。这项多中心随机对照试验旨在比较度维利塞单药与标准化疗方案在复发/难治性 PTCL-TFH 亚型患者中的疗效差异。

林普利塞(linperlisib)在中国多中心、开放标签 II 期临床研究(CTR20210333)<sup>[43]</sup>中入组了不同亚型的复发/难治性 PTCL 患者, 结果显示其具有抗肿瘤活性, ORR 为 48%, CR 率为 30%, 中位 DOR 未达到, 所有亚型均观察到缓解; 中位 PFS 和 OS 分别为 5.5 个月和 14.2 个月, 且患者耐受性良好, 安全性特征与既往研究一致。另一项国外开放标签、II 期临床研究(NCT05274997)<sup>[44]</sup>也得出了类似的结果, 在可评估的复发/难治性 PTCL 患者中, ORR 为 48.5%, CR 率为 33.3%, 所有亚型的 CR 率均高于 PR 率; 中位 PFS 和 DOR 分别为 3.6 个月和 5.8 个月, 中位 OS 尚未达到, 且未发现新的不良反应。

BR101801 是一种新型三靶点抑制剂, 可通过抑制 PI3K $\gamma/\delta$  和 DNA-PK 的活性阻断细胞生长信号通路, 并诱导细胞周期阻滞和凋亡。在 I a/b 期临床试验<sup>[45]</sup>中, 该药物在复发/难治性 PTCL 患者中显示出临床获益, 结果显示 ORR 为 31.6%, CR 率为 21.1%, 中位 PFS 为 7.5 个月, 中位 OS 和 DOR 尚未达到可评估终点。

**4.1.3 JAK/STAT 通路相关药物** 基于 I 期 JACKPOT8 PART A 研究<sup>[46]</sup>中戈利昔替尼单药在复发/难治性 PTCL 患者中显示出的积极抗肿瘤效果, II 期全球多中心 JACKPOT8 PART B 研究<sup>[47]</sup>进一步验证了其疗效和安全性。截至 2023 年 8 月 31 日, 戈利昔替尼单药显示出强效持久的抗肿瘤活性, ORR 为 44.3%, CR 率为 24%, 中位 DOR 为 20.7 个月; 所有纳入亚型均观察到临床获益, 常见亚型的 ORR 均超过

40%。随访至 2024 年 2 月,中位 OS 为 24.3 个月。 $\geq 3$  级 TRAE 发生率为 59%,以血液学毒性为主,但可通过剂量调整进行管理,整体安全性可控。戈利昔替尼凭借深度缓解、全亚型获益和长期生存优势,为复发/难治性 PTCL 患者提供了更优的治疗选择。

**4.1.4 ALK 抑制剂** 克唑替尼 (crizotinib) 的获批是基于其在儿童 ALK 阳性复发/难治性 ALCL 中的疗效<sup>[48]</sup>,最新的真实世界数据显示其在 ALK 阳性复发/难治性 ALCL 中的高缓解率 (CR 率为 92%)<sup>[49]</sup>。

劳拉替尼 (lorlatinib) 作为第二代 ALK/ROS1 抑制剂,临床前研究证实其可克服克唑替尼耐药突变,并在 ALK 阳性复发/难治性 ALCL 中表现出显著的疗效及良好的安全性,尤其适用于中枢神经系统受累的患者。一项单中心、开放标签 II 期研究 (EudraCT2016-003970-41)<sup>[50]</sup> 的 5 年随访数据显示,纳入的 7 例 ALK 阳性复发/难治性淋巴瘤患者 (包括 2 例 ALK 阳性 ALCL) 的 ORR 为 100%, CR 率为 57%, 中位 PFS 和 OS 均未达到; 6 个月和 12 个月的 PFS 率分别为 83%

表 2 复发/难治性 PTCL 新型靶向药物关键临床研究  
 Tab. 2 Key clinical trials of novel targeted therapies for relapsed/refractory PTCL

研究名称	临床分期	纳入人群	中位 线数	药物 (作用机制)	mDOR	mPFS	mOS	ORR/ %	CR 率/ %	安全性及其他重要结果
NCT04447027	I	复发/难治性 PTCL	2	RAdR (罗米地辛+阿扎胞苷+地塞米松+来那度胺)	—	—	—	56	12	1 年 PFS 率和 OS 率分别为 14.9% 和 63.3%; $\geq 3$ 级非血液学 AE 包括低钾血症、肾损伤、肾上腺功能不全、疲劳、厌食、体重减轻和感染; 血液学 AE 包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血
VALENTINE-PTCL01 NCT04703192	II	复发/难治性 PTCL	2	伐美妥司他 (EZH1/2 抑制剂)	11.9 个月	5.5 个月	17.0 个月	43.7	14.3	最常见的 TRAE 为血小板减少症
PRIMO NCT03372057	II	复发/难治性 PTCL	2	度维利塞 (PI3K $\gamma/\delta$ 抑制剂)	7.89 个月	3.45 个月	12.35 个月	48	33	4 例患者出现治疗相关的致命 AE (隐球菌病、与 EB 病毒相关的淋巴增殖性疾病、肺炎和败血症); $\geq 3$ 级 AE 包括 ALT/AST 升高、中性粒细胞减少症、感染、皮肤反应
CTR20210333	II	复发/难治性 PTCL	2	林普利塞 (PI3K $\delta$ 抑制剂)	NR	5.5 个月	14.2 个月	48	30	6 个月 OS 率为 75%; $\geq 3$ 级 AE 包括中性粒细胞减少症、肺炎、白细胞减少症、贫血、血小板减少症、上呼吸道感染和淋巴细胞减少症
NCT04018248	I a/b	复发/难治性 PTCL	47.5% $\geq 3$	BR101801 (PI3K $\gamma/\delta$ , DNA-PK 三靶点抑制剂)	NR	7.5 个月	NR	31.6	21.1	$\geq 3$ 级 AE 包括 ALT/AST 升高和中性粒细胞减少症
JACKPOT8 PART B NCT04105010	II	复发/难治性 PTCL	73% $\geq 2$	戈利昔替尼 (高选择性 JAK1 抑制剂)	20.7 个月	—	24.3 个月	44.3	24	$\geq 3$ 级 TEAE 包括中性粒细胞减少症、白细胞减少症、淋巴细胞减少症和血小板减少症

和 62%, 6 个月和 12 个月的 OS 率分别为 83% 和 55%, 且长期疗效维持稳定。

## 4.2 免疫治疗和细胞治疗

**4.2.1 免疫调节剂和单克隆抗体** 近年来, 针对免疫相关药物治疗复发/难治性 PTCL 在单药和联合方案上均有探索。一项 II 期研究<sup>[51]</sup>显示, 联合使用 CD30 靶向 ADC 药物 (BV) 和剂量降低的来那度胺治疗复发/难治性 PTCL 或皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) 患者时, 复发/难治性 PTCL 患者的 ORR 为 50%, 且联合治疗的毒性与 FDA 批准剂量下的单药治疗相似。在单抗类药物中, 一项日本真实世界上市后监测研究<sup>[52]</sup>评估了莫格利珠单抗的最新疗效, 结果显示总体 ORR 为 45.8%, 其中复发/难治性 PTCL 亚组的 ORR 为 47.6%。拉可妥单抗 (lacutamab) 是针对 KIR3DL2 (KIR3DL2 是一种免疫球蛋白样受体) 靶点开发的药物, 该靶点在约 50% 的 PTCL 患者中表达。目前, 一项评估拉可妥单抗单药治疗 KIR3DL2 阳性复发/难治性 PTCL 患者的 I b 期研究 (NCT05321147)<sup>[53]</sup>正在进行中。

**4.2.2 双特异性和三特异性衔接器** 这是一类能够同时结合两种或三种不同抗原或表位的抗体药物。在复发/难治性 PTCL 治疗领域, AFM13 是一种新型的 CD30/CD16A 双特异性天然细胞衔接器, 可通过同时结合肿瘤细胞表面的 CD30 和 NK 细胞表面的 CD16A, 特异性地招募 NK 细胞杀伤淋巴瘤细胞。一项 II 期研究<sup>[54]</sup>评估了其单药在复发/难治性 PTCL 中的疗效和安全性, 结果显示 ORR 为 32.4%, CR 率为 10.2%; 尽管中位 PFS 仅约 3.5 个月, 但部分 CR 患者获得了长期缓解 (中位 OS 约 13.8 个月)。AFM13 单药虽未达到主要终点, 但其潜力显著, 尤其是在 AITL 亚型中。目前 II 期 LuminICE 研究<sup>[55]</sup>正在评估 AFM13 联合脐血来源的 NK 细胞在 CD30 阳性复发/难治性 PTCL 和复发/难治性霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 中的疗效。三特异性衔接器 SAR442257 可靶向肿瘤细胞上的 CD38 及共激活 T 细胞上的 CD3 和 CD28。目前, SAR442257 的临床前研究<sup>[56]</sup>证实其在复发/难治性 PTCL 中具有靶向杀伤和免疫激活的双重作用, 但其临床价值有待后续研究验证。

**4.2.3 免疫检查点抑制剂** 在 PTCL 治疗中, 程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂的疗效存在亚型差异, 目前仍处于探索

阶段。一项回顾性 II 期临床研究<sup>[57]</sup>表明, 帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 单药治疗复发/难治性 PTCL 的临床获益有限, 仅在 EBV 阳性患者中显示出治疗潜力。目前进行中的一项 I b 期临床研究<sup>[58]</sup>正在评估帕博利珠单抗联合 HDACi 在复发/难治性 PTCL 中的潜在疗效。其他免疫检查点抑制剂联合方案的探索, 还包括纳武利尤单抗 (nivolumab) 联合 BV。根据 II 期 CheckMate 436 研究 (NCT02581631)<sup>[59]</sup>的数据, 该联合方案在复发/难治性 PTCL 患者中的 ORR 为 45.5%, CR 率为 33.3%, 中位 PFS 和 OS 分别为 4.3 个月和 11.1 个月。

**4.2.4 CAR-T 细胞和细胞疗法** 传统细胞免疫疗法因缺乏特异性靶点而难以区分恶性与正常 T 细胞。AUTO4 作为首个靶向 T 细胞受体  $\beta$  链恒定域 1 (targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region 1, TRBC1) 的 CAR-T 疗法, 可通过选择性清除 TRBC1 阳性肿瘤细胞同时保留 TRBC2 阳性正常 T 细胞实现精准治疗。其 I/II 期临床研究 (NCT03590574)<sup>[60]</sup>显示出良好的安全性 (无剂量限制性毒性) 和潜在疗效, ORR 为 66.7%, 其中高剂量组疗效较好, 但需进一步的数据验证。此外, 其他在研的 CAR-T 疗法还包括: 靶向 CD7 的 CAR-T 治疗复发/难治性 T 细胞淋巴瘤的 I 期研究 (NCT04823091)<sup>[61]</sup>和靶向 CD70 的 CAR-T (CTX130) 治疗复发/难治性 T 细胞淋巴瘤 (PTCL 或 CTCL) 的 I 期研究 (NCT04502446)<sup>[62]</sup>。

**4.2.5 其他** 盐酸米托蒽醌脂质体注射液是一种新型蒽环类药物脂质体制剂, 已获国家药品监督管理局批准用于复发/难治性 PTCL 的治疗。近年多项研究验证了其相关联合方案在复发/难治性 PTCL 中的疗效及安全性, 其中中国 II 期关键研究<sup>[63]</sup>数据显示, 该药单药治疗复发/难治性 PTCL 的 ORR 为 46.3%, CR 率为 13.9%, 中位 PFS 和 OS 分别为 8.5 个月和 23.3 个月。

## 5 结语

近年来, PTCL 的治疗取得显著突破, 从传统化疗发展到涵盖小分子靶向药物、免疫治疗及基因工程细胞疗法的多元化治疗模式, 为这一高度异质性疾病的患者提供了更多生存希望。小分子靶向药物、免疫相关疗法及细胞疗法的应用显著提升了复发/难治性患者的缓解率与生存质量, 个体化治疗策略的推进 (如基于分子分型的精准用药) 正逐步打

破传统“一招治天下”的模式。然而,PTCL的长期生存率仍不理想,耐药性、治疗相关毒性和复发风险仍是核心挑战。未来,随着基因编辑技术、多组学指导的联合疗法及新型生物标志物的开发,PTCL的治疗有望迈向更深层次的“精准化”与“可及化”。多学科协作与真实世界数据的积累将是实现这一目标的关键推力,在基础研究与临床转化的共振中,PTCL患者将迎来更高的生存获益和更优的生活质量。

### 参考文献

- [1] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms [J]. *leukemia*, 2022, 36(7): 1720–1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [2] CAMPO E, JAFFE E S, COOK J R, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee [J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1229–1253. DOI: 10.1182/blood.2022015851.
- [3] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphoma (Version 2.2025) [EB/OL]. [2025-04-14]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.
- [4] CEDERLEUF H, BJERREGÅRD PEDERSEN M, JERKEMAN M, et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group study [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(5): 739–746. DOI: 10.1111/bjh.14740.
- [5] MAEDA Y, NISHIMORI H, YOSHIDA I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707 [J]. *Haematologica*, 2017, 102(12): 2097–2103. DOI: 10.3324/haematol.2017.167742.
- [6] ELLIN F, LANDSTRÖM J, JERKEMAN M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry [J]. *Blood*, 2014, 124(10): 1570–1577. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
- [7] ESCALÓN M P, LIU N S, YANG Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience [J]. *Cancer*, 2005, 103(10): 2091–2098. DOI: 10.1002/encr.20999.
- [8] HORWITZ S, O'CONNOR O A, 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.002.
- [9] HERRERA A F, ZAIN J, SAVAGE K J, et al. Brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone followed by brentuximab vedotin consolidation in CD30-positive peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(9): e671–e681. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00171-6.
- [10] FENG X M, GUO W, WANG Y P, et al. The short-term efficacy and safety of brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, epirubicin and prednisone in untreated PTCL: a real-world, retrospective study [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 532–543. DOI: 10.1007/s12325-021-01943-z.
- [11] 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.
- [12] 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 LYSA) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(3): 242–251. DOI: 10.1200/jco.21.01815.
- [13] CAMUS V, THIEBLEMONT C, GAULARD P, et al. Romidepsin Plus CHOP versus CHOP in Patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: final analysis of the RO-CHOP trial [J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(suppl 2): 77–78.
- [14] TIGER Y K, ATMURI U, IYER S P. Trial in progress: a phase 3, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of the combination of beleodaq-CHOP or folotyn-cop to the CHOP regimen alone in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma - crescendo [J]. *Blood*, 2024, 144 (Supplement 1): 3123.1. DOI: 10.1182/blood-2024-197991.
- [15] WANG J, SU N, FANG Y, et al. Comparison of chemotherapy combined with chidamide versus chemotherapy in the front-line treatment for peripheral T-cell lymphoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835103. DOI: 10.3389/fimmu.2022.835103.
- [16] WEN X L, GUAN T, YU Q C, et al. Comparison of tucidinstat with CHOP-like versus CHOP-like in first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: a single-center real-world study [J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(12): 5527–5537. DOI: 10.1007/s00277-024-06063-6.
- [17] CAI Q Q, XIA Y, ZENG D F, et al. Preliminary results from a phase II study of chidamide in combination with CHOP in previously untreated peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype (SWIFT study) [J]. *Blood*, 2024, 144: 7779. DOI: 10.1182/blood-2024-206953.
- [18] RUAN J, MOSKOWITZ A, MEHTA-SHAH N, et al. Multi-center phase 2 study of oral azacitidine (CC-486) plus CHOP as initial treatment for PTCL [J]. *Blood*, 2023, 141(18): 2194–2205. DOI: 10.1182/blood.2022018254.
- [19] ClinicalTrials.gov. Testing the addition of duvelisib or CC-486 to the usual treatment for peripheral T-cell lymphoma (NCT04803201) [EB/OL]. (2025-04-02) [2025-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04803201?term=NCT04803201&rank=1>.
- [20] CAI M C, CHENG S, JING H M, et al. Targeted agents plus CHOP compared with CHOP as the first-line treatment for newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma (GUIDANCE-03): an open-label, multicentre phase 2 clinical trial [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 50: 101160. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2024.101160.
- [21] 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. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003081.

- [22] CHOI I, YOSHIMITSU M, KUSUMOTO S, et al. A phase 2 trial of CHOP with anti-CCR4 antibody mogamulizumab for elderly patients with CCR4-positive adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): 7504. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16\_suppl.7504.
- [23] CAI Q Q, XIA Y, HUANG H Q, et al. Linperlisib in combination with CHOP for newly-diagnosed peripheral T-cell lymphoma: preliminary results from the phase 1b/2 linch study [J]. *Blood*, 2024, 144: 6407. DOI: 10.1182/blood-2024-206564.
- [24] LOWE E J, REILLY A F, LIM M S, et al. Crizotinib in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK<sup>+</sup> anaplastic large-cell lymphoma: the results of children's oncology group trial ANHL12P1 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 2043-2053. DOI: 10.1200/jco.22.00272.
- [25] LOWE E J, REILLY A F, LIM M S, et al. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK<sup>+</sup> ALCL: results of COG trial ANHL12P1 [J]. *Blood*, 2021, 137(26): 3595-3603. DOI: 10.1182/blood.202009806.
- [26] FORLENZA C J, HOOGSTRA D, BARKAUSKAS D, et al. NPM: : ALK transcript levels and anti-ALK autoantibody titers As biomarkers for outcome in pediatric ALK<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma treated with brentuximab vedotin or crizotinib in combination with chemotherapy: COG ANHL12P1 [J]. *Blood*, 2024, 144: 1581. DOI: 10.1182/blood-2024-201677.
- [27] RUAN J, ZAIN J, PALMER B, et al. Multicenter phase 2 study of romidepsin plus lenalidomide for previously untreated peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(19): 5771-5779. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009767.
- [28] GARCÍA-SANCHO A M, BELLEI M, LÓPEZ-PARRA M, et al. Autologous stem-cell transplantation as consolidation of first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphoma: a multicenter GELTAMO/FIL study [J]. *Haematologica*, 2022, 107(11): 2675-2684. DOI: 10.3324/haematol.2021.279426.
- [29] CIVALLERO M, SCHROERS-MARTIN J G, HORWITZ S, et al. Long-term outcome of peripheral T-cell lymphomas: Ten-year follow-up of the International Prospective T-cell Project [J]. *Br J Haematol*, 2024, 205(1): 166-174. DOI: 10.1111/bjh.19433.
- [30] SHUMILOV E, NGOYA M, BERNING P, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for major T-cell lymphoma entities: an analysis of the EBMT lymphoma working party [J]. *Blood*, 2024, 144(Supplement 1): 464. DOI: 10.1182/blood-2024-202279.
- [31] KEAM S J. Golidocitinib: first approval [J]. *Drugs*, 2024, 84(10): 1319-1324. DOI: 10.1007/s40265-024-02089-2.
- [32] JIN J, ZHANG L L, ZOU L Q, et al. Maintenance therapy of golidocitinib, a JAK1 selective inhibitor, in patients with peripheral T cell lymphomas after first-line systemic therapy: updates of the phase 2 study (JACKPOT26) [J]. *Blood*, 2024, 144: 6368. DOI: 10.1182/blood-2024-211891.
- [33] WANG X T, GUO W, ZHAO Y Z, et al. The short-term efficacy and safety of brentuximab vedotin chemotherapy combined with chidamide in the treatment of CD30-positive peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2024, 144: 4447. DOI: 10.1182/blood-2024-206302.
- [34] SHEN H R, LIANG J H, WU J Z, et al. A retrospective study on the efficacy and safety of chidamide As a maintenance therapy for peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2023, 142: 6208-6210. DOI: 10.1182/blood-2023-181486.
- [35] KIM, S J, LEE M W, LIM S N, et al. Phase II study of lenalidomide maintenance after salvage therapy for relapsed or refractory peripheral T-Cell lymphomas [J]. *Blood*, 2023, 142: 3073-3073. DOI: 10.1182/blood-2023-181809.
- [36] GORDON M J, MILJKOVIC M D, NG S, et al. Romidepsin, azacitidine, dexamethasone, and lenalidomide (RAdR) for relapsed/refractory T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2024, 144: 984. DOI: 10.1182/blood-2024-199196.
- [37] O'CONNOR O A, 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.
- [38] SAWAS A, MA H, SHUSTOV A, et al. Characterizing the belinostat response in patients with relapsed or refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(8): 2003-2007. DOI: 10.1080/10428194.2020.1753044.
- [39] DE MOURA R P, ABDO A N R, CHIATTONE C, et al. First interim results of the real-life study evaluating the efficacy and safety of belinostat in patients with R/R PTCL in Brazil (BELBRA) [J]. *Blood*, 2024, 144: 7749. DOI: 10.1182/blood-2024-199240.
- [40] HORWITZ S M, IZUTSU K, MEHTA-SHAH N, et al. Efficacy and safety of valemestostat monotherapy in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: primary results of the phase 2 VALENTINE-PTCL01 study [J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1): 302. DOI: 10.1182/blood-2023-179304.
- [41] MEHTA-SHAH N, ZINZANI P L, JACOBSEN E D, et al. Duvelisib in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: final results from the phase 2 PRIMO trial [J]. *Blood*, 2024, 144: 3061. DOI: 10.1182/blood-2024-203577.
- [42] CWCYNARSKI K, DOMINGO DOMENECH E, SIDRANSKY D, et al. A multicenter, open-label, phase 3, randomized controlled trial of duvelisib versus investigator's choice of gemcitabine or bendamustine in patients with relapsed/refractory nodal T cell lymphoma with T follicular helper phenotype [J]. *Blood*, 2024, 144: 3074.1. DOI: 10.1182/blood-2024-203290.
- [43] SONG Y Q, LI Z J, WU H J, et al. A multicenter Phase2 trial of linperlisib in relapsed or refractory peripheral T/NK cell lymphomas [J]. *Blood*, 2023, 142: 306. DOI: 10.1182/blood-2023-180137.
- [44] IYER S P, NAIR R, MEHTA-SHAH N, et al. A Phase II clinical study exploring the safety and efficacy of the oral PI3K $\delta$  inhibitor, linperlisib, in relapsed refractory T cell lymphoma [J]. *Blood*, 2024, 144: 4449-4450. DOI: 10.1182/blood-2024-209340.
- [45] KIM B S, KIM S J, YOON D H, et al. A novel PI3K  $\gamma/\delta$  and DNA-PK triple inhibitor, BR101801, for r/r PTCL: a phase Ia/b, multi-center, open-label clinical trial [J]. *Blood*, 2023, 142: 1701. DOI: 10.1182/blood-2023-173010.
- [46] SONG Y, YOON D H, YANG H, et al. Phase I dose escalation and expansion study of golidocitinib, a highly selective JAK1 inhibitor, in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(11): 1055-1063. DOI: 10.1016/

- j.annonc.2023.08.013.
- [47] SONG Y Q, MALPICA L, CAI Q 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00589-2.
- [48] MOSSÉ Y P, VOSS S D, LIM M S, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a children's oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(28): 3215–3221. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4830.
- [49] MARKS L J, RITTER V, AGRUSA J E, et al. Pediatric relapsed/refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma treatment and outcomes in the targeted-drug era [J]. *Blood Adv*, 2025, 9(6): 1356–1365. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014745.
- [50] RIPAMONTI A, AROLDI A, COCITO F, et al. Preliminary results of phase 2 open label study of lorlatinib monotherapy in relapsed/refractory ALK + lymphomas previously treated with other tyrosine kinase inhibitors [J]. *Blood*, 2023, 142: 4474. DOI: 10.1182/blood-2023-186702.
- [51] RENEAU J C, HUANG Y, HANEL W, et al. Final results of a phase II study of brentuximab vedotin and lenalidomide in relapsed and refractory T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2024, 144: 4438. DOI: 10.1182/blood-2024-201294.
- [52] ISHITSUKA K, YASUKAWA T, TSUJI Y. Safety and effectiveness of mogamulizumab in relapsed or refractory CC chemokine receptor 4-positive peripheral T-cell lymphoma and relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: a post-marketing surveillance in Japan [J]. *Hematol Oncol*, 2024, 42(4): e3292. DOI: 10.1002/hon.3292.
- [53] IYER S P, AYYAPPAN S R, GREENWELL I B, et al. Strategies to develop anti-KIR Mab lacutamab in patients with peripheral T-cell lymphoma: preliminary monotherapy clinical data and pre-clinical combinability data [J]. *Blood*, 2023, 142: 3072. DOI: 10.1182/blood-2023-172537.
- [54] KIM W S, SHORTT J, ZINZANI P L, et al. A phase II study of acimtamig (AFM13) in patients with CD30-positive, relapsed, or refractory peripheral T-cell lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(1): 65–73. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1913.
- [55] MOSKOWITZ A, HARSTRICK A, EMIG M, et al. AFM13 in combination with allogeneic natural killer cells (AB-101) in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and CD30 + peripheral T-cell lymphoma: a phase 2 study (LuminICE) [J]. *Blood*, 2023, 142: 4855. DOI: 10.1182/blood-2023-174250.
- [56] DUPUY A, PELLETIER L, GIUSTINIANI J, et al. The CD38/CD3xCD28 trispecific antibody (SAR442257) potentially represents a novel therapeutic strategy for peripheral T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2023, 142: 4384. DOI: 10.1182/blood-2023-189088.
- [57] CHAN T, TSE E. Pembrolizumab in relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma and mature T cell lymphoma: a prospective phase II study [J]. *Blood*, 2023, 142: 1726. DOI: 10.1182/blood-2023-184325.
- [58] ROBERTS N, LISTER J, BENNANI N N, et al. Pembrolizumab in combination with epigenetic therapy is safe and active in heavily treated patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): preliminary results from the embolden trial [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1): 9425–9426. DOI: 10.1182/blood-2022-170181.
- [59] ZINZANI P L, SALLES G, MOSKOWITZ A J, et al. Nivolumab plus brentuximab vedotin for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(10): 2400–2404. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011030.
- [60] CWCYNARSKI K, IACOBONI G, THOLOULI E, et al. First in human study of AUTO4, a TRBC1-targeting CAR T-cell therapy in relapsed/refractory TRBC1-positive peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 10316–10317. DOI: 10.1182/blood-2022-165971.
- [61] ZHANG Y Q, LI C G, DU M Y, et al. Allogenic and autologous anti-CD7 CAR-T cell therapies in relapsed or refractory T-cell malignancies [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13: 61. DOI: 10.1038/s41408-023-00822-w.
- [62] IYER S P, SICA R A, HO P J, et al. s262: the cobalt-lym study of ctx130: a phase I dose escalation study of Cd70-targeted allogeneic crispr-cas9-engineered car t cells in patients with relapsed/refractory (r/r) t-cell malignancies [J]. *HemaSphere*, 2022, 6: 163–164. DOI: 10.1097/01.hs9.000084394.0.96598.e2.
- [63] GAO Y, HUANG Y H, ZHANG Q Y, et al. Liposomal mitoxantrone monotherapy in patients with relapsed or refractory mature T-cell and natural killer-cell neoplasms: a phase 2, multicenter, open-label, single-arm trial [J]. *Cancer*, 2025, 131(1): e35672. DOI: 10.1002/encr.35672.

校稿: 刘颖 于静

本文引用格式: 李志铭. 外周 T 细胞淋巴瘤治疗进展[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(3): 298–308. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.02.

Cite this article as: LI Zhiming. Advances in the treatment of peripheral T-cell lymphoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 298–308. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.02.