

· 论著 ·

来那度胺辅助治疗难治性MDS-RS患者疗效及对机体血细胞相关指标的影响分析

李红菊*

漯河市中心医院血液科 (河南 漯河 462000)

【摘要】目的 探讨来那度胺辅助治疗难治性骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼红细胞增多(MDS-RS)患者的疗效及对血细胞相关指标的影响。方法 回顾性分析2010年12月至2019年12月经本院收治的62例经促红细胞生成素、造血刺激因子及雄激素等对症支持治疗不佳可辅助免疫调节治疗的难治性MDS-RS患者,按免疫调节治疗方法差异分作对照组(n=38)及观察组(n=24),对照组予以沙利度胺治疗,观察组则施以来那度胺治疗,比较两组疗效、血细胞相关指标水平及预后转归。结果 观察组RR为50.00%,与对照组(23.68%)比较更高,差异有统计学意义($P<0.05$);经治疗,两组PLT、HGB、ANC指标水平均有上升,观察组相较于对照组更高($P<0.05$);观察组IPSS-R预后积分优于对照组($P<0.05$),观察组不良反应分级中多处于1~2级,3~4级较少,整体不良反应轻微,与对照组相比,不良反应表现更佳($P<0.05$),观察组 T_1 为25.00%,与对照组(15.79%)比较无明显差异($P>0.05$),观察组5年OS率75.00%,高于对照组(44.74%, $P<0.05$)。结论 MDS-RS患者行对症支持治疗不佳患者运用沙利度胺、来那度胺辅助治疗,均可取得一定疗效,但来那度胺效果更好,其血细胞指标改善更佳,且有良好预后转归表现。

【关键词】难治性环形铁粒幼红细胞骨髓增生异常综合征;来那度胺;沙利度胺;环孢素

【中图分类号】R551.3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.03.041

Efficacy of Lenalidomide in the Adjuvant Treatment of Patients with Refractory MDS-RS and Its Influence on Blood Cell-Related Indicators

LI Hong-ju*

Department of Hematology, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To investigate the efficacy of lenalidomide in the adjuvant treatment of refractory myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts (MDS-RS) and its influence on blood cell-related indicators. *Methods* Totally 62 patients with refractory MDS-RS who had poor symptomatic and supportive treatments such as erythropoietin, hematopoietic stimulating factor and androgen and could be given immunomodulation therapy between December 2010 and December 2019 were retrospectively analyzed. According to the differences in immunomodulation therapy, the patients were divided into the control group (n=38) and the observation group (n=24). The control group was treated with thalidomide while the observation group was treated with lenalidomide. The efficacy, levels of blood cell-related indicators and prognosis were compared between the two groups. *Results* The RR of the observation group was higher than that of the control group (50.00% vs. 23.68%) ($P<0.05$). After treatment, the levels of PLT, HGB and ANC in the two groups were increased, and the levels of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The IPSS-R prognosis score of the observation group was better than that of the control group ($P<0.05$). The adverse reaction classification of the observation group was mostly at grade 1 to 2 and less at grades 3 to 4, and the overall adverse reactions were mild, and the adverse reactions were better compared with those of the control group ($P<0.05$). The T_1 of the observation group was not significantly different from that of the control group (25.00% vs. 15.79%) ($P>0.05$). The 5-year OS rate of the observation group was higher than that of the control group (75.00% vs. 44.74%) ($P<0.05$). *Conclusion* Thalidomide adjuvant therapy and lenalidomide adjuvant therapy for MDS-RS patients with poor symptomatic and supportive treatments can achieve certain efficacy, but lenalidomide is more effective, and can better improve the blood cell indicators, with better prognosis.

Keywords: Refractory Myelodysplastic Syndrome with Ring Sideroblasts; Lenalidomide; Thalidomide; Cyclosporin

难治性骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼红细胞增多(myelodysplastic syndrome with ring siderocytosis, MDS-RS)为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)的一种亚型,特征在于病变造血、环形铁粒幼红细胞集聚及贫血^[1]。诸如红系造血刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)等促造血支持治疗为该疾病一线治疗策略,但部分患者在治疗过程中药物反应逐步减低,且促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)水平过高,疗效欠佳。对此,可辅助免疫调节药物进行治疗,

而哪种免疫药物较为适用现医学界尚有争议。基于此,本研究对经促造血对症治疗不佳MDS-RS患者辅以来那度胺、来那度胺治疗,旨在探讨两者疗效差异及血细胞相关指标影响情况,现收效尚可,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2010年12月至2019年12月经本院收治的62例难治性MDS-RS患者,均经血常规检测、骨髓染色检查、染色体核型判读及基因突变分析等基线评估后,符

【第一作者】李红菊,女,主治医师,主要研究方向:恶性血液病,白血病,骨髓增生异常综合征,骨髓瘤等恶性血液病。E-mail: 287084051@qq.com

【通讯作者】李红菊

合2016年修订的WHO分型诊断标准^[2]并确诊为难治性MDS-RS,此前均接受过促红细胞生成素、造血刺激因子及雄激素等对症支持治疗,但疗效表现为 ≥ 6 个月无效或复发,经入院随访复查后辅助免疫调节治疗。按免疫调节治疗方法差异分作对照组($n=38$)及观察组($n=24$)。其中,对照组:男22例,女16例,年龄14~80岁,平均年龄(56.53 ± 20.17)岁;观察组:男14例,女10例,年龄16~81岁,平均年龄(56.72 ± 21.32)岁。两组基线资料呈同质性,比较可行($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组予以50mg沙利度胺(国药准字:H32026130,厂商:常州制药厂有限公司)口服治疗,日均1次;观察组则采用10mg来那度胺(国药准字:H20171348,厂商: Celgene international Sarl)治疗,日均1次。期间监测中性粒细胞等血清指标,若首次中性粒细胞 $<1.0 \times 1.0^9$ 个/L时,应暂停本品治疗,每周行全血细胞计数,待恢复后减量至5mg服用。为避免因RUNX1、TET2等复杂染色体异常及伴P53基因突变使疾病进展,每3个月实施骨髓形态检查及染色体核型鉴别。

1.3 观察指标 观察两组疗效、血细胞相关指标水平及预后转归。其中,1)疗效:参照2006年国际工作组(IWG)制定的疗效标准^[3],计完全缓解(CR),部分缓解(PR)及无效(NR),客观缓解(OR)=CR例数+PR例数/总例数 $\times 100\%$;2)血细胞相关指标水平:血小板(PLT)、血红蛋白(HGB)及中性粒细胞(ANC),检测仪器采用日本希森美康XS-500i全自动血液分析仪;3)预后转归:以修订国际预后积分系统(IPSS-R)、不良反应、随访情

况综合评定。(1)IPSS-R:分为极低危、低危、中危及高危;(2)不良反应:主要为中性粒细胞减少、血小板降低、瘙痒、皮疹、腹泻及心动过缓,以美国国立肿瘤研究所制定的毒性标准(version 3.0)予以总体分级,划分为1~4级,级别越高,不良反应越重;(3)随访情况:截止随访时间至2019年12月31日,用脱离输血治疗(T_1)、总生存期(OS)评估。

1.4 统计学方法 拟用SPSS 22.0软件行处理分析,以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示血细胞相关指标水平及预后转归,行t检验,以“%”表示疗效及预后转归,行 χ^2 、Ridit检验,若 $P<0.05$,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组RR为50.00%,与对照组(23.68%)比较更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组疗效比较

组别	CR(例)	PR(例)	NR(例)	OR[n(%)]
对照组($n=38$)	1	8	29	9(23.68%)
观察组($n=24$)	3	9	12	12(50.00%)
χ^2				4.548
P				0.033

2.2 两组血细胞相关指标水平比较 经治疗,两组PLT、HGB、ANC指标水平均有上升,观察组相较于对照组更高($P<0.05$),见表2。

表2 两组血细胞相关指标水平比较

组别	PLT($\times 10^9$ 个/L)		HGB(g/L)		ANC($\times 10^9$ 个/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=38$)	143.29 $\pm$ 40.62	173.24 $\pm$ 50.63 ^a	72.34 $\pm$ 18.25	83.24 $\pm$ 20.31 ^a	2.35 $\pm$ 0.42	2.84 $\pm$ 0.58 ^a
观察组($n=24$)	142.72 $\pm$ 40.71	209.21 $\pm$ 60.14 ^a	72.31 $\pm$ 18.29	102.34 $\pm$ 27.14 ^a	2.34 $\pm$ 0.39	3.46 $\pm$ 0.72 ^a
t	0.054	2.533	0.006	3.162	0.094	3.731
P	0.957	0.014	0.995	0.003	0.926	0.000

注:^a表示与治疗前比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组预后转归比较 两组随访时间5~100个月,中位时间72个月,且每3个月骨髓形态检查及染色体核型鉴别中未出现异常。其中,观察组IPSS-R预后积分优于对照组($P<0.05$),

观察组不良反应与对照组相比表现更佳($P<0.05$),两组 T_1 率比较无明显差异($P>0.05$),观察组5年OS率为75.00%,高于对照组(44.74%, $P<0.05$),见表3。

表3 两组预后转归比较

组别	IPSS-R(例)				不良反应分级(例)		随访情况[n(%)]	
	极低危	低危	中危	高危	1~2级	3~4级	T_1 率	5年OS率
对照组($n=38$)	0	9	19	10	15	23	6(15.79)	17(44.74)
观察组($n=24$)	1	12	9	2	17	7	6(25.00)	18(75.00)
U/ χ^2			2.550			5.792	0.318	5.429
P			0.011			0.016	0.573	0.020

3 讨论

根据2016年WHO分型标准,考虑保护型基因突变因素,将RS $\geq$ 15%或RS $\geq$ 5%和SF3B1突变 $\geq$ 5%均归于MDS-RS,分型细化,可使药物反应描述具体化、药物治疗选取明确化。由Migdady等^[4]研究指出:SF3B1突变MDS患者,低危情形居多,且与EPO反应增加,呈现结局更佳。但在促进血支持治疗中,部分患者仍表现为药物反应无效,并出现复发。对此,辅助免疫药物治疗MDS-RS患者具有重要意义。沙利度胺作为一类免疫调节剂,在MDS、髓系白血病治疗中有一定疗效,但持续时间较短,且毒副反应高。于2005年被FDA批准用于MDS的治疗的来那度胺,为沙利度胺的4-氨基-戊二酐基衍生物,化学性质更为稳定,血管生成抑制及免疫调节作用效果更强,此外,神经毒性及致畸性有所降低^[5]。Krönke等^[6]研究指出来那度胺治疗MDS伴单纯5q染色体缺失,可一定程度改善血液、骨髓及遗传学。Talati等^[7]的研究不仅对上述研究加以补充,还论述了来那度胺在非5q染色体缺失MDS的药效作用机制,即通过增强EPO受体的转录反应使促红细胞生成有效恢复。这为来那度胺治疗难治性MDS-RS提供了循证基础。

基于此,本研究拟对行对症支持治疗效果不佳的难治性MDS-RS患者予以不同免疫调节药物治疗,旨在评估来那度胺所获疗效及血细胞相关指标影响情况。本研究结果显示,观察组CR3例,PR9例,OR率达50.00%,较对照组(23.68%)高。可见来那度胺在难治性MDS-RS治疗中所获疗效优于对照组。这与姬姜等^[8]的研究呈一定相似性。着力血细胞相关指标分析,观察组PLT、HGB、ANC指标水平均较对照组更高,整体有一定提升。原因在于:来那度胺可诱使T细胞活化增殖,机体IL-2、IFN- γ 等细胞因子释放增加,进而激活NK、LAK等杀伤细胞,起到肿瘤细胞凋亡效果,且发挥TNF- α 、VEGF等血管新生调控因子抑制效果,PI3K-Akt途径激活阻断,亦使抗肿瘤作用达到^[9]。此外,还可通过下调NF- κ B活性,激活JNK使线粒体膜孔通透性增加。而Tinsley等^[10]研究中则报道了来那度胺在治疗MDS、MM和MCL中常见不良反应,在血液学方面,多体现为中性粒细胞减少及血小板细胞减低,于药物反应

方面,表现在瘙痒及皮疹。故切入预后转归分析,观察组IPSS-R预后积分优于对照组,且从不良反应分级分析,观察组处于1~2级人数为17例,可自行或对症缓解,且5年OS率达75.00%。综合可知运用来那度胺辅助治疗难治性MDS-RS患者转归效果更好。不过难治性MDS-RS患者不良反应程度不一,对此应预先教育使患者及时报告不良症状表现,并采取适当干预措施。且因骨髓、遗传等因素可影响预后,对此,本文每3个月对患者进行骨髓形态检查及染色体核型鉴别,以把握来那度胺预后治疗效果。

综上所述,MDS-RS患者行对症支持治疗不佳患者运用来那度胺辅助治疗,疗效确切,血细胞指标改善更佳,且有良好预后转归表现,应用价值较高。

参考文献

- [1] 谢宇端,郭洁,董国伟,等. 环形铁粒幼细胞水平变化与MDS患者染色体核型、基因突变及预后的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(37): 73-75.
- [2] 何广胜. 世界卫生组织2016年骨髓增生异常综合征分类更新解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(8): 643-646.
- [3] 蔡亚楠,徐泽锋,李冰,等. 伴环状铁粒幼红细胞增多骨髓增生异常综合征基因突变特征及临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5): 379-386.
- [4] Migdady Y, Barnard J, Al Ali N, et al. Clinical outcomes with ring sideroblasts and SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: MDS clinical research consortium analysis[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018, 18(8): 528-532.
- [5] 任艳玲,佟红艳. 骨髓增生异常综合征常用药物治疗的机制[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(6): 573-577.
- [6] Krönke J, Fink E C, Hollenbach P W, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del(5q) MDS[J]. Nature, 2015, 523(7559): 183-188.
- [7] Talati C, Sallman D, List A. Lenalidomide: Myelodysplastic syndromes with del(5q) and beyond[J]. Semin Hematol, 2017, 54(3): 159-166.
- [8] 姬姜,杜亚丽,阮菁,等. 来那度胺治疗难治/复发骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼红细胞患者的效果分析[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9): 614-617, 624.
- [9] Aoyama Y, Sakai K, Kodaka T, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN with RS-T) complicated by hyperleukocytosis and gene analysis in relation to leukocytosis[J]. J Clin Exp Hematop, 2019, 59(1): 29-33.
- [10] Tinsley S M, Kurtin S E, Ridgeway J A. Practical management of lenalidomide-related rash[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15 Suppl: S64-S69.

(收稿日期: 2021-04-07)