DOI:10.16016/j.1000-5404.202006020

西达本胺维持治疗预防外周 T 细胞淋巴瘤自体造血干细胞移植术后复发的临床观察

刘红云,董 松,曾韫璟,高 力,张 曦 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液病医学中心,全军血液病中心,创伤、烧伤与复合伤研究国家重点实验室

[摘要] **目的** 探讨西达本胺维持治疗预防外周 T 细胞淋巴瘤患者自体外周血干细胞移植术后复发的效果和安全性。**方法** 回顾性分析本中心 2017 年 1 月至 2018 年 5 月接受自体造血干细胞移植术后的外周 T 细胞淋巴瘤患者 49 例,根据移植后是否采用西达本胺维持治疗分为试验组(23 例)和对照组(26 例)。试验组在移植后 30~45 d 予西达本胺维持治疗(口服 30 mg/次,2 次/周,间隔不少于 3 d,早餐 30 min 后服用);对照组移植结束后不采用药物治疗,仅定期观察随访。主要观察指标为移植后 2 年复发率,次要观察指标包括 1 年复发率,1 年、2 年无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival,OS);西达本胺维持治疗期间的药物不良反应。**结果** 两组患者随访至 2020 年 5 月,试验组移植后 2 年复发率为 39.1%,显著低于对照组的 69.2%($P=0.047$)。移植后 1 年,试验组复发 5 例(21.7%),对照组复发 14 例(53.8%),对照组复发率显著高于试验组($P=0.039$)。移植后 1 年,试验组 PFS 明显优于对照组,两组间 OS 无明显差异;移植后 2 年,试验组 PFS 及 OS 均明显优于对照组。西达本胺维持治疗的复发率与患者年龄、性别、病理类型、临床分期、骨髓浸润、IPI 评分无相关性($P>0.05$),而移植前疾病未达完全缓解及乳酸脱氢酶升高为预后不良的危险因素($P<0.05$)。西达本胺维持治疗的不良反应主要表现为血液学毒性 10 例,乏力 5 例,消化道不良反应 4 例;肝肾功能轻度损害、血栓事件各 1 例,无 1 例发生心脏毒副作用。**结论** 西达本胺维持治疗可降低外周 T 细胞淋巴瘤自体造血干细胞移植术后复发;且安全性较高。

[关键词] 西达本胺;维持治疗;外周 T 细胞淋巴瘤;自体造血干细胞移植

[中图法分类号] R617; R733.4; R979.12 [文献标志码] A

Maintenance therapy with chidamide prevents from postoperative recurrence after autologous hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphoma

LIU Hongyun, DONG Song, ZENG Yunjing, GAO Li, ZHANG Xi State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Medical Center of Hematology, PLA Center for Hematology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the efficacy and safety of chidamide maintenance therapy in prevention of the recurrence of peripheral T-cell lymphoma after autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT). **Methods** A retrospective study was carried out on 49 patients with peripheral T-cell lymphoma undergoing auto-PBSCT in our medical center from January 2017 to May 2018. According to whether receiving chidamide maintenance treatment after transplantation or not, they were divided into experimental group ($n=23$) and control group ($n=26$). The patients from the former group were given chidamide maintenance treatment, by taking orally 30 mg/time, twice/week, in an interval not less than 3 d, 30 min after breakfast, initiating from 30 to 45 d after transplantation. While those of the control group got no maintenance treatment, but were only examined and followed up regularly after transplantation. The

[通信作者] 高 力,E-mail:1575423600@qq.com

main outcome measure was to observe the recurrence rate between these 2 groups in 2 years after transplantation. The secondary indicator was the differences in 1-year recurrence rate, 1- and 2-year progression free survival (PFS), and 2-year overall survival (OS) between them. The adverse effects of chidamide were observed during the maintenance treatment. **Results** Until the last follow-up of May 2020, the 2-year recurrence rate was only 39.1% in the experimental group, which was significantly lower than that of the control group (69.2%, $P=0.047$). In 1 year after transplantation, 5 patients (21.7%) in the experimental group and 14 patients (53.8%) in the control group had recurrence, with that in the control group significantly higher than that in the experimental group ($P=0.039$). The 1-year PFS was significantly better in the experimental group than the control group, but there was no significant difference in the 1-year OS between them. The experimental group also obtained better 2-year PSF and OS rates than the control group. No correlations were observed in the recurrence rate of citabenamine maintenance therapy with age, gender, pathological type, clinical stage, bone marrow invasion, and International Prognostic Index (IPI) score respectively ($P>0.05$). However, incomplete remission and elevated LDH level before transplantation were risk factors for poor prognosis ($P<0.05$). The main adverse reactions of chidamide maintenance therapy were hematological adverse reactions in 10 cases, fatigue in 5 cases, digestive tract adverse reactions in 4 cases, and both mild damage to liver and kidney functions and thrombosis in 1 case. No adverse cardiac effect was found in 1 case. **Conclusion** Chidamide maintenance therapy reduces the recurrence of peripheral T cell lymphoma after auto-PBSCT, with good safety.

[**Key words**] chidamide; maintenance therapy; peripheral T-cell lymphoma; autologous hematopoietic stem cell transplantation

Corresponding author: GAO Li, E-mail: 1575423600@qq.com

外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphomas, PTCL)是一组起源于胸腺后成熟 T 淋巴细胞或 NK/T 细胞的高度异质性的侵袭性非霍奇金淋巴瘤。虽然不少学者对 PTCL 的化疗进行了改良,但目前 CHOP(C:环磷酰胺,H:阿霉素,O:长春新碱,P:强的松)和 CHOP 样方案仍是 PTCL 最常用的一线治疗方案,除了间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)预后较好外,其余亚型疗效差[1-2],5 年总生存率仅 37%[3]。接受自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)的患者治疗效果较传统化疗好,但移植后复发率仍高达 50%[4-5]。如何降低 PTCL 复发是临床迫切需要解决的问题。近年来随着临床研究的深入,新药也逐渐应用于 PTCL 的治疗中,我国自主研发的新型抗肿瘤药物——西达本胺是一种选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂,能诱导和增强自然杀伤细胞介导的肿瘤杀伤作用,在治疗 PTCL 中取得了显著疗效。一项Ⅱ期临床研究采用西达本胺单药治疗复发/难治性 PTCL,患者的总有效率(overall response rate, ORR)为 75%,完全缓解(complete remission, CR)率达 42%[6],表明西达本胺可作为 PTCL 二线治疗的新选择。因此,本中心近年来尝试对 PTCL 自体造血干细胞移植术后的患者应用西达本胺进行维持治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2017 年 1 月至 2018 年 5 月本院血液病医学中心行自体造血干细胞移植术的 PTCL 患者 49 例,PTCL 的诊断按照 2016 版 WHO 淋巴瘤分类。纳入标准:①初诊 PTCL 患者,除外 ALK+间变大细胞淋巴瘤;②6 疗程 CHOP 样方案化疗后达部分缓解(partial remission, PR)以上并行自体造血干细胞移植;③自体造血干细胞移植术后 30~45 d 造血重建稳定且原发病稳定;④年龄<60 岁,KPS 评分>60 分,估计生存期>3 个月;⑤无严重全身重要脏器功能损害者,肌酐<1.5 mg/dL,白蛋白≥35 g/L,心脏射血指数>55%,血红素>9 g/dL,胆红素<2.0 mg/dL;⑥自愿受试,知情同意。排除标准:①有严重心、肾或肝功能不全;②合并其他恶性肿瘤需要治疗者;③存在脑功能紊乱的临床症状或严重的精神性疾病不能理解或遵从研究方案。

1.2 治疗方法

根据移植后是否予西达本胺维持治疗分为试验组和对照组。试验组23例:自体造血干细胞移植后30~45 d造血稳定后,予西达本胺口服30 mg/次,2次/周(间隔不少于3 d),早餐30 min后服用[7],用药至疾病进展,若疾病稳定则维持2年,治疗期间定期随访及观察西达本胺治疗期间患者出现的各种毒副反应;根据治疗后可能出现的各种不良反应,按分级标准(参考CTCAE v5.0)[8]分为4级,评估治疗副作用。对照组26例:患者行自体造血干细胞移植术后不予维持治疗,仅定期随访。

定期随访:移植后1年内每月复查血常规、肝肾功检查;移植后1年以PET/CT评估病情;第2年内每3个月复查血常规、肝肾功检查;移植后2年以PET/CT评估病情。部分患者因经济原因未完善PET/CT,可行胸腹部增强CT扫描。

1.3 疗效评价

两组患者在移植后30~45 d造血稳定后完善全身PET/CT检查,明确疾病缓解程度。参照2007年淋巴瘤疗效评价标准[9]进行判断,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(disease progression,PD)。疗效指标:复发率=复发例数/总例数×100%;无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为入组至第1次发生疾病进展或任何原因死亡的时间;总生存期(overall survival,OS)为从入组至任何原因死亡的时间。

1.4 统计学分析

应用SPSS 25.0统计学软件对数据进行分析,计数资料以率(%)表示,两组间比较采用卡方检验;采用Kaplan-Meier分析法绘制生存曲线,单因素分析采用Log-rank检验,多因素分析采用Cox比例风险回归模型,$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

试验组外周T细胞淋巴瘤非特指型(peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified, PTCL-NOS)9例,血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)8例,ALK阴性ALCL(ALK-ALCL)6例。对照组PTCL-NOS 8例,AITL 11例,ALK-ALCL 7例。两组患者的临床资料包括性别、年龄、诊断、临床分期、有无骨髓浸润、IPI评分、乳酸脱氢酶(LDH)水平、移植前疗效评价等差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

临床特征	试验组($n=23$)	对照组($n=26$)	P值
性别			1.000
男	15(65.2)	18(69.2)	
女	8(34.8)	8(30.8)	
年龄/岁			0.777
<50	13(56.5)	16(61.5)	
≥50	10(43.5)	10(38.5)	
诊断			0.831
PTCL-NOS	9(39.1)	8(30.8)	
AITL	8(34.8)	11(42.3)	
ALK-ALCL	6(26.1)	7(26.9)	
分期			0.986
Ⅰ/Ⅱ期	3(13.0)	4(15.4)	
Ⅲ/Ⅳ期	20(87.0)	22(84.6)	
骨髓浸润			0.778
无	11(47.8)	14(53.8)	
有	12(52.2)	12(46.2)	
IPI评分			0.922
≤2	14(60.9)	17(65.4)	
>2	9(39.1)	9(34.6)	
乳酸脱氢酶			0.256
正常	14(60.9)	11(42.3)	
升高	9(39.1)	15(57.7)	
移植前疗效评价			0.245
CR	16(69.6)	13(50)	
PR	7(30.4)	13(50)	

2.2 疗效

移植后30~45 d造血重建后复查PET/CT,移植前未达CR的患者20例,移植后仍未达CR患者5例。其中,试验组未达CR者3例(PTCL-NOS 2例,AITL 1例),对照组2例(均为PTCL-NOS),未达CR患者均在移植后半年内复发,原发部位复发者3例,出现新病灶2例。复发后予换用二线方案化疗。两组患者随访至2020年5月,试验组2年复发率仅为39.1%,显著低于对照组的69.2%($P=0.047$);移植后1年试验组复发5例(21.7%),对照组复发14例(53.8%),对照组复发率显著高于试验组($P=0.039$)。

试验组1年无进展生存率为78.3%,无进展生存期(PFS)为(20.304±1.509)个月;对照组无进展生存率43.7%,PFS为(14.501±1.729)个月,两组间1年无进展生存率比较差异有统计学意义($P=0.018$)。试验组1年总生存率为87.9%,总生存期(OS)为(21.739±1.219)个月,对照组总生存率62.0%,OS为(18.378±1.494)个月,两组间1年总生存期比较差异无统计学

意义($P=0.083$)。表明两组间 1 年无进展生存率试验组明显优于对照组,两组间总生存率无明显差异。

试验组 2 年无进展生存率为 60.9%,PFS 为(19.000±1.249)个月,对照组无进展生存率 26.2%;PFS 为(13.496±1.569)个月,两组间 2 年无进展生存率差异有统计学意义($P=0.014$)。2 年总生存率试验组为 69.6%,OS 为(20.609±1.2149)个月,对照组总生存率 33.7%,OS 为(16.313±1.383)个月,两组间 2 年总生存差异有统计学意义($P=0.017$)。表明两组患者间 2 年无进展生存率及总生存率试验组均明显优于对照组,见图 1。

2.3 复发率与临床参数的相关性分析

应用 Log-rank 检验分析结果显示,西达本胺维持治疗的复发率与患者年龄、性别、病理类型、临床分期、骨髓浸润、IPI 评分无相关性($P>0.05$),患者移植前疾病缓解程度及治疗前乳酸脱氢酶(LDH)水平为复发的高危因素($P<0.05$,表 2);采用 Cox 比例风险回归模型分析显示,患者移植前疾病未达 CR 为复发的高危因素($P<0.001$),相对风险=3.653,95%可信区间为 1.690~11.332。

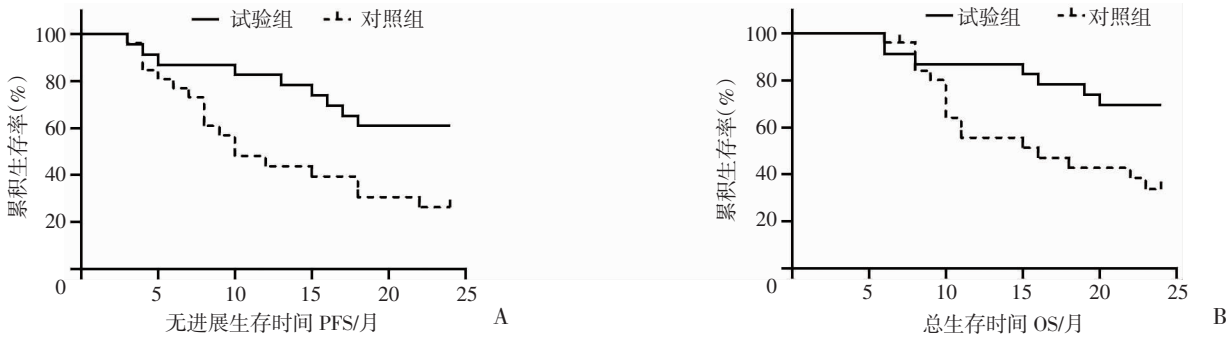


图 1 两组患者 2 年无进展生存(A)及总生存(B)曲线

表 2 西达本胺维持治疗外周 T 细胞淋巴瘤患者复发率与临床参数的相关性

影响因素	n	移植后 1 年复发例数	χ^2 值	P 值	移植后 2 年复发例数	χ^2 值	P 值
年龄/岁			0.031	1.000		0.619	0.669
<50	13	3			6		
≥50	10	2			3		
性别			0.615	0.621		1.028	0.400
男	15	4			7		
女	8	1			2		
病理类型			0.142	0.931		0.608	0.738
ALK-ALCL	6	1			2		
PTCL-NOS	9	2			3		
AITL	8	2			4		
分期			2.918	0.572		5.507	0.239
Ⅰ/Ⅱ期	3	1			1		
Ⅲ/Ⅳ期	20	4			8		
骨髓浸润			0.157	1.000		0.068	1.000
有	12	3			5		
无	11	2			4		
LDH			4.480	0.034		1.675	0.038
正常	14	1			4		
升高	9	4			5		
IPI 评分			4.595	0.101		5.443	0.066
≤2	14	1			3		
>2	9	4			6		
移植前疗效评价			2.601	0.047		4.001	0.042
CR	16	2			4		
PR	7	3			5		

2.4 西达本胺治疗不良反应

试验组不良反应主要表现为血液学不良反应10例(发生率41.7%),时间均为西达本胺治疗后1个月内发生Ⅰ~Ⅱ级白细胞减少3例,血小板减少3例,贫血及血小板减少2例,其中2例白细胞减少患者剂量调整为20 mg/次,2次/周后血象恢复正常,再次加量后血象未下降;Ⅲ~Ⅳ级白细胞、血小板减少各1例,予停用西达本胺及对症治疗后血象恢复正常;乏力5例(发生率20.8%),消化道不良反应4例(发生率16.7%)。肝肾功能轻度损害、血栓事件各1例,无1例发生心脏毒副作用。西达本胺治疗期间未发生病毒、细菌及真菌感染。

3 讨论

外周T细胞淋巴瘤(PTCL)是一种病理类型复杂,临床表现缺乏特异性的复杂性恶性肿瘤。依据2016年WHO造血与淋巴组织肿瘤的分类标准,外周T细胞淋巴瘤包括22个亚型。参照B淋巴瘤方案化疗为主CHOP或CHOP类的一线治疗总有效率偏低(约60%)且复发率高[10],5年生存率仅30%。自体造血干细胞移植对复发和难治性外周T细胞淋巴瘤有一定疗效,但复发率仍较高[11-13]。如何提高PTCL的有效率、延缓疾病进展及降低复发率是目前迫切需要解决的问题。

PTCL组蛋白高水平去乙酰化在淋巴瘤发生、发展中起了至关重要的作用,表观基因突变的发现和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂的应用使难治复发性PTCL的预后得到了改善。目前,已经上市的HDAC抑制剂包括罗米地辛、贝利司他和西达本胺,一项有131例患者参加的复发或难治性的PTCL Ⅱ期临床研究[14]显示罗米地辛单药治疗总有效率及完全缓解率分别为25.4%、14.6%;一项复发或难治性的PTCL Ⅱ期临床研究[15]结果显示贝利司他单药总有效率及完全缓解率分别为25.8%、10.8%。西达本胺是具有我国自主知识产权的1.1类新药,是全球首个获批上市的选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂,通过抑制相关组蛋白去乙酰化酶亚型以增加染色质组蛋白的乙酰化水平来引发染色质重塑,从而改变多条信号传递通路基因表达以抑制肿瘤细胞周期,诱导和增强自然杀伤细胞介导的肿瘤杀伤作用[16-19]。一项Ⅱ期临床研究[9]采用西达本胺单药治疗复发/难治性PTCL,ORR为28%,中位PFS、OS分别为2.1、21.4个月,46%的患者在6周内获益(CR/CRu+PR+SD),获益患者的OS显著延长,表明西达本胺可作为PTCL二线治疗的新选择。有研究显示,西达本胺可调节机体细胞免疫活性,促进肿瘤细胞凋亡,在控制肿瘤复发及转移方面效果显著[14]。本研究显示PTCL自体造血干细胞移植后1年无进展生存率及总生存率分别为43.7%、62.0%,加用西达本胺维持治疗1年无进展生存率及总生存率分别为78.3%、87.9%,1年无进展生存率明显提高。自体移植术后2年无进展生存率及总生存率分别为26.2%、33.7%,加用西达本胺维持治疗2年无进展生存率及总生存率分别为60.9%、69.6%,2年无进展生存率及总生存率均明显提高。MOURAD等[19]报道157例AITL患者行大剂量化疗/自体移植术后,2年总生存率为51%,略高于本研究的对照组,试验组予西达本胺维持治疗后2年OS显著提高。本研究显示PTCL自体移植术后2年的复发率为69.2%,高于既往报道的50%,加用西达本胺维持治疗后2年复发率明显下降至39.1%,表明西达本胺维持治疗对延缓外周T细胞淋巴瘤病情进展及降低疾病复发率方面有显效。另外,本研究还显示,西达本胺维持治疗的复发率与患者年龄、性别、病理类型、临床分期、骨髓浸润、IPI评分无相关性,而与患者移植前状态及乳酸脱氢酶有关,仅有移植前未缓解为预后不良因素。

本研究结果显示西达本胺治疗的主要不良反应为血液学毒性,停药后恢复正常,减量或再次服用后未再次发生血象下降;其他不良反应包括乏力、食欲减退,均为Ⅰ度,肝肾功能轻度损害、血栓事件各1例,无1例发生心脏毒副作用。患者药物不良反应均发生在治疗前3个月内,3个月后患者逐渐耐受,其中血液学毒性主要表现为服药后4~6周内,考虑可能跟大剂量化疗后骨髓抑制、造血不稳定有一定关系。

综上所述,本研究结果初步提示西达本胺维持治疗外周T细胞淋巴瘤在降低疾病复发率,延长无病生存期方面有效;药物不良反应较轻,患者耐受性可,安全性较高,为PTCL患者带来新的选择和希望。因本研究观察时间仅为2年,且样本量较小,有关西达本胺维持治疗的有效性需大样本随机对照研究进一步证实。

参考文献:

[1] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, *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.

[2] ABOUYABIS A N, SHENOY P J, 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.

[3] ABOUYABIS A N, SHENOY P J, LECHOWICZ M J, *et al*.

Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States[J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(11): 2099-2107. DOI:10.1080/10428190802455867.

[4] 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/cncr.20999.

[5] 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.

[6] SHI Y K, 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.

[7] 马军, 石远凯, 朱军, 等. 西达本胺治疗外周T细胞淋巴瘤中国专家共识(2018版)[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(15):763-768. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.15.531.

MA J,SHI Y K, ZHU J,*et al*. Consensus of Chinese experts on the treatment of peripheral T-cell lymphoma with chidamide (2018)[J]. Chin J Clin Oncol, 2018,45(15):763-768. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.15.531.

[8] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0[S/OL]. (2017-11-27). [2020-03-20]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

[9] PILERI S A, PICCALUGA P P. New molecular insights into peripheral T cell lymphomas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(10): 3448-3455. DOI:10.1172/JCI61205.

[10] 林凌, 宋腾, 张亚瑞, 等. Hyper-CVAD/MA和CHOP方案治疗外周T细胞淋巴瘤非特指型的78例临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(11): 486-492. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.11.370.

LIN L, SONG T, ZHANG Y R, *et al*. Clinical analysis of hyper-CVAD/MA regimen and CHOP/CHOP-like regimen in the treatment of 78 patients with peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PT-CL-NOS)[J]. Chin J Clin Oncol, 2016, 43(11): 486-492. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.11.370.

[11] 王春红, 金鑫, 李景贺, 等. 西达本胺治疗以RS3PE综合征为表现的血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤获部分缓解1例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(1): 89-92. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2018.01.016.

WANG C H, JIN X, LI J H, *et al*. A case of partial remission of vascular immunoblastic T-cell lymphoma with RS3PE syndrome treated with xidabamide[J]. Chin Clin Oncol, 2018, 23(1): 89-92. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2018.01.016.

[12] YARED J, KIMBALL A. The role of high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: a review of the literature and new perspectives[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(1): 51-59. DOI:10.1016/j.ctrv.2012.03.011.

[13] COIFFIER B, PRO B, PRINCE H M, *et al*. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(6): 631-636. DOI:10.1200/JCO.2011.37.4223.

[14] 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.

[15] 付金月, 王树叶. 外周T细胞淋巴瘤应用西达本胺治疗疗效及预后因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(7): 531-534. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.07.010.

FU J Y, WANG S Y. Analysis of therapy and prognostic factors of chidamide in the treatment of peripheral T-cell lymphoma[J]. J Clin Hematol, 2018, 31(7): 531-534. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.07.010.

[16] 王明, 李雪, 王字玲. 基于表观遗传学的抗肿瘤药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(4): 658-664. DOI:10.13220/j.cnki.jipr.2016.04.013.

WANG M, LI X, WANG Z L. Epigenetics-based anticancer drugs: research advances[J]. J Int Pharm Res, 2016, 43(4): 658-664. DOI:10.13220/j.cnki.jipr.2016.04.013.

[17] YAO Y S, ZHOU J H, WANG L X, *et al*. Increased PRAME-specific CTL killing of acute myeloid leukemia cells by either a novel histone deacetylase inhibitor chidamide alone or combined treatment with decitabine[J]. PLoS ONE, 2013, 8(8): e70522. DOI:10.1371/journal.pone.0070522.

[18] 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.

[19] MOURAD N, MOUNIER N, BRIÈRE J, *et al*. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials[J]. Blood, 2008, 111(9): 4463-4470. DOI:10.1182/blood-2007-08-105759.

(**收稿**:2020-06-02;**修回**:2020-06-30)

(编辑 汪勤俭)