

· 临床研究 ·

新型铁螯合剂地拉罗司治疗骨髓增生异常综合征铁过载的临床研究

金香淑, 徐绎涵, 靖 彧, 韩晓蘋, 李红华, 姚子龙, 于 力, 朱海燕*

(解放军总医院血液科, 北京 100853)

【摘要】目的 分析新型铁螯合剂地拉罗司治疗骨髓增生异常综合征(MDS)继发性铁过载的临床疗效及不良反应。**方法** 回顾性分析解放军总医院2012年1月至2014年4月期间应用新型铁螯合剂地拉罗司治疗MDS继发性铁过载患者的临床资料,观察治疗前后血清铁蛋白(SF)、红细胞输注量、血红蛋白及药物不良反应。**结果** 共有8例MDS继发性铁过载患者服用地拉罗司,其中男性7例,女性1例,中位年龄52(38~71)岁。治疗3个月后,疗效评价为完全反应(CR)3例,微小反应(MiR)3例,稳定铁过载(SIL)2例,总反应率为75.0%(6/8),中位红细胞输注量为2(1~3)u/月。治疗1年后,疗效评价为CR 5例,MiR 2例,SIL 1例,总反应率为87.5%(7/8)。与治疗前相比,患者治疗1年后SF显著降低[(871.0±584.2) vs (2164.9±1233.6)ng/ml],血红蛋白显著升高[(101.5±34.59) vs (65.37±21.35)g/L],差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。1年后5例患者脱离输血,其余3例中位红细胞输注量分别为0.5 u/月、1.5 u/月及2.0 u/月。治疗1年后,仅1例患者死亡。服药后出现恶心、呕吐者3例,腹泻1例。**结论** 地拉罗司治疗MDS继发性铁过载安全有效。

【关键词】 骨髓增生异常综合征;铁过载;地拉罗司

【中图分类号】 R551.3

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.11.195

Efficacy of deferasirox in iron overload patients secondary to myelodysplastic syndrome

JIN Xiang-Shu, XU Yi-Han, JING Yu, HAN Xiao-Ping, LI Hong-Hua, YAO Zi-Long, YU Li, ZHU Hai-Yan*

(Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective To analyze the efficacy of a new iron chelator, deferasirox, in treatment of iron overload secondary to myelodysplastic syndrome (MDS) and investigate its adverse reactions. **Methods** Clinical data of all the iron overload patients secondary to MDS who receiving deferasirox therapy in our hospital from January 2012 to April 2014 were collected and retrospectively analyzed. Their serum ferritin (SF) level, amount of red blood cell transfusion, and hemoglobin level were measured and recorded before and after treatment, and adverse reactions were observed. **Results** There were totally 8 cases of MDS secondary iron overload enrolled in this study. They were 7 males and 1 female, and at a median age of 52 (ranging from 38 to 71) years. After 3 months' treatment, complete response (CR) was obtained in 3 cases, minor response (MiR) in 3 cases, and stable iron load (SIL) in 2 cases. The overall response rate was 75.0% (6/8), and the median amount of red blood cell transfusion was 2 (1-3) u/month. In 1 year after treatment, SF level was significantly decreased [(871.0±584.2) vs (2164.9±1233.6) ng/ml], while that of hemoglobin was obviously increased [(101.5±34.59) vs (65.37±21.35) g/L], with statistical differences ($P < 0.05$). At this time point, 5 patients were out of red blood cell transfusion, and the amount of red blood cell transfusion was 0.5, 1.5 and 2.0 u/month respectively, for the other 3 patients. After 1 year treatment, only 1 patient died, 3 patients experienced nausea and vomiting, and 1 patient diarrhea. **Conclusion** Deferasirox therapy is safe and effective for MDS secondary iron overload patients.

【Key words】 myelodysplastic syndrome; iron overload; deferasirox

This work was supported by the Class I General Financial Grant from the China Postdoctoral Science Foundation (2014M552583).

Corresponding author: ZHU Hai-Yan, E-mail: hyzhu1975@163.com

收稿日期: 2016-05-23; 修回日期: 2016-07-12

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助一等资助(2014M552583)

通信作者: 朱海燕, E-mail: hyzhu1975@163.com

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组克隆性造血干细胞疾病,其特点为血细胞减少、髓系中一系或多系发育异常、无效造血及发展为急性髓系白血病的危险增加^[1]。MDS 主要见于老年人,发病中位年龄 70 岁。约 39% 的国际预后评分系统(international prognostic scoring system, IPSS)评分低危和中危-1 的 MDS 患者长期贫血,需要规律红细胞输注,高达 54% 的中危-2 或更高 IPSS 评分的 MDS 患者为输注依赖^[2]。反复红细胞输注使患者体内的铁大量蓄积,造成铁过载^[3,4]。铁过载是大部分 MDS 患者的常见长期并发症,不仅可以增加 MDS 患者心脏事件(心肌病、心衰、心律失常等)、肝脏疾病及糖尿病的风险,还能使患者细菌和真菌感染风险增加。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)升高是造血干细胞移植术后血流和肺部真菌感染的危险因素^[5,6]。多项研究表明红细胞输注依赖和 SF 升高与 MDS 患者生存不良相关。

基于以上研究,推测改善铁过载可改善 MDS 患者的器官功能和总生存期。在过去的几年间,很多全球或区域 MDS 治疗指南推荐对该类患者进行铁螯合治疗。目前我国上市铁螯合剂只有去铁胺(deferoxamine)和地拉罗司(deferasirox),去铁胺价格便宜,但由于使用不便(需每日长时间静脉泵输注)而不能在 MDS 患者中广泛应用;地拉罗司是新型铁螯合剂,使用方便(每日口服),但由于价格昂贵,应用有限。解放军总医院血液科自 2012 年起使用新型铁螯合剂地拉罗司治疗 MDS 继发性铁过载,取得了良好的临床疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2012 年 1 月至 2014 年 4 月我院收治的 MDS 铁过载患者 8 例,其中男性 7 例,女性 1 例,中位年龄 52(38~71)岁。根据 2008 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)造血与淋巴组织肿瘤分类^[1]诊断 MDS,并确定临床分型。铁过载诊断标准:SF > 1000 μg/L,且排除活动性炎症、肝病、肿瘤、溶血和酗酒等因素的影响。

1.2 方法

地拉罗司分散片(瑞士诺华制药有限公司,注册证号 H20100822,125 mg/片)通常起始日剂量为 10 mg/(kg·d);2 周内逐渐增量至标准剂量。对于每月接受 > 14 ml/kg 浓缩红细胞(即成人 > 4 u/月)输注并需要减少过量铁暴露的患者,标准剂量为 30 mg/(kg·d);对于每月接受 < 7 ml/kg 浓缩红细

胞(即成人 < 2 u/月)输注和需要维持体内铁平衡的患者,标准剂量为 20 mg/(kg·d)。每日给药剂量根据患者每月红细胞输注量及体质量计算,并四舍五入至最接近的整片。地拉罗司分散片在进餐前至少 30 min 空腹服用,1 次/d,尽量在同一时间服用,通过搅拌将药片完全溶解在水、苹果汁或橙汁中(100~200 ml),至得到澄清的混悬液后口服,残余药物必须再加入少量水、苹果汁或橙汁混匀后服用。不能将药片嚼碎或整片吞下,也不能与含铝的制酸剂同服。治疗周期 ≥ 10 个月,每月监测患者血常规、SF 浓度、血清肌酐、血清转氨酶、胆红素,记录每月红细胞输注数量、药物不良反应[采用不良事件评定标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 3.0 评定]和卡式功能状态评分(Karnofsky performance scale, KPS)。治疗后 3 个月及 1 年对患者进行疗效评价,记录随访情况。

针对 MDS 的治疗根据患者病情进行,其中 2 例患者接受地西他滨联合改良 CAG 方案化疗,1 例患者接受同胞全相合造血干细胞移植,5 例患者仅接受支持治疗或免疫调节治疗。

1.3 铁过载疗效评价

铁过载疗效评价根据以下标准^[7,8]进行。(1)完全反应(complete response, CR):SF < 2000 ng/ml, SF 下降程度 ≥ 500 ng/ml。(2)微小反应(minor response, MiR):SF < 2000 ng/ml, SF 下降程度 < 500 ng/ml。(3)稳定铁过载(stable iron load, SIL):SF 继续上升但 < 4000 ng/ml。(4)无反应(no response, NR):SF 继续上升 ≥ 4000 ng/ml,或治疗后继续上升 ≥ 500 ng/ml。总反应率 = (CR + MiR)/n × 100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

8 例 MDS 中难治性贫血伴有环状铁粒幼红细胞(refractory anemia with ringed sideroblasts, RARS) 2 例,难治性贫血伴有多系发育异常(refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD) 5 例,难治性贫血伴有原始细胞增多(refractory anemia with excess blasts, RAEB) 1 例。根据 IPSS 标准,低危患者 6 例,中危-1 患者 1 例,中危-2 患者 1 例(表 1)。

表1 基线资料
Table 1 Baseline data

Number	Gender	Age(years)	Histological classification	IPSS	KPS	Underlying disease
1	Female	43	RARS	LOW	70	Diabetes/amenorrhea/cardiac insufficiency
2	Male	69	RARS	LOW	70	Diabetes
3	Male	43	RCMD	LOW	80	Diabetes/inflammatory bowel disease
4	Male	52	RCMD	INT-1	80	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
5	Male	52	RCMD	LOW	70	
6	Male	38	RCMD	LOW	70	
7	Male	71	RCMD	LOW	70	
8	Male	68	RAEB-2	INT-2	70	

IPSS: international prognostic scoring system; KPS: Karnofsky performance scale; RARS: refractory anemia with ringed sideroblasts; RCMD: refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RAEB: refractory anemia with excess blasts; INT: intermediate

2.2 用药剂量

8例患者地拉罗司起始剂量均为10 mg/(kg·d)。7例患者因每月红细胞输注量<7 ml/kg(即成人<2 u/月),2周内增量至20 mg/(kg·d),持续服用10~12个月;1例患者(编号2)因每月红细胞输注量>14 ml/kg(即成人>4 u/月),2周内增量至30 mg/(kg·d),服用11个月。

2.3 疗效

治疗前SF浓度为(2164.9±1233.6) ng/ml,血红蛋白浓度为(65.4±21.4) g/L,中位红细胞输注量为3(1~4) u/月。治疗3个月后,SF浓度为(1308.3±584.2) ng/ml,疗效评价为CR 3例,MiR 3例,SIL 2例,总反应率为75.0%(6/8),血红蛋白浓度为(74.2±31.1) g/L,中位红细胞输注量为2(1~3) u/月。治疗1年后,SF浓度为(871.0±584.2) ng/ml,疗效评价为CR 5例,MiR 2例,SIL 1例,总反应率为87.5%(7/8),血红蛋白浓度为(101.5±34.6) g/L。1年后5例患者脱离输血,其余3例中位红细胞输注量分别为0.5 u/月、1.5 u/月及2.0 u/月。与治疗前相比,患者治疗1年后的SF显著降低、血红蛋白显著升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 生存及脏器功能情况

治疗1年后,仅1例患者(编号2)死亡(服药11个月后因房颤、心源性休克死亡)。KPS中位分值提高至20(10~30),其中2例患者KPS达100。1例患者(编号1)治疗前心功能不全,射血分数为45%,治疗后射血分数为55%。编号1、2、3患者糖尿病病情稳定,其中编号1和3患者经祛铁治疗后使用的胰岛素剂量减少。5例患者1年后完全脱离输血。

2.5 不良反应

服药后出现恶心、呕吐者3例,腹泻1例。4例

出现不良反应的患者CTCAE分级均为1级,经对症治疗后好转。无肝、肾功能异常,无胃肠道出血,无听力及视力异常。

3 讨论

MDS是一组异质性克隆性造血干细胞疾病,主要见于老年人,非年龄校正发病率为(3~5)/10万,但>70岁人群发病率高达20/10万^[1]。由于反复红细胞输注、肠道摄入铁增多、铁利用减少等因素,铁过载是MDS患者的常见并发症。高SF水平是造血干细胞移植术后血流和肺部真菌感染的危险因素^[5,6]。一项467例MDS患者回顾性分析发现^[9],输注依赖的患者总生存期(overall survival, OS)短,SF每增加500 ng/ml,危险率上升1.36%($P<0.001$),每月输注数量也与OS(HR:1.35; $P<0.001$)和非白血病生存(HR:1.75; $P<0.001$)相关。Malcovati等^[10]发现SF浓度明显影响MDS患者OS和非白血病死亡风险。继发于铁过载的氧化性应激损伤CD34+造血干细胞,并引起肿瘤细胞的遗传不稳定性^[11]。因此,MDS患者铁过载不仅可引起严重并发症(如感染等),理论上还可影响血细胞生成或白血病进展^[2]。

地拉罗司是一种新型的三价铁螯合剂,口服吸收率高,药物代谢半衰期8~16 h,达峰时间(T_{max})1.5~4 h,3 d后浓度达稳定状态,代谢后主要经粪便排出^[12]。EPIC研究了341例MDS患者,175人完成1年地拉罗司治疗,总中位SF水平和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平均显著降低,伴随剂量依赖效应;ALT下降水平和SF显著相关($P<0.0001$)^[11]。Kikuchi等^[13]发现地拉罗司的铁螯合治疗可明显减少氧化DNA损伤在MDS患者的造血细胞中的蓄积。

地拉罗司与去铁胺相比具有服用方便、患者顺

应性及耐受性良好的特点,但由于价格昂贵,在我国应用尚有限。目前国内尚无地拉罗司治疗 MDS 铁过载的报道。我院自 2012 年起对 8 例 MDS 铁过载患者进行地拉罗司治疗,治疗 3 个月后总反应率可达 75.0% (6/8),治疗 1 年后总反应率达 87.5% (7/8),血红蛋白及红细胞输注量均明显改善。治疗前 SF 水平与治疗 3 个月相比差异尚无统计学意义,可能与祛铁时间尚短以及样本量小有关。

地拉罗司的主要不良反应表现仅为轻度恶心、呕吐及腹泻,无需调整药物剂量,对症治疗后均完全缓解。治疗 1 年后患者 KPS 评分明显改善,因铁过载而导致的器官损害(如心功能不全及血糖异常)在治疗后也得到明显改善。通过对 8 例患者的临床研究,我们得出的治疗经验如下:(1)地拉罗司起始剂量计算应准确,治疗过程中根据 SF 浓度及不良反应进行个体化调整;(2)服用方法应正确,尽量避免同时服用碳酸饮料及牛奶,因为会引起泡沫和延缓分散速度;(3)监测指标应全面,应包括血常规、SF 浓度、不稳定性血浆铁、肝肾功能、心脏功能、血糖、视力、听力、眼底及红细胞输注数量;(4)不良反应处理应及时,如出现肝肾功能异常应减量甚至停药,如仅为胃肠道反应,无需调整剂量,对症治疗后耐受;(5)服药周期应规范,铁螯合治疗是一个慢性长期的治疗过程,服药周期应 ≥ 10 个月,如患者 SF 浓度降至 < 500 ng/ml 并脱离输血依赖,才可考虑停药,如不能脱离输血依赖建议仍继续治疗。

目前国内地拉罗司治疗 MDS 铁过载尚未见报道。我院首次报道 8 例新型铁螯合剂地拉罗司治疗 MDS 铁过载的临床研究,提示地拉罗司具有使用方便、安全有效的优点。但是由于目前观察的病例数较少,仅能为临床提供有效性及安全性的前期数据,地拉罗司在中国 MDS 铁过载患者中的治疗作用及不良反应仍有待进一步扩大规模进行研究。

【参考文献】

- [1] Swerdlow Steven H. WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th ed. Lyons: International Agency for Research on Cancer, 2008: 88.
- [2] Ko BS, Chang CS, Chang MC, *et al.* Guidelines for treating iron overload in myelodysplastic syndromes: a Taiwan consensus statement[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(1): 7-15.
- [3] Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008, 2008(1): 166-175.
- [4] Santini V, Girelli D, Sanna A, *et al.* Heparin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23109.
- [5] Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, *et al.* Pretransplant serum ferritin is associated with bloodstream infections within 100 days of allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(3): 368-374.
- [6] Ozyilmaz E, Aydogdu M, Sucak G, *et al.* Risk factors for fungal pulmonary infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients: the role of iron overload[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(10): 1528-1533.
- [7] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 1997, 89(6): 2079-2088.
- [8] Valent P, Krieger O, Stauder R, *et al.* Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS) — diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform[J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(3): 143-149.
- [9] Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, *et al.* Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(30): 7594-7603.
- [10] Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, *et al.* Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) [J]. *Haematologica*, 2011, 96(10): 1433-1440.
- [11] Gattermann N, Finelli C, Porta MD, *et al.* Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(9): 1143-1150.
- [12] Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, *et al.* Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(12): 1576-1588.
- [13] Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, *et al.* Improvement of iron-mediated oxidative DNA damage in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome by treatment with deferasirox[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(4): 643-648.

(编辑:吕青远)