

PD-1 单抗联合培门冬酶治疗复发难治结外 NK/T 细胞淋巴瘤疗效和安全性的初步分析

范丹¹ 郭欢绪¹ 肖方¹ 周柰岑¹ 胡静宇¹ 郭怀鹏¹ 刘利¹

[摘要] 目的:探讨 PD-1 单抗联合培门冬酶在复发难治结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型(ENKTCL)患者中的临床疗效和安全性。方法:回顾性分析我院初治采用 P-GEMOX 联合或不联合放疗治疗后复发难治的 13 例 ENKTCL 患者的临床资料,探讨其临床特点及 PD-1 单抗联合培门冬酶作为解救治疗方案的疗效和安全性。结果:13 例患者中男 10 例,女 3 例;中位年龄 52(17~74)岁;Ann-Arbor 分期:Ⅱ EA 期 3 例,Ⅱ EB 期 4 例,Ⅲ EB 期 1 例,Ⅳ EA 期 1 例,Ⅳ EB 期 4 例;PINK-E 评分:1 分 1 例,2 分 7 例,3 分 5 例;乳酸脱氢酶高于正常值(>245 U/L)10 例,鼻外病变 7 例。13 例患者在复发和疾病进展时出现骨髓受累 1 例,合并噬血细胞综合征 2 例。所有患者中位随访时间 9(3~24)个月,8 例患者仍处于完成缓解。接受 P-GEMOX 方案治疗的中位疗程数为 3(2~10)个,接受 PD-1 单抗联合培门冬酶治疗的中位疗程数为 7(2~11)个。截至随访终点,共 9 例患者存活,死亡 4 例,均死于疾病复发和进展导致的多脏器功能衰竭。4 例死亡患者复发到死亡的中位生存时间为 6.5(3~13)个月。13 例患者中完全缓解 8 例,部分缓解 1 例,疾病进展 4 例,总反应率 69.2%,完全缓解率 61.5%,部分缓解率 7.7%。最常见的不良反应为乏力 6 例(46.2%),发热 5 例(38.5%),肺炎 4 例(30.8%),甲状腺功能减退 3 例(23.1%),急性胰腺炎 1 例(7.7%)。结论:PD-1 单抗联合培门冬酶在复发难治 ENKTCL 患者的近期疗效好,耐受性好,可作为复发难治 ENKTCL 的挽救治疗方案。

[关键词] 结外 NK/T 细胞淋巴瘤;复发;难治;PD-1 单抗;信迪利单抗;培门冬酶

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.008

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy and safety of anti-PD-1 antibody combined with pegaspargase for patients of relapsed or refractory NK/T cell lymphoma

FAN Dan GUO Huanxu XIAO Fang ZHOU Naicen HU Jingyu
GUO Huaipeng LIU Li

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, 710038, China)

Corresponding author: LIU Li, E-mail: liulil@medmail.com.cn

Abstract Objective: To explore the therapeutic effects and safety of anti-PD-1 antibody combined with pegaspargase in patients with relapsed or refractory extranodal NK/T cell lymphoma(ENKTCL). **Methods:** Clinical data of 13 patients with relapsed or refractory ENKTCL who were initially treated with P-GEMOX combined with or without radiotherapy in our hospital were retrospectively analyzed, in order to explore their clinical characteristics and the efficacy and safety of anti-PD-1 antibody combined with pegaspargase as rescued therapy. **Results:** Among the 13 patients, 10 cases were male and 3 cases were female, with a median age of 52(17-74) years. The Ann-Arbor staging system was 3 cases of stage Ⅱ EA, 4 cases of stage Ⅱ EB, 1 case of stage Ⅲ EB, 1 case of stage Ⅳ EA, 4 cases of stage Ⅳ EB. PINK-E scoring system was 1 point in 1 case, 2 points in 7 cases, 3 points in 5 cases. Lactate dehydrogenase was higher than normal(>245 U/L) in 10 cases. Extranasal lesions were observed in 7 cases. Among the 13 patients, bone marrow involvement occurred in 1 case and hemophagocytic syndrome in 2 cases. The median follow-up time for all patients was 9(3-24) months, and 8 patients were still in complete remission. The median number of courses of treatment with P-GEMOX was 3(2-10). The median number of courses of treatment with sintilimab combined with pegaspargase was 7(2-11). By the end of follow-up, 9 cases survived and 4 cases died, all of which died of multiple organ failure due to disease recurrence and progression. The median survival time from relapse to death was 6.5(3-13) months in the 4 patients who died. Of the 13 patients, 8 cases achieved complete response, 1 case achieved partial response, and 4 cases were disease progression. The total response rate was 69.2%, the complete response rate was 61.5%, and the partial response rate

¹空军军医大学第二附属医院血液内科(西安,710038)

通信作者:刘利,E-mail:liulil@medmail.com.cn

引用本文:范丹,郭欢绪,肖方,等. PD-1 单抗联合培门冬酶治疗复发难治结外 NK/T 细胞淋巴瘤疗效和安全性的初步分析[J]. 临床血液学杂志,2022,35(7):490-494. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.008.

was 7.7%. The most common adverse events were fatigue in 6 cases(46.2%), fever in 5 cases(38.5%), pneumonia in 4 cases(30.8%), hypothyroidism in 3 cases(23.1%), and acute pancreatitis in 1 case(7.7%). **Conclusion:** Anti-PD-1 antibody combined with pegaspargase has a good short-term efficacy and tolerability in patients with relapsed and refractory ENKTCL, and can be used as a rescue treatment for relapsed and refractory ENKTCL.

Key words extranodal NK/T cell lymphoma; relapsed; refractory; anti-PD-1 antibody; sintilimab; pegaspargase

结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型(extranodal NK/T cell lymphoma, nasaltyp, ENKTCL)是一种少见且侵袭性很强的外周 T 细胞淋巴瘤亚型,主要累及结外器官,常见于鼻腔、上呼吸道和消化道,也可累及皮肤、睾丸等部位^[1]。I~II 期患者经含门冬酰胺酶的化疗序贯放疗后,5 年总生存(OS)率达 73%^[2]。进展期患者尽管接受含门冬酰胺酶的强化疗,仍有 20%~40% 的患者出现疾病进展或复发^[3-4]。对含门冬酰胺酶方案治疗失败的 ENKTCL 患者,目前尚无有效的挽救治疗,预后极差^[5]。EB 病毒感染会增加 ENKTCL 淋巴瘤细胞程序性死亡受体 1 配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的表达^[6]。ENKTCL 通过 PD-L1 与淋巴细胞表面的 PD-1 结合后促进肿瘤细胞发生免疫逃逸,因此阻断 PD-1/PD-L1 信号通路成为治疗 ENKTCL 的新靶点^[7-8]。本研究采用 PD-1 单抗信迪利单抗联合培门冬酶治疗 13 例复发难治 ENKTCL,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

对 2018 年 12 月—2021 年 10 月在我院接受治疗的 13 例复发难治 ENKTCL 患者进行回顾性分析。所有患者均经组织病理及免疫组织化学检查确诊。按照 Ann-Arbor 分期系统进行临床分期,以 ENKTCL 预后指数(prognostic index of natural killer lymphoma, PINK)联合血浆 EBV-DNA 即 PINK-E 评分对患者进行危险度分层。纳入标准:经 P-GEMOX 联合或不联合放疗一线治疗后复发或难治的 ENKTCL 患者。

1.2 治疗方案

所有患者初始治疗为 P-GEMOX 方案联合或不联合放疗,具体见参考文献[9]。所有患者至少接受 2 个疗程的 P-GEMOX 方案化疗。初始治疗失败后,所有患者均接受信迪利单抗联合培门冬酶作为挽救治疗,具体方案为信迪利单抗 200 mg 静脉滴注第 1 天,培门冬酶 2500 U/m² 肌肉注射第 1 天,每 21 d 为 1 个周期,共进行 6~8 个周期。每个疗程监测外周血 EBV-DNA、乳酸脱氢酶、凝血系列、肝肾功能、血淀粉酶、血脂肪酶及甲功五项,每 2 个疗程复查病变部位 CT,每 4 个疗程复查全身 PET-CT 或全身 CT 检查评估疗效。如出现症状性 2 级或 3 级甲状腺功能减退、2 级或 3 级甲状腺功能亢进、3 级血小板减少症、3 级或 4 级血淀粉

酶升高或脂肪酶升高,需暂停治疗直至不良反应恢复至 0~1 级。

1.3 疗效评估

采用 2014 年 Lugano 标准进行疗效评价^[10],评估手段包括全身 PET-CT 或全身 CT 检查。疗效标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)或复发。总反应率(ORR)包括 CR 和 PR。OS 时间定义为患者确诊至死亡或未次随访时间,无进展生存(PFS)时间定义为患者确诊至疾病再次进展、复发、死亡或随访截止时的间隔时间。

1.4 不良反应

根据世界卫生组织(WHO)抗肿瘤药物不良反应分级标准进行评价。

1.5 随访

通过门诊复查及电话联系进行随访,截止时间为 2021 年 10 月 31 日。

2 结果

2.1 临床特点

13 例患者中男 10 例,女 3 例;中位年龄 52 (17~74)岁;Ann-Arbor 分期:II EA 期 3 例,II EB 期 4 例,III EB 期 1 例,IV EA 期 1 例,IV EB 期 4 例;PINK-E 评分:1 分 1 例,2 分 7 例,3 分 5 例;乳酸脱氢酶高于正常值(>245 U/L)10 例,鼻外病变 7 例。13 例患者在复发和疾病进展时出现骨髓受累 1 例,合并噬血细胞综合征 2 例。13 例患者的临床资料及治疗方案详见表 1。

2.2 疗效评估及生存分析

所有患者中位随访时间 9(3~24)个月,8 例患者仍处于 CR。接受 P-GEMOX 方案治疗的中位疗程数为 3(2~10)个。接受信迪利单抗联合培门冬酶治疗的中位疗程数为 7(2~11)个。截至随访终点,共 9 例患者存活,死亡 4 例,均死于疾病复发和进展导致的多脏器功能衰竭。4 例死亡患者复发到死亡的中位生存时间为 6.5(3~13)个月。13 例患者中 CR 8 例,PR 1 例,PD 4 例,ORR 为 69.2%,CR 率为 61.5%,PR 率为 7.7%。在挽救治疗过程中接受鼻部放疗 4 例,接受自体造血干细胞移植 3 例。

2.3 不良反应

最常见的不良反应为乏力 6 例(46.2%),发热 5 例(38.5%),肺炎 4 例(30.8%),甲状腺功能减退 3 例(23.1%),转氨酶升高 2 例(15.4%),急性胰腺炎 1 例(7.7%)。

表 1 13 例复发难治 ENKTCL 患者的临床资料及治疗方案

例号	性别	年龄 / 岁	初始治疗							复发难治治疗			
			原发部位	分期	EBER	EBV-DNA/ (copies · mL ⁻¹)	乳酸脱 氢酶/ (U · L ⁻¹)	PINK-E 评分	Ki-67 /%	治疗方案	部位	疗程	转归
1	男	24	鼻腔、肺、 右眼内直肌	Ⅳ EB	阳性	2.78 × 10 ³	493	3	90	P-GEMOX × 2	肺	7	CR
2	男	51	鼻腔	Ⅱ EB	阳性	阴性	586	1	80	GEMOX × 4 + 鼻腔放疗	皮肤	7	CR
3	女	52	骨、双肾、 子宫	Ⅳ EB	阳性	3.48 × 10 ⁴	316	3	90	P-GEMOX × 6	骨	2	死亡
4	男	60	鼻腔	Ⅱ EB	阳性	5.00 × 10 ⁴	205	2	70	P-GEMOX × 2	骨髓	3	PR
5	男	66	皮肤	Ⅲ EB	阳性	阴性	317	2	80	P-GEMOX × 10	骨	7	死亡
6	男	23	鼻腔	Ⅱ EA	阴性	4.70 × 10 ³	298	2	80	P-GEMOX × 6	鼻腔	3	CR
7	男	74	鼻腔	Ⅱ EB	阳性	1.00 × 10 ³	340	2	70	P-GEMOX × 2	鼻腔、 发热	3	CR
8	男	17	鼻腔、 上颌窦、 淋巴结	Ⅳ EB	阳性	3.80 × 10 ⁴	747	3	70	P-GEMOX × 3	鼻腔、 噬血	11	死亡
9	女	43	肝脏、 淋巴结	Ⅳ EB	阳性	1.40 × 10 ⁶	3162	3	80	P-GEMOX × 2	淋巴结	8	CR
10	男	68	鼻腔	Ⅱ EA	阴性	1.20 × 10 ³	294	3	90	P-GEMOX × 4 + 鼻腔放疗	鼻腔	5	CR
11	男	39	皮肤	Ⅳ EA	阳性	阴性	152	2	80	P-GEMOX × 3	皮肤	8	CR
12	女	52	肺	Ⅱ EA	阳性	阴性	214	2	80	P-GEMOX × 6	肺	7	CR
13	男	52	鼻腔	Ⅱ EB	阳性	2.30 × 10 ³	791	2	70	P-GEMOX × 2	鼻腔、 噬血	4	死亡

3 讨论

在中国,ENKTCL 占 T 系非霍奇金淋巴瘤的 28.1%^[11]。放疗联合以门冬酰胺酶为基础的化疗提高了早期 ENKTCL 患者的总生存。NCCN 指南推荐的 SMILE、AspaMetDex 和 P-GEMOX 方案有效率高,但前两者毒性较大且治疗相关死亡率高,P-GEMOX 方案不良反应较轻,因此越来越多的中心使用 P-GEMOX 方案联合或不联合放疗作为初治和复发难治患者的治疗^[12]。本中心采用 P-GEMOX 方案联合放疗治疗 36 例 I E/Ⅱ E 期初治患者,5 年 PFS 率为 62.9%,5 年 OS 率为 83.1%^[9]。复发难治 ENKTCL 患者预后极差,尤其是含门冬酰胺酶方案治疗失败的患者,中位 PFS 仅 4.1 个月,中位 OS 仅 6.4 个月^[13]。一项针对 P-GEMOX 方案的 10 年回顾性研究显示,进展期 ENKTCL 患者的 ORR 为 71.7%,2 年 PFS 率为 33.8%,2 年 OS 率为 44.5%^[14]。Huang 等^[15]采用 P-GEMOX 联合沙利度胺治疗进展期或难治复发 ENKTCL,结果显示 ORR 为 87.1%,CR 率为 56.3%,3 年 PFS 率为 47.0%,3 年 OS 率为 44.3%。进展期及难治复发患者长期存活率仍很低,缺乏有效的治疗方法,因此迫切需要新药及临

床试验进一步提高疗效。

在过去 10 年中,免疫治疗已成为最活跃的研究领域之一,并在多种肿瘤中显示出治疗前景^[16-17]。免疫检查点在生理状态下有助于抑制免疫反应,肿瘤细胞可利用免疫检查点逃避免疫监视,免疫疗法通过调控宿主抗肿瘤免疫来发挥肿瘤杀伤作用^[18]。目前研究最广泛的免疫检查点是 PD-1,PD-1 主要表达在活化 T 淋巴细胞以及其他免疫细胞的胞膜上。在慢性感染中,PD-1/PD-L1 信号通路发挥免疫耐受作用从而避免过度激活的免疫反应,实验表明 PD-1 和 PD-L1 敲除的小鼠会出现过激的炎症反应。PD-1 可以与表达在肿瘤细胞、抗原提呈细胞表面的 PD-L1 或 PD-L2 相互作用产生抑制性信号,抑制 T 细胞活化和增殖进而使肿瘤细胞发生免疫逃逸^[8]。因此使用免疫检查点抑制剂阻断 PD-1 和 PD-L1/PD-L2 的特异性结合,可下调抑制性信号对 T 细胞的免疫抑制,从而使 T 细胞重新获得免疫杀伤功能^[19]。EB 病毒可通过 MAPK/NF-κB 信号通路上调 PD-L1 的表达^[20]。Kwong 等^[5]纳入 7 例经 SMILE 方案治疗失败的患者,经过中位 7 个周期的 Pembrolizumab 治疗,中位随访 6 个月,ORR 为 100%,5 例仍为

CR,为复发难治 ENTKCL 患者提供了一种新的有效挽救治疗方案。Li 等^[21] 纳入 7 例复发难治 ENKTCL 患者,所有患者接受中位 4 个周期 Pembrolizumab 治疗,7 例患者中 2 例达 CR,2 例达 PR,ORR 为 57%,由于样本量少,该研究未发现 PD-L1 表达与预后之间的关系。Kim 等^[22] 纳入 14 例 EBV 阳性复发难治 ENKTCL 患者接受 Pembrolizumab 治疗,ORR 为 43%,其中 5 例 CR,1 例 PR,PD-L1 高表达者的缓解率明显高于 PD-L1 低表达者,二者差异有统计学意义(67% vs 20%)。ORIENT-4 研究显示,以门冬酰胺酶为基础的方案治疗失败的复发/难治 ENKTCL 接受信迪利单抗单药治疗后 CR 率为 21.4%,PR 率为 53.6%,中位随访 30.4 个月,中位 OS 尚未达到,2 年 OS 率为 78.6%^[23]。一项针对 PD-L1 抑制剂 Avelumab 治疗复发难治 ENKTCL 的 II 期临床试验,结果显示 ORR 为 38%,CR 率为 24%,疗效与肿瘤组织 PD-L1 的表达呈正相关^[24]。因此,2021 版 NCCN 指南推荐 PD-1 抑制剂用于复发难治 ENKTCL 的治疗^[12]。

PD-1 抑制剂的应用进一步改善了复发难治 ENKTCL 的预后,但仅有少部分患者能够持续缓解,大部分患者仍会出现复发耐药。PD-1 抑制剂单药治疗的最大问题是 CR 率较低,缓解持续时间短。SCENT 研究显示信迪利单抗联合西达本胺治疗复发难治 ENTKCL,ORR 达 59.5%,CR 率达 48.6%,信迪利单抗联合西达本胺协同作用显著,CR 率较单药明显提高^[25]。Cai 等^[26] 使用 PD-1 抑制剂联合 P-GEMOX 方案治疗 9 例初治进展期 ENKTCL 患者,结果显示中位随访 10.6 个月,CR 率 66.7%,主要不良反应为贫血、中性粒细胞减少及血小板减少。本研究采用信迪利单抗联合培门冬酶治疗复发难治 ENKTCL,13 例患者的 ORR 为 69.2%,CR 率为 61.5%,PR 率为 7.7%,并且未出现严重不良反应。本研究中 4 例死亡患者尽管使用信迪利单抗治疗但原发病仍快速进展,复发到死亡的中位生存时间为 6.5(3~13)个月,其中 3 例死亡患者初诊时为 III~IV 期,提示对于进展期患者在初治时可尝试 PD-1 抑制剂联合化疗以提高远期疗效。

本研究探索性应用信迪利单抗联合培门冬酶方案治疗复发难治 ENKTCL,取得了较好的 CR 率,耐受性好,可作为复发难治 ENKTCL 的挽救治疗方案。该研究的限制性在于病例数少,随访时间短,且为单中心回顾性研究,需要进一步在临床试验中验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tse E, Kwong Y. How I treat NK/T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2013, 121(25):4997-5005.
- [2] Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32):4044-4046.
- [3] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer(NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4410-4416.
- [4] Jaccard A, Gachard N, Rogez S, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study [J]. *Blood*, 2010, 117(6):1834-1839.
- [5] Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 Blockade with Pembrolizumab is Highly Effective in Relapsed or Refractory NK/T-Cell Lymphoma Failing L-Asparaginase [J]. *Blood*, 2017, 129(17):2437-2442.
- [6] 魏冲, 张炎, 王为, 等. 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的临床特征分析及 EB 病毒感染对预后的影响 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(3):149-155.
- [7] Jo JC, Kim M, Choi Y, et al. Expression of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Ann Hematol*, 2016, 96(1):1-7.
- [8] Han L, Liu F, Li R, et al. Role of programmed death ligands in effective T-cell interactions in extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(4):1461-1469.
- [9] 刘苍春, 张静宜, 高静, 等. P-Gemox 方案联合放疗治疗 36 例结外鼻型自然杀伤/T 细胞淋巴瘤患者的临床分析 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42(5):394-399.
- [10] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068.
- [11] Li XQ, Li GD, Gao ZF, et al. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China: a nationwide multi-center study of 10002 cases [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2012, 11:111-115.
- [12] Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, Version 1. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(11):1460-1467.
- [13] Lim SH, Hong JY, Lim ST, et al. Beyond first-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome and current perspectives on salvage therapy for patients after first relapse and progression of disease [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9):2199-2205.

- [14] Yan G, Huang HQ, Xiaoxiao W, et al. P-Gemox Regimen (Pegaspargase, Gemcitabine, oxaliplatin) for Extranodal Natural Killer Cell Lymphoma: 10 Years' Real-World Clinical Experience from China [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl_1):1659-1659.
- [15] Huang HQ, Yan G, Su H, et al. Clinical Outcome of an Multicentre, Randomized, Phase II Clinical Trial for Patients with Extranodal NK/T Cell Lymphoma Treated by P-Gemox or Aspametdex [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1):1569-1569.
- [16] Merryman RW, Armand P, Wright KT, et al. Checkpoint blockade in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(26):2643-2654.
- [17] 杨辰, 叶芳, 张岩, 等. 阿扎胞苷联合 PD-1 单抗治疗老年高危骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病 4 例报告及文献复习 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1): 56-61.
- [18] Liu D, Wang S, Bindeman W. Clinical applications of PD-L1 bioassays for cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):110.
- [19] Wang J, Fei K, Jing H, et al. Durable blockade of PD-1 signaling links preclinical efficacy of sintilimab to its clinical benefit [J]. *MAbs*, 2019, 11(8):1443-1451.
- [20] Bi XW, Wang H, Zhang WW, et al. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF- κ B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):109.
- [21] Li X, Cheng Y, Zhang M, et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):15.
- [22] Kim SJ, Hyeon J, Cho I, et al. Comparison of efficacy of pembrolizumab between Epstein-Barr virus positive and negative relapsed or refractory non-Hodgkin lymphomas [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(2):611-622.
- [23] Tao R, Fan L, Song YP, et al. Sintilimab for relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):365.
- [24] Kim SJ, Jing QL, Laurensia Y, et al. Avelumab for the treatment of relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma: an open-label phase 2 study [J]. *Blood*, 2020, 136(24):2754-2763.
- [25] Huang H, Gao Y, Wang X, et al. Sintilimab plus chidamide for relapsed/refractory (R/R) extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL): a prospective, multicenter, single-arm, phase IB/II trial (SCENT) [J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(S2):298-300.
- [26] Cai J, Liu P, Huang H, et al. Combination of anti-PD-1 antibody with P-GEMOX as a potentially effective immunochemotherapy for advanced natural killer/T cell lymphoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):289.

(收稿日期:2021-12-23)

(上接第 489 页)

- [20] Lee SE, Choi K, Han S, et al. Bortezomib pharmacokinetics in tumor response and peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing therapy [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(6): 660-668.
- [21] Mele G, Coppi MR, Melpignano A, et al. Paralytic ileus following "subcutaneous bortezomib" therapy: focus on the clinical emergency-report of two cases [J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16(1):99-101.
- [22] Keating M, Dasanu CA. Strategy to reduce bortezomib-induced paralytic ileus in patients with myeloma and impaired renal function [J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016:bcr2016217000.
- [23] De Sousa-Amorim E, Revuelta I, Diekmann F, et al. High incidence of paralytic ileus after bortezomib treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: report of 2 cases [J]. *Transplantation*, 2015, 99(11):e170-e171.

(收稿日期:2022-03-08)