

伏立诺他在治疗恶性淋巴瘤中的研究进展[△]

周 沙*, 张 曦[#](第三军医大学新桥医院血液科/全军血液病中心, 重庆 400037)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-5024-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.43

摘要 目的:了解组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂伏立诺他在治疗恶性淋巴瘤中的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对HDAC抑制剂的作用机制及伏立诺他在治疗恶性淋巴瘤中的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:伏立诺他是第一个被美国食品与药物管理局批准用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤的HDAC抑制剂,对弥漫大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤等B细胞淋巴瘤也表现出了一定的疗效。临床前研究表明,伏立诺他与其他抗肿瘤药物有协同作用,未来可着眼于伏立诺他与其他抗肿瘤药物的联合使用,在毒性可耐受的前提下,进一步增强抗肿瘤的疗效。

关键词 组蛋白去乙酰化酶抑制剂;伏立诺他;淋巴瘤;作用机制;临床应用

皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)是非霍奇金淋巴瘤(NHL)T细胞在皮肤组织的表现,CTCL是很少有望治愈的惰性NHL,而蕈样肉芽肿病(MF)伴大细胞转化型和外周T细胞淋巴瘤(PTCL)一样,患者的生存情况极差,累及皮肤的5年生存率仅为32%,尤其是累及真皮的5年生存率仅为7%^[1]。弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是成人NHL中最常见的侵袭性淋巴瘤类型,约占每年新诊断NHL的30%;套细胞淋巴瘤(MCL)也是侵袭性淋巴瘤的一种类型,约占新诊断NHL的6%;滤泡性淋巴瘤(FL)是NHL最常见的惰性亚型,约占初诊的NHL患者的22%^[2]。对于DLBCL、MCL等侵袭性B细胞淋巴瘤,大剂量化疗或造血干细胞移植是目前的主要治疗方式;而FL等惰性B细胞淋巴瘤,通

常起病缓慢,利妥昔单抗低剂量的化疗方案是目前主要的治疗方案,但基本不能治愈,而且有向侵袭性淋巴瘤转化的风险^[3]。近年来,新药物的研发及其在临床上的应用使淋巴瘤的疗效得到了一定程度的提高。

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂可通过抑制组蛋白去乙酰化酶的活性,影响组蛋白和细胞内其他蛋白质的乙酰化水平,进而修饰基因表达和调节细胞功能^[4]。伏立诺他是第一个被美国食品与药物管理局(FDA)批准用于治疗CTCL的HDAC抑制剂;之后,罗咪酯肽分别于2009年和2011年被FDA批准用于治疗CTCL和PTCL;贝利司他于2014年被FDA批准用于治疗PTCL^[5-7]。然而,目前HDAC抑制剂治疗B细胞

program for patients with chronic heart failure: effectiveness in terms of mortality, hospital admissions and costs [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(15): 264.

[2] 刘辉,郑豫珍,杨丽萍,等.慢性心力衰竭患者从医院到社区无缝隙护理管理模式的应用[J].中华护理杂志,2013,48(12):1061.

[3] 李心畅,焦明丽,黄照权,等.强化管理干预对慢性心力衰竭患者治疗依从性、心功能、生活质量及预后的影响[J].中国现代医生,2014,52(35):98.

[4] 吴玥,彭燕,谢诚.临床药师对心力衰竭合并低钠血症患者的药学监护[J].中国药房,2014,25(14):1331.

[5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南:2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98.

[6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076.

[7] 杨思芸,赵光凤,李胜前,等.临床药师开展药学服务的切入点分析[J].药学服务与研究,2012,12(3):185.

[8] 刘晓慧,袁铁流,付广,等.临床药师参与心血管内科临

床药物治疗切入点的探讨[J].中国药房,2015,26(2):267.

[9] 吕菲.住院慢性心力衰竭患者自我护理能力的影响因素研究[D].济南:山东大学,2011.

[10] 薛礼.心力衰竭患者强化管理干预与常规管理干预治疗的临床疗效对比研究[D].石河子:石河子大学,2013.

[11] Yao DK, Wang LX, Curran S, et al. Adherence to treatment guidelines in the pharmacological management of chronic heart failure in an Australian population[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2011, 8(2): 88.

[12] 赵春风,金桃玲,冯宝宁.延续性护理对慢性心力衰竭患者院外生活质量的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(20):10.

[13] 潘扬,史浩颖,汪芳.全程动态疾病管理模式对慢性心力衰竭患者预后的影响[J].国际心血管病杂志,2014,41(5):346.

[14] Murray MD, Young JM, Morrow DG, et al. Methodology of an ongoing, randomized, controlled trial to improve drug use for elderly patients with chronic heart failure[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2004, 2(1): 53.

[15] 黄玉玲,陈幸谊,张稳住,等.临床药师参与慢性心力衰竭疾病管理对患者住院时间、费用及预后的影响[J].临床合理用药杂志,2015,8(4B):91.

[16] 陆华.药师在不同学科/环境下开展药学服务效果的系统评价[J].中国药房,2016,27(6):862.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81270569);重庆市基础与前沿研究计划项目(No.cstc 2015jcyjBX0077)

* 硕士研究生。研究方向:淋巴瘤。电话:023-68743090。E-mail:577162690@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,博士。研究方向:造血干细胞移植的临床与基础研究。电话:023-68774300。E-mail:zhangxxi@sina.com

(收稿日期:2015-12-30 修回日期:2016-07-29)

(编辑:张元媛)

淋巴瘤的疗效尚未明确,但近年来有研究显示伏立诺他对B细胞淋巴瘤可能会有一定的疗效。笔者通过查阅近年来国内外相关文献,就HDAC抑制剂的作用机制及伏立诺他在治疗恶性淋巴瘤中的研究进展进行归纳和总结,现报道如下。

1 HDAC抑制剂与作用机制

表观遗传学指出,不直接影响DNA序列而改变基因的表达,不规则的细胞表观遗传学的改变与许多恶性肿瘤的发生和发展有关。因此,许多抗肿瘤药物通过改变细胞表观遗传学来发挥抗肿瘤效应。HDAC抑制剂作为这类抗肿瘤药物的代表,对实体肿瘤和血液学肿瘤均表现出一定疗效^[8]。HDAC抑制剂与HDAC的活化位点相互作用,可防止乙酰基的转移,从而抵抗HDAC的作用,维持组蛋白和细胞内其他蛋白质的乙酰化水平,进而修饰基因表达和调节细胞功能。乙酰化的组蛋白可促进染色质打开、启动子与转录因子结合,进而使编码基因合成初始信使核糖核酸(mRNA)。去乙酰化的组蛋白使染色质结构封闭、抑制主要的抑癌基因。组蛋白乙酰化是受HDAC、组蛋白乙酰化转移酶(HAT)共同调节的。HDAC催化组蛋白去除乙酰基,而HAT促进组蛋白的乙酰化^[9-10]。

目前已知的HDAC共18种,依据与酵母蛋白的同源性分为4类——I型包括:HDAC 1、2、3、8;II型包括:HDAC 4、5、6、9、10;III型为HDAC 11;IV型为SIRTUINS 1~7。其中I、II、IV型HDAC是锌离子(Zn²⁺)依赖酶,可被“广谱”HDAC抑制剂抑制;而III型HDAC是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖酶,不能被“广谱”HDAC抑制剂抑制。HDAC抑制剂根据主要化学结构及其与HDAC的特殊反应分为4类——I:丙戊酸类;II:异羟肟酸类;III:缩酚酸酐类;IV:苯酰胺类^[10]。

HDAC抑制剂通过影响信号通路来影响肿瘤细胞增殖、分化、血管生成和细胞生长,对肿瘤细胞株产生的下游效应可以归纳为:(1)将细胞周期阻滞在G₁~S期;(2)通过介导促凋亡和抗凋亡机制来诱导细胞凋亡;(3)抑制血管生成;(4)影响内质网应激反应;(5)影响抑癌基因和致癌基因的活性,参与生长调控和细胞死亡^[11]。

2 伏立诺他治疗淋巴瘤的临床研究

2.1 治疗T细胞淋巴瘤

伏立诺他是具有脲氧结构的I/II型HDAC抑制剂,通过诱导细胞分化和凋亡,可在许多肿瘤细胞中发挥抗肿瘤活性^[12]。I期临床研究显示,口服和静脉注射伏立诺他在血液肿瘤中取得了初步的疗效,其中包含T细胞淋巴瘤^[13]。伏立诺他是第一个被FDA批准用于治疗至少接受2个疗程系统治疗的进展、持续、复发/难治性CTCL的HDAC抑制剂^[1]。该项批准是基于2项II期临床研究的结果^[14-15]。

最初的II期临床研究是一个单中心、开放性、剂量探索性研究^[14]。共有33例对系统治疗耐受或不能忍受的MF或Sezary综合征(SS)患者接受口服伏立诺他治疗,根据用药剂量分为3组,第1组(13例):伏立诺他400 mg/d;第2组(11例):伏立诺他300 mg, bid, 连用3 d, 每7 d为1个疗程;第3组(9例):伏立诺他300 mg, bid, 连用14 d, 每21 d为1个疗程,之后剂量调整为200 mg, bid。33例患者中,有8例患者达部分缓解(PR),没有达完全缓解(CR)患者,总缓解率(ORR)为24%;第1组(31%)和第3组(33%)缓解率明显高于第2组(9%)。最常见的药品不良反应包括:疲劳(73%)、血小板减少(54%)、腹泻(49%)、恶心(49%)和味觉减退(46%);常见的3~4级药品不良反应为:血小板减少(19%)和脱水(8%)。第3组中共5例患者发生3~4级药品不良反应,而第1组中仅有1例发生,因此该研究推荐口服伏立诺他的剂量为400 mg/d。

第2项研究是一个多中心、开放性的II b期临床研究^[15]。伏立诺他用药方案为400 mg/d,口服,出现胃肠道不适和血小板减少等不良反应时剂量减少。共纳入74例至少接受2个疗程系统治疗的MF或SS患者,其中61例患者(82%)肿瘤分期为≥II B期,30例(41%)为SS。治疗后,ORR为29.7%,中位缓解时间超过6个月,其中6名患者疾病长期控制超过2年。常见的药品不良反应包括:腹泻(49%)、疲劳(46%)、呕吐(43%)和厌食症(26%),大多为1~2级。3~4级药品不良反应包括:疲劳(5%)、肺栓塞(5%)、血小板减少(5%)和恶心(4%)。

2.2 治疗B细胞淋巴瘤

有研究显示,伏立诺他对B细胞淋巴瘤也表现出一定的疗效。临床前研究显示,HDAC抑制剂可能通过乙酰化作用使原癌基因Bcl-6失活来促进B细胞淋巴瘤细胞死亡,而Bcl-6是与DLBCL发生相关的原癌基因^[16-17]。同样的,MCL具有明显的t(11:14)染色体检测易位引起的细胞周期蛋白D1调节异常和细胞依赖性激酶抑制剂P21、P27的缺失。而伏立诺他在MCL细胞中能抑制细胞周期蛋白D1的转录,并上调P21、P27^[18-20]。在临床研究中,伏立诺他对DLBCL、MCL、FL等B细胞淋巴瘤显示出了不同的疗效。

2.2.1 DLBCL 在一项I期临床研究中^[21],73例恶性肿瘤患者接受伏立诺他治疗,血液系统肿瘤共22例,其中DLBCL 16例,持续治疗3~37月。结果显示,这22例患者中仅1例DLBCL患者达CR,3例达PR的患者中1例为DLBCL,伏立诺他对DLBCL显示出一定的疗效。随后,Crump M等^[22]进行了伏立诺他治疗复发/难治性DLBCL的II期临床研究,共纳入18例患者,大多数患者肿瘤分期为III~IV期。其中,7例口服伏立诺他300 mg, bid, 连用14 d, 每21 d为1个疗程,4例发生3~4级剂量限制毒性(DLT);11例口服伏立诺他300 mg, bid, 连用3 d, 每7 d为1个疗程,无DLT发生。1例患者达CR,总缓解率仅为5.6%。常见的药品不良事件为腹泻、疲劳、恶心、贫血和呕吐,3级及以上药品不良反应为血小板减少(16.7%)和衰弱(11.1%)。该II期临床试验显示,口服伏立诺他300 mg, bid, 3 d/7 d方案较300 mg, bid, 14 d/21 d方案毒性小,可耐受,但对复发/难治性DLBCL疗效有限。

近期有研究表明,伏立诺他能对美罗华抵抗的DLBCL细胞株重新对美罗华敏感^[23]。研究者从复发/难治性B细胞淋巴瘤患者中提取分离出美罗华敏感淋巴瘤细胞(RSCL)、美罗华抵抗淋巴瘤细胞(RRCL)和原始肿瘤细胞,使用剂量升级的伏立诺他。结果显示,伏立诺他在RSCL和RRCL的治疗中,可抑制细胞增殖、诱导凋亡和/或G₁期阻滞,可逆转RRCL的化疗抵抗性。

2.2.2 MCL和FL 日本的一项I期临床研究表明,口服伏立诺他对复发/难治性FL和MCL可能有效^[24]。4例FL患者、2例MCL、2例DLBCL患者接受口服伏立诺他200 mg, bid, 连用14 d, 每21 d为1个疗程。中位治疗5个疗程(1~36)后,2例FL、1例MCL患者达CR/可能完全缓解(CRu),1例FL患者达PR, ORR达40%。此外,1例CR的FL患者持续缓解达18个月。伏立诺他对FL、MCL均表现出了较好的疗效,尤其对FL的疗效更突出。同样的,来自美国的一项II期临床研究表明,伏立诺他治疗35例复发/难治性FL、MCL,用药方案与上述研究相同。结果显示,ORR为29%,其中17例FL患者的ORR达47%(4例达CR,4例达PR),而9例MCL患者仅1例达稳定(SD)^[25]。

近期关于伏立诺他治疗FL、MCL的报道是一项来自亚洲的多中心II期临床研究^[26]。伏立诺他用药方案与上述相同,共

入选56例复发/难治性B细胞NHL,其中FL 39例,MCL 4例。最后1例患者入组1年后,39例FL患者中4例CR、3例CRu、12例PR,总缓解率达49%,其中92%的患者肿瘤体积减小。而4例MCL患者中没有达CR/PR者。主要的药品不良反应包括血液系统:血小板减少(93%)、中性粒细胞减少(68%)和白细胞减少(55%),非血液系统:腹泻(68%)、厌食(63%)、恶心(35%)和疲劳(34%)。其中,血小板减少和中性粒细胞减少是最常见的3~4级药品不良反应,减低伏立诺他剂量或停药、支持治疗后均好转。

2.3 伏立诺他联合其他药物

由于HDAC参与调节细胞增殖和凋亡的许多通路,因而HDAC抑制剂的抗肿瘤效应可能有很多机制^[12]。在临床前研究中,伏立诺他与苯达莫司汀、利妥昔单抗、热休克蛋白90抑制剂(DNAG)、硼替佐米、信号转导及转录激活因子3(STAT3)抑制剂WP1066、极光激酶A抑制剂、去甲基化药物等联合使用均表现出协同作用^[27-34]。

在一项伏立诺他联合硼替佐米治疗晚期实体瘤的单中心I期临床研究中,最大耐受剂量为伏立诺他400 mg/d、硼替佐米1.3 mg/m²。23例患者中1例非小细胞肺癌患者和1例难治性软组织肉瘤患者达PR,主要DLT为:3级疲劳和3级低钠血症^[35]。在淋巴瘤中,一项伏立诺他联合利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷(RICE)方案治疗复发性淋巴瘤的多中心I期临床试验中,共29例不同淋巴瘤类型患者接受治疗,可评估的27例患者中19例缓解,ORR达70%,其中8例达CR/CRu。表明伏立诺他联合RICE方案安全有效,且可增加缓解率^[36]。

在T细胞淋巴瘤中,一项伏立诺他联合贝沙罗汀(Bexarotene)治疗MF/SS患者的多中心I期临床研究中,23例患者中有4例缓解,7例瘙痒症状减轻。但由于严重的药品不良事件使该研究在终点前被停止^[37]。此外,另一项伏立诺他联合来那度胺、地塞米松治疗PTCL的I/II期临床研究中,8例PTCL患者接受伏立诺他400 mg/d,来那度胺5 mg/d(第1~21天),地塞米松40 mg/d(第1、8、15天),28 d为1个疗程的联合用药方案。结果,2例患者缓解,ORR为25%,该治疗方案具有一定的疗效,但还需进一步的研究^[38]。

最近,有2篇文献报道了伏立诺他联合其他药物在B细胞淋巴瘤中的疗效。第1篇是伏立诺他联合卡非佐米(Carfilzomib)治疗20例复发/难治性B细胞淋巴瘤的I期临床研究,最大耐受剂量为伏立诺他100 mg, bid+卡非佐米20 mg/m²,结果仅1例患者达CR,ORR仅为5%^[39];然而,第2篇文章中伏立诺他联合利妥昔单抗治疗28例B细胞淋巴瘤患者的ORR达46%,其中FL(22例)患者的ORR达50%^[40]。该研究中用药方案为:伏立诺他200 mg, bid, 口服,第1~14天+利妥昔单抗375 mg/m²,静脉注射,第1天,21 d为1个疗程。常见的3~4级药品不良反应为无症状性血栓形成、中性粒细胞减少、血小板减少、淋巴细胞减少和疲劳,经处理后均可耐受。

3 展望

伏立诺他是第一个被FDA批准用于治疗CTCL的HDAC抑制剂,对DLBCL、MCL、FL等B细胞淋巴瘤也表现出了一定的疗效。由本文的分析可见,伏立诺他对DLBCL疗效有限,但有研究显示其可以逆转DLBCL细胞株对美罗华的抵抗性。因此,未来的研究可着眼于伏立诺他治疗对美罗华耐药的DLBCL。临床前研究显示,伏立诺他可诱导MCL细胞株凋亡;而临床研究中,伏立诺他对MCL的疗效不一,可能与样本量大小有关,故还有待多中心、大样本临床研究来进一步证实其在MCL中的疗效。对于FL,伏立诺他显示出较好的疗效,单用伏立诺他缓解率可高达47%,联合利妥昔单抗缓解率高

达50%。然而仅有小样本的I/II期临床研究,因而还需更大样本的多中心III/IV期临床研究来进一步证实。HDAC抑制剂的抗肿瘤效应有多种机制,临床前研究表明,HDAC抑制剂与其他抗肿瘤药物有协同作用,未来可着眼于伏立诺他与其他抗肿瘤药物的联合使用,在毒性可耐受的前提下,进一步增强抗肿瘤的治疗。

参考文献

- [1] Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas[J]. *Blood*, 2000, 95(7): 2 212.
- [2] The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-hodgkin's lymphoma[J]. *Blood*, 1997, 89(11): 3 909.
- [3] Relander T, Johnson NA, Farinha P, et al. Prognostic factors in follicular lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17): 2 902.
- [4] Rangwalla S, Zhang C, Duvic M. HDAC Inhibitors for the treatment of cutaneous T-cell lymphomas[J]. *Future Med Chem*, 2012, 4(4): 471.
- [5] Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Oncologist*, 2007, 12(10): 1 247.
- [6] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(6): 631.
- [7] Poole RM. Belinostat: first global approval[J]. *Drugs*, 2014, 74(13): 1 973.
- [8] Hymes KB. The role of histone deacetylase inhibitors in the treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, 10(2): 98.
- [9] Bose P, Dai Y, Grant S. Histone deacetylase inhibitor (HDACI) mechanisms of action: emerging insights[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 143(3): 323.
- [10] Duvic M. Histone deacetylase inhibitors for cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Dermatol Clin*, 2015, 33(4): 757.
- [11] Zain J, O'Connor OA. Targeting histone deacetylases in the treatment of B- and T-cell malignancies[J]. *Invest New Drugs*, 2010, 28(1): S58.
- [12] Richon VM. Cancer biology: mechanism of antitumour action of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid), a novel histone deacetylase inhibitor[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(1): S2.
- [13] O'Connor OA. Clinical experience with the novel histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in patients with relapsed lymphoma[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(1): S7.
- [14] Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase II trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) [J]. *Blood*, 2007, 109(1): 31.
- [15] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase II b multi-center trial of vorinostat in patients with persistent, pro-

- gressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3 109.
- [16] Bereshchenko OR, Gu W, Dalla-Favera R. Acetylation inactivates the transcriptional repressor Bcl-6[J]. *Nat Genet*, 2002, 32(4): 606.
- [17] Pasqualucci L, Bereshchenko O, Niu H, et al. Molecular pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma: the role of Bcl-6[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(3): S5.
- [18] Kawamata N, Chen J, Koeffler HP. Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA; vorinostat) suppresses translation of cyclin D1 in mantle cell lymphoma cells[J]. *Blood*, 2007, 110(7): 2 667.
- [19] Yazbeck VY, Buglio B, Georgakis GV, et al. Temsirolimus downregulates P21 without altering cyclin D1 expression and induces autophagy and synergizes with vorinostat in mantle cell lymphoma[J]. *Exp Hematol*, 2008, 36(4): 443.
- [20] Jain S, Zain J, O'Connor O. Novel therapeutic agents for cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5(1): 5.
- [21] Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(17): 3 923.
- [22] Crump M, Coiffier B, Jacobsen ED, et al. Phase II trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in relapsed diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *Annals of Oncology*, 2008, 19(5): 964.
- [23] Xue K, Gu JJ, Zhang Q, et al. Vorinostat, a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, promotes cell cycle arrest and re-sensitizes rituximab- and chemo-resistant lymphoma cells to chemotherapy agents[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(2): 379.
- [24] Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y, et al. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1): 196.
- [25] Kirschbaum M, Frankel P, Popplewell L, et al. Phase II study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory indolent non-hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1 198.
- [26] Ogura M, Ando K, Suzuki T, et al. A multicentre phase II study of vorinostat in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6): 768.
- [27] Fernández-Rodríguez C, Salar A, Navarro A, et al. Antitumor activity of the combination of bendamustine with vorinostat in diffuse large B-cell lymphoma cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3): 692.
- [28] Zhao WL, Wang L, Liu YH, et al. Combined effects of histone deacetylase inhibitor and rituximab on non-Hodgkin's B-lymphoma cells apoptosis[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(12): 1 801.
- [29] Rao R, Lee P, Fiskus W, et al. Co-treatment with heat shock protein 90 inhibitor 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (DMAG) and vorinostat: a highly active combination against human mantle cell lymphoma (MCL) cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(13): 1 273.
- [30] Heider U, Rademacher J, Lamottke B, et al. Synergistic interaction of the histone deacetylase inhibitor SAHA with the proteasome inhibitor bortezomib in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2009, 82(6): 440.
- [31] Campbell RA, Sanchez E, Steinberg J, et al. Vorinostat enhances the antimyeloma effects of melphalan and bortezomib[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 84(3): 201.
- [32] Lu K, Chen N, Zhou XX, et al. The STAT3 inhibitor WP1066 synergizes with vorinostat to induce apoptosis of mantle cell lymphoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(1): 292.
- [33] Zullo KM, Guo Y, Cooke L, et al. Aurora a kinase inhibition selectively synergizes with histone deacetylase inhibitor through cytokinesis failure in T-cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(18): 4 097.
- [34] Marchi E, Zullo KM, Amengual JE, et al. The combination of hypomethylating agents and histone deacetylase inhibitors produce marked synergy in preclinical models of T-cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(2): 215.
- [35] Schelman WR, Traynor AM, Holen KD, et al. A phase I study of vorinostat in combination with bortezomib in patients with advanced malignancies[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(6): 1 539.
- [36] Budde LE, Zhang MM, Shustov AR, et al. A phase I study of pulse high-dose vorinostat (V) plus rituximab (R), ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) in patients with relapsed lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(2): 183.
- [37] Dummer R, Beyer M, Hymes K, et al. Vorinostat combined with bexarotene for treatment of cutaneous T-cell lymphoma: in vitro and phase I clinical evidence supporting augmentation of retinoic acid receptor/retinoid X receptor activation by histone deacetylase inhibition[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(8): 1 501.
- [38] Hopfinger G, Nösslinger T, Lang A, et al. Lenalidomide in combination with vorinostat and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL): report of a phase I/II trial[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(3): 459.
- [39] Holkova B, Kmiecik M, Bose P, et al. Phase I trial of carfilzomib (PR-171) in combination with vorinostat (SAHA) in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3): 635.
- [40] Chen R, Frankel P, Popplewell L, et al. A phase II study of vorinostat and rituximab for treatment of newly diagnosed and relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma[J]. *Haematologica*, 2015, 100(3): 357.

(收稿日期:2016-10-26 修回日期:2016-11-17)

(编辑:晏妮)