

Эффективность и переносимость низких или очень низких доз талидомида при миелодиспластическом синдроме низкого риска Дж. Тамбурини^{a*}, С. Эли^c, С. Парк³, О. Бейн-Рози^c, М-Гардемог[^], С. Берту^c, В. Махе Л. Санхес^e, А. Стаматулас¹¹, Н. Вей¹, А. Ауба¹, Б. Слама^к, Б. Квеснел¹, А. Векхофф¹. Дж. Дж. Сотто^т, Д. Вассилиеф³, С. Ал-Навакил^а, П. Фено⁰, Ф. Дрейфус^а, Д. Бускари³ для "Французской группы изучения миелодисплазий, GFM"

У пациентов с МДС низкого риска анемия является основным осложнением [1] Эритроидные стимуляторы (ЭС) являются эффективными в большинстве случаев [1-3] могут оказывать положительное влияние на выживаемость пациентов [4]. Однако не все пациенты отвечают на лечение ЭС, причем средняя продолжительность ответа составляет приблизительно только 2 года [4].

Талидомид проявил определенную эффективность в лечение анемии у пациентов МДС низкого риска, где эритроидный эффект наблюдался у приблизительно 35% пациенте! которые принимали препарат по крайней мере 8 недель [5-9]. Чтобы улучшить переносимость талидомида, не снижая его эффективность, мы провели исследование Thal SMD-2003 с января 2003 по октябрь 2005 с целью оценивания низкой (200 мг/день) и очень низкой (50 мг/день) дозы талидомида у 87 пациентов с МДС низкого риска с трансфузионно зависимой анемией.

Критериями включения были: МДС таких подтипов согласно французско-американско-британским критериям [FAB]: рефрактерная анемия (RA), рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами (RARS) и рефрактерная анемия с избытком бласто] (RAEB) < 10%; категория низкого риска по IPSS (Международная прогностическая систем; баллов), промежуточного-1 риска или промежуточного-2 риска; необходимость переливания по крайней мере, двух единиц эритроцитарной массы ежемесячно в течение двух месяцев до включения в исследование. О критериях исключения ранее уже сообщалось [5]. Все пациенты подписали форму информированного согласия; исследование было одобрено Экспертным советом больницы Кошин/ университет Париж V.

Сначала предполагалось, что все пациенты будут получать дозу 200 мг/день. Однако по причине высокого процента пациентов, которые прекратили лечение до 12 недели, был внесена поправка в протокол о приеме дозы 50 мг/день в качестве начальной дозы.

Первые 59 пациентов, следовательно, получали 200 мг/день талидомида (Фармиог Инк.), а остальные 28 пациентов получали 50 мг/день. Все были оценены на 12 неделе согласно критериям Международной рабочей группы IWG 2000 и перегруппированы согласно критериям IWG 2006 [10, 11]. Дозы были изменены, как уже ранее сообщалось [5] В группе 50 мг/день дозу могли повышать до 100 мг/день в случае отсутствия ответа Пациенты, отвечающие на лечения, получали поддерживающую терапию в двух группах до тех пор, пока не обнаруживали гематологический ответ. Статистический анализ был проведен, как уже ранее сообщалось [5].

73.6 Исходными характеристиками 87 пациентов были (Таблица 1): Средний возраст лет; диагноз RA по критериям FAB: 36 пациентов (41%), RAEB < 10%: 24 пациента (28%); RARS: 27 пациентов (31%); цитогенетика: хорошая (18 пациентов, 21%), промежуточная (58 пациентов, 66%), плохая (6 пациентов, 7%), и отсутствуют данные у 5 пациентов; у 14 пациентов (16%) была делеция 5q; риск IPSS был низкий (30 пациентов, 34%), промежуточный-1 риск (43 пациентов, 50%) и промежуточный-2 риск (9 пациентов, 10%) отсутствуют данные у 5 пациентов по причине невыполнения цитогенетического анализа.

Средний интервал с момента постановки диагноза был 23 месяца (диапазон 0-301). Среднее число перелитых единиц эритроцитов в течение 2 месяцев до включения в исследование было 6 (диапазон 2-16). Среди 67 пациентов с измерениями ЭПО до включения в исследование средний уровень ЭПО на диагностике составлял 188 МЕ/л (9-4659). Три/восемь пациентов получали ЭС до включения в исследование и были резистентны к лечению или переставали отвечать на лечение. Двадцать семь пациентов не принимали ЭС эндогенных уровней ЭПО выше, чем 500 МЕ/л. У оставшихся 22 пациентов информация о предыдущем лечении с помощью ЭС отсутствовала.

В группе 200 мг/день 16/59 (27%) пациентов получили эритроидный ответ на неделю, включая 9 больших (HI (гематологическое улучшение)-EM (эритроидный ответ) малых (HI-Em) ответов. Снижение дозы до 12 недели было необходимо у 25 пациентов 100 мг/день и 2-50 мг/день) из-за побочных эффектов. Ответы были получены при 50 мг/день у 8 пациентов, 100 мг/день у 6 пациентов и 50 мг/день у 2 пациентов. У 28 пациентов в группе 50 мг/день эритроидный ответ был получен у 6/28 (21%), включая 4 HI-EM и 2 Em.

В целом 22 из 55 (40%) пациентов, которые завершили 12 недельное лечение, имели эритроидный ответ, что соответствует в анализе всех включенных пациентов (ITT) I исходной когорты согласно критериям ответа IWG 2000. Не было выявлено тромбоцитарного или нейтрофильного ответа. Используя критерии ответа IWG 2006 18 из 55 пациентов (33%) и 18 из 55 пациентов, прошедшие, по крайней мере, 12-недельный курс лечения (33%) имели эритроидный ответ на 12 неделе. Среди 22 пациентов, ответивших на лечение на 12 неделе, средняя продолжительность лечения составляла 44 недели (20-200). После 12 недели 16/22 пациентов, ответивших на лечение, прекратили прием талидомида из-за побочных эффектов, 7 из-за рецидива, у 3 развился ОМЛ, и 1 пациент умер из-за проблем с сердцем. В конечном итоге у 6 пациентов продолжительность ответа была больше чем 18 месяцев (средняя продолжительность 27 месяцев, диапазон 18-50+). У этих пациентов был диагноз RA (n = 4) или RARS (n = 2), низкий риск IPSS (n = 4) или промежуточный риск (n = 2) и нормальный кариотип во всех случаях. Большинство из них (из 6 пациентов получали очень низкие дозы талидомида в это время).

Согласно критериям IWG 2000 статистической разницы между группами 200 мг/день и 50 мг/день в достижении HI-E не наблюдалось. Низкий риск IPSS и процента содержания бластных клеток костного мозга <5% соотносились с лучшими уровнями HI-E. Пациенты с низким риском IPSS 15/30 пациентов (50%) достигли HI-E по сравнению с 6/42 (14%) и 1/9 (11% пациентов) в группах промежуточного-1 риска и промежуточного-2 риска: соответственно (ОШ (отношение шансов) = 5,19, 95% ДИ (доверительный интервал) [1,8-14,74], p = 0,001). Шестнадцать из 45 (35%) пациентов с содержанием бластных клеток костного мозга меньше чем 5% достигли HI-E по сравнению с 6/42 (14%) с содержанием бластных клеток костного мозга 5-10% (ОШ = 3,31, 95% ДИ [1,15-9,54], p = 0,023). С другой стороны, результаты цитогенетических анализов не влияли на HI-E, включая деление 5-х имеющихся у 14 пациентов.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов, которые прошли курс лечения 200 или 50 мг талидомида в день

	200 мг/день (n = 59)	50 мг/день (n = 28)	Всего (n = 87)
Средний (возраст)	71 (21,5-85)	76(56-87)	73,6(21,5-87)
Средний период времени с Установления диагноза (месяцы)	23(0 - 297)	34(1-129)	23(0-297)
Пол (М/Ж)	33/26	15/13	48/39
Перелитые единицы эритроцитов (среднее число / 2 месяца)	6	5	6
Классификация FAB			
RARS	18(30%)	9(32%)	27(31%)
RA	26 (44%)	10(36%)	36(41%)
RAEB	15(26%)	9(32%)	24 (28%)
IPSS			
Низкий	16(27%)	14(50%)	30 (34%)
Промежуточный-1 риск	33 (56%)	10(36%)	43 (50%)
Промежуточный-2 риск	6 (10%)	3(11%)	9 (10%)
Нет данных	4 (7%)	1 (3%)	5 (6%)
Подсчёт кровяных телец			
Еемоглобин (средний, г/л)	80 (51-147)	87 (68-117)	82 (51-147)
Тромбоциты (средний, 10 ⁹ /л)	164 (1-724)	249 (13-789)	164(1-789)
Нейтрофилы (средний, 10 ⁹ /л)	1580 (0-7740)	4000 (310-24160)	1960 (0-24160)
Цитогенетика			
Хорошая (%)	11(18%)	7 (25%)	18 (21%)
Промежуточная (66%)	39 (67%)	19(68%)	58 (66%)
Плохая	5 (8%)	1 (3,5%)	6 (7%)
Нет данных	4 (7%)	1 (3,5%)	5 (6%)

Основными причинами прекращения лечения до 12 недели являлась токсичность, пищеварительные (главным образом запор III степени) у 7 пациентов, нейросенсорные (головокружение, усталость, бессонница II-III степени) у 4, тромбозные явления у 4 (тромбоз глубоких вен у 3, ишемический инсульт у 1), отек нижних конечностей у 2. Другими причинами были решение пациентов у 6, главным образом из-за комбинации более легких, но приводящих к потере трудоспособности запора и сонливости, развитие ОМЛ у 3, нейтропении III-IV степени у 3, тромбоцитопении III степени у 1 и смерть по несвязанной причине у 1. Из 22 пациентов, ответивших на лечение на 12 неделе, пять впоследствии прекратили лечение из-за побочных эффектов (периферическая невропатия III степени у трех пациентов, усталость III степени у 1 и кожная токсичность II степени у 1). Не наблюдалось разницы в отношении профиля токсичности между группами 200 и 50 мг/день, за исключением тромбозных явлений. Действительно три случая тромбоза глубоких вен и один случай ишемического инсульта были зарегистрированы у пациентов из группы 200 мг/день, тогда как в группе 50 мг/день такие случаи отсутствовали.

В большинстве предыдущих клинических исследований талидомида в лечении МДС уровни эритроидного ответа были между 20 и 40%, но в итоге очень часто лечение нельзя было провести из-за серьезных побочных эффектов, которые были причиной

преждевременного прекращения приема препарата у 20-50% пациентов. Однако большинство этих исследований использовали дозы талидомида выше 200 мг/день [5, 6, 8, 9, 12]. В настоящее исследование были включены только пациенты с тяжелой эритроцитарной трансфузионно зависимой анемией, из которых 44% были резистентны к ЭС. Сорок процентов пациентов, которые прошли 12-недельный курс лечения, дали ответ. Низкий риск (по сравнению с промежуточным-1 риском и промежуточным-2 риском) IPSS и процентное содержание бластных клеток костного мозга ниже 5% ($p = 0,023$) были благоприятствующими признаками ответа на талидомид на 12 недели, как и в исследовании Раза и др., где низкий счет бластных клеток при включении в исследование также имел прогнозируемое благоприятное воздействие [6]. В отличие от леналидомида, который вызывает намного более высокие уровни ответа у пациентов с делецией 5q31.1, разницы в ответе между нашими 14 пациентами с делецией 5q и пациентами без делеции 5q не наблюдалось.

Однако вопрос токсичности оставался очень серьезным, поскольку 27 и 25% пациентов в группах 200 и 50 мг/день соответственно были вынуждены прекратить прием талидомида до 12 недели из-за побочных эффектов. Частотность умеренных побочных эффектов была довольно схожей в группе 50 мг/день по сравнению с группой 200 мг/день и в некоторой степени ниже, чем в предыдущих исследованиях [6, 8, 9, 12]. Однако когда ответы рассматривались без учета изначальной группы, но согласно дозе талидомида, полученной на 12 неделе, большинство пациентов, ответивших на лечение, принимали либо 50 или 100 мг/день (8 пациентов получали 50 мг/день и 6 получали 100 мг/день). Более того, большинство ответов HI-EM имело место среди пациентов, которые принимали очень низкие дозы талидомида (10/13, 77%), и 4 из 6 пациентов, у которых наблюдался продолжительный ответ, принимали 50 или 100 мг/день талидомида. Эти результаты могут, безусловно, отображать лучшую переносимость очень низких доз талидомида. Интересно отметить, что у 3 пациентов в группе 200 мг/день был тромбоз глубоких вен, тогда как в группе 50 мг/день случае тромбоза среди пациентов не было.

На данный момент отсутствуют другие способы лечения пациентов с МДС низкого риска без делеции 5q с ЭС-резистентной анемией, включая АТГ (антитимоцитарный глобулин), леналидомид и гипометилирующие средства, но уровни ответов этих препаратов не превышают уровни талидомида, кроме леналидомида при МДС с делецией 5q [13]. Кроме того, у этих видов лечения разный профиль побочных эффектов, включая в частности подавление деятельности костного мозга. В действительности в нашем исследовании 20 пациентов (23%) абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ниже $1 \cdot 10^9/\text{л}$ (10 имели АЧН $< 0.5 \text{ г/л}$) и/или тромбоциты $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$, что усложняло возможность лечения леналидомидом.

В заключение необходимо отметить, что низкая доза талидомида по-прежнему является ценным терапевтическим средством у анемичных пациентов с МДС (за исключением делеции 5q), с низким риском IPSS и без превышения числа бластных клеток костного мозга, которые резистентны к ЭС и не являются отличными кандидатами для лечения леналидомидом из-за предсуществовавшей нейтропении. Пятьдесят миллиграмм талидомида в день могут дать значительный эритроидный ответ, даже в случае продолжительного лечения не вызывают риск тромбоза и следовательно могут являться начальной дозой талидомида при МДС.

Благодарность

Мы благодарим Фармион Лаборатории за помощь, оказанную в проведении этого исследования, и в частности доктора Роберта Зербиба. Мы также благодарим Анн Мари Хагнер за техническую поддержку. Эта работа проводилась при поддержке Direction Regionale a la Recherche Clinique (DRRC): Проект CRC00105.