

西达本胺联合 CHOP 样方案治疗伴 TP53 突变的外周 T 细胞淋巴瘤 1 例报告并文献复习^{*}

包毓函 杨理 杨漾 徐皓 陈丽婷 汪智琼 刘娴 王滢 郑邈^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科,湖北武汉 430030

关键词 外周 T 细胞淋巴瘤; 非特指型; TP53 突变; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 西达本胺

中图分类号 R733.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220423

外周 T 细胞淋巴瘤,非特指型(peripheral T-cell lymphoma,not otherwise specified,PTCL-NOS)是成熟胸腺后 T 细胞肿瘤的一种常见类型,约占非霍奇金淋巴瘤的 10% ~ 12%^[1]。临床表现多为结外疾病与淋巴结疾病共存,可影响任何部位,胃肠道、皮肤和骨髓更多见^[1]。常见渐进性乏力,低热盗汗,食欲减退等 B 症状,也可出现噬血细胞综合征。PTCL-NOS 最常用的一线治疗措施为以蒽环类药物为基础的 CHOP 样方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松),虽然其总缓解率(objective response rate,ORR)为 50% ~ 60%,完全缓解率(complete response rate,CRR)为 20% ~ 30%^[1],但对于伴 TP53 突变的 PTCL-NOS 疗效常不敏感。CHOP 样化疗方案作为伴 TP53 突变的 PTCL-NOS 患者一线治疗化疗方案具有一定局限性。本文报道 1 例伴 TP53 突变的 PTCL-NOS 患者接受西达本胺联合 CHOP 样方案治疗获得了长期生存,并复习相关文献。

病例资料

患者男性,50 岁。因“间断发热伴咳嗽 1 个月余”于 2017 年 10 月 19 日入院。患者 1 个月前因间断发热、咳嗽就诊当地医院,以“肺部感染 锁骨上淋巴结肿大待查”入院治疗,给予抗感染、免疫调整等对症支持治疗,效果不佳。因淋巴结肿大,行穿刺活检示淋巴结非霍奇金淋巴瘤,遂至华中科技大学同济医学院附属同济医院病理会诊:(左锁骨上)淋巴结非霍奇金淋巴瘤,根据免疫组化结果,符合外周 T 细胞淋巴瘤。既往高血压病史 2 年,口服福辛普利

钠片,10 mg 口服,1 次/d。

患者入院后完善体格检查:T 36.4℃,脉搏 100 次/min,呼吸 20 次/min,BP 132/84 mmHg,皮肤黏膜无黄染,无皮下瘀斑,双侧颈部、锁骨上、腋窝,右侧腹股沟可触及淋巴结肿大,质硬,无压痛。左侧颈部有手术瘢痕,胸骨无压痛。双肺听诊呼吸音清,无干、湿罗音。心率 100 次/min,律齐,心音正常,无杂音。腹部平坦,腹软,无压痛、反跳痛。肝脏未触及,肝颈静脉回流征阴性,脾未触及,腹部无包块。双侧下肢无水肿。入院后完善实验室检查,血常规:白细胞计数(WBC) $3.36 \times 10^9/L$,红细胞计数(RBC) $4.77 \times 10^{12}/L$,血小板计数(PLT) $57.0 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb)144.0 g/L;生化全套:丙氨酸转氨酶(ALT)52 U/L,天门冬氨酸转氨酶(AST)121 U/L,碱性磷酸酶 179 U/L, γ -谷氨酰转肽酶 219 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)1248 U/L,总胆红素 36.7 $\mu\text{mol/L}$;铁蛋白 6442.5 $\mu\text{g/L}$;白介素-2 受体(IL-2-R) > 7500 U/mL;凝血功能:凝血酶原时间(PT)15.6 s,凝血酶原活动度 73.0%,国际标准化比值 1.22,纤维蛋白原(FIB)3.64 g/L,活化部分凝血活酶时间(APTT)41.1 s,凝血酶时间(TT)15.6 s。心电图正常,心脏彩超未见明显异常。正电子发射计算机断层显像(PET-CT)示多处淋巴结(右侧咽旁间隙、双侧腮腺及深部、双侧颈部、双侧锁骨上、纵膈多处、双肺门、双侧腋窝、腹膜后多处、右侧腹股沟)增多并肿大;脾脏均匀增大并代谢增高(SUVmax:10.0),符合淋巴瘤征象;右肺叶间裂小结节,代谢无增高。患者入院后行骨髓检查及淋巴结活检检查。骨髓细胞学:三系增生活跃,幼淋占 3%,见图 1;患者骨髓流式结果:

^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81974005)

^{*}通信作者:郑邈,E-mail:zmzk@sina.com,武汉市硚口区解放大道 1095 号

0.34% 异常 T 淋巴细胞 (表达 $CD3^{dim}$ 、 $CD4$ 、 $CD2$ 、 $CD45RO$ 、 $TCR\alpha\beta$ 、 $CD26^{str}$, 部分表达 $CD7$ 、 $KI67$, 不表达 $CD8$ 、 $CD99$ 、 $CD10$ 、 $CD103$ 、 $CD25$ 、 $TCR\gamma\delta$ 、 $PD-1$ 、 $PD-L1$) ; 染色体检测: 共分析 28 个中期分裂相, 除 4 个为正常核型外, 其余均为高度复杂混合异常核型 [cp]49~53, XY, +3, -4, +5, +6, 6q-, 6q-*2, 6q-*3, +7, +8, 8p+*2, -9, -10, +10, +12, 12q-, -13, 17q+*2, -20, +21, +22, +mar1, +mar2, +mar3[24]/46, XY, N^[4], 见图 2。左锁骨上淋巴结活检病理: 非霍奇金淋巴瘤, 符合外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型。免疫组化: $CD3+$, $CD43+$, $CD5+$, $Mum-1$ 部分+, $c-myc$ 少许+, $BCL-6$ 少许+, $CD20$ 散在+, $CD79a$ 少许+, $CD21$ 残存 FDC 网+, $CD10-$, $BCL-2-$, $CyclinD1-$, $CD23-$, $Ki-67$ LI 约 60%。淋巴结活检二代测序: TP53 基因错义突变, c.817C>T, p.Arg273Cys (p.R273C)。根据以上证据, 患者确诊为 PTCL-NOS IVB 期 高度复杂混合异常核型伴 TP53 错义突变 合并噬血 IPI 评分 3 分 (中高危组)。

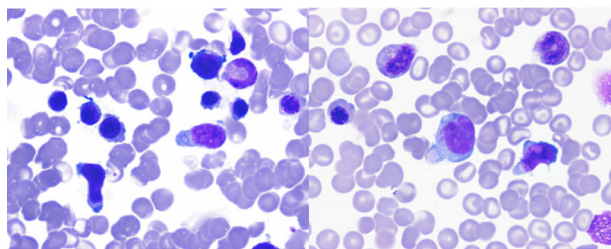


图 1 HE 染色油镜骨髓细胞学 ($\times 100$)



图 2 染色体检测

患者入院后一般情况尚可, 于 2017 年 10 月 23 日规律行西达本胺 (5 mg 口服, 1 次/d) 联合化疗 CHOPE 方案 (环磷酰胺 1 200 mg d1, 多美素 60 mg d1, 长春地辛 4 mg d1, 地塞米松 15 mg d1~5, 依托泊苷 200 mg d5) 共 4 个周期 (每周期间隔 21 d), 并予以护心、护肝、护胃、止吐等对症支持治疗。患者化

疗后出现 4 级中性粒细胞减少, 2 级血小板减少, 未出现严重感染及其他不良反应; 患者粒缺阶段予以升白细胞、退热、输血等治疗, 好转出院。4 个周期联合治疗结束后, 于 2018 年 1 月 23 日入院复查, 行 PET-CT 中期评估示全身多处淋巴结缩小或消失, 并代谢活性明显减低或消失; 复查骨髓细胞学及流式未见异常淋巴细胞。淋巴结彩超示浅表及腹膜后未见淋巴结肿大; 胸部 CT 示右下肺结节明显缩小, 纵膈淋巴结无增大。第 5/6 次化疗方案为西达本胺 (5 mg 口服, 1 次/d) 联合化疗 CHOP 方案 (环磷酰胺 1 200 mL d1, 多美素 60 mg d1, 长春地辛 4 mg d1, 地塞米松 15 mg d1~5) 及护心、护胃、护肝等对症支持治疗。从 2018 年 3 月至今, 每天口服西达本胺 5 mg, 多次来院复查, 全身浅表淋巴结无明显肿大, 病情稳定。西达本胺单药治疗阶段出现血小板减少 2 级, 中性粒细胞减少 2 级等血液学不良事件, 根据西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤中国专家共识 (2018 版) 对患者血象定期监测, 未调整剂量及停药^[2]。服用 6 个月后肝功能轻度异常 (1 级), 经护肝治疗后恢复。在院期间因考虑患者为高度复杂混合异常核型伴 TP53 错义突变, 预后不佳, 推荐患者进行异基因造血干细胞移植治疗, 患者及两位胞兄行 HLA 高分辨配型, 与其中一位配型结果为半相合, 但因个人原因, 患者拒绝移植治疗。后患者继续规律行西达本胺单药治疗 (5 mg 口服, 1 次/d), 期间患者一般情况可, 无明显自觉症状; 随访至今, 患者病情均保持稳定。

讨论及文献复习

PTCL-NOS 是外周 T 细胞淋巴瘤的一种常见亚型, 临床表现多为结外疾病与淋巴结疾病共存, 常见渐进性乏力、低热盗汗、食欲减退等 B 症状, 也可出现噬血细胞综合征^[1]。需与 $Alk+/-Alk$ -间变大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤和成人 T 细胞淋巴瘤相鉴别。PTCL-NOS 侵袭性高且易化学耐药, 为高度异质性肿瘤。其预后较差, 5 年总生存率 (overall survival, OS) 为 20%~30%, 中位无进展生存时间 (progression free survival, PFS) 为 18 个月。2021 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 最新临床指南推荐 PTCL-NOS 的一线化疗方案包括 CHOP、CHOPE、DA-EPOCH 等 CHOP 样方案, 二线可考虑使用美国 FDA 批准的普拉曲沙 (Pralatrexate)、罗米地辛 (Romidepsin)、贝利司他 (Belinostat) 和 Brentuximab vedotin 等新药治疗

PTCL^[3],中国食品药品监督总局也批准西达本胺作为 PTCL 治疗药物。而罗米地辛、贝利司他和西达本胺均属于组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor,HDACi)。

DNA 的遗传和表观遗传变化与癌症发展和肿瘤进展有关。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)是基因表达的关键调节因子,通过从组蛋白中去除乙酰基,充当转录抑制因子。HDAC 在包括癌症在内的许多疾病中失调,从而影响基因转录并影响正常细胞行为。而 HDACi 则可增加核心组蛋白的乙酰化,导致 DNA 靶向剂更容易获得开放染色质确认^[4]。目前 HDACi 与其他化疗药物联用在临床研究中均展现了抗癌潜力。

伴 TP53 突变的 PTCL-NOS 往往比 PTCL-NOS 预后更加不良,有文献报道 TP53 突变与 PTCL 的生存期较低有关,其 2 年 OS 率为 50%,1 年 PFS 率为 25%^[5]。研究显示西达本胺对于 TP53 基因突变弥漫性大 B 细胞淋巴瘤疗效显著^[6]。在后续的体外实验中发现西达本胺可通过多种途径介导肿瘤的杀伤效应:在凋亡途径上,西达本胺可以上调促凋亡 TP53 基因,对 TP53 突变的细胞株抑制作用更为显著;且西达本胺能够下调突变型 TP53 在 mRNA 和蛋白水平的表达^[6]。研究发现,抑制或敲除 HDAC1 和 HDAC2 能够降低肿瘤细胞突变型 TP53 的表达^[7],这或许能给存在 TP53 突变的患者带来新的希望。

如今已开展一系列 HDACi 联合 CHOP 化疗作为 PTCL 一线治疗的临床研究,包括罗米地辛 + CHOP 治疗方案,贝利司他 + CHOP 等。其中接受罗米地辛 + CHOP 治疗的 35 例可评价患者中,18 例(51%)完全缓解(complete response,CR),6 例(17%)部分缓解(partial response,PR),9 例(26%)疾病进展(progressive disease,PD);总体患者(随访 30 个月)中位 PFS 为 21.3 个月,30 个月 PFS 率 41%,30 个月 OS 率 71%;23 例 12 mg/m² 组患者,30 个月 PFS 率 30%,30 个月 OS 率 68%^[8]。接受贝利司他 + CHOP 治疗且完成全部 6 个周期的 18 例患者中,13 例(72%)CR,3 例(17%)PR,ORR 率 89%,2 例 PD。2 组临床试验均展现出 HDACi 联合 CHOP 化疗在 PTCL-NOS 一线治疗中的潜能。也有文献报道 HDACi 单药或联合治疗血管免疫母细

胞性 T 细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma,AITL)和外周 T 细胞淋巴瘤,非特指型(peripheral T-cell lymphoma,PTCL NOS),结果显示对于复发/难治性 PTCL 可考虑使用 HDACi 联合化疗^[9,10]。

本例伴有 TP53 错义突变的 PTCL-NOS 患者在接受 6 个周期的西达本胺联合 CHOP 样方案化疗后,持续西达本胺单药治疗获得了长期生存,体现西达本胺治疗 TP53 错义突变的 PTCL-NOS 有一定潜力,但可能存在个体差异。

综上所述,利用西达本胺联合 CHOP 样方案可能是伴 TP53 突变 PTCL-NOS 较为有效的化疗策略之一,未来亟待更大规模的临床研究进一步加以证实。

参考文献

- 1 Oluwasanjo A,Kartan S,Johnson W,et al. Peripheral T-Cell lymphoma,not otherwise specified (PTCL-NOS)[J]. Cancer Treat Res,2019,176(1):83-98.
- 2 马军,沈志祥,朱军.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.
- 3 Ito Y,Makita S,Tobinai K. Development of new agents for peripheral T-cell lymphoma[J]. Expert Opin Biol Ther,2019,19(3):197-209.
- 4 Suraweera A,OByrne KJ,Richard DJ. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: achieving the full therapeutic potential of HDACi[J]. Front Oncol,2018,8(1):92.
- 5 Ye Y,Ding N,Mi L,et al. Correlation of mutational landscape and survival outcome of peripheral T-cell lymphomas[J]. Exp Hematol Oncol,2021,10(1):9.
- 6 Li Q,Huang J,Ou Y,et al. Progressive diffuse large B-cell lymphoma with TP53 gene mutation treated with chidamide-based chemotherapy [J]. Immunotherapy,2019,11(4):265-272.
- 7 Stojanovic N,Hassan Z,Wirth M,et al. HDAC1 and HDAC2 integrate the expression of p53 mutants in pancreatic cancer[J]. Oncogene,2017,36(13):1804-1815.
- 8 Ghione P,Faruque P,Mehta-Shah N,et al. T follicular helper phenotype predicts response to histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma[J]. Blood Adv,2020,4(19):4640-4647.
- 9 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(1):69.
- 10 潘越,朱学海.西达本胺联合传统化疗药物促进急性 T 淋巴细胞的凋亡[J].内科急危重症杂志,2021,27(2):148-152.

(2022-01-24 收稿 2022-04-02 修回)