

DNA 甲基化抑制剂在恶性淋巴瘤中的研究进展*

张新远 褚俊峰 严正 姚书娜 姚志华 刘艳艳

摘要 DNA 甲基化是生物基因表达调控的方式之一,其作为一种特殊的表观遗传事件在疾病的发生、发展中具有重要作用。近年来,随着基础医学研究的发展,研究人员在血液系统肿瘤尤其是恶性淋巴瘤中发现了基因的高甲基化,相关药物的研发及临床试验的开展也在不断推进。DNA 甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferase inhibitors, DNMTIs)作为表观遗传药物通过抑制 DNA 甲基转移酶,干扰 DNA 转录的过程来发挥抗肿瘤作用,成为治疗肿瘤的新手段。目前,上市的 DNMTI 包括地西他滨和阿扎胞苷,其在血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤的治疗中都取得了良好的疗效。本文主要针对 DNA 甲基化抑制剂在恶性淋巴瘤中的作用机制和临床研究的进展进行综述。

关键词 恶性淋巴瘤 表观遗传药物 DNA 甲基化 DNA 甲基化抑制剂

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2021.14.399

Research progress in the treatment of malignant lymphoma with DNA methylation inhibitors

Xinyuan Zhang, Junfeng Chu, Zheng Yan, Shuna Yao, Zhihua Yao, Yanyan Liu

Correspondence to: Yanyan Liu; E-mail: yyliau@zzu.edu.cn

Department of Internal Medicine, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81970183)

Abstract DNA methylation is a special epigenetic event that constitutes an important mechanism regulating gene expression, and plays an important role in the occurrence and development of diseases. In recent years, with the advances in basic medical research, researchers have discovered hypermethylation of genes in hematological tumors, especially malignant lymphoma, and steady progress has been made in the discovery and clinical development of DNA methylation modulating drugs. DNA methyltransferase inhibitors (DNMTIs) are epigenetic drugs that exert anti-tumor effects by interfering with the process of DNA transcription. These drugs have become a new method of antitumor therapy. To date, available DNMTIs include decitabine and azacitidine that have shown promising efficacy in the treatment of hematologic malignancies and solid tumors. This review focuses on the mechanisms by which DNA methylation inhibitors affect malignant lymphoma, and describes the progress in clinical research.

Keywords: malignant lymphoma, epigenetic drug, DNA methylation, DNA methylation inhibitors

表观遗传学是一种在不改变基因序列的情况下,在细胞增殖和发育过程中发生的稳定变化,与基因表达潜能相关。DNA 甲基化是表观遗传事件之一,其是在 DNA 碱基的碳 5 位置上插入 1 个 CH₃ 基团,导致转录抑制,进一步阻止抑癌基因的表达,促进肿瘤细胞的生长^[1]。DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)在此过程中发挥关键作用。当 DNMT 作用于基因中富含双核苷酸“CG”的区域(称为“CpG 岛”)时,会发生 CpG 岛的高甲基化,而高甲基化与许多淋巴瘤造血系统疾病的发生密切相关^[2]。与传统的化疗方案相比, DNA 甲基化抑制剂(DNA methyltransferase inhibitors, DNMTI)能够通过重新编码基因表达过程

影响多种细胞的潜力,同时与其他药物存在协同作用,也能激活机体免疫反应^[3-5]。

1 地西他滨治疗恶性淋巴瘤的进展

1.1 地西他滨治疗恶性淋巴瘤的基础研究进展

地西他滨(decitabine, DAC)以磷酸盐的形式与 DNA 整合抑制 DNA 甲基转移酶的活性,诱导肿瘤细胞凋亡^[6],已被美国和欧洲批准用于治疗骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)。DAC 对不同亚型的恶性淋巴瘤调控的基因及机制不同。Jiang 等^[7]指出, DAC 联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)可以通过上调抑癌基因 PU.1 和 KLF4 的表达来协同诱导霍奇金淋

作者单位:郑州大学附属肿瘤医院肿瘤内科(郑州市450008)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81970183)资助

通信作者:刘艳艳 yyliau@zzu.edu.cn

淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)细胞的凋亡。Liu 等^[8]在急性淋巴细胞白血病的研究中发现, DAC 能使癌细胞的细胞周期阻滞在 G0/G1 期, 并上调抑癌基因 LTF 和凋亡相关蛋白 caspase-3 和 caspase-9 的表达, 促进癌细胞凋亡。

相比于单药治疗, 地西他滨与不同类型化疗药物联合后能显著抑制肿瘤细胞生长。Swerev 等^[9]研究发现, DAC 与 Bcl-2、JAK-STAT、AKT 和 NF- κ B 抑制剂对 HL 细胞具有协同抑制作用。Jain 等^[10]在皮肤 T 细胞淋巴瘤的研究中指出, 地西他滨与 MUC 1-C 抑制剂 Go-203 联用后能够促进活性氧的生成, 抑制 DNA 甲基化转移酶, 导致淋巴瘤细胞的凋亡。Li 等^[11]研究发现, DAC 联合嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)治疗能够上调淋巴瘤细胞表面抗原 CD19 的表达, 增强淋巴瘤细胞体外杀伤活性。张静楠等^[12]报道, 相比于单药 DAC, DAC 联合硼替佐米能显著抑制套细胞淋巴瘤细胞的生长($P<0.01$)。周怡等^[13]研究指出, 靶向药物索拉菲尼与 DAC 能够协同抑制 PI3K-AKT 信号通路, 调控凋亡相关指标 P53、BAX/BCL2 等的表达, 显著拮抗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)。

1.2 DAC 治疗恶性淋巴瘤的临床研究进展

HL 通过标准放化疗的方法可以使多数患者得到治愈, 但仍有 20%~30% 的患者治疗失败, 二线尽管采用挽救化疗联合自体干细胞移植, 45%~55% 的患者仍存在疾病复发或进展的风险^[14]。Nie 等^[15]进行的一项评估程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂卡瑞利珠单抗(camrelizumab)对比联合地西他滨的安全性和有效性的 II 期研究纳入 86 例复发难治性 HL 患者, 按照 1:2 的比例随机分入 camrelizumab 单药组或联合 DAC 组, 每 21 天为 1 个疗程。既往 PD-1 抑制剂治疗失败者被分入联合治疗组。结果显示, 86 例患者均可评估疗效, 中位随访为 14.9 个月。PD-1 抑制剂初治患者中, 单药组和联合组的完全缓解(complete response, CR)率分别为 32%(6/19)和 71%(30/42), $P=0.003$ 。6 个月持续缓解率分别为 76%和 100%。既往 PD-1 抑制剂单药治疗失败的患者中($n=25$)应用 DAC 联合卡瑞利珠单抗组的 CR 为 28%, 部分缓解(partial response, PR)率为 24%; 其中 10 例持续缓解时间超过 6 个月, 治疗有效的患者 1 年后的缓解率(CR+PR)仍有 81%。最常见的不良事件为毛细血管增生症和白细胞减少, 且均为自限性。该研究提示 DAC 联合 PD-1 抑制剂治疗复发难治性 HL 具有显著的有效性和耐受性, 为挽救方案提供了新的选择。

NK/T 细胞淋巴瘤(NK/T cell lymphoma)患者的预后因 SMILE、P-GEMOX 方案的出现有所好转, 而将近 50% 的患者在一线方案治疗后仍出现复发。刘晓等^[16]开展的一项 II 期临床试验纳入 40 例急性白血病合并 T/NK 细胞淋巴瘤患者, 研究组($n=20$)在含有阿糖胞苷+阿克拉霉素的方案中加入 DAC。结果显示, 研究组患者的有效率(CR+PR)优于对照组(85.0% vs. 55.0%, $P<0.05$), 且研究组非血液学不良反应发生率、血液学感染概率以及凝血功能情况均好于对照组。该研究说明, DAC 联合方案明显降低了相关不良反应的发生率且疗效显著。

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的化疗方案研究通常着力于减少患者的不良反应。Cui 等^[17]对 12 例造血干细胞移植后复发的急性淋巴细胞白血病患者分别给予联合方案(9 例)及 DAC 单药(3 例)的治疗, 其中 10 例达到 CR, 中位生存期(median overall survival, mOS)为 11.2(3.8~34.0)个月, 1、2 年生存率分别为 50% 和 25%, 且费城染色体阳性者(5 例)生存率高于阴性者(3 例)(57.1% vs. 20.0%), 所有患者均未发生治疗相关性不良反应, 均对 DAC 具有耐受性。

2 阿扎胞苷治疗恶性淋巴瘤的进展

2.1 阿扎胞苷治疗恶性淋巴瘤的基础研究进展

阿扎胞苷(5-azacitidine, AZA)已被国外批准作为骨髓增生异常综合征和急/慢性髓系白血病的化疗药物。与地西他滨的区别在于, AZA 具有核糖糖环(地西他滨以脱氧核糖作为糖基), 是一种与 RNA 结合的核糖结构, 其需要通过核糖核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase, RNR)的活性进入 DNA 发挥去甲基化作用, 且发挥相同作用时, AZA 的药物浓度比地西他滨大 10 倍^[18-19]。最新的体外研究表明, AZA 能诱导肿瘤抑制基因(protein tyrosine phosphatase-like 1, PTPL1)^[20]的去甲基化抑制非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)细胞的生长。传统的化疗药物三氧化二砷与 AZA 在治疗套细胞淋巴瘤中具有协同抑制 DNMT 的作用^[21], 也表现出 DNMTs 的活性。

2.2 AZA 治疗恶性淋巴瘤的临床研究进展

DLBCL 是一组最常见的、具有高度异质性的恶性肿瘤, 标准化疗能使超过半数的患者获得长期生存或治愈, 但是复发或难治性患者仍具有较大的挑战。Clozel 等^[22]对 12 例 DLBCL 患者在开始 R-CHOP 方案前给予 AZA 治疗, 结果有 92%(11/12)的患者达 CR, 在 mOS 为 13 个月的随访中, 10 例患者处于缓解状态。Martin 等^[23]将 AZA 联合 R-CHOP 用于 33 例 DLBCL 和滤泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)患

者, 97%(32/33)患者获得缓解, 且 IPI 评分较高的与 IPI 评分较低的患者有相近的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)(84% vs. 89%), 所有患者均出现 3 级或 4 级中性粒细胞减少症。上述 2 项研究结果提示, AZA 联合 R-CHOP 方案能有效改善 DLBCL 患者的不良预后。Pera 等^[24]开展了 AZA 与 HDACI 联合治疗复发难治性 DLBCL 患者的 Ib 期临床试验, 该研究纳入 18 例患者, 其中 5 例剂量耐受性差, 17 例出现疾病进展, 因此该试验提前结束。提示 AZA 与药物联用时加以选择。

大剂量的化疗联合自体干细胞移植为部分复发 NHL 和 HL 的标准治疗方案, 但这种方案存在许多不良反应, 部分患者的预后较差。因此, 亟需开展临床试验探索新的治疗模式。本研究在前期的体外研究中发现 HDACI 和 DNA 甲基化抑制剂可协同诱导肿瘤细胞凋亡。在此基础上, Nieto 等^[25]对 60 例复发/高风险的淋巴瘤患者(其中 DLBCL 26 例, HL 21 例, T 细胞淋巴瘤 8 例, 其他 B 细胞淋巴瘤 5 例)开展了 AZA 与伏立诺他(HDAC 抑制剂)联合吉西他滨、美法仑、白消安和利妥昔单抗的试验性治疗, 在 mOS 为 15 个月的随访中, DLBCL 患者的无事件生存率(event-free survival, EFS)和总生存率(overall survival, OS)分别为 65% 和 77%, 其在 HL 患者中的比例分别为 76% 和 95%。在 T 细胞淋巴瘤患者中, 两者的比例均为 88%, 仅 2 例患者死于治疗并发症(呼吸道合胞病毒肺炎和脓毒症), 黏膜炎和皮炎这 2 个药物不良反应是

可控的。该方案证实了双表观遗传药物联合对于复发难治性淋巴瘤的有效性及安全性。

血管免疫母 T 细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)是一种预后较差的外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL), 其 5 年无失败生存率(failure-free survival, FFS)不足 20%^[26], 至今标准的化疗方案仍未达成共识。Lem onnier 等^[27]对 12 例接受 AZA 单药治疗(75 mg/m²)的 AITL 患者进行了回顾性分析, 中位治疗周期为 5.50(3.75 ~ 17.00)天, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为 75%(9/12), 其中 CR 为 50%(6/12), PR 为 25%(3/12), 不良反应为神经病变(1 例)、腹泻(1 例)和贫血(3 例), 未出现发热性中性粒细胞减少和治疗相关死亡。此方案具有较高的有效性和安全性, 但入组病例数较少。PTCL 为一组罕见的具有不良预后的恶性疾病, 其 5 年 OS 约为 30%, 以 CHOP(E)方案为一线方案的治疗仍使其有很高的复发率。O'Connor 等^[28]对 31 例淋巴瘤患者给予 AZA 联合罗米地辛(HDACI)。结果显示, 外周 T 细胞淋巴瘤患者的 ORR 和 CR 为 73%(8/11)和 55%(6/11), 显著高于非 T 细胞淋巴瘤患者的 10%(2/10)和 5%(1/20), 且中位 FPS(median PFS, mPFS)较非 T 细胞淋巴瘤患者长。该方案治疗 PTCL 具有较高的敏感性和特异性, 但鉴于该类淋巴瘤易复发的特点, 需要进行随访观察其长期效果, 见表 1。

表 1 DNA 甲基化抑制剂在恶性淋巴瘤中的临床研究

编号	病种及例数	方案	疗效
1 ^[15]	复发难治性 HL 86 例	DAC 联合卡瑞丽单抗 vs. 卡瑞丽单抗	完全缓解率: 单药组 vs. 联合=31%(6/19) vs. 71%(30/42) 持续缓解率(6 个月): 单药 vs. 联合=76% vs. 100%
2 ^[16]	急性白血病合并 T/NK 细胞淋巴瘤 40 例	DAC 联合阿糖胞苷+阿克拉霉素(20 例) vs. 阿糖胞苷+阿克拉霉素(20 例)	有效率(完全缓解+部分缓解率): 联合组 vs. 对照组=85% vs. 55%
3 ^[17]	ALL 12 例	DAC 联合化疗和造血干细胞移植(9 例), DAC 单药(3 例)	10 例完全缓解, 1 例部分缓解, 1 例未缓解, mOS 为 11.2(3.8 ~ 34.0) 个月
4 ^[22]	DLBCL 12 例	AZA 联合 R-CHOP 方案	完全缓解率 92%(11/12)
5 ^[23]	DLBCL 和滤泡淋巴瘤 33 例	AZA 联合 R-CHOP 方案	缓解率 97%(32/33)
6 ^[24]	复发难治性 DLBCL 18 例	AZA 联合伏立诺他	5 例剂量耐受性差, 17 例疾病进展, 试验提前关闭
7 ^[25]	复发/高风险淋巴瘤 60 例 (DLBCL 26 例, HL 21 例, T 细胞淋巴瘤 8 例, 其他 B 细胞淋巴瘤 5 例)	AZA 与伏立诺他联合吉西他滨、美法仑、白消安和利妥昔单抗	DLBCL 患者 EFS 和 OS 分别为 65% 和 77%, HL 为 76% 和 95%, T 细胞淋巴瘤为 88%(中位随访时间 15 个月)
8 ^[27]	AITL 12 例	AZA 单药	ORR 为 75%(9/12), CR 为 50%(6/12), PR 为 25%(3/12)
9 ^[28]	PTCL 11 例, 非 T 细胞淋巴瘤 20 例	AZA 联合罗米地辛	PTCL vs. 非 T 细胞淋巴瘤: ORR 为 73% vs. 10%, CR 为 55% vs. 5%

3 其他 DNMT1s

DNA 甲基化抑制剂泽布拉林(zebularine)不仅能抑制 DNA 甲基转移酶, 而且能够抑制拮抗核苷类

DNMT1 的胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDA), 相比于 DAC 和 AZA 具有更显著的稳定性和安全性^[29]。第二代 DNMT1 瓜地西他滨(guadecitabine, SGI-110)

由 DAC 和脱氧鸟苷组成, 其中的磷酸二酯键导致成分中 DAC 的释放速度更慢, 使其具有更长的半衰周期, 与 DAC 相比能显著提高疾病的疗效和安全性^[30]。近年来有关两者在恶性淋巴瘤的研究数量有限, 需要进行大量的对比和探究性试验验证其效果。

4 结语

以 AZA 和 DAC 为代表的 DNA 甲基化抑制剂在恶性淋巴瘤的治疗中具有显著作用。新的去甲基化位点及机制的探索将成为相关临床研究的重要前提。新一代 DNMTI 所表现出的稳定性和安全性将明显改善患者的预后。目前, 亟需解决下述问题: 1) DNA 甲基化抑制剂在临床试验中所纳入的病例数较少, 部分亚型的淋巴瘤仍缺乏研究来证实其治疗效果, 有必要开展大样本的 II、III 期研究评估药物和方案的稳定性; 2) 第二代 DNMTI 需要设计与 DAC 和 AZA 的对照试验来证实其优越性; 3) DNA 甲基化抑制剂对于肿瘤免疫微环境的调控也是其作用方式之一。新的临床试验仍在进行中, 如 DAC 联合 CHOP 治疗外周 T 细胞淋巴瘤 (clinicalTrials.gov Identifier: NCT03553537), AZA 联合 R-ICE 方案 (利妥昔单抗、依托泊苷、卡铂和异环磷酰胺) 治疗复发/难治弥漫性 DLBCL (NCT03450343), AZA 联合西达本胺治疗 PTCL (NCT04480125) 等。通过更多的 II、III 期临床试验, 其治疗的最佳剂量、效果和不良反应均得到证实。随着相关研究的深入探索, DNA 甲基化抑制剂必将成为治疗恶性淋巴瘤的新选择。

参考文献

- [1] Das PM, Singal R. DNA methylation and cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(22):4632-4642.
- [2] Bleuca P, Martinez-verbo L, Esteller M. The DNA methylation landscape of hematological malignancies: an update[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(8):1616-1639.
- [3] Whittaker S. Global patterns of methylation in sézary syndrome provide insight into the role of epigenetics in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 32(3):1753-1754.
- [4] Ma H, Davarifar A, Amengual JE. The ruture of combination therapies for peripheral T cell lymphoma(PTCL)[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(1):13-24.
- [5] Jiang Y, Melnick A. The epigenetic basis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(2):86-96.
- [6] Gleneadie HJ, Baker AH, Batis N, et al. The anti-tumour activity of DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine is enhanced by the common analgesic paracetamol through induction of oxidative stress[J]. *Cancer Lett*, 2021, 501(7):172-186.
- [7] Jiang T, Wang F, Hu L, et al. Chidamide and decitabine can synergistically induce apoptosis of Hodgkin lymphoma cells by up-regulating the expression of PU. 1 and KLF4[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44):77586-77594.
- [8] Liu J, Huang C, Cheng H, et al. Effects of decitabine against acute T lymphoblastic leukemia cell line Molt4[J]. *Chin J Hematol*, 2015, 36(3):230.
- [9] Swerev TM, Wirth T, Ushmorov A. Activation of oncogenic pathways in classical Hodgkin lymphoma by decitabine: A rationale for combination with small molecular weight inhibitors[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2):555-566.
- [10] Jain S, Washington A, Karp LR, et al. Decitabine priming enhances mucin 1 inhibition mediated disruption of redox homeostasis in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(10):2304-2314.
- [11] Li S, Xue L, Wang M, et al. Decitabine enhances cytotoxic effect of T cells with an anti-CD19 chimeric antigen receptor in treatment of lymphoma[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, (12):5627-5638.
- [12] 张静楠, 乔淑凯, 陈丹, 等. 地西他滨联合硼替佐米对套细胞淋巴瘤细胞株的增殖抑制作用及其相关机制[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(4):1197-1204.
- [13] 周怡, 王鑫, 安依涵, 等. 索拉非尼联合地西他滨协同作用诱导弥漫大B细胞淋巴瘤凋亡的机制研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1):146-152.
- [14] Vassilakopoulos TP, Chatzidimitriou C, Asimakopoulos JV, et al. Immunotherapy in Hodgkin lymphoma: present status and future strategies[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1071.
- [15] Nie J, Wang C, Liu Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7):1479-1489.
- [16] 刘晓, 李巍, 傅云峰, 等. 地西他滨联合常规化疗方案治疗急性白血病合并T/NK细胞淋巴瘤的效果分析[J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(2):184-187.
- [17] Cui JK, Xiao Y, You Y, et al. Decitabine for relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(7):693-698.
- [18] Garcia-Manero G. Demethylating agents in myeloid malignancies[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(6):705.
- [19] Quintás-Cardama A, Santos FPS, Garcia-Manero G. Therapy with azanucleosides for myelodysplastic syndromes[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(8):433-444.
- [20] Wang W, Wang J, Li M, et al. 5-Azacitidine induces demethylation of PTPL1 and inhibits growth in non-Hodgkin lymphoma[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(11):698-704.
- [21] Li XY, Li Y, Zhang L, et al. The antitumor effects of arsenic trioxide in mantle cell lymphoma via targeting Wnt/βcatenin pathway and DNA methyltransferase-1[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5):3114.
- [22] Clozel T, Yang S, Elstrom RL, et al. Mechanism-based epigenetic chemosensitization therapy of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(9):1002-1019.
- [23] Martin P, Bartlett NL, Chavez JC, et al. Oral azacitidine(CC-486)plus R-CHOP in patients with high-risk or previously untreated diffuse large B-cell lymphoma, grade 3B follicular lymphoma, or transformed lymphoma(AFT-08)[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl_1):2964-2964.
- [24] Pera B, Tang T, Marullo R, et al. Combinatorial epigenetic therapy in diffuse large B cell lymphoma pre-clinical models and patients[J]. *Clin Epigenetics*, 2016, (8):79.

- [25] Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, et al. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma[J]. *Cancer*, 2016, 122(9):2680-2688.
- [26] 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(13):2145-2152.
- [27] Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(6):2305-2309.
- [28] O'Connor OA, Falchi L, Lue JK, et al. Oral 5-azacytidine and romidepsin exhibit marked activity in patients with PTCL: a multicenter phase 1 study[J]. *Blood*, 2019, 134(17):1395-1405.
- [29] Krzeminski P, García-Sanz R, Gutiérrez NC. Zebularine-induced myeloma cell death is accompanied by decreased c-Myc expression[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(4):743-750.
- [30] Kantarjian HM, Roboz GJ, Kropf PL, et al. Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naive patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4):1317-1326.

(2021-03-04 收稿)

(编辑: 孙喜佳 校对: 武斌)

作者简介

张新远 专业方向为恶性淋巴瘤的诊断与治疗。

E-mail: 602563763@qq.com



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐：普乐沙福用于动员自体外周血造血干细胞的专家共识（2021 版）

普乐沙福是一种 CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 拮抗剂，可动员造血干细胞自骨髓释放至外周血中。普乐沙福分别于 2018 年 12 月和 2020 年 8 月获国家药品监督管理局 (NMPA) 批准用于非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 和多发性骨髓瘤 (MM) 患者的自体造血干细胞动员。截至目前，尽管普乐沙福已在国外上市 10 余年，临床中广泛使用，但因其在国内获批上市时间较短，临床实践应用经验尚少，对其临床规范应用国内尚无相关共识。为此，2021 年第 9 期《中国肿瘤临床》指南与解读栏目刊发了由中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会组织撰写的《普乐沙福用于动员自体外周血造血干细胞的专家共识（2021 版）》一文，总结普乐沙福的相关研究数据，形成专家共识，供临床医师参考。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号（扫描文章下方二维码）查看。

