

# 西达本胺治疗 21 例外周 T 细胞淋巴瘤的临床分析

尤莎莎<sup>1</sup> 钱申贤<sup>2</sup> 黄细莲<sup>2</sup> 刘利蓉<sup>2</sup> 施鹏飞<sup>2</sup> 陈况<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**分析西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)的疗效及安全性,探讨西达本胺联合治疗的新组合方案。**方法:**回顾性分析 2009-11—2020-05 于我院诊断并应用西达本胺治疗的 21 例 PTCL 患者的临床资料,分析其疗效及不良反应。**结果:**21 例患者中完全缓解 1 例,部分缓解 9 例,疾病稳定 1 例,疾病进展 10 例,总有效率 52.4%。中位随访时间 9 个月,中位无进展生存期 140 d,6 个月无进展生存率 58.8%,1 年无进展生存率 52.9%。4 例接受西达本胺单药治疗的患者,总有效率为 50.0%;17 例接受西达本胺联合治疗的患者,总有效率为 52.9%。大多数不良反应为 1~2 级,3~4 级不良反应多见血小板减少及中性粒细胞减少。**结论:**西达本胺治疗 PTCL 安全有效,且联合方案(联合化疗或去甲基化药物)可能是为部分难治或复发 PTCL 患者带来更大获益的一种新的治疗选择。

**[关键词]** 西达本胺;外周 T 细胞淋巴瘤;化疗;阿扎胞苷

**doi:**10.13201/j.issn.1004-2806.2020.11.011

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** A

## Clinical analysis of 21 patients with peripheral T-cell lymphoma treated by chidamide

YOU Shasha<sup>1</sup> QIAN Shenxian<sup>2</sup> HUANG Xilian<sup>2</sup>  
LIU Lirong<sup>2</sup> SHI Pengfei<sup>2</sup> CHEN Kuang<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Fourth Clinical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310053, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine)

Corresponding author: QIAN Shenxian, E-mail: sxqian@hotmail.com

**Abstract Objective:** To evaluate the safety and effects of chidamide in the treatment of peripheral T-cell lymphoma (PTCL), and to explore new combined treatment. **Method:** The clinical data of 21 PTCL patients treated with chidamide at our institution from November 2009 to May 2020 were analyzed retrospectively. The responses and adverse events were evaluated. **Result:** Among 21 patients, 1 case achieved complete remission, 9 cases achieved partial remission, 1 case being with stable disease and 10 cases being with progressive disease. The overall response rate was 52.4%. The median follow-up time was 9 months and the median progression-free survival (PFS) was 140 days. The 6-month PFS and the 1-year PFS were 58.8% and 52.9%, respectively. For 4 patients receiving chidamide monotherapy, the overall response rate was 50.0%. For 17 patients receiving chidamide combination therapy, the overall response rate was 52.9%. Most adverse events were grade 1 to 2. Adverse events of grade 3 or higher mostly were thrombocytopenia and neutropenia. **Conclusion:** This real-world study demonstrates that chidamide has a favorable efficacy and an acceptable safety profile for patients with refractory or relapsed PTCL. Chidamide combined with chemotherapy or demethylation agents may be a new treatment option for patients with refractory or relapsed PTCL.

**Key words** chidamide; peripheral T-cell lymphoma; chemotherapy; azacitidine

外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)是一组较为罕见的、高度异质性的血液系统恶性肿瘤。PTCL 包括 20 多种亚型,其临床表现和病理特点各不相同。目前,PTCL 的一线治疗在大多数患者中不能产生持续缓解。西达本胺是我国自主研发的一种口服组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,已在复发/难治 PTCL 治疗中取得不错成果。本文通过收集 21 例西达本胺治疗

的 PTCL 患者的临床资料,旨在分析西达本胺在实际临床应用中的疗效及安全性,并初步探讨西达本胺联合使用的新组合方案,为 PTCL 的治疗提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

收集 2009-11—2020-05 于我院诊断并使用西达本胺治疗的 PTCL 患者共 21 例,其中男 14 例,女 7 例;年龄 15~82 岁(中位年龄 63 岁);按照 2016 版 WHO 淋巴瘤分类标准<sup>[1]</sup>,PTCL-NOS 5 例,AITL 7 例,ENKTL 5 例,ALK<sup>+</sup>ALCL 1 例,

<sup>1</sup>浙江中医药大学第四临床医学院(杭州,310053)

<sup>2</sup>浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院血液科

通信作者:钱申贤, E-mail: sxqian@hotmail.com

CTCL 1 例, 肝脾 T 细胞淋巴瘤 1 例, 结内外周 T 细胞淋巴瘤, 呈 TFH 表型 1 例。21 例患者均为 III~IV 期患者, 18 例有 B 症状, 8 例骨髓受到累及。

1.2 治疗方法

21 例患者中使用西达本胺单药治疗 4 例(初治 1 例, 复发 3 例), 初始使用剂量均为 30 mg/次, 2 次/周(30 mg BIW); 使用西达本胺(30 mg BIW)联合化疗治疗 6 例, 其中联合 GDP 方案 4 例, 联合 CHOP 方案 1 例, 联合 GLIDE 方案 1 例; 使用西达本胺(20 mg BIW)联合化疗治疗 11 例, 其中联合 GDP 方案 4 例, 联合 ICE 方案 3 例, 联合 GEMOX 方案 3 例, 联合 DAEPOCH 方案 1 例。所有患者治疗前均签署知情同意书, 治疗过程中持续监测实验室指标及检查结果的变化, 根据病情调整西达本胺使用剂量。治疗一直持续到出现不可接受的毒性或患者死亡为止。

1.3 疗效评估

按照 NCCN Lugano 淋巴瘤标准对疗效进行评定, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)四大类。总有效率(ORR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版对不良事件进行评估。

1.4 统计学处理

数据均采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析, 定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 分类变量资料以中位数 ± 四分位数间距表示, 生存时间采用 Kaplan-Meier 法分析。

2 结果

2.1 疗效

21 例患者中, CR 1 例, PR 9 例, SD 1 例, PD 10 例, ORR 52.4%。只有 4 例患者接受西达本胺(30 mg BIW)单药治疗, 其中 CR 1 例, PR 1 例, PD 2 例, ORR 50.0%。西达本胺联合化疗治疗 17 例, PR 8 例, SD 1 例, PD 8 例, ORR 52.9%。其中西达本胺(30 mg BIW)联合方案共 6 例, PR 4 例, PD 2 例, ORR 66.7%; 西达本胺(20 mg BIW)联合方案共 11 例, PR 4 例, SD 1 例, PD 6 例, ORR 45.5%。中位随访时间 9(1~27)个月, 中位无进展生存(PFS)期 140(9~792)d。因有 4 例患者至 2020 年 5 月使用西达本胺的时间尚未超过 6 个月无法计算 PFS 率, 其余 17 例患者 6 个月 PFS 率 58.8%, 1 年 PFS 率 52.9%。截止当前, 21 例 PTCL 患者中存活 14 例。

西达本胺治疗 21 例 PTCL 患者的基本资料及疗效, 见表 1。

表 1 西达本胺治疗 21 例 PTCL 患者的基本资料及疗效

序号	性别	年龄/岁	诊断	分期	IPI 评分	骨髓侵犯	患者类型	治疗方案	疗效	生存情况
1	男	51	PTCL-NOS	III 期 A	1	否	复发	西达本胺单药(30 mg BIW)	CR	存活
2	男	82	PTCL-NOS	III 期 B	4	否	难治	西达本胺单药(30 mg BIW)	PD	死亡
3	男	79	AITL	IV 期 B	5	是	初治	西达本胺单药(30 mg BIW)	PD	死亡
4	女	55	CTCL	III 期 A	1	否	难治	西达本胺单药(30 mg BIW)	PR	存活
5	男	60	结内外周 T 细胞淋巴瘤, 呈 TFH 表型	IV 期 B	4	是	难治	西达本胺(30 mg BIW)+GDP	PR	存活
6	女	52	AITL	IV 期 B	4	否	难治	西达本胺(30 mg BIW)+GDP	PR	存活
7	女	73	PTCL-NOS	IV 期 B	4	否	复发	西达本胺(30 mg BIW)+GDP	PD	死亡
8	男	64	PTCL-NOS	IV 期 A	3	是	复发	西达本胺(30 mg BIW)+GDP	PR	存活
9	男	66	PTCL-NOS	IV 期 B	4	否	难治	西达本胺(30 mg BIW)+CHOP	PR	存活
10	男	82	ENKTL	IV 期 B	5	是	复发	西达本胺(30 mg BIW)+GLIDE	PD	死亡
11	男	71	AITL	III 期 B	3	否	难治	西达本胺(20 mg BIW)+GDP	PR	存活
12	女	71	AITL	III 期 B	2	否	复发	西达本胺(20 mg BIW)+GDP	SD	存活
13	男	71	ENKTL	IV 期 B	4	否	难治	西达本胺(20 mg BIW)+GDP	PR	存活
14	女	46	AITL	IV 期 B	4	是	复发	西达本胺(20 mg BIW)+GDP/阿扎胞苷	PD	存活
15	男	58	AITL	IV 期 B	3	是	复发	西达本胺(20 mg BIW)+ICE	PD	存活
16	女	60	ENKTL	III 期 B	2	否	复发	西达本胺(20 mg BIW)+ICE	PD	死亡
17	男	63	肝脾 T 细胞淋巴瘤	IV 期 B	3	是	难治	西达本胺(20 mg BIW)+ICE/阿扎胞苷	PD	存活
18	女	61	ENKTL	IV 期 B	3	否	难治	西达本胺(20 mg BIW)+GEMOX	PR	死亡
19	男	71	AITL	IV 期 B	5	是	复发	西达本胺(20 mg BIW)+GEMOX	PD	存活
20	男	49	ENKTL	IV 期 B	3	否	复发	西达本胺(20 mg BIW)+GEMOX	PR	存活
21	男	15	ALK <sup>+</sup> ALCL	IV 期 B	2	否	难治	西达本胺(20 mg BIW)+DAEPOCH	PD	死亡

## 2.2 不良反应

所有患者中 12 例患者出现血小板减少,3~4 级 6 例;11 例患者出现贫血,3~4 级 1 例;10 例患者出现中性粒细胞减少,3~4 级 3 例;1 例患者出现 1~2 级恶心呕吐,对症后好转;1 例患者因合并乙肝病史,使用西达本胺后出现肝酶升高,采用护肝等对症治疗后恢复。大多数不良反应为 1~2 级,有 5 例患者曾调整剂量或暂停使用西达本胺。

## 3 讨论

研究表明,在多种人类肿瘤细胞系中,HDAC 的活性均高于正常,抑制 HDAC 活性是一种有希望治疗癌症的新策略。HDAC 抑制剂(HDACi)被证明可以诱导细胞周期阻滞、凋亡和 DNA 损伤,并可调节细胞内信号传导通路<sup>[2]</sup>。西达本胺是中国研发的口服的 HDACi,其 II 期研究<sup>[3]</sup> 纳入了 83 例复发/难治 PTCL 患者,其中包括 PTCL NOS (34%)、ALCL(22%)、ENKTL-鼻型(20%)或 AITL(13%);所有患者口服西达本胺 30 mg,2 次/周;ORR 为 28%,其中 CR/CRu 为 14%;中位 PFS 为 2.1 个月,OS 为 21.4 个月。本研究纳入 21 例 PTCL 患者,除 1 例属于初治,其余 20 例均属复发/难治,且临床分期均为 III~IV 期,肿瘤恶性程度较高,ORR 高达 52.4%,超过 II 期临床试验数据。另有部分患者联合化疗治疗获得缓解后,只使用西达本胺单药维持治疗,门诊定期随访,获得长期生存,显著提高患者的生存质量。

近来国内 shi 等<sup>[4]</sup> 进行的研究共纳入 383 例中国大陆复发或难治 PTCL 患者,对西达本胺单药治疗组、联合化疗组两个大组进行分析。结果显示,单药治疗组 ORR 为 39.06%,中位 PFS 为 129 d,中位反应持续时间(DOR)为 148 d;西达本胺联合化疗组 ORR 为 51.18%,PFS 为 152 d,DOR 为 169 d。亚组分析结果显示,联合化疗组较单药治疗组有更好的疗效,而西达本胺联合 CHOP 方案较联合其他方案 PFS 更长,DOR 更高。付金月等<sup>[5]</sup> 研究纳入了 38 例 PTCL 患者,分为西达本胺联合化疗组(16 例)和单纯化疗组(22 例)。结果亦显示联合治疗组疗效更佳,其中 6 例 CR,5 例 PR,ORR 为 68.8%,PFS 为 26 个月;而单纯化疗组中 5 例 CR,1 例 PR,ORR 为 27.3%,PFS 为 12 个月( $P < 0.05$ )。但该研究未进一步分析不同化疗方案之间的疗效差异。本研究中西达本胺联合化疗组 ORR 为 52.9%,与上述报道一致。另外,在西达本胺联合化疗方案的选择时,因绝大多数患者一线化疗方案采用 CHOP/CHOP 样方案后,经历复发或难治阶段,本研究大多数患者(共 8 例)采用西达本胺联合 GDP 化疗方案,占总人数的 38%,ORR 为 75%,其疗效基本值得肯定。而其他

CHOP/CHOP 样、ICE、GEMOX 等联合方案,因纳入人数过少,无法简单评价其疗效。

西达本胺单药治疗初始剂量一般均为 30 mg BIW,在联合化疗时,根据 2018 年版西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤中国专家共识<sup>[6]</sup>,大多推荐 20 mg BIW。但在目前国内外可见的临床报道中,所纳入患者均采用 30 mg BIW 联合化疗方案,未见不同剂量的详细区分。本研究中分别存在 20 mg BIW 联合治疗组以及 30 mg BIW 联合治疗组,单从 ORR 分析,30 mg BIW 联合治疗组略高,不良反应两者未见明显区别,剂量是否与疗效相关,其结论仍待进一步验证。

西达本胺大多用于复发或难治 PTCL 患者。曹海武等(2019)曾报道 1 例西达本胺单药一线治疗体能状态差的高龄患者,治疗 93 d 后获得 PR,提示这类患者可以从西达本胺单药治疗中获益。本研究亦存在 1 例初治患者,因其高龄,体能状态差,合并高血压、糖尿病等多种基础疾病,考虑其无法耐受化疗,采用西达本胺单药一线治疗方案。但遗憾的是,该患者因疾病迅速进展短期内即死亡,西达本胺未能控制其病情。有研究表示<sup>[7]</sup>,在 PTCL 患者中,高达 75% 的患者有涉及染色质修饰的基因突变。染色质修饰中的突变(包括 DNA 甲基化)可能提高患者对 HDACi 的敏感性。两者疗效区别可能与分子生物学改变相关。

AITL 的基因分型显示参与 DNA 甲基化调节的基因(TET2、DNMT3A)的突变频率较高<sup>[8-10]</sup>,去甲基化药物(如阿扎胞苷)对 TFH 来源的 PTCL 患者也可能是有效的。本研究初步探索了西达本胺联合治疗的新组合方案。1 例 IV 期 B 复发 AITL 患者,在西达本胺联合 GDP、ICE 化疗后病情仍持续进展后,本研究尝试使用西达本胺联合阿扎胞苷新方案。结果仅治疗 1 个周期,患者即获得部分缓解。截止 2020 年 5 月,该患者病情稳定,已经在为异体干细胞移植做准备。另 1 例 IV 期 B 难治肝脾 T 细胞淋巴瘤患者,使用西达本胺联合 ICE、PD-1 后未能控制疾病进展,鉴于上个患者的经验,亦选择了联合阿扎胞苷治疗,1 个周期效果评价 SD,结果基本令人满意。但由于随访时间短,缺乏 2 例患者的长期疗效资料,且纳入数量少,尚需大样本的临床试验数据进一步验证该方案有效性及不良反应,确切的作用机制亦仍有待阐明。

本研究中西达本胺的不良反多为血液学不良反应,其中 3~4 级不良反应多见于血小板减少及中性粒细胞减少;非血液学不良反应发生率,且均为 1~2 级不良反应,症状轻微。

综上所述,西达本胺是一种新型的 HDACi,对 PTCL 患者总体治疗效果佳,且耐受性良好。西达

- plant, 2010, 45: 219-234.
- [4] 郑晓丽, 韩冬梅, 丁丽, 等. 单倍体相合造血干细胞移植联合脐带间充质干细胞输注治疗重型再生障碍性贫血并活动性感染的疗效及安全性分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(5): 367-370.
- [5] 罗荣牡, 张晓妹, 杜振兰, 等. 单倍体造血干细胞移植治疗儿童获得性再生障碍性贫血单中心回顾性分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(7): 529-533.
- [6] Barba P, Pinana JL, Fernández-Avilés F, et al. Pre-transplantation liver function impacts on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study of 455 patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17: 1653-1661.
- [7] 赵珺, 任汉云, 邱志祥, 等. 移植前及预处理期间肝功能异常对异基因造血干细胞移植效果的影响[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(2): 99-103.
- [8] Faraci M, Bertaina A, Luksch R, et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease after Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: a retrospective study of the Italian Hematology-Oncology Association-Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25: 313-320.
- [9] Sung-Nam Lim, Sun-Hye Ko, Seonyang Park. Prophylactic Prostaglandin E1 Prevent Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease of the Liver after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Elsevier Inc, 2020, 26: 139-139.
- [10] ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2020; 10. 1038/s41409-020-0897-2. doi: 10. 1038/s41409-020-0897-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 28].
- [11] 王栋, 张帆, 范晓辉, 等. 造血干细胞移植后早期细菌感染的临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(5): 348-352.
- [12] 郭智, 陈惠仁, 杨凯, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植后患者肺部真菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(13): 2999-3001.
- [13] Yoshida N, Kojima S. Updated Guidelines for the Treatment of Acquired Aplastic Anemia in Children [J]. Curr Oncol Rep, 2018, 20: 67.
- [14] Arndt C, Beck JF, Gruhn B. A pediatric prognostic score for patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Eur J Haematol, 2014, 93: 509-515.

(收稿日期: 2020-06-14)

(上接第 785 页)

本胺联合化疗或新药的新组合方案有望更进一步改善 PTCL 患者的预后, 甚至获得长期缓解。临床医师仍需不断探索更为个性化的 PTCL 治疗方案。

**参考文献**

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127: 2375-2390.
- [2] Zhang H, Shang YP, Chen HY, et al. Histone deacetylases function as novel potential therapeutic targets for cancer[J]. Hepatol Res, 2017, 47: 149-159.
- [3] 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: 1766-1771.
- [4] Shi Y, Jia B, Xu W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10: 69.
- [5] 付金月, 王树叶. 外周 T 细胞淋巴瘤应用西达本胺治疗疗效及预后因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(7): 531-534.
- [6] 马军, 沈志祥, 朱军, 等. 西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤中国专家共识(2018 年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(15): 763-768.
- [7] Schatz JH, Horwitz SM, Teruya-Feldstein J, et al. Targeted mutational profiling of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified highlights new mechanisms in a heterogeneous pathogenesis[J]. Leukemia, 2015, 29: 237-241.
- [8] 张涵, 李建勇. 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤分子机制研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(3): 238-241.
- [9] Lewis NE, Petrova-Drus K, Huet S, et al, et al. Clonal hematopoiesis in angioimmunoblastic T-cell lymphoma with divergent evolution to myeloid neoplasms [J]. Blood Adv, 2020, 4: 2261-2271.
- [10] Tobiasson M, Pandzic T, Cavelier L, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and myelodysplastic syndrome with mutations in TET2, DNMT3 and CUX1-azacitidine induces only lymphoma remission [J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60: 3316-3319.

(收稿日期: 2020-06-15)