

36 例 T 细胞淋巴瘤患者一线应用沙利度胺治疗的临床分析

黄惠颖 宋玉琴 郑文 王小沛 谢彦 林宁晶 涂梅峰 张晨 平凌燕
刘卫平 应志涛 邓丽娟 丁宁 吴梦 孙英丽 杜婷婷 冷馨 朱军

Clinical analysis of thalidomide in 36 untreated patients with T-cell lymphoma Huang Huiying, Song Yuqin, Zheng Wen, Wang Xiaopei, Xie Yan, Lin Ningjing, Tu Meifeng, Zhang Chen, Ping Lingyan, Liu Weiping, Ying Zhitao, Deng Lijuan, Ding Ning, Wu Meng, Sun Yingli, Du Tingting, Leng Xin, Zhu Jun

Corresponding author: Zhu Jun, Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education of People's Republic of China, Lymphoma Department, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China. Email: zj@bjcancer.org

沙利度胺具有抗血管生成及免疫调节作用,同时具有一定的抗肿瘤作用^[1-2]。自 20 世纪 90 年代以来,沙利度胺被美国 FDA 正式批准应用于多发性骨髓瘤的治疗。目前仍被广泛用于多发性骨髓瘤的一线治疗^[3-4]。近年来,沙利度胺尝试用于复发难治性淋巴瘤的治疗。本研究旨在探讨沙利度胺联合化疗一线治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的疗效及安全性。

病例与方法

1. 病例:对 2010 年 3 月至 2015 年 5 月入住我院且应用沙利度胺进行一线治疗的 36 例 T 细胞淋巴瘤患者资料进行回顾性分析。36 例患者中男 19 例,女 17 例,中位发病年龄 58 (25~80) 岁。依据 2008 年 WHO 淋巴瘤分型标准进行诊断。依据 Ann Arbor 标准进行分期,36 例患者中 I~II 期者 4 例(11.1%), III~IV 期者 32 例(88.9%)。36 例患者中血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(AITL)25 例(69.4%), ALK 阴性的间变 T 细胞淋巴瘤(ALK⁻-ALCL)、NK/T 细胞淋巴瘤各 3 例(8.3%), 外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)、T 细胞不能分型淋巴瘤、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤(SPTCL)、Sezary 综合征(SS)、蕈样霉菌病(MF)各 1 例(2.8%)。

2. 治疗方案:诊断明确后,所有患者开始接受一线化疗

联合沙利度胺治疗,平均化疗疗程数为 4.4(1~8)个。化疗以 CHOP(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+泼尼松)方案或 CHOP 样方案为主,其中 NK/T 细胞淋巴瘤以 COEP-L(环磷酰胺+长春新碱+依托泊苷+泼尼松+培门冬酶)方案为主。

3. 疗效评价标准:患者治疗前后进行血液学化验(包括血常规、生化全项、红细胞沉降率、凝血试验)以及影像学检查(包括 B 超、CT 或 PET-CT 检查),患者治疗前还需进行骨髓穿刺、活检、流式细胞术检查。治疗期间每 2 个疗程检查 1 次,对于基线骨髓受累的患者还需复查骨髓检查。进行门诊复查时间:治疗结束后第 1~3 年每 3 个月 1 次,第 3~5 年每 6 个月 1 次,5 年以后每年 1 次。疗效评价按 Cheson 标准分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD)。总有效率为 CR 与 PR 率之和。

4. 生存评价标准:随访截止日期为 2015 年 7 月 2 日。总生存(OS)时间定义为从诊断时起至患者死亡或末次随访日。无进展生存(PFS)时间定义为从诊断时起至一线治疗进展时间,或末次随访日。本组患者的中位随访时间为 378 (5~1 728)d,随访过程中失访 1 人。

5. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,生存分析采用寿命表法。

结 果

1. 沙利度胺应用情况及不良反应:沙利度胺中位应用时间为 130 (3~599)d。中位剂量 100 (50~200) mg/d, 33 例(91.7%)患者能耐受 100 mg/d 及以上剂量。8 例(22.2%), 7 例 AITL 患者, 1 例 NK/T 细胞淋巴瘤患者)患者一线化疗结束后进行单药沙利度胺维持治疗,中位维持治疗时间为 331 (105~599)d。患者常见不良反应为头晕、乏力、四肢水肿,多数患者能够耐受,6 例(16.7%)患者因沙利度胺的不良调整剂量。沙利度胺应用情况见表 1。

2. 疗效评价:36 例患者经一线治疗后 CR 18 例(50.0%), PR 11 例(30.6%), SD 5 例(13.9%), PD 2 例(5.5%), 总有效率为 80.6%。其中系统性 T 细胞淋巴瘤总有效率为 63.6% (21/33), 皮肤 T 细胞淋巴瘤总有效率为 66.7% (2/3)。一线化疗结束后行单药沙利度胺维持治疗的 8 例患者中 7 例有效,其中 7 例 AITL 患者中 6 例有效。治疗后未进行沙利度胺维持治疗的 AITL 患者的总有效率为 61.1% (11/18)。

3. 生存分析:36 例 T 细胞淋巴瘤患者 1 年和 2 年 PFS 率分别为 82% 和 46% (图 1), 1 年和 2 年 OS 率分别为 83% 和 54% (图 2)。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.019

基金项目:北京大学临床肿瘤学院科学研究基金(2014 自主-20)

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院、北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者:朱军, Email: zj@bjcancer.org

表1 36例T细胞淋巴瘤患者沙利度胺应用情况[例(%)]

组别	例数	沙利度胺治疗剂量				
		50 mg/d	75 mg/d	100 mg/d	150 mg/d	200 mg/d
沙利度胺联合一线化疗组						
年龄>65岁	11	2(18.2)	1(9.1)	6(54.5)	1(9.1)	1(9.1)
年龄≤65岁	25	0	0	15(60.0)	2(8.0)	8(32.0)
沙利度胺维持治疗组						
年龄>65岁	3	0	1(33.3)	2(66.7)	0	0
年龄≤65岁	5	0	0	2(40.0)	0	3(60.0)

注:沙利度胺维持治疗组患者源自沙利度胺联合一线化疗组

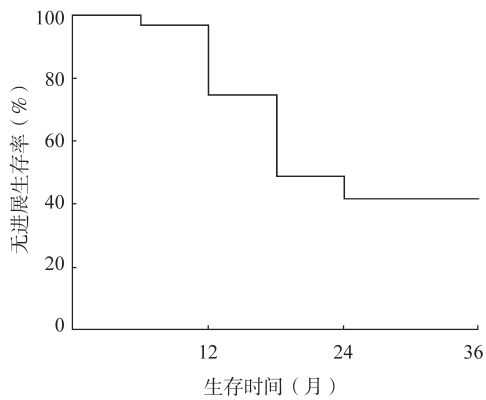


图1 36例T细胞淋巴瘤患者无进展生存曲线

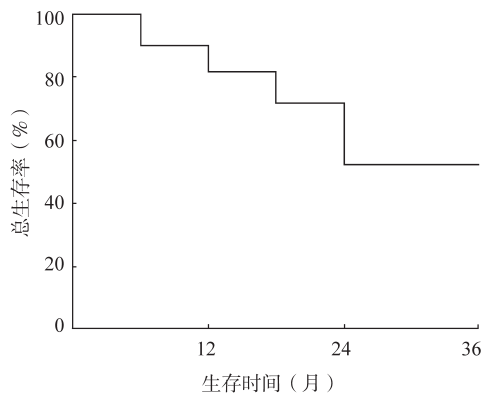


图2 36例T细胞淋巴瘤患者总生存曲线

讨 论

最初沙利度胺多用于治疗复发难治的淋巴瘤,2004年 Hannes等^[5]首次报道了应用利妥昔单抗联合沙利度胺治疗16例复发难治性套细胞淋巴瘤(MCL)患者结果,总有效率为81%,CR率31%,3年OS率75%。该研究中沙利度胺口服最大剂量为400 mg/d,不良反应较大,仅6例患者能耐受该剂量。2010年Ruan等^[6]报道了应用RT-PEPC(利妥昔单抗+沙利度胺+泼尼松+依托泊苷+丙卡巴肼+环磷酰胺)方案联合沙利度胺维持治疗25例老年复发难治性MCL患者的结果,CR率32%,PR率41%。该研究中沙利度胺的最大剂量不超过100 mg/d,耐受性较好,为老年淋巴瘤患者应用沙利

度胺提供了剂量依据。本研究中沙利度胺的最大剂量为200 mg/d,6例(16.7%)患者因沙利度胺不良反应减量,提示该剂量联合化疗可耐受且具有安全性,与化疗药物联合应用不增加化疗药物的不良反应。1例患者至随访结束已经口服沙利度胺599 d,显示本组患者对沙利度胺总体耐受性良好。但我们注意到,年龄>65岁的患者中只有2例(5.6%)能耐受100 mg/d以上的剂量(150 mg/d及200 mg/d),提示多数患者临床应用沙利度胺的维持剂量应推荐为100 mg/d。该研究结果与Ruan等^[6]的报道相似。

近年来也有尝试将沙利度胺用于一线治疗淋巴瘤患者,2010年Lossos等^[7]报道了一项沙利度胺联合化疗用于22例初治MCL患者的多中心II期开放性研究结果,21例获CR,10例因沙利度胺的不良反应而停药,8例患者仍维持口服,最长维持时间达60个月。Smith及Sweetenham^[8]的研究结果同样显示因不良反应停用沙利度胺的患者较多,且样本量较少,沙利度胺的作用难以评估。

目前在T-NHL患者中沙利度胺的研究大多是以个案报道的形式出现。Damaj等^[9]报道了3例复发难治性T-NHL患者单独应用沙利度胺进行治疗,其中1例在维持治疗中获得长期缓解,另外2例患者虽为PD,但沙利度胺改善了患者的B症状。考虑到T-NHL患者的有效率低,目前可应用到临床上的新药很少,本中心报道了沙利度胺联合化疗一线治疗该类型淋巴瘤的结果,显示这部分淋巴瘤患者可以从沙利度胺联合化疗中获益,而且沙利度胺的不良反应可以耐受,安全性良好,为临床工作中T-NHL的治疗提供了更多的选择。我们对行沙利度胺维持治疗的患者进行了亚组分析,结果显示沙利度胺维持治疗的耐受性和安全性良好,最长维持治疗时间达1年以上,该组8例患者中7例为AITL,其中6例有效;与本研究中未进行沙利度胺治疗的AITL患者比较,总有效率更高(85.7%对61.1%),提示AITL患者一线化疗联合沙利度胺治疗后,进行沙利度胺维持治疗可能会使该类患者进一步获益。我们将继续对该类患者进行进一步随访分析。

本研究因为是小样本回顾性研究,缺乏沙利度胺联合化疗与单纯化疗的头对头比较,导致沙利度胺在治疗过程中的作用评估相对困难,后续希望进行更大样本量的临床研究,尤其是开展前瞻性随机对照研究来进一步探讨沙利度胺在T细胞淋巴瘤一线治疗的作用及疗效。

参考文献

- [1] Liu WM, Henry JY, Meyer B, et al. Inhibition of metastatic potential in colorectal carcinoma in vivo and in vitro using immunomodulatory drugs (IMiDs) [J]. Br J Cancer, 2009, 101 (5): 803-812. doi: 10.1038/sj.bjc.6605206.
- [2] Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(4): 683-687. doi: 10.3109/10428194.2012.728597.
- [3] Reske T, Fulciniti M, Munshi NC. Mechanism of action of immunomodulatory agents in multiple myeloma [J]. Med Oncol, 2010, 27 Suppl 1: S7-13. doi: 10.1007/s12032-010-9527-y.
- [4] Richardson SJ, Eve HE, Copplesstone JA, et al. Activity of thalidomide and lenalidomide in mantle cell lymphoma [J]. Acta Haematol, 2010, 123(1): 21-29. doi: 10.1159/000257990.
- [5] Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma [J]. Blood, 2004, 104 (8): 2269-2271. doi: 10.1182/blood-2004-03-1091.
- [6] Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable responses with the metronomic rituximab and thalidomide plus prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma [J]. Cancer, 2010, 116(11): 2655-2664. doi: 10.1002/cncr.25055.
- [7] Lossos IS, Hosein PJ, Morgensztern D, et al. High rate and prolonged duration of complete remissions induced by rituximab, methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, ifosfamide, etoposide, cytarabine, and thalidomide (R-MACLO-IVAM-T), a modification of the National Cancer Institute 89-C-41 regimen, in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51 (3): 406-414. doi: 10.3109/10428190903518345.
- [8] Smith SD, Sweetenham JW. Intensive therapies for mantle cell lymphoma: time for a disease-specific approach? [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51 (3): 357-359. doi: 10.3109/10428191003672149.
- [9] Damaj G, Bouabdallah R, Vey N, et al. Single-agent thalidomide induces response in T-cell lymphoma [J]. Eur J Haematol, 2005, 74(2): 169-171. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00362.x.

(收稿日期:2016-01-04)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计学符号:按GB 3358—1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。例如:调查设计分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕重复、随机、对照、均衡4个基本原则概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表达近似服从正态分布的定量资料,用中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表达呈偏态分布的定量资料。用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚。用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析。对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对各因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应表述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应表述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出95%可信区间。

6. 样本数(病例数)小于20例的临床研究,原则上不进行统计学分析。

本刊编辑部