

小剂量沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征 21 例疗效观察

殷献录, 李 静

[摘要] **目的:** 观察小剂量沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的疗效与不良反应。**方法:** 沙利度胺联合雄激素及维甲酸治疗 MDS 21 例, 其中低危患者(RA/RARS)12 例, 高危患者(RAEB)9 例。**结果:** 总有效率 47.6%; 12 例低危患者中 6 例获得血液学进步(HI), 有效率 50.0%; 9 例高危患者中 1 例完全缓解(CR), 1 例部分缓解(PR), 2 例血液学进步, 两组有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有接受沙利度胺治疗的 21 例患者, 8 例获血液学进步, 其中 HI-E 6 例, HI-P 4 例, HI-N 3 例。无明显不良反应。**结论:** 小剂量沙利度胺治疗骨 MDS 疗效肯定, 尤其对那些依赖红细胞输注的 MDS 的患者疗效明显, 副作用小, 可作为治疗 MDS 首选的单一或联合用药。

[关键词] 骨髓增生异常综合征; 肿瘤/药物疗法; 沙利度胺

[中国图书资料分类号] R 551.3; R 730.53 **[文献标识码]** A

Efficacy of low-dose thalidomide on myelodysplastic syndrome: Report of 21 cases

YIN Xian-lu, LI Jing

(Department of Hematology, Bengbu Third People's Hospital, Anhui 233000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect and side-effect of low-dose thalidomide in treatment for myelodysplastic syndromes (MDS). **Methods:** Twelve cases of low-risk MDS (RA/RARS) and 9 cases of high-risk MDS (RAEB) were treated by combined therapy of thalidomide, androgen and retinoic acid. **Results:** The total response rate was 47.6%. In the low-risk MDS group, hematological improvement (HI) was observed in 6 cases, with an effective rate of 50.0%; in the high-risk MDS group, complete remission (CR) was achieved in 1 case, partial remission (PR) in 1 case and hematological improvement (HI) in 4 cases. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Eight of the 21 patients receiving thalidomide achieved HI (6 HI-E, 4 HI-P and 3 HI-N), no side effects were found. **Conclusions:** Low-dose thalidomide has positive effect on MDS with little side effect, and the effect is more obvious on the patients who rely on red blood cell transfusion. Thalidomide is the first choice of single or combination drug for patients with MDS.

[Key words] myelodysplastic syndromes; neoplasms/drug otherapy; thalidomide

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组在遗传学、生物学及临床特征各异的造血干细胞克隆性疾病。其骨髓衰竭可能与骨髓血管生成增加、T 细胞介导的自身免疫性骨髓抑制等因素有关。近年来国内外研究证明^[1,2], 应用血管生成抑制剂沙利度胺(thalidomide)治疗 MDS 有效。为观察小剂量沙利度胺治疗 MDS 的疗效及不良反应, 2003 年 1 月~2007 年 4 月, 我们应用小剂量沙利度胺治疗 21 例 MDS 患者, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 21 例 MDS 患者中男 12 例, 女 9 例; 年龄 25~78 岁。19 例为初治患者, 最初 2 例为传统方法治疗无效的复治患者。按照 FAB 协作组诊断标准, 其中难治性贫血(RA)11 例, 难治性贫血

伴有环状铁粒幼细胞(RARS)1 例, 难治性贫血伴有原始细胞过多(RAEB)9 例。实验室检查: Hb 43~91 g/L, BPC (11~72) × 10⁹/L, WBC (1.6~13.2) × 10⁹/L; 有核细胞增生明显活跃 5 例, 增生活跃 13 例, 增生减低 3 例; 伴有红系病态造血 17 例, 粒系病态造血 7 例, 小巨核细胞 2 例。

1.2 治疗方法 根据 FAB 分型将 RA、RARS 归为低危患者, RAEB 归为高危患者。低危患者: 每日服用沙利度胺 100~200 mg, 且从每日 100 mg 起, 联合雄激素、维甲酸(30 mg/d)。高危患者: 沙利度胺(剂量、用法同低危患者)联合小剂量的阿糖胞苷 25 mg/d, 分 2 次肌肉注射, 治疗 2~3 周, 或联合 DA(柔红霉素 40 mg/d, 1~3 天; 阿糖胞苷 100 mg/d, 1~7 天)或 HA(三尖杉酯碱 2 mg/d, 1~7 天; 阿糖胞苷 100 mg/d, 1~7 天)等方案。治疗期间每周检查血常规 1~2 次, 对血常规恢复正常患者复查骨髓象。

1.3 疗效评定 MDS 疗效判定依据国际工作组标

[收稿日期] 2007-05-14

[作者单位] 安徽省蚌埠市第三人民医院 血液科, 233000

[作者简介] 殷献录(1960-), 男, 副主任医师。

准^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)及血液学进步(HI);血液学进步分为红细胞和血红蛋白(HI-E)、血小板(HI-P)及中性粒细胞(HI-N)等三类血液学的改善,其中每一类血液学的改善又有显效和有效之分。不符合上述情况的视为未缓解(NR)。

1.4 统计学方法 采用秩和检验。

2 结果

2.1 治疗效果 21例患者中1例获CR,该患者是在小剂量阿糖胞苷和DA方案各一个疗程无效的情况下接受沙利度胺治疗的,在每日服用沙利度胺100mg第3周时血红蛋白开始上升,继之血小板上升,第6周血象及骨髓象恢复正常。继续用沙利度胺100mg/d维持,至缓解后5个月病情复发,复发后沙利度胺剂量加倍无效。1例PR的患者,在治疗后骨髓原始细胞较治疗前减少56%,11个月后病情复发;8例血液学进步的患者中(HI-E+HI-P+HI-N)1例,HI-E+HI-P2例,HI-E2例,HI-N1例,HI-E+HI-N1例,HI-P1例),其中1例在血液学改善后2个月转为急性白血病,3例分别在血液学改善后3个月、8个月及9个月出现病情恶化,4例目前仍维持血液学进步,持续血液学进步时间最长的1例达17个月。低危患者和高危患者疗效差异无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

表1 低危和高危MDS患者小剂量沙利度胺治疗效果(n)

分组	n	CR	PR	HI	NR	u_c	P
低危患者	12	0	0	6	6		
高危患者	9	1	1	2	5	0.22	>0.05
合计	21	1	1	8	11		

2.2 不良反应 疲劳、乏力6例;轻度嗜睡3例;1例患者出现肢体轻度水肿;1例患者出现口唇麻木、头皮瘙痒,经对症处理后均能耐受;1例患者每日服用沙利度胺200mg时出现轻度的肝损害,沙利度胺减量至每日100mg后,肝功能逐渐恢复正常。

3 讨论

MDS是一组起源于骨髓造血干或祖细胞的恶性克隆性疾病,骨髓血管生成增加与T细胞介导的自身免疫性骨髓抑制是导致MDS骨髓衰竭原因之

一。沙利度胺作为一种镇静药,不仅具有镇静、止吐作用,同时还有免疫调节、抑制T细胞的扩增、抗新生血管生成作用,已经在多发性骨髓瘤的治疗中显示出较好的疗效,近年来已用于MDS、白血病的治疗^[1,2]。

本研究采用每日100~200mg小剂量的沙利度胺治疗21例MDS,10例有效,总有效率47.6%,与文献报道相似^[1]。Strupp等^[2]每日用500mg沙利度胺治疗34例MDS,19例有效,有效率56%。本文12例低危患者6例获血液学进步,有效率50.0%,9例高危患者4例有效,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。在所有8例获血液学进步的患者中,6例HI-E、4例HI-P及3例HI-N。Bouscary等^[4]报道,用沙利度胺治疗39例低危MDS患者,23例取得血液学进步,有效率59%,其中HI-E19例、HI-N6例及HI-P2例。说明沙利度胺对于那些依赖红细胞输注的MDS的患者疗效明显。Raza等^[5]报道了沙利度胺联合拓扑异构酶I抑制剂治疗高危MDS,有24%患者血液学进步,三分之一的患者骨髓原始细胞下降50%以上。对所有有效的患者随访观察,尽管观察时间不长,多数患者在数月至1年内复发或病情恶化,说明沙利度胺对MDS的远期可能不够理想,还有待以后进一步研究。

总之,本文采用小剂量的沙利度胺治疗MDS疗效肯定,尤其对那些依赖红细胞输注的MDS的患者疗效明显,且无明显副作用,可作为治疗MDS首选的单一或联合用药,尤其是联合用药,更能显示出副作用小的优点。

[参考文献]

- [1] 徐泽锋,李春,张莉,等.环孢素A单独或联合沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征[J].中国实用内科杂志,2006,26(10):1610-1612.
- [2] Strupp C, Germing U, Aivado M, et al. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2002, 16(1): 1-6.
- [3] 肖志坚,郝玉书.骨髓增生异常综合征的诊断分型与预后判断及疗效标准[J].中华内科杂志,2002,41(12):846-848.
- [4] Bouscary D, Legros L, Tulliez M, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Francais des Myélodysplasies. [J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(5): 609-618.
- [5] Raza A, Lisak L, Billmeier J, et al. Phase II study of topotecan and thalidomide in patients with high-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(3): 433-440.