

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.>

西达本胺在造血干细胞移植预处理方案中的研究进展

王蕾, 付玥玥 综述 李丽敏, 周晋 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是临床治疗恶性血液病的有效方式之一。预处理药物的选择与HSCT的成功及预后紧密相关。西达本胺属于组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi), 可以靶向阻断HDAC的去乙酰化作用, 具有高效低毒的特点, 已成为重要的新型抗肿瘤药物, 近年来在临床上经常作为预处理药物用于HSCT, 并已取得不错的效果。

[关键词] 西达本胺; 预处理方案; 造血干细胞移植

Research progress of chidamide in the conditioning regimen of hematopoietic stem cell transplantation

WANG Lei, FU Yueyue, LI Limin, ZHOU Jin

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the effective ways to treat malignant hematological diseases. The selection of pretransplant conditioning regimens is closely related to the success and prognosis of hematopoietic stem cell transplantation. Chidamide is a histone deacetylase inhibitor (HDACi) that can target and block the deacetylation of HDAC. With the characteristics of high efficiency and low toxicity, it has become an important new anti-tumor drug. In recent years, it has often been used as a drug that incorporated into pretransplant conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation and has achieved good results.

Keywords chidamide; conditioning regimen; hematopoietic stem cell transplantation

预处理方案的选择与造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的成功及预后紧密相关, 及时寻找新的更有效的预处理药物至关重要。白消安联合环磷酰胺是目前常用的经典预处理方案^[1]。随着医学不断发展, 作为预处理的新的药物用于临床, 例如以白消安+环磷酰胺+依托泊苷预处理多发性骨髓瘤, 含去甲

氧柔红霉素的处理方案用于高危难治性白血病, CEAC(洛莫司汀+依托泊苷+环磷酰胺+阿糖胞苷)用于非霍奇金淋巴瘤等^[2-4]。西达本胺(Chidamide)是中国自主研发、近年上市且首个获美国食品药品监督管理局核准在美国进行临床研究的创新药^[5], 是国际上开发进展最快的亚型选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors,

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-02

通信作者 (Corresponding author): 周晋, Email: jinzhouh85@163.com

HDACi)。国内第一阶段的临床研究^[6]表明：西达本胺是安全的，并且癌症患者对其有很好的耐受性，该药通过抑制相关HDAC亚型以增加染色质组蛋白的乙酰化水平来引发染色质重塑，并由此改变多条信号传递通路基因的表达(即表观遗传改变)，进而抑制肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡，主要用于复发或难治性外周T细胞淋巴瘤^[7-8]。近年来，以西达本胺作为HSCT前预处理方案中的部分用药取得了不错的效果。本文拟讨论包含西达本胺的预处理方案在HSCT中的临床研究进展。

1 西达本胺的药理机制

1.1 西达本胺是一种HDACi

组蛋白的去乙酰化是一种表观遗传事件，可能是包括恶性血液病的恶性疾病中最糟糕的预后因素之一^[9]。西达本胺主要针对第I类HDAC中的1, 2, 3亚型和第IIb类的10亚型^[8]，具有对肿瘤异常表观遗传功能的调控作用，其通过抑制相关HDAC亚型以增加染色质组蛋白的乙酰化水平来引发染色质重塑，并由此产生针对多条信号转导通路基因表达的改变(即表观遗传改变)，进而抑制肿瘤细胞周期^[10]，诱导肿瘤细胞凋亡，同时对机体细胞免疫具有整体调节活性，诱导且增强自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)和抗原特异性细胞毒T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)介导的肿瘤杀伤作用^[11]。在转录过程中，HDACi被用来通过去除和/或防止去除特定组蛋白上的乙酰基来调节癌细胞中发现的基因突变。这种活性决定了核小体的松弛或凝聚构象，改变了转录因子的可达区。这些修饰导致细胞的其他生物学过程，包括细胞周期的进展、增殖和分化^[12]。新的证据^[13]表明：HDACi对许多非组蛋白有作用，这些蛋白对HDACi介导的抗肿瘤作用有贡献。西达本胺通过表观遗传调控机制，具有诱导肿瘤干细胞分化、逆转肿瘤细胞的上皮间充质转化等功能，进而在恢复耐药肿瘤细胞对药物的敏感性和抑制肿瘤转移、复发等方面发挥潜在作用^[11-14]。西达本胺无论是作为单一药物还是联合治疗都具有潜在的适用性^[15]。

1.2 西达本胺在血液恶性肿瘤中的作用机制

研究^[16]表明：在广泛的血液恶性肿瘤中，如淋巴瘤、骨髓瘤、急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)和所有恶性肿瘤中，西达本胺具有良好的抗癌特性。西达本胺与治疗

性化疗具有协同作用，通过DNA损伤积累和修复AML干祖细胞缺陷诱导细胞凋亡^[14,17]。西达本胺能上调白血病细胞表面的黑色素瘤优先表达抗原(preferentially expressed antigen in melanoma, PRAME)，增强其对免疫杀伤的敏感性^[18]。其还可调节免疫功能，提高对化疗药物的敏感性。在难治性和复发的急性淋巴细胞白血病中，含有西达本胺的方案具有很好的疗效^[19]。有研究表明，西达本胺的加入安全地提高了难治性或复发急性淋巴细胞白血病患者的完全缓解(complete remission, CR)率，并为桥接HSCT提供了更多的机会^[20]。西达本胺可以诱导白血病细胞分化，恢复了急性淋巴细胞白血病细胞向成熟细胞分化并进入凋亡^[21]。西达本胺特异性地诱导白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)和原代AML CD34⁺细胞凋亡^[22]。研究进一步分子机理发现，西达本胺通过激活活性氧(reactive oxygen, ROS)诱导LSCs死亡^[18]，损害线粒体膜电位，调节BCL2家族中抗凋亡和促凋亡蛋白，激活caspase-3，导致PARP(DNA修复酶)降解。同时，西达本胺激活CD40并调节其下游JNK和NFκB信号通路，可能是新型LSCs靶向药。有数据表明，西达本胺选择性地消除了原始白血病干细胞和祖细胞，而对正常造血干细胞/祖细胞没有细胞毒性^[22]。西达本胺具有肿瘤细胞的选择性，对肿瘤细胞的细胞毒性大于正常细胞^[23]。

2 西达本胺在临床上的应用进展

2.1 ChiFAB(西达本胺、氟达拉滨、阿糖胞苷和白消安)预处理方案在ALL合并微小残留病中的应用

研究^[24]证实：选择性HDACi西达本胺与细胞毒性剂(例如克拉屈滨、吉西他滨、白消安的组合)有协同作用，可作为针对淋巴细胞恶性肿瘤的预处理方案。实验中患有活动性ALL或微小残留病(minimal residual disease, MRD)的患者接受了由西达本胺、氟达拉滨、阿糖胞苷和白消安(ChiFAB)组成的骨髓治疗，然后输注了来自相关或不相关供体的外周造血干细胞。ChiFAB的给药方法如下：从第-7天开始，每周2次以20 mg的口服剂量给予西达本胺3周；氟达拉滨以30 mg/m²在第-6天至第-2天静脉给药；氟达拉滨完成后4 h以1 g/m²(第-6天至第-2天)给予阿糖胞苷；第-6天至第-3天，每天以3.2 mg/kg静脉给予白消安。预防急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)的方法为：移植后将环磷酰胺加环孢菌

素用于匹配的供体移植, 抗胸腺细胞球蛋白和霉酚酸酯用于单倍体相合HSCT^[25]。30 d内有20例(83.3%)患者MRD阴性。整个队列的中位随访时间为9.2个月, 1年无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为53.1%和59.4%。对于患有MRD和活动性疾病的患者, 1年的PFS分别为67%和0%, 1年的OS分别为67.7%和30%。移植后100 d内, 只有1例患者(4.2%)出现II aGVHD。非复发病死亡率的发生率为24.6%。总体来说, 含西达本胺的异基因HSCT预处理方案可改善ALL合并MRD的预后^[24]。

2.2 西达本胺联合白消安/氟达拉滨/阿糖胞苷可降低GVHD

研究^[26]显示: 西达本胺可降低移植后的GVHD, 同时保留了移植对机体白细胞免疫杀伤作用的抵抗性。患者从第-7天到第2周, 每周2次以20 mg的剂量口服西达本胺。第-6天至第-3天, 以3.2 mg/kg的固定剂量静脉滴注白消安, 持续4 d。从第-6天到第-2天, 分别以30 mg/m²和1 g/m²的剂量静脉给予氟达拉滨和阿糖胞苷。GVHD的预防基于移植后的环磷酰胺和环孢素。实验有40例中位年龄41(16~60)岁的患者(24例AML, 6例MDS, 10例ALL)接受了同种异体匹配兄弟姐妹($n=34$)或无关供者($n=6$)的HSCT, 患者分别为CR($n=21$)、有残留疾病($n=10$)或活动性疾病($n=9$)。中性粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9/L$, 血小板 $>20 \times 10^9/L$ 的中位数时间分别为16 d和18 d。短期(在中性粒细胞和血小板恢复之前)的不良事件包括中性粒细胞减少症、可逆的2级肝酶升高和黏膜炎。整个队列的中位随访时间为11.5个月。所有患者在HSCT后+30 d均达到CR和MRD清除率。HSCT后30 d, 患者均达到100%供体嵌合。II~IV级和III~IV级急性GVHD的发生率分别为11%和5%。只有1例患者死于aGVHD。在38例可评估患者中, 慢性广泛GVHD为9%。估计1年的PFS和OS分别为75%和84.6%。MRD阳性患者生存率较MRD阴性患者差。短期研究结果表明将西达本胺引入同种异体HSCT的预处理方案中可能会更好地控制疾病并可能降低GVHD^[26]。

2.3 ChiCGB(克拉屈滨、吉西他滨、环丁砜和西达本胺)方案在淋巴瘤患者中的应用

一项II期临床试验^[27]评估了克拉屈滨/吉西他滨/环丁砜(CGB)的组合中加入组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺(ChiCGB)后联合ASCT在复

发/难治性和低危淋巴瘤患者中的疗效和安全性, 结果显示在CGB的组合中加入西达本胺可进一步增强细胞毒性^[15]。患者在第-7、-4、0、3天接受口服西达本胺30 mg。从第-6天到第2天以10 mg的剂量静脉注射克拉屈滨。在克拉屈滨治疗结束后4 h, 第-6天和第2天以2 500 mg/m²的剂量静脉内给予吉西他滨。在第-6至第-2天以3.2 mg/kg的剂量静脉内给予白消安。第-6天至第-2天以10 mg地塞米松静脉注射。在2015年4月至2017年4月招募了43例患者, 中位年龄为34岁, 诊断为弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)($n=19$), 自然杀伤/T细胞淋巴瘤(T cells/natural killer cells non-hodgkin lymphomas, T&NK-NHL)($n=20$), 霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)($n=4$)。8例患者通过免疫组织化学鉴定出c-Myc, BCL-2或BCL-6蛋白的双重/三联蛋白表达; 2例具有血管内大B细胞淋巴瘤(intravascular large B-cell lymphoma, IVLBCL); 1例已转换DLBCL; 13例患有IV期结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL); 2例患有淋巴瘤性T细胞淋巴瘤。高剂量化疗(high-dose chemotherapy, HDC)前有20例患者为首次CR, 21例患有复发难治性(relapsed and refractory, R/R)疾病, 5例患有PET阳性。干细胞来源是外周血。注入的CD34⁺细胞的中位数为 $2.1 \times 10^6/kg$ 。中性粒细胞和血小板分别在中位天数第+11和第+12天植入。中位随访时间为10.3个月。整个队列的PFS和OS分别为78.2%和89.5%, DLBCL组的PFS和OS分别为81.7%和100%。在19例DLBCL患者中, 分别有2例IVLBCL分别在移植后5.7和11.1个月复发。T&NK细胞淋巴瘤组的无病生存率(event free survival, EFS)和OS分别为73.7%和78.8%。在最后一次随访中, 16例ENKTCL患者中的12例、2例淋巴瘤母细胞T细胞淋巴瘤中的1例和2例T-NHL患者中的1例依然是CR状态。HL组的EFS和OS分别为75%和100%。对于整个队列, 在HDC之前患有活动性疾病的患者表现出较差的EFS(80.9% vs 53.3%; $P=0.039$)。最常见的不良事件是感染。39例(90.7%)患者发生了3级中性粒细胞减少症。其他毒性症状包括2级和3级的黏膜炎和皮炎, 2级腹泻和自限转氨酶升高。所有这些毒性都是可以控制的, 没有与治疗有关的病死率。最终的研究表明: 对于患有R/R或高风险淋巴瘤的患者, ChiCGB组合可以在ASCT前安全地作为HDC进行给药。总体来说, ChiCGB是一种新的有前途的、有良好的耐受性的有效方案, 可与R/R或

高风险淋巴瘤患者的HSCT一起用作巩固治疗。尽管如此, 仍需在這些II期结果的基础上进行进一步研究, 以确认ChiCGB的疗效和安全性^[28-29]。

3 结语

西达本胺作为口服药物, 无论作为化疗方案中的一种还是作为HSCT的预处理方案, 在目前临床中都有较好的效果, 作为一种新型的化疗药物, 给恶性血液病患者带来了新的治疗方法。但每种药物均有其局限性, 仍需要大量的临床实验、保证安全性及考虑预后问题的解决措施, 明确其疗效及毒副作用, 探索更好的组合方案使作用强, 毒副作用小, 安全性更佳。综上, 西达本胺是可能成为一种新的有前途的, 有良好的耐受性和有效的作为预处理方案的药物。

参考文献

1. Wang M, Zhang X. Research progress of busulfan in the conditioning regimen of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Clin Hematol*, 2016, 29(1): 77-82.
2. Li X, Luo L, He Y, et al. Clinical observation of busulfan, cyclophosphamide and etoposide as the conditioning in 22 patients with multiple myeloma treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Hematol*, 2020, 33(1): 63-67.
3. YANG Yichun, CEN Xuebo, LUO Xiaohua, et al. Efficacy of CEAC regimen before autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: analysis of 102 cases[J]. *Journal of the Third Military Medical University*, 2019, 41(23): 2272-2279.
4. Cheng H, Yang Y, Yang F, et al. Analysis of the efficacy of pretreatment regimen containing idarubicin in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk refractory leukemia[J]. *Organ Trans*, 2020, 11(2): 240-246.
5. 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(8): 1766-1771.
6. Dong M, Ning ZQ, Xing PY, et al. Phase I study of chidamide (CS055/HBI-8000), a new histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and lymphomas[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69: 1413-1422.
7. 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中华医学会血液学分会白血病-淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 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.
8. Chinese Society of Clinical Oncology Anti-Lymphoma Alliance, Chinese Medical Association Hematology Branch Leukemia Lymphoma Section, China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on the treatment of peripheral T cell lymphoma with sidabemamine (2018 edition)[J]. *Chinese Oncology*, 2018, 45(15): 763-768.
9. Lu X, Ning Z, Li Z, Cao H, Wang X, et al. Development of chidamide for peripheral T-cell lymphoma, the first orphan drug approved in China[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2016, 5(3): 185-191.
10. Pastore F, Levine RL, Levine, et al. Epigenetic regulators and their impact on therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2016, 101: 269-78.
11. Shi P, Zhang L, Chen K, et al. Low-dose decitabine enhances chidamide-induced apoptosis in adult acute lymphoblast leukemia, especially for p16-deleted patients through DNA damage[J]. *Pharmacogenomics*. 2017;18(13): 1259-1270.
12. Sanaei M, Kavooosi F. Histone deacetylases and histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action in various cancers[J]. *Adv Biomed Res*, 2019, 8: 63.
13. Hassell KN. Histone deacetylases and their inhibitors in cancer epigenetics[J]. *Diseases*, 2019, 7(4): 57.
14. He B, Wang Q, Liu X, et al. A novel HDAC inhibitor chidamide combined with imatinib synergistically targets tyrosine kinase inhibitor resistant chronic myeloid leukemia cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110390.
15. Wang S, Guo W, Wan X, et al. Exploring the effect of chidamide on blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a case report and literature review[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 47-51.
16. Ning ZQ, Li ZB, Newman MJ, et al. Chidamide (CS055/HBI-8000): a new histone deacetylase inhibitor of the benzamide class with antitumor activity and the ability to enhance immune cell-mediated tumor cell cytotoxicity[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4): 901-909.
17. Li Y, Wang Y, Zhou Y, et al. Cooperative effect of chidamide and chemotherapeutic drugs induce apoptosis by DNA damage accumulation and repair defects in acute myeloid leukemia stem and progenitor cells[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9(1): 83.
18. Chan TS, Tse E, Kwong YL. Chidamide in the treatment of peripheral T-cell lymphoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 347-352.
19. Yao Y, Zhou J, Wang L, et al. Increased PRAME-specific CTL killing of acute myeloid leukemia cells by either a novel histone deacetylase inhibitor chidamide alone or combined treatment with decitabine[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70522.
20. Zhang W, Shen H, Zhang Y, et al. Circulating PD-1 (b) cells may participate in immune evasion in peripheral T-cell lymphoma and chidamide enhance antitumor activity of PD-1 (b) cells[J]. *Cancer*

- Med, 2019, 8(5): 2104-2113.
20. Guan W, Jing Y, Dou L, Wang M, Xiao Y, Yu L. Chidamide in combination with chemotherapy in refractory and relapsed T lymphoblastic lymphoma/leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(4): 855-861.
 21. Zhang YT, Huang K, Xu LH, et al. Preliminary study of chidamide combined with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of childhood acute T-lymphoblastic leukemia[J]. Exp Hematol, 2020, 28(3): 737-741.
 22. Yin L, Kai C, Yong Z, et al. a new strategy to target acute myeloid leukemia stem and progenitor cells using chidamide, a histone deacetylase inhibitor[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2015;15(6): 493-503.
 23. Huang H, Wenbing Y, Dong A, et al. chidamide enhances the cytotoxicity of cytarabine and sorafenib in acute myeloid leukemia cells by modulating h3k9me3 and autophagy levels[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1276.
 24. Ji J, Dong T. Chidamide-containing conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves prognosis of acute lymphoblastic leukemia with pre-transplant response less than complete remission[J]. Blood, 2018, 132: 336.
 25. Ruutu A, Gratwohl A, de Witte T, et, al. Prophylaxi and treatment of GVHD: EHMT-working group recommendations for a standardized practice[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49: 168-173.
 26. Ji J, Liu T. Pilot study of safety and efficacy of chidamide in allogeneic peripheral hematopoietic stem cell transplantation: better disease control and positively lower graft versus host disease[J]. Blood, 2017, 130: 4583.
 27. 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.
 28. Ji J, Liu T. Chidamide, a HDAC inhibitor, combined with cladribine, high dose gemcitabine and busulfan with autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory and poor-risk lymphoma[J]. Blood, 2017, 130: 3288.
 29. Valente S, Agathou S. EBMT 2018 | Phase II trial on chidamide combination with HDC and ASCT for R/R and high-risk lymphoma[EB/OL]. [2018-03-22], <https://lymphomahub.com/medical-information/ebmt-2018-or-phase-ii-trial-on-chidamide-combination-with-hdc-and-asct-for-rr-and-high-risk-lymphoma>

本文引用: 王蕾, 付玥玥, 李丽敏, 周晋. 西达本胺在造血干细胞移植预处理方案中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

Cite this article as: WANG Lei, FU Yueyue, LI Limin, ZHOU Jin. Research progress of chidamide in the conditioning regimen of hematopoietic stem cell transplantation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.