

Талидомид в лечение пациентов с миелодиспластическими синдромами

С. Штрупп, Ю. Герминг, М. Айвадо, Е. Мисгелд, Р. Хаас и Н. Гаттерманн

Отделение гематологии, онкологии и клинической иммунологии, Университет им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия

Мы исследовали эффективность талидомида у 34 пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС): пять пациентов с рефрактерной анемией с избытком бластов в трансформации (РАИБТ), четыре с рефрактерной анемией с избытком бластов (РАИБ), три с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ), шесть с рефрактерной анемией с кольцевидными сидеробластами (РАКС) и 16 с рефрактерной анемией (РА). Пациенты относились к следующим цитогенетическим группам: 15 с комплексными патологическими кариотипами, 12 с нормальными кариотипами, четыре случая с 5q - в качестве единственной патологии и три - с единственной аберрацией. Средняя доза талидомида составляла 400 мг/день (25/34 пациентов). Четыре пациента прекратили участие в исследовании через меньше чем 5 недель вследствие усталости (три) и кожной сыпи (один). Один пациент умер из-за сердечной недостаточности через 4 недели. У оставшихся 29 пациентов (средний период последующего наблюдения: 13 месяцев) ответы на терапию классифицировались согласно критериям Международными рабочей группы (1УС). У шести пациентов (четыре с РА, два с ХММЛ) наблюдалось прогрессирование заболевания (пять с трансформацией в ОМЛ (острый миелобластный лейкоз)), а у четырех пациентов заболевание стабилизировалось. Гематологическое улучшение (ГУ) было зарегистрировано у 19 пациентов. Девять пациентов, ответивших на терапию (три с РА, один с РАКС, два с РАИБ, три РАИБТ) достигли частичной ремиссии с гранулоцитами > 1500/мкл, гемоглобином > 11 г/дл и тромбоцитами > 100 000/мкл. У четырех пациентов (один с РАКС, один с ХММЛ, один с РАИБ, один с РАИБТ) был большой ответ без зависимости от переливания тромбоцитов и эритроцитов. У шести пациентов (пять с РА, один с РАКС) наблюдались малые ответы (три ГУ-Э, два ГУ-Э+ГУ-Т, один ГУ-Э+ГУ-Н). Гематологическое улучшение имело место в среднем после 2 месяцев лечения талидомида. У двух пациентов (РАИБТ) был рецидив после частичной ремиссии, продолжительностью 8 и 16 месяцев соответственно. Таким образом, терапевтическое благоприятное воздействие было достигнуто у 19 из 34 пациентов, принимающих участие в исследовании (56%). Лейкемия (2002) 16, 1-6. B01: 10.1038/Ly/1ei/2402330

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы; ангиогенез; талидомид; ФНО-а (фактор некроза опухолей-альфа)

Введение

Несмотря на разнородные морфологические, генетические, биологические и клинические признаки, все формы МДС являются патологией гематopoэтических стволовых клеток клонового характера, которые характеризуются неэффективным гемопоэзом и периферическими цитопениями¹. Тогда как способность предлейкозной стволовой клетки образовывать доминантный миелодиспластический клон главным образом связана с аккумуляцией генетических патологических изменений, включая серьезные хромосомные изменения, а также точечные мутации, патологическая микросреда костного мозга также играет важную роль в патофизиологии МДС. Факторами микросреды являются аберрантное производство цитокина, видоизмененная адгезия стволовых клеток, видоизмененный ангиогенез и иммунологическая атака.

Талидомид является седативным средством, который обладает как иммунодепрессивными^{2,5}, так и анти-ангиогенетическими свойствами^{6,7}. Талидомид проявляет значительную терапевтическую эффективность в лечении множественной миеломы, которая, возможно, объясняется его воздействием на ангиогенез костного мозга¹. Поскольку недавно было выявлено, что миелодиспластические синдромы связаны с повышенным ангиогенезом костного

мозга^{10,11} и так как, по-видимому, аутореактивные Т-клетки способствуют поражению костного мозга при МДС¹, мы провели пилотное исследование, чтобы изучить терапевтическую эффективность талидомида в лечении пациентов с МДС.

Материалы и методы

Пациенты

В период между июлем 1999 и июнем 2001 34 пациента с МДС принимали талидомид (таблица 1). Согласно критериям ФАБ¹⁴ у пациентов были следующие диагнозы РАИБТ (пять), РАИБ (четыре), ХММЛ (три), РАКС (шесть) и РА (16). У одного пациента с РАКС был диагностирован вторичный МДС, появившийся в результате лечения метротрексатом в течение 7 лет по причине ревматоидного артрита. Средняя продолжительность МДС до включения в исследование была 30 месяцев (диапазон 6-144 месяцев). Все пациенты дали письменное информированное согласие на лечение талидомидом. Исследование было проведено в соответствии с требованиями Этического комитета медицинского факультета нашего университета.

Средний возраст пациентов был 67 лет (диапазон 54-83). В исследовании участвовали 18 мужчин и 16 женщин. Цитогенетические анализы показали 12 нормальных кариотипов, четыре случая с делецией (5q-), 15 комплексных патологических кариотипов и три случая единственной аберрации согласно Международной прогностической системе баллов (П[^]Б)¹⁵. Используя систему IP88 было четыре пациента с низким риском, 14 пациентов с промежуточным-1 риском, девять пациентов с промежуточным-2 риском и семь пациентов с высоким риском МД.

Три пациента с РА прошли предварительное лечение с использованием антилимфоцитарного глобулина (АЛГ) без улучшения анализа периферической крови. АЛГ принимался в течение 8, 12 и 16 месяцев соответственно до начала приема талидомида. Два пациента с РАИБ прошли интенсивный курс лечения идарубицином, этапозидом и цитарабином в 1997 и 1998; прием талидомида был начат в марте 2000 и в августе 2000. Пять пациентов (три РА, один РАИБ, один РАИБТ) с низким уровнем эритропоэтина (<200 МЕ/мл) прошли 3-месячный курс эритропоэтина (3 x 10 000 МЕ в неделю) без улучшения показателей гемоглобина за 6, 9 и 10 месяцев до начала приема талидомида. У всех других пациентов с анемией в нашем исследовании наблюдался повышенный уровень эритропоэтина (в среднем > 400 МЕ/мл), поэтому не было необходимости в лечении эритропоэтином.

Во время набора у 26 пациентов была трансфузионно зависимая анемия, трансфузионно зависимая тромбоцитопения или гранулоцитопения <500 /мкл. У восьми пациентов было снижение концентрации гемоглобина на, по крайней мере, 2 г/дл или 50% или больше снижение в гранулоцитах или тромбоцитах в течение 3-месячного периода до начала приема талидомида.

Адрес для корреспонденции: С. Штрапп, Отделение гематологии, онкологии и клинической иммунологии, Университет им. Генриха Гейне, Мооренстр., 5, 40225, Дюссельдорф, Германия; факс: ++49-211-8118853. Статья получена 27 февраля 2001; принята 7 августа 2001.

Талидомид в виде 100 мг капсул был предоставлен фармацевтической компанией Грюненталь (Ахен, Германия) на основе благотворительно-испытательного использования. Препарат принимался один раз в день вечером, начиная со 100 мг/день. Доза постепенно повышалась на 100 мг/день каждую неделю, пока не было достигнуто гематологическое улучшение или пока не появились побочные явления. Прием эффективной и хорошо переносимой дозы продолжался до отсутствия дальнейшего улучшения. Затем мы постепенно снижали дозу до тех пор, пока не было признаков ухудшения анализов крови.

Было запланировано немедленное прекращение приема талидомида в случае появления признаков периферической невропатии.

Таблица 1 Характеристики пациентов

Номер пациента (Пол)	Возраст	Подгруппа ФАБ (год диагноза)	Цитогенетическая подгруппа (IPЭ5)	Предшествующее лечение	Подгруппа риска (IP85)	Потребность в трансфузии в течение 3 месяцев до начала приема талидомида
1 (ж)	54	РА (1993)	Хорошая	—	Пром-1	12 ЭМ
2(м)	57	РАКС (1998)	Плохая	Эритропоэтин Вит. РА DO	Пром-1	12 ЭМ
3 (м)	59	РАИБ(1993)	Плохая	Идарубидин + этопозид + цитарабин	Высокий Пром-2	12 ЭМ —
4 (ж)	59	РАИБ (1998)	Хорошая	—	Пром-2	—
5 (ж)	59	ХММЛ(2000)	Плохая	—	Пром-2	—
6 (ж)	61	РА (1990)	Хорошая	АЛГ, САЦ, Даназол	Пром-1	12 ЭМ. 24 Т
7(м)	62	РА (1999)	Плохая	АЛГ, Даназол	Пром-2	12 ЭМ. 24 Т
8 (ж)	62	РА (1992)	Хорошая	Эритропоэтин	Пром-1	12 ЭМ
9(м)	63	РАИБТ(2000)	Хорошая	—	Высокий	—
10 (м)	63	РАИБ (1997)	Хорошая	Идарубидин + этопозид + цитарабин	Про.м-2	6 ЭМ. 12 Т
11 (м)	64	РАИБТ(2000)	Плохая	Эритропоэтин Вит. РА DO	Высокий Пром-2	6 ЭМ. 24 Т 12 ЭМ. 24 Т
12 (м)	64	РА (2000)	Плохая	АЛГ	Пром-1	8 ЭМ
13 (ж)	65	РА (1988)	Плохая	—	Пром-1	12 ЭМ
14 (ж)	65	РА (2000)	Хорошая	Эритропоэтин	Пром-1	8 ЭМ
15 (м)	66	РА (2000)	Хорошая	—	Низкий	6 ЭМ
16 (ж)	68	РА (1999)	Хорошая	Оксимочевина	Пром-1	—
17 (м)	69	ХММЛ(1999)	Хорошая	—	Низкий	8 ЭМ
18 (м)	70	РА (2000)	Хорошая	—	Высокий	4 ЭМ
19 (ж)	71	РАИБТ(1999)	Хорошая	—	Пром-1	12 ЭМ
20 (м)	71	РА (1999)	Плохая	—	Высокий	12 ЭМ
21 (м)	72	РАИБТ(2000)	Плохая	—	Пром-1	12 ЭМ
22 (ж)	72	РА (2001)	Хорошая	—	Пром-1	12 ЭМ
23 (ж)	72	РА (2001)	Промежуточная	—	Пром-1	12ЭМ.6Т
24 (ж)	72	РАКС (1995)	Хорошая	—	Низкий	4 ЭМ
25 (м)	73	ХММЛ(1999)	Хорошая	—	Низкий	—
26 (м)	75	РАКС (1999)	Плохая	—	Пром-2	8 ЭМ
27 (ж)	75	РА (2000)	Промежуточная	Эритропоэтин	Пром-1	8 ЭМ
28 (ж)	75	РАИБ (2000)	Плохая	—	Высокий	6 ЭМ
29 (м)		РАИБТ(1999)	Хорошая	—	Высокий	—
30 (ж)	77	РАКС (1999)	Плохая	—	Пром-2	6 ЭМ. 22 Т
31 (м)	78	РАКС (1999)	Плохая	—	Пром-2	16 Т
32 (ж)	80	РАКС (1997)	Плохая	—	Пром-2	6 ЭМ
33 (м)	81	РА (2000)	Промежуточная	—	Пром-1	8 ЭМ
34 (м)	83	РА (2000)	Плохая	—	Пром-2	12 ЭМ. 24 Т

ЭМ, эритроцитарная масса; Т, тромбоциты

Лабораторные анализы

До начала лечения были проведены лабораторные анализы, к которым относились полный анализ крови, дифференциальный анализ крови, субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) и пробы функции почек и печени. С помощью анализа пунктат костного мозга определяли диспластические морфологические признаки и процентное содержание бластов в костном мозге, а также распознавали кариотипические патологии. В период последующего наблюдения проводились еженедельные анализы крови и пробы функции почек и печени. При наличии возможности проводился повторный анализ костного мозга во время максимального гематологического ответа или в случае прекращения приема талидомида из-за побочных эффектов.

Ответы на терапию классифицировались согласно критериям, предложенным международной рабочей группой (критерии IWG)¹⁶. Полная ремиссия определялась как уровень

гемоглобина > 11 г/дл, тромбоцитов > 100 000/мкл и гранулоцитов > 1500/мкл в течение 8 недель при стабильной дозе талидомида без дисплазии в костном мозге. Частичная ремиссия определялась как уровень гемоглобина > 11 г/дл, тромбоцитов > 100 000/мкл и гранулоцитов > 1500/мкл, но с сохранением диспластических патологий в костном мозге. Гематологическое улучшение (ГУ), рассматриваемое как большой эритроидный ответ, определялось как повышение гемоглобина на больше чем 2 г/дл у пациентов с уровнем гемоглобина до начала лечения меньше чем 11 г/дл, а малый ответ рассматривался как повышение гемоглобина на 1-2 г/дл. Большой тромбоцитарный ответ означает абсолютное повышение тромбоцитов на 30 000/мкл или больше; малый ответ определялся как повышение на больше чем 10 000/мкл, но меньше чем 30 000/мкл. Большой нейтрофильный ответ определялся как абсолютное повышение нейтрофилов на 500/мкл или больше; при малом ответе наблюдалось повышение абсолютного числа нейтрофилов на, по крайней мере, 100%, но абсолютное повышение меньше чем на 500/мкл. Стабильное заболевание (СЗ) означает как отсутствие признаков гематологического улучшения, так и прогрессирования в течение, по крайней мере, 2 месяцев.

Результаты

Двадцать девять из 34 пациентов, которые принимали талидомид, подлежали оценке в отношении ответа. Четыре пациента прекратили прием препарата в дозе между 200 мг и 300 мг по причине побочных эффектов. Один пациент с РА (номер 33) умер через 4 недели приема талидомида, возможно из-за сердечной недостаточности. У него не было ни признаков прогрессирования заболевания, ни гематологического улучшения. У одного пациента (номер 10) появилась кожная сыпь через 2 недели приема талидомида, тогда как у 3 пациентов (номер 1, 24 и 32) непереносимая усталость была причиной прекращения приема талидомида в среднем через 4 недели. Средняя дозировка талидомида в нашей популяции пациентов составляла 400 мг/день (25/34 пациентов). При дозе талидомида 400 мг/день гематологическое улучшение наблюдалось приблизительно через 2 месяца.

У четырех пациентов не было ни признаков гематологического улучшения, ни прогрессирования заболевания (стабильное заболевание) при приеме талидомида в дозе 400 мг/день, которые прекратили прием препарата в среднем через 6 месяцев. У двоих из этих пациентов (номер 13 и 34) с РА был комплексный кариотип до приема талидомида. Анализ пунктат костного мозга показал устойчивые диспластические изменения. Цитогенетический анализ не выявил дополнительных патологий. Один пациент (номер 13) уже прошел неуспешный курс иммуномодулирующего лечения с АЛГ.

У других двух пациентов со стабильным заболеванием (номер 9, РАИБ-1 и номер 27, РА) был нормальный кариотип и промежуточный кариотип соответственно.

У шести пациентов (четыре РА, два с ХММЛ) лечение талидомидом было неудачным, с прогрессированием заболевания после лечения продолжительностью в среднем 3 месяца (2-4) при суточной дозе 400 мг/день. У пяти из этих пациентов произошла трансформация в ОМЛ. У одного пациента с РА (номер 22) наблюдалось повышение бластов костного мозга на 10% через 2 месяца приема талидомида, что свидетельствовало о прогрессировании к РАИБ. Три из шести пациентов (один с ХММЛ, два с РА) имели комплексный кариотип, тогда как у других трех пациентов был нормальный кариотип. Прием талидомида был прекращен у шести пациентов, которые потом прошли курс химиотерапии с использованием идарубицина, цитарабина или гемцитабина.

19 пациентов, ответивших на терапию, принимали талидомид в среднем 10 месяцев (диапазон 5-17) со средней дозой 400 мг (200-500 мг). Самое раннее благоприятное терапевтическое воздействие было отмечено через 6 недель после начала лечения. У большинства пациентов, однако, гематологическое улучшение наблюдалось, по крайней мере, через 8 недель.

Ответы включали девять частичных ремиссий (три с РА, один с РАКС, два с РАИБ и три с РАИБТ). Течение болезни девяти пациентов показано на рисунке 1. У всех пациентов был зарегистрирован нормальный анализ периферической крови, и три из четырех с МДС высокого риска достигли нормального содержания бластов в костном мозге. Они не были отнесены к группе

полной ремиссии, так как цитология костного мозга показала устойчивые диспластические патологии, например, кольцевидные сидеробласты или микромегакариоциты. Пациенты, ответившие на терапию, находились в стадии ремиссии в среднем в течение 10 месяцев (диапазон 6-18). На стадии ремиссии суточная доза талидомида была снижена до средней дозы в 200 мг/день. У двух пациентов с РАИБТ (номер 11 и 29), которые достигли частичной ремиссии с уровнем гемоглобина > 11 г/дл, тромбоцитов > 100 000/мкл, нейтрофилов > 1500/мкл и нормальным содержанием бластов в костном мозге, был рецидив после ремиссии, продолжительностью 8 и 16 месяцев соответственно при непрекращающемся приеме талидомида в дозе 400 мг/день и 200 мг/день.

Рисунок 1 Течение болезни пациентов, достигших частичной ремиссии

У четырех пациентов (РАКС (номер 26), РАИБ (номер 28), РАИБТ (номер 21), ХММЛ (номер 25)) был большой эритроидный, нейтрофильный и/или тромбоцитарный ответ с отсутствием зависимости от трансфузий. У шести пациентов (пять с РА, один с РАКС) был отмечен малый ответ со значительным снижением потребности в трансфузиях (больше чем на 50%) (таблица 2 и 3).

Таблица 2. Ответы на терапию талидомидом согласно подтипам ФАБ

	ЧР	Большой ответ	Малый ответ	СЗ	ПЗ
РА (n = 14)	3		5 (2 x ГУ-Э + ГУ-Т, 1 x ГУ-Э + ГУ-Н, 2 x ГУ-Э)	3	3
РАКС (n = 4)		1 (ГУ-Э + ГУ-Т + ГУ-Н)	1 (ГУ-Э)		1
	1				
РАИБ (n = 3)	2	1 (ГУ-Э + ГУ-Т)			
РАИБТ (n = 5)		1 (ГУ-Э + ГУ-Т)		1	
	3				
ХММЛ (n = 3)		1 (ГУ-Т)			2

ЧР, частичная ремиссия; СЗ, стабильное заболевание; ПЗ, прогрессирующее заболевание; ГУ-Э, эритроидный ответ; ГУ-Т, тромбоцитарный ответ; ГУ-Н, нейтрофильный ответ.

Терапевтическое благоприятное воздействие у пациентов, ответивших на лечение, было значительным, поскольку большинство из них были трансфузионно зависимые с потребностью в

среднем в 7 единицах эритроцитарной массы (диапазон 4-12) и пяти трансфузиях тромбоцитов (диапазон 6-24) в течение 3-месячного периода до включения в исследование. В связи с тем, что инфекционные осложнения были редкими явлениями у большинства пациентов, ответивших на лечение, повышение числа нейтрофилов не рассматривалось непосредственно как заметное клиническое улучшение. Однако есть причины предположить, что вероятность серьезных инфекций снизилась.

Таблица 3. Ответы на терапию талидомидом согласно подгруппам ИРББ

Подгруппа IPPS (n= 29)	ЧР	Большой ответ	Малый ответ	СЗ	ПЗ
Низкий (n = 3)	1	1 (ГУ-Т)	1 (ГУ-Э)		
Промежуточный -1 (n=II)	1		5 (2 x ГУ-Э + ГУ-Т, 2 x ГУ-Э, 1 x ГУ-Э + ГУ-Н)	2	3
Промежуточный -2 (n= 8)	3	1 (ГУ-Э + ГУ-Т)		1	3
Высокий (n = 7)	4	2 (ГУ-Э + ГУ-Т + ГУ-Н, ГУ-Э + ГУ-Т)		1	

ЧР. частичная ремиссия; СЗ. стабильное заболевание; ПЗ, прогрессирующее заболевание; ГУ-Э. эритроидный ответ; ГУ-Т. тромбоцитарный ответ; ГУ-Н, нейтрофильный ответ.

Гематологические улучшения были связаны с изменениями в цитоморфологии костного мозга. Например, у шести ответивших на лечение пациентов (номера 3, 4, 11, 19, 21, 29), у которых было повышенное содержание бластных клеток в костном мозге (в среднем 22%) наблюдалось значительное снижение до 8% бластных клеток (в среднем) после 3 месяцев лечения талидомида. Тем не менее, диспластические признаки, такие как псевдоклетки Пельгера или гипогранулярные миелоидные клетки, все еще обнаруживались. У пяти из 10 пациентов, которые подлежали оценке, насыщенность костного мозга клетками повысилась после 3-месячного лечения талидомидом. У одного пациента наблюдалась сниженная насыщенность клетками после талидомида, тогда как у четырех была нормальная насыщенность клетками, как до приема талидомида, так и после 3-месячного курса лечения. Диспластические признаки значительно не изменились: тогда, как число мегакариоцитов увеличилось во время лечения талидомидом, то уровень микромегакариоцитов или мононуклеарных мегакариоцитов не изменился. Тогда как соотношение эритроид: миелоид в костном мозге увеличилось, диспластические признаки, такие как дольчатое строение ядра или многоядерность, оставались, главным образом, без изменений.

Ответ на талидомид не был связан со специфическим кариотипом (таблица 4). Среди 19 пациентов, достигших гематологического улучшения, девять пациентов имели комплексные aberrации, у одного пациента была единственная aberrация, и девять пациентов имели нормальный кариотип или 5-q аномалию. Только у одного пациента (РАИБТ) с комплексным кариотипом, который достиг частичной ремиссии, также был большой цитогенетический ответ согласно критериям $1 \setminus U0^{16}$. У всех других ответивших на лечение пациентов отсутствовал как цитогенетический ответ, так и дополнительные цитогенетические аномалии во время лечения талидомидом.

Таблица 4. Ответы на терапию талидомидом согласно цитогенетическим подгруппам

Цитогенетическая подгруппа (ГРБЭ)	ЧР	Большой ответ	Малый ответ	сз	пз
(n = 29)					
Хорошая (II = 13)	5	1 (ГУ-Т)	3 (ГУ-Э+ ГУ-т, ГУ-Э, ГУ-Э + ГУ-Н)	1	3
Промежуточная (II = 2)			1 (ГУ-Э + ГУ-Т)	1	
Плохая (II = 14)	4	3 (ГУ-Э + ГУ-Т + ГУ-Н, 2 x ГУ-Э + ГУ-Т)	2 (2 x ГУ-Э)	2	3

ЧР. частичная ремиссия; СЗ. стабильное заболевание; ПЗ. прогрессирующее заболевание; ГУ-Э. эритроидный ответ; ГУ-Т, тромбоцитарный ответ; ГУ-Н. нейтрофильный ответ.

Течение болезни одного из ответивших на лечение пациентов представлено на рисунке 2. Этот пациент (номер 7) страдал от МДС (РА) в течение 1 года. Панцитопения была резистентной к иммуномодулирующему лечению с использованием АЛГ. Лечение даназолом также было неуспешным. Поскольку его уровень ЭПО поднялся до 600 мЕ/мл (нормальные границы 1,6-29,5 мЕ/мл), лечение эритропоэтином не предпринималось. В течение месяцев до лечения

талидомидом он получал трансфузии эритроцитов еженедельно и трансфузии тромбоцитов два раза в неделю. Прием талидомида был начат в феврале 2000 года. Он перестал быть трансфузионно зависимым в течение 2 месяцев, и гематологическое улучшение (частичная ремиссия) продолжалось на момент написания статьи.

Нежелательные явления

Побочные явления наблюдались у всех пациентов. Частотность побочных явлений при различных дозировках показана в таблице 5. Нежелательные явления, как правило, были слабыми или умеренными (степень 1 или 2 согласно Общим критериям токсичности). Наиболее распространенными побочными эффектами были усталость (35%) и обстипация (32%). Три пациента не могли переносить талидомид из-за усталости и прекратили лечение через 3 или 4 недели. У трех пациентов был слабый периферический отек, который не требовал лечения диуретиками. Отсутствовали признаки почечной или печеночной токсичности. Тромбоз глубоких вен на ногах был зарегистрирован у двух пациентов через 2 и 4 месяца лечения талидомидом соответственно. Оба пациента принимали дозу талидомида в 400 мг/день. У другого пациента в анамнезе с аллергическими реакциями, развилась кожная сыпь с буллезными поражениями через 2 недели приема талидомида в дозе 200 мг/день. Прием талидомида был прекращен, и повреждения кожи исчезли в течение 3 недель. У трех пациентов развилась слабая периферическая невропатия, которая была обратимой после снижения дозы талидомида.

Таблица 5 Частотность нежелательных явлений

<i>Нежелательные явления</i>	<i>200 мг/день n = 4</i>	<i>300 мг/день n = 2</i>	<i>400 мг/день n = 25</i>	<i>500 мг/день n = 3</i>
Усталость	2	2	8	1
Обстипация	1	1	8	2
Периферическая невропатия	1	0	1	1
Тромбоз	0	0	2	
Сыпь	1	0	0	
Отек	0	0	3	

Обсуждение

В этом отчете мы показали, что талидомид обладает значительной эффективностью в лечении пациентов с МДС. Девятнадцать из 29 пациентов, подлежащих оценке, достигли гематологического улучшения, включая девять случаев частичной гематологической ремиссии с гранулоцитами > 1500/мкл, гемоглобином > 11 г/дл и тромбоцитами > 100 000/мкл. Ответившие

на терапию пациенты перестали быть трансфузионно зависимыми в течение 2 месяцев. У двух из этих пациентов появилась возможность прекратить железохелатирующую терапию для профилактики гемосидероза. У 19 ответивших на лечение пациентов наблюдалось явное улучшение качества жизни. Они отдавали предпочтение лечению талидомидом, а не регулярной трансфузионной терапии.

Три пациента с РА и один пациент с РАИБТ не ответили на 6-месячную терапию талидомидом. У шести пациентов (три с РА, один с РАКС, два с ХММЛ) наблюдалось прогрессирование заболевания во время приема талидомида с пятью случаями трансформирования в ОМЛ.

У двух пациентов с РАИБТ был рецидив после частичной ремиссии в 8 и 16 месяцев соответственно. У них доза талидомида была снижена с 400 мг в день до 200 мг в день и с 500 мг в день до 300 мг в день соответственно.

Ответ или неблагоприятный исход не были связаны со специфическим подтипом ФАБ, группой риска П^АБ или цитогенетической подгруппой до лечения талидомидом. Тринадцать пациентов достигли отсутствия зависимости от трансфузий тромбоцитов и эритроцитов (частичная ремиссия + большой ответ). Согласно IP8Б шесть из этих пациентов были отнесены в группу высокого риска, четыре пациента - в группу промежуточного-2 риска, один пациент - в группу промежуточного-1 риска и два пациента - в группу низкого риска. Хотя уровень ответа на талидомид кажется выше у пациентов с МДС высокого риска, чем у пациентов с МДС низкого риска, два случая рецидива имели место среди пациентов с МДС высокого риска, тогда как до настоящего времени отсутствуют рецидивы у пациентов с МДС низкого риска/ промежуточного-1 риска.

Улучшение анализа периферической крови не сопровождалось значительным снижением числа диспластических клеток или насыщенности костного мозга клетками у 10 пациентов, которые подлежали оценке. Однако наблюдалось снижение содержания бластных клеток в костном мозге у пяти пациентов с РАИБ или РАИБТ, у трех пациентов было получено нормальное число бластных клеток.

Существуют несколько последних отчетов о лечении миелодиспластических синдромов с помощью талидомида^{17,21}. В исследовании Раза и др.¹⁹ использовался талидомид в качестве монотерапии или в комбинации с топотеканом, пентоксифиллином и/или энбрелем. Пятьдесят один из 83 пациентов подлежали оценке. Большинство из этих пациентов имело РА, РАКС или РАИБ, и средний возраст пациентов (68 лет) был аналогичным возрасту наших пациентов. Двадцать один пациент достиг частичной ремиссии (41%) при отсутствии случаев полной ремиссии. Суточная доза талидомида составляла 400 мг/день в течение 12 недель. Отсутствовало значительное снижение уровней ФНО-а или микрососудистой плотности у пациентов, ответивших на лечение.

В исследовании Дурадо и др.¹⁷ участвовало девять пациентов (шесть с РАИБТ, два с РАКС, один с ХММЛ). Средняя доза талидомида составляла 400 мг/день. Шесть из девяти пациентов ответили на терапию (два случая ПР, четыре случая ЧР). В исследовании Томаса и др.²¹ участвовало девять пациентов (шесть с РАИБ, два с РАИБТ, один с ХММЛ), которые получали талидомид в дозе от 200 мг до 800 мг/день. Из семи пациентов, подлежащих оценке, только один ответил на терапию талидомидом.

Известно, что талидомид является эффективным иммуномодулирующим и противовоспалительным препаратом с потенциальными возможностями лечения ряда заболеваний, включая ВИЧ и неоплазии. Он также является одним из первых препаратов, у которого были обнаружены анти-ангиогенетические свойства. Д'Амато и др.⁶ продемонстрировали, что пероральный прием талидомида является умеренным ингибитором ангиогенеза, что было показано на модели реваскуляризации, вызванной основным фактором роста фибробластов, в анализе на сумке роговой оболочки кролика. Механизм анти-ангиогенетического эффекта талидомида непонятен, но он нуждается в метаболической активации в зависимости от вида⁷. Однако отсутствовало значительное снижение микрососудистой плотности в костном мозге у пациентов с множественными миеломами,

которые ответили на лечение талидомидом . Это свидетельствует о том, что анти-ангиогенетический эффект не является основным механизмом действия талидомида.

Также непонятно, объясняется ли снижение бластных клеток, которое мы наблюдали в костном мозге у пациентов с МДС высокого риска, цитотоксическим воздействием талидомида на опухолевые клетки или модуляцией их взаимодействия с микросредой костного мозга. Талидомид модулирует адгезионное взаимодействие²² и вызывает изменения в уровне экспрессии молекул на поверхности.

Таким образом, механизм действия талидомида при МДС не известен, но до настоящего времени не даных о том, что его анти-ангиогенетические свойства или его возможность подавлять производство ФНО-а являются основными.

Мы надеемся, что будущее исследования помогут понять нам действие талидомида, а также патогенез МДС, однако уже сейчас, по-видимому, можно рассматривать талидомид в качестве нового эффективного препарата в нашей борьбе с миелодиспластическим синдромом.

Благодарность

Мы благодарны доктору К. Цвингенбергер, фармацевтической компании Грюненталь ГмбХ, за предоставление исследуемого препарата.

Литература