

戈利昔替尼治疗外周T细胞淋巴瘤临床应用指导原则(2024年版)

中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会

通信作者:朱军,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142,Email:zhujun@cSCO.org.cn;马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所,哈尔滨 150010,Email:majun0322@126.com

【摘要】 戈利昔替尼是我国自主研发的1类新药,也是目前全球首个上市的针对复发或难治外周T细胞淋巴瘤的高选择性Janus激酶1小分子抑制剂。2024年6月18日戈利昔替尼获得中国国家药品监督管理局批准用于既往至少接受过一次标准治疗的复发或难治外周T细胞淋巴瘤。中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会组织相关专家制定了戈利昔替尼治疗外周T细胞淋巴瘤的临床应用指导原则,旨在为我国临床医师规范、合理用药提供参考。

【关键词】 淋巴瘤,T细胞,外周; 戈利昔替尼; Janus激酶1抑制剂

Guiding principles for clinical application of golidocitinib in treatment of peripheral T-cell lymphoma (2024 version)

Lymphoma Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)

Corresponding author: Zhu Jun, Department of Lymphoma, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education/Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China; Ma Jun, Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin 150010, China, Email: majun0322@126.com

【Abstract】 Golidocitinib is a class 1 new drug independently developed by China, which is also the world's first highly selective Janus kinase 1 small molecule inhibitor specifically launched for the treatment of relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. In July 18, 2024, golidocitinib was approved by the National Medical Products Administration for treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma who have previously received at least 1 standard therapy. Lymphoma Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) formulated this consensus to guide clinical medication of golidocitinib and to provide the reference for its normative use by Chinese clinicians.

【Key words】 Lymphoma, T-cell, peripheral; Golidocitinib; Janus kinase 1 inhibitors

外周T细胞淋巴瘤(PTCL)又称成熟T细胞淋巴瘤,是一组来源于T淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞的异质性恶性增殖性疾病^[1]。根据2022年世界卫生组织第5版诊断标准,PTCL可根据细胞起源/分化状态、临床情况、疾病定位和细胞形态学等分为9类、34种亚型^[1]。我国最常见的PTCL亚型包括结外NK/T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤-非特指型(PTCL-

NOS)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)等^[2-3]。PTCL发病具有明显的地域差异,以亚洲国家较为多见,在我国,约占所有非霍奇金淋巴瘤的25.6%^[4],高于西方国家的5%~10%^[5]。目前初治PTCL的一线治疗常使用含蒽环类药物的化疗方案,并建议治疗后完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的患者可采用自体造血干细胞移植

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20240718-00109

收稿日期 2024-07-18 本文编辑 郎华 校对 郎华

引用本文:中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会.戈利昔替尼治疗外周T细胞淋巴瘤临床应用指导原则(2024年版)[J].白血病·淋巴瘤,2024,33(9):513-518. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20240718-00109.



扫码阅读电子版

(ASCT)作为巩固治疗手段^[6-7]。但多数接受一线治疗后的PTCL患者往往面临复发或难治^[8],且复发或难治外周T细胞淋巴瘤(R/R PTCL)患者的预后较差,我国R/R PTCL患者在接受二线治疗后中位生存期仅17.3~22.3个月^[2]。目前尚无针对R/R PTCL的标准治疗方案,国内外指南均推荐R/R PTCL患者优先参加临床试验^[7,9],可选择的治疗方式有限^[7]。

近年研究发现,Janus激酶(JAK)信号转导子和转录因子(STAT)途径的激活与包括恶性血液肿瘤在内的多种恶性肿瘤相关,各PTCL亚型中均可见JAK-STAT异常激活,因此靶向JAK-STAT途径成为PTCL的一种极具前景的治疗手段^[10-12]。戈利昔替尼(golidocitinib)作为全球首个针对PTCL的高选择性JAK1抑制剂,在R/R PTCL患者的II期临床试验中表现出高缓解率和持久的临床反应,且安全性良好^[13]。戈利昔替尼已于2022年2月获美国食品药品监督管理局(FDA)“快速通道认定”,并于2024年6月18日经中国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,单药适用于治疗既往至少接受过一线系统性治疗的R/R PTCL成年患者。

目前国内外尚无关于戈利昔替尼在R/R PTCL患者中规范使用的详细指导性意见,中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会基于最新的循证医学证据,对戈利昔替尼治疗PTCL的作用机制、药代动力学(PK)特征、临床疗效与安全性以及不良反应进行总结,并就其临床应用给出建议,以供临床参考。本共识将随戈利昔替尼相关研究的进展以及临床应用经验的积累适时做出更新。

1 JAK-STAT通路概述及戈利昔替尼作用机制

1.1 JAK-STAT信号通路概述

JAK-STAT信号通路是一种在组织中广泛表达的细胞内信号转导途径,主要参与细胞增殖、分化、迁移、凋亡、免疫调节以及致癌相关基因的转录和表达^[14]。其中JAK1-STAT3通路在T细胞淋巴瘤中起重要作用^[15],可能导致肿瘤细胞存活和增殖,促使T细胞淋巴瘤发生^[16]。因此通过抑制JAK1来阻断JAK-STAT信号转导,从而抑制STAT3激活,成为T细胞淋巴瘤(包括PTCL)的重要治疗靶点。靶向该通路的JAK抑制剂可能为PTCL各亚型的有效治疗药物^[17-18]。

1.2 戈利昔替尼作用机制

戈利昔替尼是新一代JAK1高选择性抑制剂,其化学名称为(R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-

1-基)丙酰胺半乙酸乙酯合物^[19]。

经过结构优化,戈利昔替尼对JAK1的选择性可达到JAK2的214倍以上^[20],可高选择性抑制STAT3上游激酶JAK1,阻断JAK1-STAT3通路的信号转导^[16,21],并可有效减少脱靶,抑制其他JAK通路所导致的不良事件(AE),增强耐受性^[20]。

戈利昔替尼PK研究显示,在中国人群中单次口服给药25~150 mg(1次/d)时,戈利昔替尼的血浆暴露量及PK参数与剂量成比例增加,口服150 mg时,平均血药达峰时间为1.75 h,平均半衰期为46.7 h。由于戈利昔替尼的半衰期较长,血浆清除率低且分布容积广泛,因此支持1次/d给药^[22]。半衰期短的泛靶点JAK抑制剂则无法持续、选择性抑制JAK1激酶及其下游信号通路的激活,在R/R PTCL中治疗后疾病稳定持续时间>6个月的患者比例仅为11%^[10,23]。因此,针对PTCL患者,戈利昔替尼的长半衰期及平稳的PK曲线可能更有利于实现持续稳定的靶点覆盖和对JAK-STAT途径的持续抑制^[10,23]。

戈利昔替尼主要(70%~80%)通过肝脏代谢,部分(20%~30%)经过肾脏代谢^[22]。肝肾功能不全可能会增加药物暴露,但临床研究显示在正常或轻度肝功能不全、轻中度肾功能不全患者中戈利昔替尼的PK参数未见显著临床差异,因此轻度肝功能不全或轻中度肾功能不全患者无需调整剂量,而其中重度肝功能不全、重度肾功能不全或透析患者中的有效性和安全性尚不明确;老年患者无需调整剂量,服用期间应注意监测肝肾功能^[19]。对于戈利昔替尼在儿童、青少年和孕产期女性中的使用,目前尚缺乏相关研究数据支持。

2 戈利昔替尼在PTCL中的临床研究数据及应用建议

2.1 戈利昔替尼治疗R/R PTCL

戈利昔替尼目前已在针对R/R PTCL的国际多中心I~II期临床研究JACKPOT8中展示出显著的抗肿瘤效果和良好的耐受性:

一项II期研究(JACKPOT8 Part B)共入组位于中国、美国、澳大利亚和韩国的49个医疗中心的104例既往接受过≥1次系统治疗的R/R PTCL成年患者,接受戈利昔替尼150 mg/d治疗,21 d为1个治疗周期,直到疾病进展或出现不可耐受的AE^[13]。这一剂量来自I期临床试验(JACKPOT Part A)中给出的II期推荐剂量^[10]。截至2023年8月31日,共有88例患者(包括74例中国患者)纳入主要疗效评估,客观

缓解率(ORR)为44.3% (39 / 88), CR率为23.9% (21 / 88),其中NK / T细胞淋巴瘤的ORR为66.7% (2 / 3),AITL的ORR为56.3% (9 / 16),PTCL-NOS的ORR为46.0% (23 / 50),不确定类型的ORR为44.4% (4 / 9),ALCL的ORR为10.0% (1 / 10);中国和韩国患者的ORR为44.6% (37 / 83)^[13]。中位随访12.5个月,中位缓解持续时间为20.7个月;中位随访11.9个月,中位无进展生存时间为5.6个月;中位随访17.5个月,预计中位总生存时间为19.4个月^[13]。≥3级治疗中出现的不良事件(TEAE)发生率为69.2%,最常见的≥3级药物相关的TEAE均为血液学不良反应^[13]。

基于这一全球关键性注册临床试验研究结果,戈利昔替尼于2024年6月18日经NMPA批准上市,适用于治疗既往至少接受过一线系统性治疗的R / R PTCL成年患者。治疗剂量为150 mg / d,口服,直至病情进展、出现不可耐受的AE或死亡。

2.2 戈利昔替尼用于PTCL一线诱导化疗缓解后维持治疗的探索

一项II期研究(JACKPOT26)入组48例一线治疗后缓解(CR队列30例,PR队列18例)的中国PTCL患者,两个队列患者均接受戈利昔替尼150 mg / d治疗,28 d为1个周期^[24]。CR队列中,至随访截止日,76.7%的患者仍保持缓解;PR队列中,ORR达38.9%,CR率达33.3%^[24]。总体安全性与JACKPOT8研究相似,大部分TEAE临床可控且可逆^[24]。基于JACKPOT26研究,单药戈利昔替尼可考虑用于一线治疗缓解后PTCL成年患者的维持治疗,推荐用法用量为150 mg / d,口服,直至疾病进展或不耐受。

3 戈利昔替尼相关不良反应和用药注意事项

3.1 常见不良反应

戈利昔替尼最常见的不良反应以血液学不良反应为主,主要包括中性粒细胞减少症(56.6%)、血小板

减少症(54.0%)、白细胞减少症(52.9%)、贫血(29.9%)、淋巴细胞减少症(28.1%)等;非血液学不良反应包括天冬氨酸氨基转移酶升高(25.9%)、丙氨酸氨基转移酶升高(20.8%);最常见的严重不良反应为感染性肺炎(5.8%)、带状疱疹(2.6%)和血小板减少症(2.6%)^[19]。发生导致治疗终止、药物减量或治疗暂停的不良反应的患者比例分别为7.3%、9.5%和37.2%,最常见的导致治疗终止、药物减量或治疗暂停的不良反应为感染性肺炎、间质性肺病、中性粒细胞减少症、血小板减少症和带状疱疹^[19]。

3.2 基于不良反应的剂量调整建议

戈利昔替尼治疗期间,建议根据不良反应的类型及严重程度等进行用药剂量调整(表1)^[19]。

3.3 药物相互作用及联合用药注意事项

戈利昔替尼的主要代谢酶为细胞色素P450(CYP)3A4酶,强效CYP3A抑制剂或中强效CYP3A诱导剂联合给药可影响戈利昔替尼的暴露量,因此,临床应用中应避免将戈利昔替尼与强效CYP3A抑制剂(如酮康唑、胺碘酮、红霉素等)或强效CYP3A诱导剂(如苯妥英、利福平、苯巴比妥等)联用;停止服用强效CYP3A抑制剂或诱导剂后,可恢复戈利昔替尼用药^[19]。基于生理PK模型预测结果,中效CYP3A抑制剂可增加戈利昔替尼稳态暴露量,故在戈利昔替尼治疗期间应谨慎联用中效CYP3A抑制剂,若需联合用药,则应密切监测患者不良反应^[19]。此外,戈利昔替尼对肾脏转运体多药及毒素外排转运蛋白(MATE)1和MATE2-K有一定抑制作用,治疗期间应慎用窄治疗窗的MATE1和MATE2-K底物类药物(如二甲双胍),若需联合用药,则建议根据药品说明书密切监测相关的不良反应^[19]。

3.4 需要特别注意的不良反应

发生率<10%的其他具有临床意义的不良反应包括带状疱疹(7.7%)、尿路感染(6.9%)、上呼吸道感染(6.2%)、乙型肝炎病毒(HBV)再激活(4.0%)、巨细

表1 基于不良反应的戈利昔替尼剂量调整建议^[19]

类别	不良反应 ^a	剂量调整
血液学不良反应	3级血小板计数降低伴明显出血	永久停用
	4级血小板计数降低	暂停使用,最多可达3周 ^b
	发热性中性粒细胞减少症和其他4级血液学不良反应	暂停使用,最多可达2周 ^b
非血液学不良反应	乙型肝炎病毒再激活	永久停用
	疱疹病毒再激活的眼部并发症	永久停用
	3级或以上非血液学不良反应(带状疱疹除外)	永久停用
	3级带状疱疹	暂停使用,最多可达3周 ^b

注:^a根据美国国家癌症研究所常见不良事件术语标准进行分级;^b如不良反应在期限内改善至2级或以下或基线水平,可按原剂量恢复服用,否则永久停用

胞病毒(CMV)再激活(2.6%)和单纯疱疹(2.2%),主要为病毒感染性疾病^[19]。以下对戈利昔替尼治疗中需要特别注意的不良反应进行总结和讨论,并提供相应应用药建议。

3.4.1 疱疹类病毒感染

戈利昔替尼临床试验中,带状疱疹发生率为7.7%,单纯疱疹的发生率为2.2%,CMV再激活(包括CMV感染、CMV感染再激活和巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎)的发生率为2.6%^[19],有一定的疱疹类病毒感染风险。因此,建议在治疗前评估患者的疱疹类病毒感染风险并酌情采取相应的预防措施^[25-26]。应定期进行CMV感染监测,CMV血清学阳性患者应至少每周治疗前进行CMV-DNA检测^[25,27]。治疗期间出现疱疹病毒感染时,应予以抗病毒治疗并调整剂量(表1),可参考中国带状疱疹诊疗专家共识^[26]进行处理。一旦出现CMV相关眼科感染相关症状需及时就诊并考虑终止治疗^[25,28]。目前戈利昔替尼相关临床研究中尚未发现EB病毒再激活的情况,但仍建议在治疗前进行风险评估,治疗中注意EB病毒相关指标监测,如发生则应终止戈利昔替尼治疗。

3.4.2 HBV/丙型肝炎病毒(HCV)再激活

HBV再激活在淋巴瘤治疗中常见^[29]。戈利昔替尼的临床安全性结果显示,HBV再激活的发生率为4.0%^[19]。因此,对于计划接受戈利昔替尼治疗的患者,建议进行HBV/HCV筛查。对于既往HBV/HCV感染患者,建议治疗期间密切监测相应指标(可参考慢性HBV/HCV防治指南),并请感染科、肝病科会诊,指导抗HBV/HCV药物治疗^[7,25]。

此外,在联合使用其他具有潜在肝毒性药物时,建议监测患者肝功能,但不建议使用含对乙酰氨基酚成分的药物。

3.4.3 耶氏(卡氏)肺孢子病毒肺炎(PCP)

在JACKPOT8 Part A研究中,共有4例因PCP导致停药的病例^[10],在采取预防措施后,JACKPOT8 Part A研究后续队列及JACKPOT8 Part B研究中所有患者均未发生PCP^[13]。建议PTCL患者在接受戈利昔替尼治疗前,根据自身感染风险和耐受情况使用PCP预防性药物,如甲氧苄啶/磺胺甲恶唑,若患者对甲氧苄啶/磺胺甲恶唑不耐受或有禁忌证,也可考虑服用其他PCP二线预防药物,如氨苯砜、喷他咪或阿托伐醌以减少PCP,具体用药建议可参考药物说明书或相关指南^[10,13,30]。

3.4.4 其他肺部感染及肺炎

临床研究显示,接受戈利昔替尼治疗的PTCL患

者中,肺炎的总发生率约8%~17.6%, ≥ 3 级肺炎的发生率约1%~6.3%^[10,13,24]。尽管风险较低,但对于计划接受戈利昔替尼治疗的患者,仍然建议评估肺部感染风险^[31]。若在治疗过程中患者出现肺部感染或肺炎症状,可参考剂量调整建议(表1)调整剂量。

4 总结与展望

戈利昔替尼具有长半衰期和高度的JAK1选择性,可实现持续稳定的靶点覆盖和对JAK1-STAT3途径的持续抑制。现有临床证据显示,戈利昔替尼在各亚型R/R PTCL成年患者中均具有显著的抗肿瘤效果,且可达到长期缓解。此外,在PTCL一线治疗缓解患者中,戈利昔替尼单药维持治疗在CR患者中观察到有更持久缓解的趋势,且PR患者有获得更深缓解的机会,该结果仍需更长时间的随访和更大样本的临床研究进一步验证。目前,戈利昔替尼对比西达本胺在R/R PTCL成年患者中有效性和安全性的III期研究(JACKPOT19、CTR20240028)以及针对中国成年复发难治皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)患者的II期研究(JACKPOT15、CTR20212475)正在进行中,期待未来研究结果的公布可为戈利昔替尼在T细胞恶性肿瘤中的应用提供更多的临床证据。戈利昔替尼的安全性问题主要为血液学不良反应,大多数可逆、可控,其他JAK抑制剂常见不良反应(如带状疱疹、肺部感染、心血管事件或恶性肿瘤等)的发生率不高。

R/R PTCL患者的预后较差,且目前临床上尚无标准治疗方案,用于PTCL的治疗手段较为有限。从机制上看,PTCL各亚型均涉及JAK-STAT通路异常激活,而戈利昔替尼作为一种新型R/R PTCL治疗药物,单药治疗各亚型PTCL已显示出显著的临床获益,且安全性良好,因此基于戈利昔替尼的联合治疗方案可能成为未来的探索方向。既往基础研究显示,JAK-STAT通路与多种常见治疗药物的靶向通路具有协同效应^[32]。JAK抑制剂可显著抑制组蛋白去乙酰化酶抑制剂(如西达本胺、罗米地辛)耐药细胞系的增殖并诱导细胞凋亡,从而延缓肿瘤生长^[33-34]。DNA低甲基化剂(如阿扎胞苷、地西他滨)可通过JAK-STAT途径抑制肿瘤细胞生长并诱导肿瘤细胞凋亡^[35],联合JAK抑制剂可能有助于协同增强抗肿瘤效果。磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)对核因子 κ B(NF- κ B)通路的激活可能通过JAK-STAT信号转导协同增强,而NF- κ B通路激活后分泌的白细胞介素又可进一步激活JAK-STAT通路的信号转导,两种通路的共同抑制可协同增强对肿瘤细胞增殖的抑制作用^[36]。JAK抑制



剂还可能通过抑制黏蛋白1的表达降低来那度胺的耐药性,从而改善患者预后^[37]。此外,肿瘤免疫治疗中程序性死亡受体1(PD-1)及其配体PD-L1的高表达可能促使肿瘤免疫逃逸,而JAK-STAT信号通路可直接参与PD-1/PD-L1在肿瘤细胞中的表达,并可通过调节肿瘤微环境影响抗PD-1/PD-L1疗效,因此PD-1/PD-L1抑制剂联合JAK抑制剂可能有助于增强抗肿瘤效果^[38-39]。以上研究均提示多通路联合治疗可能有助于改善耐药性,提高疗效^[32]。但对于戈利昔替尼是否可与上述药物联合使用、是否需要联合用药的剂量和给药周期的探索性研究,联合用药是否会增加安全性风险等问题,仍需开展进一步的机制和临床研究。目前,一项II期研究(NCT05963347)正在进行中,旨在探索戈利昔替尼联合CHOP化疗方案作为PTCL一线治疗的有效性,此外,多项戈利昔替尼联合方案治疗PTCL的临床试验也在立项和启动过程中,包括联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺、PD-L1单抗及化疗,期待上述研究结果的公布以及未来其他联合治疗研究的开展。

综上,作为一种新型药物,目前戈利昔替尼仍需更多研究数据来评估其单药或联合用药的长期有效性和安全性、药物相互作用以及在中国患者中的疗效,从而更好地指导临床合理用药,扩大适用范围,进一步改善PTCL患者的预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

执笔专家 宋玉琴

审阅专家 马军、朱军

专家组成员(按姓氏汉语拼音首字母排序) 白鸥(吉林大学第一医院)、蔡清清(中山大学肿瘤防治中心)、丁凯阳(安徽省肿瘤医院)、范磊(江苏省人民医院)、黄慧强(中山大学肿瘤防治中心)、纪春岩(山东大学齐鲁医院)、金洁(浙江大学医学院附属第一医院)、景红梅(北京大学第三医院)、李菲(南昌大学第一附属医院)、李建勇(江苏省人民医院)、李文瑜(广东省人民医院)、李平午(江西省肿瘤医院)、李增军(山东省肿瘤医院)、李志铭(中山大学肿瘤防治中心)、梁蓉(空军军医大学西京医院)、刘代红(解放军总医院)、刘澎(复旦大学附属中山医院)、刘耀(重庆大学附属肿瘤医院)、马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、梅恒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、牛挺(四川大学华西医院)、彭军(山东大学齐鲁医院)、钱文斌(浙江大学医学院附属第二医院)、邱录贵(中国医学科学院血液学研究所)、沈建箴(福建医科大学附属协和医院)、沈志祥(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、宋永平(郑州大学第一附属医院)、宋玉琴(北京大学肿瘤医院)、苏丽萍(山西省肿瘤医院)、陶荣(复旦大学附属肿瘤医院)、王晓波(大连医科大学附属第二医院)、颜晓菁(中国医科大附属第一医院)、杨海燕(浙江省肿瘤医院)、杨威(中国医科大学附属盛京医院)、应志涛(中国医学科学院肿瘤医院)、张会来(天津市肿瘤医院)、张利玲(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张明智(郑州大学第一附属医院)、张薇(北京协和医院)、赵东陆(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、赵维莅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、周辉(湖南省肿瘤医院)、周可树

(河南省肿瘤医院)、朱军(北京大学肿瘤医院)、邹立群(四川大学华西医院)

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] Jia J, Wang X, Song Z, et al. A retrospective analysis of mature T- and NK-cell lymphomas[J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(3): 223-229. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0464.

[3] Yoon SE, Song Y, Kim SJ, 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. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100126.

[4] 陶卫平, 伍龙, 管枫, 等. 湖北省级医院单中心连续10年淋巴瘤临床流行病学特点分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(7): 489-493. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2021.07.02.

[5] Foley NC, Mehta - Shah N. Management of peripheral T-cell lymphomas and the role of transplant[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(11):1489-1499. DOI: 10.1007/s11912-022-01310-3.

[6] Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, et al. T-cell lymphomas, version 1.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[EB/OL]. (2023-12-21)[2024-04-16]. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/PTCL-patient-guideline.pdf>.

[7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南2023[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023.

[8] Bellei M, Foss FM, Shustov AR, et al. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first-line therapy: a report from the prospective, international T-cell project[J]. *Haematologica*, 2018, 103(7): 1191 - 1197. DOI: 10.3324/haematol.2017.186577.

[9] Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, et al. T-cell lymphomas, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(3): 285-308. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0015.

[10] Song Y, Yoon DH, 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.

[11] Shouse G, Nikolaenko L. Targeting the JAK/STAT pathway in T cell lymphoproliferative disorders[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(6): 570-576. DOI: 10.1007/s11899-019-00545-5.

[12] Van Arnem JS, Lim MS, Elenitoba-Johnson K. Novel insights into the pathogenesis of T-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2018, 131(21): 2320-2330. DOI: 10.1182/blood-2017-11-764357.

[13] Song Y, Malpica L, Cai 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.

- [14] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210.
- [15] Bournazou E, Bromberg J. Targeting the tumor microenvironment: JAK - STAT3 signaling[J]. *JAKSTAT*, 2013, 2 (2): e23828. DOI: 10.4161/jkst.23828.
- [16] Seffens A, Herrera A, Tegla C, et al. STAT3 dysregulation in mature T and NK cell lymphomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (11): 1711. DOI: 10.3390/cancers11111711.
- [17] Waldmann TA, Chen J. Disorders of the JAK/STAT pathway in T cell lymphoma pathogenesis: implications for immunotherapy[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 533 - 550. DOI: 10.1146/annurev-immunol-110416-120628.
- [18] Han JJ, O'byrne M, Stenson MJ, et al. Prognostic and therapeutic significance of phosphorylated STAT3 and protein tyrosine phosphatase-6 in peripheral-T cell lymphoma[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(11): 110. DOI: 10.1038/s41408-018-0138-8.
- [19] 中国国家药品监督管理局. 戈利昔替尼胶囊说明书(2024版)[Z]. 2024-7-11.
- [20] Su Q, Banks E, Bebernitz G, et al. Discovery of (2R)-N-[3-[2-[(3-methoxy-1-methyl-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-indol-7-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamide (AZD4205) as a potent and selective janus kinase 1 inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(9): 4517 - 4527. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01392.
- [21] Chen J, Zhang Y, Petrus MN, et al. Cytokine receptor signaling is required for the survival of ALK - anaplastic large cell lymphoma, even in the presence of JAK1/STAT3 mutations[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(15): 3975 - 3980. DOI: 10.1073/pnas.1700682114.
- [22] Chen K, Guan X, Yang Z, et al. Pharmacokinetic characteristics of golidocitinib, a highly selective JAK1 inhibitor, in healthy adult participants[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1127935. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1127935.
- [23] Moskowitz AJ, 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. DOI: 10.1182/blood.2021013379.
- [24] Jin J, Cai Q, Zhang L, et al. Phase 2 study of golidocitinib, a JAK1 selective inhibitor, as maintenance therapy in patients with peripheral T cell lymphomas after first-line systemic therapy (JACKPOT26)[J]. *Blood*, 2023, 142 Suppl 1: 4430. DOI: 10.1182/blood-2023-185543.
- [25] NCCN. Prevention and treatment of cancer - related infections (version 2.2023) [EB/OL]. (2023 - 02) [2024 - 04 - 16]. https://www.nccn.org/guidelines/category_3.
- [26] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 中国带状疱疹诊疗专家共识(2022版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(12): 1033-1040. DOI: 10.35541/cjd.20220608.
- [27] 丁小明, 林俊, 胡小鹏, 等. 中国肾移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗指南(2023版)[J]. *器官移植*, 2024, 15(3): 303-322.
- [28] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.001.
- [29] Law MF, Ho R, Cheung CK, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(28): 6484 - 6500. DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6484.
- [30] Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9): 2397-2404. DOI: 10.1093/jac/dkw157.
- [31] Adas MA, Alvey E, Cook E, et al. The infection risks of JAK inhibition[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022, 18(3): 253 - 261. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2014323.
- [32] Senkevitch E, Durum S. The promise of Janus kinase inhibitors in the treatment of hematological malignancies[J]. *Cytokine*, 2017, 98: 33-41. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.012.
- [33] 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. DOI: 10.1186/s13148-023-01436-6.
- [34] Cortes JR, Patrone CC, Quinn SA, et al. Jak - STAT inhibition mediates romidepsin and mechlorethamine synergism in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141 (12): 2908-2920.e7. DOI: 10.1016/j.jid.2021.04.023.
- [35] Sanaei M, Kavooosi F. The effect of 5 - aza, 2' - deoxycytidine (5 AZA CdR or decitabine) on extrinsic, intrinsic, and JAK/STAT pathways in neuroblastoma and glioblastoma cells lines[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2023, 24(6): 1841 - 1854. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.6.1841.
- [36] Phillips TJ, Forero-Torres A, Sher T, et al. Phase 1 study of the PI3K δ inhibitor INCB040093 \pm JAK1 inhibitor itacitinib in relapsed/refractory B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(3): 293-306. DOI: 10.1182/blood-2017-10-812701.
- [37] Berenson JR, To J, Spektor TM, et al. A phase I study of ruxolitinib, lenalidomide, and steroids for patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10): 2346 - 2353. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1899.
- [38] Song TL, Nairismägi ML, Laurensia Y, et al. Oncogenic activation of the STAT3 pathway drives PD - L1 expression in natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(11): 1146 - 1158. DOI: 10.1182/blood-2018-01-829424.
- [39] Chen M, Wang S. Preclinical development and clinical studies of targeted JAK/STAT combined anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111717. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111717.

