

血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的诊治进展与展望

徐才刚¹, 王雪梅^{1,2}

1. 四川大学华西医院 血液科(成都 610041); 2. 西南医科大学附属医院 血液科(泸州 646000)

【摘要】 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)是一种高度侵袭性的T细胞淋巴瘤亚型,目前尚无标准治疗方案,患者的生存状况不容乐观。AITL显著的疾病异质性和复杂的发病机制,以及诊断和治疗上仍未被满足的医疗需求都使得该疾病备受关注,对AITL进行早期精准诊断和及时有效治疗对改善患者预后至关重要。在病理组织学的基础上,新兴的分子技术和流式细胞术正逐步提高AITL早期识别的准确性。基于传统化疗效果有限,当前研究正聚焦于靶向治疗和免疫疗法的开发。本文就AITL的发病机制、诊断方法以及治疗策略等方面进行述评,展望未来在该领域的研究方向。

【关键词】 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤;发病机制;基因突变;诊断;治疗策略

【中图分类号】 R733.4

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.003

Review of Advances in Diagnosis and Treatment of angioimmunoblastic T cell lymphoma

XU Caigang¹, WANG Xuemei^{1,2}

1. Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is a highly aggressive subtype of T-cell lymphoma with no standard treatment, resulting in poor survival outcomes for patients. With its high heterogeneity, complex pathogenesis and unmet needs in diagnosis and treatment, this disease has received considerable attention. Accurate diagnosis and effective treatment are essential to improve patient prognosis. Emerging molecular technologies and flow cytometry are progressively improving the accuracy of early detection of AITL, building on traditional histopathology. Given the limited efficacy of conventional chemotherapy, current research is focused on the development of targeted therapies and immunotherapies. This article reviewed the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment strategies for AITL and explored future research directions in this field.

【Keywords】 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; Pathogenesis; Genetic mutations; Diagnosis; Treatment strategies



专家简介: 徐才刚, 博士研究生导师, 四川大学华西医院血液科教授/主任医师, 四川大学华西医院上锦医院院长, 四川省学术和技术带头人, 四川省卫生健康委员会领军人才, 四川省医学会血液学专业委员会主任委员, 中华医学会血液学分会委员, 中华医学会血液学分会第十一届委员会淋巴细胞疾病学组委员, 四川省国际医学交流促进会副会长/血液学分会会长, 四川省医院协会第五届理事会副秘书长, 《西南医科大学学报》第三届常务编委, *Blood* 中文版编委。E-mail: xucaigang@wchscu.cn.

血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)是一种滤泡辅助T细胞(T follicular helper cells, Tfh)来源具有较强异质性的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)亚型。AITL虽然只占NHL的1%~2%,却占外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)的15%~30%,在欧洲国家是继PTCL-NOS(29.5%)之后第二常见的PTCL。其地理发病率差异较大,北美16%、亚洲17.9%、欧洲29%^[1-3];我国AITL发病率占PTCL的12.44%^[4]。AITL的临床特征复杂多样,常见表现包括全身淋巴结肿大、脾大、发热、皮疹、感染倾向、免疫功能紊乱等,其复杂的临床表现与AITL复杂的组织病理

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0027)

并列第一作者:王雪梅, E-mail: wangxm1205@swmu.edu.cn

引用本文:徐才刚,王雪梅. 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的诊治进展与展望[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(2): 471-475, 487. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.003.

学特点和肿瘤微环境密切相关。AITL的肿瘤微环境中充斥着大量非肿瘤性细胞多形性浸润,并伴有滤泡树突状细胞和高内皮小静脉(high endothelial venules, HEVs)显著增生,肿瘤组织中Tfh肿瘤细胞仅占10%~30%^[5]。AITL侵袭性强,患者中位年龄在65岁左右,对现有治疗的反应有限且复发率高^[6]。近年来,尽管在诊断和治疗方面取得了很大进展,但仍然存在诸多挑战。

1 发病机制研究现状

AITL的发病机制尚未完全阐明,但已有一些研究表明,综合因素导致疾病的发生发展。其中,免疫调节失衡、基因突变、病毒感染等被认为是重要的发病机制。

1.1 Tfh 细胞克隆增殖

病理学及基因表达谱结果揭示了AITL来源于Tfh的恶性克隆增殖^[5,7-8]。Tfh细胞是效应T淋巴细胞的一种亚型,在生发中心B细胞的发育分化中发挥着至关重要的作用^[9]。Tfh细胞除了确保免疫耐受机制的稳态外,还积极调节中心母细胞成熟为中心细胞,随后分化为记忆B细胞和分泌免疫球蛋白的浆细胞。这些生理功能受到Tfh细胞分泌CXC基序趋化因子配体13和白介素-21的调节^[10]。因此,AITL中Tfh细胞的克隆增殖势必会导致生发中心失衡,表现为促炎现象、自身免疫失调和免疫球蛋白分泌过多等^[9]。

1.2 基因突变

在AITL中,Tfh细胞获得克隆增殖能力的关键因素之一是频繁发生的基因突变。与克隆造血相关的表观遗传学调控分子甲基胞嘧啶双加氧酶2(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2, TET2)、DNA甲基转移酶3A(DNA methyltransferase 3 alpha, DNMT3A)突变均发生于造血干细胞阶段,其突变率分别为70%~80%^[11-13]和20%~40%^[11-12,14]。而RAS同源家族成员A(ras homolog family member A, RHOA)与异柠檬酸脱氢酶2(isocitrate dehydrogenase 2, IDH2)突变发生于T细胞阶段,突变率分别为50%~70%^[15-16]和20%~40%^[17-18]。T细胞受体(T-cell receptor, TCR)相关基因的突变也常有发生,如CD28、PLCG1、FYN、VAV1突变等^[12,16,19]。

AITL发病中TET2突变的生发中心B细胞(germinal center B cells, GCB)细胞对AITL的发育起着生态位的作用,可以进行独立的克隆进化,并通过细胞互作促进Tfh肿瘤细胞的扩张^[20]。RHOA突变常发生在G17V,大量体内外研究显示RHOA突变驱动CD4⁺T细胞极化、Tfh细胞增殖以及AITL疾病表型,提示了这种分子改变可能是AITL的驱动因素之一^[14,21-23]。在AITL病例中的IDH2突变位点通常仅限于精氨酸残基172(R172)^[17,24];该突变只发生于肿瘤细胞,通过产生

和积累更高水平的异常代谢物2-羟基戊二酸来促成恶性表型^[25-26];该突变与AITL中的DNA高甲基化和组蛋白赖氨酸去甲基化有关^[17,27];小鼠模型揭示了IDH2突变联合TET2缺失在促成AITL肿瘤微环境特征中的关键作用^[28]。DNMT3A R882H是AITL中最常发生的DNMT3A突变,该突变通过进一步激活和增强Tfh细胞促GCB细胞分化而加速小鼠AITL疾病发展^[29]。其他与TCR信号途径相关的基因突变也有助于Tfh恶性表型的发展^[15,19,30]。

此外,近期还报道了一些新复发性突变,如FANCM、KDM5A和FAT1突变等,部分与疾病预后相关,也可能参与发病机制,值得进一步研究^[13]。因此,分子机制是该疾病发病机制中非常重要的因素,但分子间的关系、与临床病理特征相关性等尚需进一步探索。

1.3 病毒感染

高达71%~80%的AITL病例中存在爱泼斯坦-巴尔病毒(epstein-barr, EBV)感染。既往研究在形态与里德-斯特恩伯格细胞(reed-sternberg, RS)相似的大B免疫母细胞内通过原位杂交技术检测到EBV编码的RNA(EBV-encoded small RNAs, EBER)^[31-32]。极个别病例报道在肿瘤细胞和背景非肿瘤性T淋巴细胞中也检出EBER^[33]。被EBV感染的B细胞在与Tfh细胞相互接触时,通过主要组织相容复合物II类分子将表面的EBV蛋白信号传递给T细胞,并与T细胞受体结合上调B细胞表面配体表达,为T细胞活化提供抗原和共刺激信号,继而促进Tfh自身增殖^[32]。病毒基因组测序显示在所有AITL样本中都含有克隆形式的EBV,表明它可能与发病机制和疾病转化密切相关^[34]。AITL中的EBV感染非常有趣,为何仅感染B细胞却几乎不会感染T细胞?为何感染的B细胞虽有克隆性却复制有限?其在疾病发生发展中所扮演的角色是驱动者还是AITL造成的免疫缺陷状态下的重新激活?值得进一步探究。

2 诊断进展及挑战

淋巴瘤的诊断主要依靠组织病理学检查和免疫组化分析。病理学上,经典型AITL(III型,约占AITL的80%)的形态学特征包括淋巴结结构破坏、HEVs组成的树枝状血管增生以及透明细胞和免疫母细胞在内的弥漫性淋巴细胞浸润等^[35]。肿瘤性Tfh细胞的判定需要进行免疫组化染色,检测包括PD-1、BCL6、CXCL13、CD10、CXCR5、ICOS和SAP等。根据2016年WHO分类,AITL的诊断需上述标记物中至少两种以上的免疫组化染色结果呈阳性^[2]。此外,CD21和(或)CD23阳性的滤泡树突状细胞网状结构以及肿瘤组织中EBER阳性B细胞的检出也有助于诊断^[36]。然而,由于免疫标

记的阳性率以及肿瘤细胞的数量和分布在不同病例中存在较大差异,加之肿瘤微环境中多形性浸润和EBV驱动的B细胞增殖可能导致误诊,使得该疾病仅依靠组织病理学诊断十分困难^[37]。常见的挑战之一是识别“早期”AITL病例(I型),将其与反应性副皮质(T区)增生区分开来。其次,AITL伴随B细胞克隆增殖,使之与弥漫大B细胞淋巴瘤鉴别诊断困难,而炎性背景和RS样细胞的存在致其易被误诊为霍奇金淋巴瘤而延误治疗。此外,AITL与PTCL其他亚型之间存在病理和分子特征重叠,区分AITL与部分PTCL-NOS可能特别困难^[38-39]。

已应用于白血病分类的MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学)联合诊断模式在AITL中被广泛研究和应用。流式细胞术有助于协助AITL诊断。回顾性研究显示多参数流式检测到sCD3(-/dim)CD4⁺T细胞对AITL的阳性预测值高达90%~94%^[40-41];外周血流式细胞术检测到PD-1表达显著增加的T细胞也有助于诊断AITL^[42]。TCR和免疫球蛋白(immunoglobulin,IG)基因重排及克隆性分析有助于判断增生的T细胞是否为肿瘤细胞,临床上仍有25%~30%病例TCR⁺IG⁺,11%~25%病例TCR⁻,因此约三分之一的病例在诊断时仍存在困难^[43]。AITL存在一些特异性突变,尤其RHOA G17V和IDH2 R172属于位点特异性突变,目前已广泛应用在AITL的辅助诊断中,联合病理和免疫学检测显著提高了诊断准确率^[1]。然而RHOA G17V在其他PTCL亚型中也可检出,故在鉴别诊断中仍有局限。IDH2突变虽然特异性高,但在AITL中突变率较低,诊断价值有限。因此,近期部分研究致力于寻找新的可靠诊断分子,如肿瘤细胞特异性标志物PLS3。尽管PLS3在其他PTCL亚型中也有较高表达,影响其特异性,但联合PD-1检测可以提高诊断的准确性^[44]。总之,AITL的诊断依然面临挑战,但随着单细胞组学技术的发展,预计将会发现更多新的肿瘤标记物,为疾病的诊断提供更精准的方法。

3 治疗策略探索及难点

AITL患者的疗效及预后仍令人不满意,极少部分患者能长期生存,现有治疗体系下总体5年总生存率(overall survival,OS)和无进展生存率(progression-free survival,PFS)仅为32%~44%和18%~32%^[3,6,45]。AITL患者对蒽环类药物表现出较高的耐药率,尽管CHOP方案(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)被推荐为AITL的一线治疗,但真实世界的研究数据显示该策略获得的反应较差,总体反应率(overall response rate,ORR)为70%~79%,完全反应率(complete response rate,CR)为35%~39%^[45-46]。联合依托泊苷的CHOEP方案对AITL亦未显示出显著的OS优势,且带

来更高的血液学毒性^[47-48]。因此,AITL最佳治疗方案及治疗策略仍在探索中,多项指南建议将AITL患者纳入合适的临床试验作为首选治疗策略。

3.1 表观遗传学相关药物

鉴于AITL的表观遗传学异常发生率高,去甲基化药物(hypomethylating agents,HMAs)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors,HDACi)已被尝试用于AITL的单药或联合治疗。I-II期研究表明,无论是一线治疗还是用于复发难治患者,HMAs和HDACi均显示出了良好的疗效和相对的安全性^[49-51]。一项关于阿扎胞苷联合CHOP方案一线治疗PTCL的II期研究中,AITL亚组的ORR为86.7%,1年PFS和OS估计分别为61.1%和88.9%^[49];罗米地辛联合CHOP在Ib/II期研究的结果被证明是有效和安全的,但III期试验并没有增加AITL的缓解率、PFS和OS^[49,52];在复发难治病例中,阿扎胞苷联合罗米地辛均显示了较好的抗肿瘤效应,ORR为75%~80%,其中CR为50%~67%;中位PFS为15~20.3个月^[50,53]。最新的回顾性研究显示国内常用的HDACi西达本胺联合化疗可改善初治AITL患者的预后^[54,55]。针对以上矛盾的结论,还需要等待更多相关临床试验和真实世界研究的结果来揭晓答案。

3.2 表面分子抗体

AITL中CD30抗原的普遍表达为使用CD30抗体偶联药物布伦妥昔单抗(brentuximab vedotin,BV)提供了理论支持。在Echelon-2研究中,452名CD30⁺PTCL患者一线接受BV-CHP方案治疗,完全缓解率显著高于CHOP方案,但最终的生存获益主要集中在间变大细胞淋巴瘤患者,AITL亚组并未观察到相同的情况^[56]。另一项国内回顾性研究报道了8名一线接受BV联合治疗的AITL患者,ORR和CR也仅为75%和25%,且CD30表达差异与疗效无明显相关性^[57]。但在复发难治AITL中,II期研究结果显示BV单药治疗有效(ORR 54%、CR 38%),中位反应持续时间为5.5个月^[58]。此外,AITL肿瘤细胞虽高表达PD-1,但目前PD-1抑制剂在该疾病中并未展现出良好的疗效^[59]。

3.3 信号通路相关药物

由于AITL表现出NF- κ B信号通路的激活,在一项含8例AITL患者的II期试验中蛋白酶体抑制剂硼替佐米联合CHOP方案治疗显示ORR为87%、CR率为76%,但缓解后频繁复发致使生存并未获得改善^[60]。此外,PI3K/AKT/mTOR通路和JAK/STAT通路由于其在AITL中的激活和协同作用而备受关注,目前有多个PI3K抑制剂和JAK1/2抑制剂的临床试验均在陆续进行中。

3.4 肿瘤微环境相关药物

基于AITL肿瘤微环境在发病机制中的作用,靶向

肿瘤微环境的治疗也受到广泛研究。针对内皮血管增生的特征, II期研究探索了将抗 VEGF1 单克隆抗体贝伐单抗添加到 CHOP 方案中, 虽然提升了 ORR 但未能提供持久缓解, 且因严重心血管事件风险等终止试验^[61]。来那度胺因其抗血管生成和免疫调节作用, 一项 II 期研究将其联合 CHOP 方案治疗 60 岁以上初诊 AITL 患者并未达到预期效果, 15% 的患者因血液学毒性导致停药^[62]。此外, 基于 AITL 患者往往合并 EBV 感染, EBV 可导致单克隆背景 B 细胞出现以及 B 细胞对 Tfh 肿瘤细胞的支持作用。有研究尝试了联合利妥昔单抗的治疗方案, 146 名 AITL 患者接受了 R-CHO(P) 治疗, 其 ORR 得到改善但 PFS 和 OS 并未显著改善^[63]。

3.5 自体造血干细胞移植

自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) 作为侵袭性淋巴瘤巩固治疗的重要手段, 在 AITL 一线治疗后的巩固治疗中具有较好前景。ADVANI 等^[6]对 2006 年至 2018 年期间加入国际未来 T 细胞项目的 AITL 患者进行了亚组分析, 显示第一次完全缓解 (first complete response, CR1) 期接受巩固性 ASCT 的患者与未接受 ASCT 的移植候选患者 (年龄 ≤ 65 岁) 相比, 具有更优的预后, 5 年 OS 估计值分别为 89% 和 52% ($P = 0.05$), 5 年 PFS 估计值分别为 79% 和 31% ($P = 0.022$)。另一项前瞻性队列研究^[64]和真实世界研究^[45]也观察到 ASCT 组的 OS 和 PFS 均高于非移植组。因此, 对于有移植条件的 AITL 患者应在 CR1 中考虑 ASCT。然而由于年龄、合并症等因素限制, 仅 10% ~ 13% 的 AITL 患者能进入到移植阶段, 故预处理方案和移植模式也需要进一步探索^[45-65]。

4 小结与展望

AITL 作为一个高度异质性疾病在全球并不少见, 目前诊断和治疗仍面临较大挑战, 寻找更精准的诊断标记和更有效的治疗策略成为当前的重要课题。随着对 AITL 发病机制的深入研究, 相信会有更多新的诊断标记和治疗靶点被发现。将来的工作中, 在分子生物学和生物信息学高速发展的基础上, 相信可帮助构建更优秀的诊断预后模型对疾病进行精准分层诊断, 以促成 AITL 进入个体化精准治疗时代。

5 参考文献

- MOHAMMED SALEH MF, KOTB A, ABDALLAH GEM, *et al.* Recent advances in diagnosis and therapy of angioimmunoblastic T cell lymphoma[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28 (6): 5480-5498.
- SWERDLOW SH, CAMPO E, PILERI SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
- VOSE J, ARMITAGE J, WEISENBURGER D, *et al.* International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25): 4124-4130.
- 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10002 例分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115.
- DE LEVAL L, RICKMAN DS, THIELEN C, *et al.* The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells[J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4952-4963.
- ADVANI RH, SKRYPETS T, CIVALLERO M, *et al.* Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: final report from the international T-cell Project[J]. *Blood*, 2021, 138(3): 213-220.
- DUPUIS J, BOYE K, MARTIN N, *et al.* Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(4): 490-494.
- RODRÍGUEZ-PINILLA SM, ATIENZA L, MURILLO C, *et al.* Peripheral T-cell lymphoma with follicular T-cell markers[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(12): 1787-1799.
- CROTTY S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases[J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1132-1148.
- VINUESA CG, LINTERMAN MA, YU D, *et al.* Follicular helper T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 335-368.
- COURONNÉ L, BASTARD C, BERNARD OA. TET2 and DNMT3A mutations in human T-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 95-96.
- ODEJIDE O, WEIGERT O, LANE AA, *et al.* A targeted mutational landscape of angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2014, 123(9): 1293-1296.
- ZHANG CL, MOU BQ, XU J, *et al.* Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: novel recurrent mutations and prognostic biomarkers by cell-free DNA profiling[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(5): 807-819.
- SAKATA-YANAGIMOTO M, ENAMI T, YOSHIDA K, *et al.* Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(2): 171-175.
- VALLOIS D, DOBAY MPD, MORIN RD, *et al.* Activating mutations in genes related to TCR signaling in angioimmunoblastic and other follicular helper T-cell-derived lymphomas[J]. *Blood*, 2016, 128(11): 1490-1502.
- PALOMERO T, COURONNÉ L, KHIABANIAN H, *et al.* Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(2): 166-170.
- WANG C, MCKEITHAN TW, GONG Q, *et al.* IDH2R172 mutations define a unique subgroup of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 126(15): 1741-1752.
- HEAVICAN TB, BOUSKA A, YU JY, *et al.* Genetic drivers of oncogenic pathways in molecular subgroups of peripheral T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1664-1676.
- LEE SH, KIM JS, KIM J, *et al.* A highly recurrent novel missense mutation in CD28 among angioimmunoblastic T-cell lymphoma patients[J]. *Haematologica*, 2015, 100(12): e505-e507.
- Clonal GCB cells support angioimmunoblastic T-cell lymphoma tumorigenesis[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(10): OF9.
- ZANG SB, LI J, YANG HY, *et al.* Mutations in 5-methylcytosine oxidase TET2 and RhoA cooperatively disrupt T cell homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 2998-3012.
- FUJISAWA M, SAKATA-YANAGIMOTO M, NISHIZAWA S, *et al.* Activation of RHOA-VAV1 signaling in angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2018, 32(3): 694-702.

- [23] CORTES JR, AMBESI-IMPIOMBATO A, COURONNÉ L, *et al.* RHOA G17V induces T follicular helper cell specification and promotes lymphomagenesis[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 259-273.e7.
- [24] MIER-GARCÍA JF, OSPINA-SANTA S, OROZCO-MERA J, *et al.* Supramaximal versus gross total resection in Glioblastoma, IDH wild-type and Astrocytoma, IDH-mutant, grade 4, effect on overall and progression free survival: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurooncol*, 2023, 164(1): 31-41.
- [25] WARD PS, PATEL J, WISE DR, *et al.* The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(3): 225-234.
- [26] LEMONNIER F, CAIRNS RA, INOUE S, *et al.* The IDH2 R172K mutation associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma produces 2HG in T cells and impacts lymphoid development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(52): 15084-15089.
- [27] VASANTHAKUMAR A, GODLEY LA. 5-hydroxymethylcytosine in cancer: significance in diagnosis and therapy[J]. *Cancer Genet*, 2015, 208(5): 167-177.
- [28] LECA JL, LEMONNIER F, MEYDAN C, *et al.* IDH2 and TET2 mutations synergize to modulate T Follicular Helper cell functional interaction with the AITL microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(2): 323-339.e10.
- [29] ZHENG JN, WANG ZW, PAN XY, *et al.* DNMT3A^{R882H} accelerates angioimmunoblastic T-cell lymphoma in mice[J]. *Oncogene*, 2023, 42(23): 1940-1950.
- [30] MANSO R, RODRÍGUEZ-PINILLA SM, GONZÁLEZ-RINCÓN J, *et al.* Recurrent presence of the PLCG1 S345F mutation in nodal peripheral T-cell lymphomas[J]. *Haematologica*, 2015, 100(1): e25-e27.
- [31] NICOLAE A, PITTALUGA S, VENKATARAMAN G, *et al.* Peripheral T-cell lymphomas of follicular T-helper cell derivation with Hodgkin/Reed-Sternberg cells of B-cell lineage: both EBV-positive and EBV-negative variants exist[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(6): 816-826.
- [32] LEE WJ, WON KH, CHOI JW, *et al.* Cutaneous angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Epstein-Barr virus positivity and its effects on clinicopathologic features[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(4): 989-997.
- [33] ZHANG ZX, WANG W, LI Y, *et al.* A nodal EBV-positive T cell lymphoma with a T follicular helper cell phenotype[J]. *Histopathology*, 2023, 83(1): 137-142.
- [34] BAHRI R, BOYER F, HALABI MA, *et al.* Epstein-barr virus (EBV) is mostly latent and clonal in angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL)[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12): 2899.
- [35] CHIBA S, SAKATA-YANAGIMOTO M. Advances in understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2020, 34(10): 2592-2606.
- [36] DE LEVAL L, PARRENS M, LE BRAS F, *et al.* Angioimmunoblastic T-cell lymphoma is the most common T-cell lymphoma in two distinct French information data sets[J]. *Haematologica*, 2015, 100(9): e361-e364.
- [37] DOBSON R, DU PY, RÁSÓ-BARNETT L, *et al.* Early detection of T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype by RHOA mutation analysis[J]. *Haematologica*, 2022, 107(2): 489-499.
- [38] XIE Y, JAFFE ES. How I diagnose angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(1): 1-14.
- [39] ONDREJKA SL, AMADOR C, CLIMENT F, *et al.* Follicular helper T-cell lymphomas: disease spectrum, relationship with clonal hematopoiesis, and mimics. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop[J]. *Virchows Arch*, 2023, 483(3): 349-365.
- [40] ALIKHAN M, SONG J Y, SOHANI A R, *et al.* Peripheral T-cell lymphomas of follicular helper T-cell type frequently display an aberrant CD3⁻(dim)CD4⁺ population by flow cytometry: an important clue to the diagnosis of a Hodgkin lymphoma mimic [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(10): 1173-82.
- [41] SINGH A, SCHABATH R, RATEI R, *et al.* Peripheral blood sCD3⁻ CD4⁺ T cells: a useful diagnostic tool in angioimmunoblastic T cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2014, 32(1): 16-21.
- [42] YABE M, GAO Q, OZKAYA N, *et al.* Bright PD-1 expression by flow cytometry is a powerful tool for diagnosis and monitoring of angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(3): 32.
- [43] HSI ED, SAID J, MACON WR, *et al.* Diagnostic accuracy of a defined immunophenotypic and molecular genetic approach for peripheral T/NK-cell lymphomas. A North American PTCL study group project[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(6): 768-775.
- [44] SUMA S, SUEHARA Y, FUJISAWA M, *et al.* Tumor heterogeneity and immune-evasive T follicular cell lymphoma phenotypes at single-cell resolution[J]. *Leukemia*, 2024, 38(2): 340-350.
- [45] ELLIN F, LANDSTRÖM J, JERKEMAN M, *et al.* Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry[J]. *Blood*, 2014, 124(10): 1570-1577.
- [46] SAVAGE KJ, CHHANABHAI M, GASCOYNE RD, *et al.* Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(10): 1467-1475.
- [47] BRINK M, MEEUWES FO, VAN DER POEL MWM, *et al.* Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged 65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study[J]. *Blood*, 2022, 140(9): 1009-1019.
- [48] LAGE LAPC, BRITO CV, BARRETO GC, *et al.* Up-front therapy with CHOP plus etoposide in Brazilian nodal PTCL patients: increased toxicity and No survival benefit compared to CHOP regimen-results of a real-life study from a middle-income country[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(11): 812-824.
- [49] DUPUIS J, MORSCHHAUSER F, GHESQUIÈRES H, *et al.* Combination of romidepsin with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma: a non-randomised, phase 1b/2 study[J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(4): e160-e165.
- [50] FALCHI L, MA H, KLEIN S, *et al.* Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: a multicenter phase 2 study[J]. *Blood*, 2021, 137(16): 2161-2170.
- [51] RUAN J, MOSKOWITZ A, MEHTA-SHAH N, *et al.* Multi-center phase 2 study of oral azacitidine (CC-486) plus CHOP as initial treatment for PTCL[J]. *Blood*, 2023, 141(18): 2194-2205.
- [52] BACHY E, CAMUS V, THIEBLEMONT C, *et al.* Romidepsin plus CHOP versus CHOP in patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: results of the ro-CHOP phase III study (conducted by LYSA)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(3): 242-251.
- [53] 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.
- [54] GU SM, WANG X, ZHOU JQ, *et al.* Comparison of chemotherapy and chidamide combined with chemotherapy in patients with untreated angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1373127.
- [55] ZONG XP, YANG Z, ZHOU J, *et al.* Clinical trial: Chidamide plus CHOP improve the survival of newly diagnosed angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1430648.
- [56] HORWITZ S, O'CONNOR OA, PRO B, *et al.* The ECHELON-2 (下转第 487 页)