

个 案

硼替佐米治疗复发多发性骨髓瘤
致肿瘤溶解综合征 1 例*华中科技大学同济医学院附属同济医院 马艳飞¹ 戴振宇 王迪 徐斌 肖毅*, 武汉 430030

关键词 多发性骨髓瘤; 肿瘤溶解综合征; 硼替佐米

中图分类号 R733.3 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20200320

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是仅次于非霍奇金淋巴瘤的第二常见恶性血液病,常伴有多发性溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾脏损害,目前为不可治愈的疾病^[1]。硼替佐米作为第一代蛋白酶抑制剂,已成为治疗 MM 的基石性药物^[2],除引起常见的外周神经病变等并发症外,比传统化疗药物更安全,罕见引起肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)。本文报道 1 例硼替佐米治疗复发的 MM 所致 TLS。

患者女,60 岁。因“间断乏力、骨痛 8 年余”入院,2010 年因左侧肋骨疼痛在华中科技大学同济医学院附属同济医院行相关检查确诊为 IgG-kappa 型 I 期 A 型,给予硼替佐米、沙利度胺、地塞米松(VTD)方案治疗 2 个疗程,病情达完全缓解(complete remission, CR)。因使用硼替佐米并发周围神经病变 3 级,后未行巩固治疗,定期复查病情稳定。于 2013 年 11 月复查提示有微量 M 蛋白,在外院予硼替佐米、地塞米松(VD)方案治疗 3 个疗程,再次达 CR。2014 年 12 月复查示 M 蛋白占 17.5%,予环磷酰胺、沙利度胺、地塞米松(CTD)方案治疗 1 个疗程,后续予 VD 方案治疗 3 个疗程达部分缓解(partial remission, PR),出院后间断不规则口服来那度胺维持治疗。患者 2016 年 11 月自觉全身乏力,查 M 蛋白占 13.0%,骨髓细胞学:浆细胞占 16%,可见原、幼浆 13%,外周血片可见 11%原始浆细胞,提示转化为继发性浆细胞白血病。骨髓活检:浆细胞占约 80%。骨髓流式细胞学:约 5.5% 细胞考虑为单克隆性异常浆细胞。骨髓 FISH:1q21 基因扩增、RB1 基因缺失、IGH/FGFR3 融合基因阳性,即涉及 t(4;14)染色体易位,且伴 der(14)t(4;14)

缺失。骨髓 TCR γ -TCRGA 重排阳性。染色体复杂核型分析 20 个细胞,其中 14 个细胞为正常女性核型,6 个细胞见多 1 条缺失的 1 号染色体,2 条衍生的 6 号染色体,少 1 条 8 号、13 号、22 号染色体,1 条缺失的 14 号染色体,多 1 条 18 号染色体,2 条衍生的 18 号染色体,1 条缺失的 22 号染色体,多 1 条不明来源的 mar 染色体。骨髓瘤二代测序:KRAS 基因第三号外显子存在错义突变。予以来那度胺、硼替佐米、地塞米松(RVD)治疗无明显效果。遂于 2017 年 4 月在我院行 B 细胞成熟抗原-嵌合抗原受体 T 细胞(B cell maturation antigen-Chimeric antigen receptor T cell, BCMA-CAR-T)治疗,回输 CAR-T 后出现 I 度细胞因子释放综合征,予对症治疗后好转。2017 年 8 月随访行骨穿示幼稚浆细胞占 0.5%,考虑复发,在外院予 VD 方案化疗 2 个疗程控制。2018 年 1 月患者自觉胸闷,双下肢麻木疼痛,乳酸脱氢酶(LDH)1 459 U/L,心脏彩超显示大量心包积液,定位后抽出大量血性积液,行流式细胞学显示其内含大量单克隆浆细胞,为进一步治疗再入我院。既往无其他特殊情况,治疗 MM 过程中患者出现白内障,未治疗。体格检查:慢性病面容,除口唇、球结膜苍白及双下肺呼吸音减低外,其余系统检查均正常。入院后考虑疾病进一步进展,髓外多部位浸润,体质虚弱。于 2018 年 1 月 23 日行硼替佐米 1 mg 治疗。2018 年 1 月 24 日生化示:LDH > 1 867 U/L,血钾 7.08 mmol/L,钙 1.92 mmol/L,尿素 16.80 mmol/L,肌酐 132 μ mol/L,尿酸 364.1 μ mol/L,碳酸氢根 16.3 mmol/L,治疗后出现高血钾、低血钙、肾功能不全,考虑 TLS 所致,给予水化、纠酸及降血钾等处理。2018 年 1 月 25 日复查血钾 5.41 mmol/L,钠 139.0 mmol/L,钙 1.95 mmol/L,肌酐 186 μ mol/L。患者持续无尿,行床边连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)清除炎症因子,纠

*基金项目:湖北省卫健委面上项目(No:WJ2019M126)

¹湖北省洪湖市中医院

*通信作者:肖毅, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

正内环境及减轻液体负荷。2018 年 1 月 27 日患者出现心力衰竭症状,查氨基末端脑钠肽前体 16 032 pg/mL,患者 TLS 并发全身多脏器功能受损,家属要求仅姑息治疗,于 2018 年 1 月 28 日宣告临床死亡。

讨 论

TLS 是肿瘤治疗过程中最紧急的并发症,肿瘤细胞的大量溶解破坏超过了肝脏代谢和肾脏排泄的能力,使代谢产物蓄积而引起高尿酸血症、高钾血症、低钙血症、代谢性酸中毒等一系列代谢紊乱,进而导致严重的心律失常或急性肾衰竭而危及生命^[3]。本病例符合 TLS 的诊断标准^[4]。

TLS 在血液系统肿瘤中的发生率差异很大,主要取决于患者的风险因素和诊治情况,在某些特定的惰性血液肿瘤中存在偶发现象,而在患有急性淋巴细胞白血病的儿童中发生 TLS 的概率可高达 45%,在 MM 患者罕见,其发生率 <1%^[5]。但近年来,越来越多的病例报道在 MM 的治疗中出现了 TLS,尤其当治疗药物中包括硼替佐米^[3]。Sezer 等^[6]回顾了 3 项 II 期多中心试验中用硼替佐米治疗的 496 例 MM 的资料,发现 7 例(1.8%)符合 TLS 的诊断标准。研究发现,肿瘤高负荷的 MM 患者发生 TLS 的可能性更高,特别是在硼替佐米和其他药物联合治疗中。该患者 LDH 极度增高,骨髓幼稚浆细胞弥漫性分布,髓外大量胸腔、心包含幼稚浆细胞的积液,符合上述对高肿瘤负荷的描述。MM 发生 TLS 相关的其他风险因素还包括高增殖活性,未成熟的浆细胞形态和不良的细胞遗传学^[7]。该患者为浆细胞白血病合并复杂染色体核型,均提示了该患者易发生 TLS。

大多数 TLS 事件通常发生在用硼替佐米治疗的早期过程中,第 1 个周期为患者的最高治疗风险

期,但有文献报道,2 例在初次暴露于硼替佐米时未发生 TLS,而是在硼替佐米与地塞米松联合治疗期间发生^[3]。本例患者曾多次使用硼替佐米联合其他药物治疗,此前并未出现 TLS,最后一次使用硼替佐米治疗时出现 TLS,考虑与患者存在高肿瘤负荷,高增殖活性有关,提示对这类患者使用蛋白酶抑制剂需要警惕 TLS 的发生。因此,密切监测各项指标变化对于接受硼替佐米治疗的患者是非常重要的,尤其是肿瘤负荷高的患者。在使用硼替佐米治疗之前,需评估患者发生 TLS 的风险,选择合适的治疗方案,存在高风险因素时,可考虑采用小剂量糖皮质激素预处理,以降低 TLS 发生的风险。如果患者存在 TLS 高危风险或已存在高尿酸血症,可预防性使用别嘌呤醇和拉布立酶。如果其他治疗方案失败,CRRT 是最后的选择。

参 考 文 献

- Shely RN, Ratliff PD. Carfilzomib-Associated Tumor Lysis Syndrome [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(5): e34-e37.
- 龚辉, 陈姣, 杜芳, 等. BCD 方案治疗初治多发性骨髓瘤患者疗效观察及预后分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5): 397-400.
- Dhanraj KM, Biswajit D. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma treated with bortezomib[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014, 5(2): 161-162.
- Terzi Demirsoy E, Birtas Atesoglu E, Eren N, et al. Carfilzomib-induced tumor lysis syndrome in relapsed multiple myeloma; a report of two cases[J]. *Tumori*, 2019, 105(6): NP24-NP27.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification[J]. *Br J Haematol*, 2004, 127(1): 3-11.
- Sezer O, Vesole DH, Singhal S, et al. Bortezomib-induced tumor lysis syndrome in multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006, 7(3): 233-235.
- Singh A, Gupta S, Yim B, et al. Tumor Lysis Syndrome in Multiple Myeloma: An Increasingly Recognized Risk—A Report of Seven Cases [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2017, 33(1): 41-44.

(2019-07-22 收稿 2020-04-09 修回)

《内科急危重症杂志》2020 年各期重点号

第 1 期 消化系统疾病

第 2 期 血液病及风湿性疾病

第 3 期 神经及感染性疾病

第 4 期 肾脏及内分泌疾病

第 5 期 呼吸系统疾病

第 6 期 心血管疾病