

综述

皮肤 T 细胞淋巴瘤的治疗进展

Novel therapeutic advances in cutaneous T-cell lymphomas

[摘要] 皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)是一组原发于皮肤的非霍奇金淋巴瘤。蕈样肉芽肿是最常见的 CTCL 类型,多数患者处于疾病早期,发展缓慢,以局部治疗为主。但进展期(ⅡB 期~Ⅳ期)患者可累及淋巴结、血液和内脏器官,尚缺少有效的治疗方法,进展期患者预后不佳,5 年生存率仅为 47%。近年随着对肿瘤发病机制的认识加深,出现多种新型疗法,如单克隆抗体和抗体偶联药物、表观遗传学修饰药物、免疫检查点抑制剂等。该文对 CTCL 的发病机制及治疗进展作一综述。

[关键词] 皮肤 T 细胞淋巴瘤;治疗进展

[中图分类号] R739.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-4963(2024)01-0048-05

doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2024.01.014

皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)是原发于皮肤的非霍奇金淋巴瘤,年发病率约为(0.36~0.90)/10 万,本病发病率低,已于 2023 年 9 月被国家第二批罕见病目录收录。CTCL 具有高度异质性,分为不同亚型,亚型间的临床表现、组织病理特征、遗传学特点差异较大。目前临床上采用的是 2018 年世界卫生组织-欧洲癌症研究和治疗组织第 4 版皮肤肿瘤分类系统,其中蕈样肉芽肿(MF)是最为常见的亚型,占>60%;其次为原发性皮肤 CD30⁺淋巴增殖性疾病,包括原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤(pcALCL)和淋巴瘤样丘疹病(LyP)(分别占 CTCL 的 8%和 12%);另外 Sézary 综合征(SS)与红皮病型 MF 具有相似的临床表现,约占 CTCL 的 2%;其他少见类型包括皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤、原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤、原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD8⁺ T 细胞淋巴瘤、慢性活动性 Epstein-Barr 病毒感染(EBV)感染、原发性皮肤 CD4⁺小/中 T 细胞淋巴组织增生性疾病以及原发性肢端 CD8⁺ T 细胞淋巴瘤等^[1]。

MF 根据疾病累及范围不同,分为早期和进展期。本病早期表现为皮肤红斑或斑块,可持续多年而无进展;晚期 MF 表现为全身多发皮肤结节、肿块,可出现红皮病,存在外周血、骨髓及内脏受累。SS 是一种侵袭性 CTCL 亚型,经典表现包括红皮病、广泛淋巴结增

大、外周血存在大量 Sézary 细胞。不同类型 CTCL 患者的总生存期因疾病亚型和分期而异。pcALCL、LyP 以及早期 MF 患者预后通常较好,5 年生存率分别为 $\geq 83\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 88%。约 30%早期 MF 患者会于 10 年内逐渐发展为进展期,进展期 MF 患者 5 年生存率仅为 18%。晚期 MF 和 SS 患者临床表现及预后较为相近。TNMB 分期可以用于 MF 和 SS 的预后评估,多项回顾性研究显示以下临床参数可提示预后不良:男性、>60 岁、血清乳酸脱氢酶升高。若本病皮损组织病理检查示亲毛囊性 MF 或出现大细胞转化等,提示与疾病进展和预后不良相关^[2]。

1 CTCL 的发病机制

目前对 CTCL 的病因仍知之甚少,感染、紫外线或职业暴露等因素均可能与发病有关。MF 和 SS 具有相似的临床表现和免疫表型特点,但二者不完全相同。MF 肿瘤细胞起源于皮肤的 CD4⁺记忆 T 细胞,表型为趋化因子受体 4(CCR4)、皮肤淋巴细胞抗原 1(CLA1)、L-选择素均阳性,CCR7 阴性。SS 肿瘤细胞的免疫表型为 CCR4、CLA1、L-选择素及 CCR7 均阳性,更接近循环中心记忆 T 细胞的免疫表型,因此 SS 肿瘤细胞更容易出现在外周血、骨髓和淋巴结中^[3]。

肿瘤免疫微环境在 CTCL 发病中起重要作用。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)主要由辅助性 T 细胞(Th)、调节性 T 细胞(Treg)和细胞毒性 CD8⁺ T 细胞组成,对抑制和杀伤肿瘤细胞发挥重要调控作用。MF 肿瘤细胞具有亲上皮性,大部分肿瘤细胞都集中在表皮部位,真皮组织中有较多反应性 T 淋巴细胞存在。疾病进展阶

段, TIL 由 Th1 表型向 Th2 表型转换; 补骨脂素长波紫外线(PUVA)治疗后肿瘤细胞减少, TIL 由 Th2 表型向 Th1 表型转变。干扰素(IFN)- γ 具有抗肿瘤效果, 主要来源于 Th1 表型的 T 淋巴细胞。因此, 早期 MF 中 Th1 表型 TIL 具有抗肿瘤效果, Th2 表型 TIL 数量增加是疾病进展的征兆。肿瘤微环境中其他细胞成分, 如成纤维细胞、角质形成细胞和内皮细胞, 可能促进 Th2 细胞增殖, 进一步减弱 Th1 的免疫应答反应^[4-5]。有研究发现, 肿瘤微环境中抑制性 M2 型巨噬细胞增多、Treg 细胞和 Th17 细胞比例失调, 以及肿瘤微环境细胞中 CD47-信号调节蛋白(SIRP) α 信号通路、程序性死亡受体(PD)-1/程序性死亡受体配体 1(PD-L1)信号通路上调等^[6-7]。肿瘤微环境中还涉及到多种趋化因子和细胞因子, 进一步增加了疾病的复杂性^[8]。

近年来随着高通量测序技术的广泛应用, CTCL 的基因研究领域取得较多进展, 为新药治疗提供了理论依据。2015 年《Nature Genetics》杂志多篇文献集中报道了 CTCL 的遗传学异常。首先, CTCL 存在多种体细胞拷贝数异常(SCNVs), 主要集中在 8 号、10 号和 17 号染色体, 涉及到 *TP53*、*RBI*、*PTEN* 等抑癌基因。其次, CTCL 存在广泛的基因突变, 以单核苷酸异常(SNVs) 最为常见, 主要影响到表观遗传学修饰、T 细胞活化、迁徙、分化、染色体修饰、细胞周期调控及 DNA 损伤修复机制等, 导致 Janus 激酶(JAK)-信号传导及转录激活蛋白(STAT)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)-核转录因子(NF)- κ B、蛋白激酶 B(AKT)-磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)等多种信号通路异常激活^[9-11]。体外试验显示出 JAK2 抑制剂具有抑制皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞 DNA 复制、促进肿瘤细胞凋亡的作用^[12-13]。

2 CTCL 的诊断

CTCL 诊断主要基于临床表现、组织病理、免疫表型和有无 T 细胞受体(TCR)克隆性重排^[14]。皮损组织病理检查和免疫组化是诊断 CTCL 的金标准。MF 经典组织病理特征包括表皮萎缩、亲上皮特性肿瘤细胞分布及 Pautrier 微脓肿形成。MF 细胞具有特征性免疫表型, 即 CD2、CD3、CD5、CD4、TCR β 均阳性, CD8 及 TCR γ 均阴性, 而 CD7 和 CD26 表达通常为阴性。Sézary 细胞通常强表达 CD27, 可作为与良性炎症性红斑病鉴别的重要细胞表面标志物。CD158k 是近年新发现的免疫标志物, 在 Sézary 细胞中检测 CD158k 的敏感性和特异性分别为 88.6% 和 96.3%, 并已有 CD158k 抗体用于治疗 SS 的报道^[15]。对于外周血受累的 CTCL 患者, 可通过外周血流式细胞术分析的方法获得肿瘤细胞免疫表型信息。TCR 重排可用于辅助诊断, 但对于早期疾病, TCR 克隆性重排的假阴性率较高, 敏感性不足。高通

量测序技术测定 TCR 重排的特异性优于传统反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)技术, 但二者灵敏度和准确度相似。CTCL 的早期诊断仍是临床难题, 2021 年一项欧洲多中心研究显示, MF 患者从最初出现皮损至明确诊断的平均时间约 3~7 年^[16]。

3 CTCL 的治疗进展

CTCL 的传统治疗方法包括局部治疗、免疫调节药物、细胞毒药物治疗、造血干细胞移植等。本病疾病分期和临床症状是决定治疗策略的主要因素。

早期 CTCL 可采用“观察、等待”的治疗策略或局部治疗方案。局部外用药物应用最为广泛, 包括糖皮质激素、氮芥、贝沙罗汀等。近年有研究尝试了局部注射溶瘤病毒(TVEC)及局部免疫检查点抑制剂(ICL, 如 CD47 靶点 ICI: TTI-621)等治疗 CTCL 取得了满意疗效。局部放射治疗(简称放疗)的疗效确切, 毒副作用小, 具体疗法包括 PUVA、窄谱中波紫外线或电子束^[17-18]的局部放疗^[19]。一项来自欧洲多中心研究显示, 322 例早期 MF 患者接受局部治疗, 总反应率高达 73%^[16]。

全身治疗主要用于晚期患者或局部治疗无效的早期患者。免疫调节剂是多数医生的一线选择, 包括口服低剂量甲氨蝶呤、环孢素 A 及贝沙罗汀, 皮下注射 IFN- α 等。此类药物的总反应率约为 45%~70%, 起效缓慢, 中位最佳疗效时间多>2 个月。

含有细胞毒药物化学疗法(简称化疗)通常用于治疗免疫调节治疗无效的广泛期 MF 患者, 其中脂质体多柔比星、吉西他滨以及多药联合化疗方案等均有报道, 早期反应率可>50%, 但疗效不持久, 无进展生存期多<6 个月, 且治疗相关毒性较大。异基因造血干细胞移植是目前唯一可能治愈 CTCL 的方案, 但严重的治疗相关毒性限制了其应用, 主要推荐高危的进展期 MF 或 SS 患者在疾病缓解期进行治疗^[20]。

近年来, 单克隆抗体类药物, 表观遗传学修饰药物、小分子信号通路抑制剂等新型治疗在 CTCL 的治疗中显示出良好疗效。

3.1 靶向 CD30 的抗体偶联药物(ADC)——维布妥昔单抗(BV)

CD30 是肿瘤坏死因子(TNF)受体家族的跨膜受体, 对促进细胞增殖具有重要作用。CD30 最初发现于经典霍奇金淋巴瘤(cHL)患者的里-斯氏细胞(Reed-Sternberg)。后续研究显示, CD30 在 CTCL 中均有不同程度表达; LyP 及 pcALCL 的肿瘤细胞弥漫高表达 CD30; MF 及 SS 肿瘤细胞 CD30 阳性率为 12%~23%; MF 患者发生大细胞转化后, CD30 阳性率升高至 48%~55%。

BV 是一种靶向细胞表面 CD30 的 ADC, 通过二肽结构连接子将靶向 CD30 的单克隆抗体与抗微管药

物单甲基溴瑞他汀 E(MMAE)连接,形成偶联结构。BV 进入人体后,药物与表达 CD30 的肿瘤细胞结合,通过细胞内吞作用进入细胞内,并借由胞内蛋白酶作用释放 MMAE,进而从胞内杀伤肿瘤细胞,实现靶向治疗。BV 现已获批用于既往经一线全身治疗后 CD30 阳性的皮肤 T 细胞淋巴瘤患者。但病理学界对于皮损组织病理中 CD30 阳性阈值尚无统一意见,多数学者主张将 >10% 作为阳性判读的界限值。

2015 年一项前瞻性 II 期临床研究评估了 BV 治疗复发的难治性 CTCL 患者的疗效和安全性,结果示 48 例患者接受 BV 单药治疗(1.8 mg/kg),治疗持续最长者为 16 个周期,所有可评估患者的总缓解率(ORR)为 73%,完全缓解率(CR)为 35%;相对于 MF 患者,LYP/pcALCL 患者更快获得缓解(中位起效时间:3 周 vs. 12 周),且 CR 更高(100% vs. 54%)^[21]。

2017 年一项 III 期随机对照临床研究(ALCANZA 研究)比较了复发或难治复发或难治性 CD30 阳性(CD30 阳性率 $\geq 10\%$)CTCL 患者中 BV 与传统治疗的疗效差异。结果示 97 例 MF 患者及 31 例 pcALCL 患者纳入研究,患者随机接受 BV 或常规疗法(低剂量甲氨蝶呤或贝沙罗汀);BV 组治疗 4 个月客观缓解率(56.3% vs. 12.5%, $P < 0.001$)、无进展生存期(16.7 个月 vs. 3.5 个月)均优于常规治疗组;两组间 3~4 级不良反应总发生率相似, BV 组出现周围神经毒性比例显著升高(67% vs. 6%),提示周围神经毒性是 BV 的独特不良反应之一^[22]。

但 CD30 阳性率与疗效的相关性仍有争议, CD30 阳性率 <10% 的 CTCL 患者可以从 BV 治疗中获益。2015 年 DUVIC 等^[23]将接受单药 BV 治疗的 MF 和 SS 患者,按照 CD30 表达强度分为 3 组: <10% 组、10%~50% 组及 >50% 组,结果表明 3 组总反应率接近,分别为 50%、58%、50%。KIM 等^[21]通过一项多中心回顾性研究发现, 32 例 MF 和 SS 患者接受单药 BV 治疗, CD30 阳性率 <5% 的 MF 和 SS 患者在接受单药 BV 治疗后, 其获得缓解率显著低于 CD30 高表达组($P < 0.005$)。

3.2 抗 CD52 单抗——阿仑单抗(alemtuzumab)

CD52 广泛表达于 B 细胞和 T 细胞表面,在造血祖细胞上不表达。阿仑单抗是针对淋巴细胞表面 CD52 的人源化重组 IgG1 型单克隆抗体,其在美国及欧洲已获批上市,用于慢性淋巴细胞白血病的治疗。已有多项研究支持阿仑单抗治疗 MF。2014 年一项欧洲多中心研究显示, 31 例复发或难治复发或难治性 MF 和 SS 患者接受阿仑单抗治疗后总反应率为 51%, 且 SS 患者的反应率高于 MF 患者(70% vs. 25%)^[24]。但阿仑单抗可引起长时间 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞缺乏,显著增加机会性感染的风险。

3.3 抗 CCR4 单抗——莫格利珠单抗(mogamulizumab)

CCR4 在多种 T 细胞来源肿瘤表面均有表达,包括 CTCL、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤等。莫格利珠单抗是靶向 CCR4 的单克隆抗体。2015 年一项 II 期临床研究发现 41 例 CCR4 阳性的 CTCL 患者接受莫格利单抗治疗后 ORR 为 37%^[25]。一项全球多中心 III 期临床研究(MAVORIC 研究)比较了莫格利珠单抗与伏立诺他对复发或难治性 CTCL 的疗效, 372 例患者 1:1 随机接受莫格利珠单抗或伏立诺他治疗; 结果示莫格利珠单抗治疗组 ORR 显著高于伏立诺他组(28% vs. 5%), 中位无进展生存期亦有明显延长(7.7 个月 vs. 3.1 个月); 亚组分析显示不同年龄、疾病分期、疾病亚型患者均可以从莫格利珠单抗治疗中获益。莫格利珠单抗治疗组严重不良反应发生率为 37.5%, 以发热及蜂窝织炎较为常见^[26]。本药 2022 年于我国获批用于治疗接受过系统性治疗的复发或难治性 SS 或晚期 MF 成人患者。

3.4 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)可以降低染色质组蛋白乙酰化水平,对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥重要的作用。HDACi 可通过修饰组蛋白乙酰化水平,实现表观遗传调控,进而抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。目前伏立诺他、罗米地辛和贝利司他已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 2 种系统疗法治疗失败的 CTCL,其中伏立诺他已成为国外 CTCL 治疗的常规用药^[14]。西达苯胺是我国研制的 HDACi, 获批用于治疗复发及难治性外周 T 细胞淋巴瘤,其对 CTCL 也具有疗效^[27]。各种 HDACi 对 CTCL 的疗效相近,客观缓解率约 30%,安全性良好,血液学毒性和消化道反应是此类药物最常见的不良反应。有研究表明伏立诺他可能增加患者深静脉血栓的风险。

3.5 ICI

以 PD-1 和 PD-L1 单抗为代表的 ICI 通过阻断免疫抑制信号,恢复自身 T 细胞活性来杀伤肿瘤细胞,改变了多种肿瘤的治疗策略。2016 年一项 I b 期研究评估了纳武单抗(nivolumab)用于 13 例复发或难治性 MF 的疗效和安全性,结果显示疾病控制率为 84%^[28]。2020 年一项纳入 24 例复发或难治 CTCL 患者的 II 期临床研究显示,单药帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗的 ORR 为 38%。此项研究中 53% 的 SS 患者用药初期出现皮损加重等疾病反跳现象; 此现象与 Sézary 细胞高表达 PD-1 相关,并不影响疗效^[29]。因此,在 CTCL 患者使用 PD-1 单抗等 ICI 时,需警惕此类不良事件发生。多项 PD-1 及 PD-L1 单抗单药或联合其他药物治疗 CTCL 的临床试验正在进行,如帕博利珠单抗联合化疗(NCT03385226)、度伐利尤单抗(NCT02556463)

和阿替立珠单抗(NCT03357224)等。

3.6 其他疗法

地尼白介素(DD)是白细胞介素(IL)-2 受体结合部位与白喉毒素组成的融合蛋白,50%~60%的 CTCL 肿瘤细胞表达 IL-2 受体。药物的 IL-2 受体结合部分与肿瘤细胞表面 IL-2 受体结合,使白喉毒素进入细胞,导致细胞凋亡。2010 年一项多中心随机双盲 III 期试验评估了 DD 对 I A~III 期 MF 和 SS 患者的疗效,结果显示 DD 治疗组(55 例)的 ORR 为 49.1%,CR 为 9.1%;安慰剂组(44 例)ORR 仅为 15.9%,CR 为 2.3%;DD 治疗组无进展生存期也显著优于安慰剂组(>24 个月 *vs.* 3 个月, $P<0.001$)^[30]。DD 也已被批准用于治疗复发或难治性 CTCL 患者。与 DD 类似,基因重组产物 E7777 是一种包含 IL-2 与白喉毒素活性结构域的融合蛋白,具有更高的纯度和活性。2021 年 KAWAI 等^[31]报告一项日本的 II 期临床研究,19 例复发或难治性 CTCL 患者接受 E7777 单药治疗,总有效率为 31%,安全性良好。

Forodesine(BCX-1777)是嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂,可诱导肿瘤 T 细胞凋亡^[32]。一项多中心 II 期研究纳入 144 例多线治疗后耐药或复发性 MF 或 SS 患者,应用 Forodesine 治疗后临床获益率为 61%(11%为部分缓解,50%为疾病稳定)^[33]。

CD158k 是属于自然杀伤细胞免疫球蛋白受体(KIR)超家族的一员,其在 CTCL 细胞表面广泛表达,其中在 Sézary 细胞中表达率>85%。IPH4102 是人源化的抗 CD158k 单克隆抗体。2019 年一项 I 期临床研究显示,此药物对复发或难治性 SS 患者的有效率为 43%^[34]。

基于 CTCL 发病机制的研究,不同作用机制的药物已分别开展临床前研究或 I 期临床研究,包括双效脾酪氨酸激酶(SYK)/JAK 抑制剂(cerdulatinib, NCT01194382)、PI3K 抑制剂(度维利塞, NCT04652960)、micro-RNA Mir-155 抑制剂(cobomarsen, NCT03713320)、CD70 阻断剂(cusatuzumab, NCT04502446)等。

近年关于 CTCL 发病机制的探索逐步深入,在肿瘤免疫微环境与肿瘤相关基因突变方面取得了较多进展,但广泛期 CTCL 治疗方面仍有较多不足,传统化疗效果不佳。多种新型治疗可用于复发或难治性 CTCL 患者。针对肿瘤细胞特定靶点的 BV 及莫格利珠单抗等单克隆抗体类药物显示出良好疗效;ICI、HDACi 及作用于信号通路的小分子药物也展示了广阔的应用前景。

致谢:本文章由武田公司提供部分写作支持。

参考文献

- [1] WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas[J]. *Blood*, 2019, 133(16): 1703-1714.
- [2] AGAR N S, WEDGEWORTH E, CRICHTON S, et al. Survival

- outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(31): 4730-4739.
- [3] DUMMER R, VERMEER M H, SCARISBRICK J J, et al. Cutaneous T cell lymphoma[J]. *Nat Rev Dis Prim*, 2021, 7(1): 61.
- [4] PILERI A, PIMPINELLI N. The role of the immune system in cutaneous T-cell lymphoma: an area requiring more investigation[J]. *Br J Dermatol*, 2023, 189(5): 504-505.
- [5] SCHEFFSCHICK A, NENONEN J, XIANG M, et al. Skin infiltrating NK cells in cutaneous T-cell lymphoma are increased in number and display phenotypic alterations partially driven by the tumor[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1168684.
- [6] HAN Z, WU X, QIN H, et al. Reprogramming of PD-1+ M2-like tumor-associated macrophages with anti-PD-L1 and lenalidomide in cutaneous T cell lymphoma[J]. *JCI insight*, 2023, 8(13): e163518.
- [7] QUAGLINO P, FAVA P, PILERI A, et al. Phenotypical markers, molecular mutations, and immune microenvironment as targets for new treatments in patients with mycosis fungoides and/or Sézary syndrome[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(3): 484-495.
- [8] PATIL K, KUTTKRISHNAN S, KHAN A Q, et al. Molecular pathogenesis of cutaneous T cell lymphoma: role of chemokines, cytokines, and dysregulated signaling pathways[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 86(Pt 3): 382-399.
- [9] WANG L, NI X, CCOVINGTON K R, et al. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(12): 1426-1434.
- [10] DA SILVA ALMEIDA A C, ABATE F, KHIABANAIN H, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(12): 1465-1470.
- [11] UNGEWICKELL A, BHADURI A, RIOS E, et al. Genomic analysis of mycosis fungoides and Sézary syndrome identifies recurrent alterations in TNFR2[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1056-1060.
- [12] PEREZ C, GONZALEZ-RINCON J, OBAUBDIA A, et al. Mutated JAK kinases and deregulated STAT activity are potential therapeutic targets in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2015, 100(11): e450-e453.
- [13] GAYDOSIK A M, QUEEN D S, TRAGER M H, et al. Genome-wide transcriptome analysis of the STAT6-regulated genes in advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(15): 1748-1759.
- [14] HRISTOV A C, TEJASVI T, WILCOX R A. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(1): 193-209.
- [15] MOINS-TEISSERENC H, DAUBORD M, CLAVE E, et al. CD158k is a reliable marker for diagnosis of Sézary syndrome and reveals an unprecedented heterogeneity of circulating malignant cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(1): 247-257.
- [16] QUAGLINO P, PRINCE H M, COWAN R, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides: results from the PROSpective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index(PROCLIP) study[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(4): 722-730.
- [17] RAMELYTE E, TASTANOVA A, BALAZS Z, et al. Oncolytic virotherapy-mediated anti-tumor response: a single-cell perspec-

- tive[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 394–406.e4.
- [18] QUREFELD C, THOMPSON JA, TAYLOR M H, et al. Intralesional TTI-621, a novel biologic targeting the innate immune checkpoint CD47, in patients with relapsed or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome: a multicentre, phase 1 study[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(11): e808–e817.
- [19] LIN W T, WANG H T, YEH Y H, et al. An update on recent advances of photodynamic therapy for primary cutaneous lymphomas[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1328.
- [20] DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, RAM-WOLFF C, et al. Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study [J]. *Lancet*, 2023, 401(10392): 1941–1950.
- [21] KIM Y H, TABALLAE M, SUNDRAM U, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3750–3758.
- [22] PRINCE H M, KIM Y H, HORWITZ S, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma(ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10094): 555–566.
- [23] DUVIC M, TETZLAFF M T, GANGAR P, et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3759–3765.
- [24] DE MASSON A, GUITERA P, BRICE P, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(3): 720–724.
- [25] DUVIC M, PINTER-BROWN L C, FOSS F M, et al. Phase I/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 125(12): 1883–1889.
- [26] KIM Y H, BAGOT M, PINTER-BROWN L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma(MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1192–1204.
- [27] 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.
- [28] LESOKHIN A M, ANSELL S M, ARMAND P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase I b study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23): 2698–2704.
- [29] KHODADOUST M S, ROOK A H, PORCU P, et al. Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 20–28.
- [30] PRINCE H M, DUVIC M, MARTIN A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1870–1877.
- [31] KAWAI H, ANDO K, MARUYAMA D, et al. Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(6): 2426–2435.
- [32] GANDHI V, KILPATRICK J M, PLUNKETT W, et al. A proof-of-principle pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical study with purine nucleoside phosphorylase inhibitor immucillin-H(BCX-1777, forodesine)[J]. *Blood*, 2005, 106(13): 4253–4260.
- [33] DUMMER R, DUVIC M, SCARISBRICK J, et al. Final results of a multicenter phase II study of the purine nucleoside phosphorylase(PNP) inhibitor forodesine in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas(CTCL) (Mycosis fungoides and Sézary syndrome)[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(9): 1807–1812.
- [34] BAGOT M, PPRCU P, MARIE-CARDINE A, et al. IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1160–1170.