

УДК 616-006.4+612.119+616.419

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТАЛІДОМІДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИЙ СИНДРОМ

Стародуб Г.С., Горяїнова Н.В., Перехрестенко Т.П.

Інститут гематології та трансфузіології
Національної академії медичних наук України

Зважаючи на те, що і на сьогодні не існує стандартного протоколу лікування різних форм МДС, який би зменшував трансфузійну залежність хворих та знижував ризик трансформації в ГМЛ, застосування талідоміду, враховуючи його імуномодуючі та антиангіогенні властивості, є доцільним. Проведеним дослідженням встановлено, що загальна відповідь хворих на МДС РАНБ I складала 38,75%. Знижується трансфузійна залежність хворих – виживання без інфузій еритроцитарної маси від 3 до 12 міс., тромбоконтрату – від 2 до 4 міс., на фоні підтримуючої 50-100 мг/добу терапії талідомідом, що значно покращує якість життя пацієнтів.

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, рефрактерна анемія з надлишком бластів, талідомід, кістковий мозок, периферична кров.

Актуальність. Мієлодиспластичний синдром (МДС) являє собою сукупність гетерогенних гематологічних розладів, які характеризуються периферичними цитопеніями, що виникають внаслідок неефективного гемопоєзу [1, 2].

Незважаючи на різноманітні морфологічні, генетичні, біологічні та клінічні ознаки, всі форми МДС є результатом патології гемопоетичних стовбурових клітин клонового походження. Відомо, що здатність клітин-попередниць мієлоїдного походження утворювати домінуючий патологічний клон головним чином пов'язана з акумуляцією генетичних патологічних змін, включаючи значні хромосомні порушення, набуттям дефекту мікрооточення кісткового мозку (КМ), в тому числі зміненою адгезією стовбурових клітин, порушенням ангіогенезу та функції імунної системи, що з часом може зумовити виникнення злоякісного захворювання, зокрема і МДС [3, 4].

Лікування значної кількості пацієнтів з МДС залишається і на тепер паліативним, основною метою якого є покращення якості життя та зниження ймовірності швидкої трансформації в гостру лейкемію [1, 2, 4].

Зважаючи на те, що талідомід має імуномодуючі та антиангіогенні властивості, беручи до уваги, що в патогенезі МДС значну роль відіграють порушення імунної функції, посиленій ангіогенез КМ, як встановлено в останні роки; а також дані про позитивний ефект талідоміду при лікуванні ММ, нами було проведено вивчення ефективності талідоміду при лікуванні хворих на МДС.

Матеріал та методи. В дослідження було включено 32 пацієнти з МДС РАНБ I-12 жінок та 20 чоловіків. Середня тривалість МДС до початку лікування талідомідом була 18 місяців (діапазон 4-36 місяців). Всі пацієнти дали письмову згоду на лікування талідомідом.

Середній вік пацієнтів був 65 років (медіана 55-78). Діагноз встановлювали за критеріями ФАБ класифікації (з урахуванням змін, внесених ВООЗ у 2004 та 2008 рр.) на підставі даних клінічного обстеження, результатів цитологічних, цитохімічних, цитогенетичних, гістологічних, імунологічних досліджень клітин периферичної крові (ПК) та кісткового мозку (КМ) і виключення існування інших захворювань, котрі можуть

демонструвати лейкемоїдну реакцію, подібну до змін у ПК та КМ при МДС.

Групу ризику встановлювали за Міжнародною прогностичною системою балів (IPSS) при МДС. Згідно критеріїв IPSS було 5 пацієнтів з низьким ризиком, 8 з проміжним I, 5 з проміжним II та 6 з високим ризиком. 15 пацієнтів з РАНБ та РАНБ I пройшли курси лікування із використанням 6МП, тіогуаніном без позитивного ефекту. 6 пацієнтів з низьким рівнем еритропоєтину в сироватці крові ($150 \pm 26,9$ МО/мл) пройшли курс еритропоєтину ($3 * 10\ 000$ МО на тиждень) без поліпшення показників гемоглобіну та еритроцитів. У всіх інших хворих з анемією спостерігався підвищений вміст еритропоєтину в сироватці крові, тому лікування еритропоєтином не застосовувалось, проводились трансфузії еритроцитної маси.

Талідомід призначався по 50 мг/день 1 раз увечері. При відсутності побічних реакцій доза препарату поступово підвищувалась до 100 мг/день кожного тижня. В якості дезагреганта призначався аспірин по 1 т. на добу. Талідомід відмінювався у випадку розвитку ознак периферичної невропатії.

Лікування в досліджуваній групі хворих призначалось після повного клініко-гематологічного обстеження, з урахуванням показників ПК та КМ і клінічних проявів.

Відповідь на терапію класифікувалися згідно критеріїв Міжнародної робочої групи (IWG-2000).

Повна ремісія констатувалась при рівні гемоглобіну 110 г/л, тромбоцитів $1000 * 10^9$ /л, гранулоцитів $1,5 * 10^9$ /л протягом 8 тижнів при стабільній дозі талідоміду та без дисплазії КМ. Часткова ремісія визначалась при рівні гемоглобіну, тромбоцитів і гранулоцитів та зі збереженням диспластичних змін у КМ. Гематологічне покращення або велика еритроїдна відповідь визначалась при підвищенні гемоглобіну більше, ніж на 20 г/л у хворих, Нв до лікування котрих був менше 110 г/л. Мала відповідь констатувалась при збільшенні Нв на $10-20$ г/л.

Велика тромбоцитарна відповідь розглядалась при підвищенні тромбоцитів на $30,0 * 10^9$ /л та більше. Мала тромбоцитарна відповідь констатувалась при зростанні кількості тромбоцитів

більше, ніж на $10,0 \cdot 10^9$ /л, але менше, ніж на $30,0 \cdot 10^9$ /л. Велика нейтрофільна відповідь визначалась при підвищенні вмісту нейтрофілів на $0,5 \cdot 10^9$ /л або більше. Мала нейтрофільна відповідь констатувалась при абсолютному підвищенні вмісту нейтрофілів менше, ніж $0,5 \cdot 10^9$ /л. Стабілізація процесу реєструвалась як при відсутності ознак гематологічного покращення, так і прогресування патологічного процесу протягом не менше 2 місяців.

Крім того враховувались зміни кількості бластних клітин у КМ.

Таблиця 1
Відповіді на терапію талідомідом хворих на МДС в залежності від підтипів ФАБ класифікації

Підтипи МДС (n=24)	Часткова ремісія	Велика відповідь	Мала відповідь	Стабілізація процесу	Прогресування захворювання
РАНБ (15)	3 (20%)	3 (20%)	2 (13,3%)	4 (26,6%)	3 (20%)
РАНБ I (9)	2 (22,2%)	1 (11%)		3 (33,3%)	3 (33,3%)

Таблиця 2
Відповіді на терапію талідомідом хворих на МДС згідно до підгруп за IPSS

Підгрупа IPSS (n=24)	Часткова ремісія	Велика відповідь	Мала відповідь	Стабілізація процесу	Прогресування процесу
Низький = 4		1	1	1	1
Проміжний I = 6	1	1		2	1
Проміжний II = 8	2	2	1	2	2
Високий = 6	1	1		2	2

Результати власних досліджень. Проведена оцінка ефективності лікування талідомідом 24 хворих із 32 пацієнтів, що увійшли в досліджувану групу. Результати 8 пацієнтів не підлягали аналізу із різних причин. Двоє хворих із діагнозом МДС РАНБ I припинили лікування талідомідом через 3 тижні внаслідок виникнення непереборної слабкості, проте ознак прогресування захворювання у них не спостерігалось.

У 3-ох хворих з діагнозом РАНБ після 4 тижнів лікування талідомідом спостерігалось свербіння шкіри та висипка. Один хворий помер за 3 тижні від початку прийому талідоміду внаслідок гострої серцевої недостатності. 2

Двоє пацієнтів припинили лікування талідомідом за 4-5 тижнів через фінансову неспроможність. Прогресування у всіх цих пацієнтів на момент припинення прийому талідоміду не спостерігалось.

Загальна відповідь на терапію талідомідом отримана у 11 (45,89%) хворих досліджуваної групи з діагнозом РАНБ I.

Відповідно до підтипів МДС за ФАБ класифікацією, 15 пацієнтів було з діагнозом РАНБ та 9 хворих з РАНБ I (табл. 1). Встановлено, що в групі хворих з РАНБ I отримано у 3 (12,5%)

хворих часткову гематологічну ремісію, з підвищенням гемоглобіну до $112 \pm 2,3$ г/л, еритроцитів до $3,8 \pm 0,6 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцитів до $105,4 \pm 10,2 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитів до $1,8 \pm 0,6 \cdot 10^9$ /л. Кількість бластів у КМ знизилась до $6,0 \pm 1,5\%$, порівняно з $8,5 \pm 0,5\%$ до лікування, проте зберегались дизмієлопоез, дизеритропоез та патологія мегакаріоцитарного паростка. Пацієнти перестали бути трансфузійно залежними протягом 4-10 місяців спостереження.

Гематологічне покращення – велика відповідь (еритроїдна та тромбоцитарна) була констатована у 5 (20,8%) хворих групи РАНБ I після 8 тижнів лікування талідомідом по 100 мг/добу. Рівень гемоглобіну підвищився більше, ніж на 2 г/л і становив 98-100 г/л, вміст еритроцитів дорівнював $3,6 \cdot 10^{12} \pm 800$ /л, тромбоцитів $99 \cdot 10^9 \pm 12\ 000$ /мкл, лейкоцитів 1800 ± 200 /мкл.

Пацієнти були трансфузійно незалежними від 3 до 12 місяців.

Вміст бластних клітин у КМ утримувався на рівні 6-7%.

Незалежність від інфузії тромбоцитів зберігалась від 8 до 16 тижнів.

У 5 хворих (20,8%) з діагнозом МДС РАНБ I отримано малу гематологічну відповідь зі значним зниженням трансфузійної залежності. Вміст гемоглобіну на рівні 86-94 г/дл утримувався протягом 17-19 тижнів, кількість тромбоцитів $> 72\ 000 - 84\ 000$ /мкл без геморагічного синдрому фіксувалась протягом 9-14 тижнів, тобто необхідність у трансфузіях еритроцитів і тромбоцитів зменшувалась майже на 50% на фоні прийому талідоміду по 100 мг/день.

У 11 хворих з РАНБ I (45,8%) спостерігалась стабілізація або прогресування патологічного процесу.

Слід зазначити, що дозу талідоміду від 50 до 100 мг на добу хворі з РАНБ I переносили задовільно. Небажані явища в окремих хворих були слабкими або помірними (1 та 2 ступеня, відповідно до загальних критеріїв токсичності).

У 4 (16,6%) пацієнтів спостерігалась слабкість, у 2 пацієнтів (8,3%) розвинулась слабка периферична невротія, яка зникла після зниження дози талідоміду.

Прогресування захворювання спостерігалось у хворих всіх груп ризику, причому у 2 хворих групи високого ризику прогресування захворювання завершилось розвитком МДС РАНБ II.

Отже, зважаючи на те, що і на сьогодні не існує стандартного протоколу лікування різних форм МДС, який би зменшував трансфузійну залежність хворих та знижував ризик трансформації в ГМЛ, застосування талідоміду, враховуючи його імуномодулюючі та антиангіогенні властивості, є доцільним.

Проведеним дослідженням встановлено, що загальна відповідь хворих на МДС РАНБ I складала 38,75%. Знижується трансфузійна залежність хворих – виживання без інфузій еритроцитарної маси від 3 до 12 міс., тромбоконцентрату – від 2 до 4 міс., на фоні підтримуючої 50-100 мг/добу терапії талідомідом, що значно покращує якість життя пацієнтів.

Список літератури:

1. Гайдукова С.М. Гематологія і трансфузіологія / Виговська Я.І., Третяк Н.М. / К.: ВПЦ «Три крапки». Київ. 2001. – 732 с.
2. Tefferi A. Myelodysplastic syndromes / Vardiman JW / N Engl J Med 361: 1872-1885, 2009.
3. Boehrer S. Pathogenesis and targets in Myelodysplastic syndromes Hematology (EHA Educ. Program), (2008), pp. 76-82.
4. Warlick E.D. Myelodysplastic syndromes: the role of the immune system in pathogenesis Br. J. Hematologica, (2012) Vol. 91, pp. 425-430.
5. Passweg J.R. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK / Giagounidis A.A., Simcock M., et al. 33/99 / J Clin Oncol (2011) 29:303-309.
6. Raza A. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes / Meyer P., Dutt D. et al. / (2001) Blood 98:958-965.

Стародуб Г.С., Гряинова Н.В., Перехрестенко Т.П.

Институт гематологии и трансфузиологии
Национальной академии медицинских наук Украины

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАЛИДОМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация

Несмотря на то, что сегодня не существует стандартного протокола лечения различных форм МДС, который бы уменьшал трансфузионную зависимость больных и снижал риск трансформации в ОМЛ, применение талидомида, учитывая его иммуномодулирующие и антиангиогенные свойства, целесообразно. Проведенным исследованием установлено, что общий ответ больных МДС РАИБ I составляла 38,75%. Снижается трансфузионная зависимость больных – выживание без инъекций эритроцитарной массы от 3 до 12 мес., тромбоконцентрата – от 2 до 4 мес. на фоне поддерживающей 50-100 мг/сут. терапии талидомидом, что значительно улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с избытком бластов, талидомид, костный мозг, периферическая кровь.

Starodub G.S., Goryainova N.V., Perehrestenko T.P.

Institute of Hematology and Transfusion
National Academy of Medical Sciences of Ukraine

EFFICIENCY OF THE THALIDOMIDE IN TREATING PATIENCE WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Summary

Considering the fact, that standard protocol for treating of various MDS forms, which would decrease transfusion dependency of patients and reduce risk of transformation into AML does not exist even today; use of thalidomide is appropriate given its immunomodulatory and antiangiogenic properties. Our research states, that the overall response of patients with MDS RAEB I was 38,75%. Transfusion dependency is decreasing: survival of patients without infusions of packed red blood cells from 3 to 12 months and without infusions of platelet from 2 to 4 months. This is possible due to maintaining thalidomide therapy of 50-100 mg daily, what significantly improves the patient's life quality.

Keywords: myelodysplastic syndrome, refractory anemia with blasts excess, thalidomide, bone marrow, peripheral blood.