

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.048

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190429.1104.008.html(2019-04-30)

伴 t(14;20)(q32;q12)易位浆细胞白血病 1 例并文献复习

冯苗娟¹, 彭永平², 朱华锋^{1△}, 苏小丽¹, 侯莉萍¹, 常子维¹,高山¹, 于书春¹, 田志强¹, 于岩¹, 辛晓丽¹, 崔文静¹, 赵亚萍¹, 高广勋¹

(1. 空军军医大学西京医院血液科, 西安 710032; 2. 西安航天总医院输血科, 西安 710100)

[中图法分类号] R552

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2019)15-2694-04

浆细胞肿瘤是起源于浆细胞的恶性增殖性疾病, 其中多发性骨髓瘤(MM)是一种最常见的浆细胞肿瘤, 细胞遗传学研究发现, 几乎所有 MM 患者均有染色体异常改变, 并且具有独立的预后评估价值。位于 14 号染色体的免疫球蛋白重链基因(IGH)易位是 MM 最常见的结构异常, 50%~60% 的 MM 存在 IGH 基因易位, 包括 t(11;14)、t(4;14)、t(14;16)、t(6;14)、t(14;20)、t(8;14)和 t(12;14)^[1]。不同的 IGH 基因易位对 MM 的预后具有重要影响, 美国梅奥诊所 2013 年发布的 mSMART 3.0 危险分层系统中, t(11;14)和 t(6;14)为标危, t(4;14)为中危, t(14;16)和 t(14;20)为高危^[2]。t(14;20)在 MM 中的发生率为 1%~2%, 是一种比较少见的 IGH 基因易位, 临床研究及报道较少, 目前大多数研究主要集中于该易位相关的基因和蛋白, 临床数据极少, 迄今仅有两篇大样本试验报道^[3-4]。现报道空军军医大学西京医院血液科收治的 1 例伴 t(14;20)(q32;q12)易位浆细胞白血病病例救治过程及结果如下。

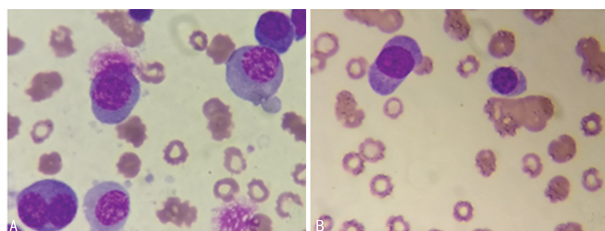
1 临床资料

患者, 女, 50 岁, 2018 年 2 月底因出现血痰、伴发热并腰背部疼痛, 于当地医院查血常规: 白细胞 $13.87 \times 10^9/L$, 红细胞 $2.46 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 78 g/L, 血小板 $62 \times 10^9/L$, CT 示肺部阴影, 给予抗感染、退热、止痛等治疗后咳嗽、咳血痰好转, 体温正常, 但骨痛无明显改善, 出院后口服叶酸、琥珀酸亚铁及中药治疗 10⁺ d, 复查血常规提示贫血无改善。于 2018 年 3 月 27 日就诊于空军军医大学西京医院血液科, 查血常规: 白细胞 $12.46 \times 10^9/L$, 血小板 $46 \times 10^9/L$, 血红蛋白 70 g/L, 完善血液系统相关检查。骨髓病理显示: 高增生骨髓象, 骨髓涂片中浆细胞占 40%, 外周血涂片中浆细胞占 36%(图 1); 并呈现 CD138⁺、CD38⁺、CD56⁻、CD45⁻、CD81⁻、CD20⁺、CD33⁻、CD27⁻、CD117⁻、CD28⁻ 抗原谱, 见图 2; 荧光原位杂交技术(FISH)检出 del(13q14)、del(17p13)及 t(14;20)(q32;q12), 见图 3, 染色体核型分析只见 1

个核型中期-19(不排除随机丢失)。诊断为浆细胞白血病。其他相关检查结果如下。血生化: 总蛋白 120.9 g/L, 球蛋白 81.9 g/L, 清蛋白 39.0 g/L, 清蛋白/球蛋白比值约为 0.5, 尿素 3.33 mmol/L, 肌酐 118 $\mu\text{mol}/L$, 胱抑素 C 1.07 mg/L。免疫球蛋白(Ig)系列: IgG 84.800 g/L, IgM < 0.180 g/L, IgA 0.233 g/L, λ -轻链 15.100 g/L, κ -轻链 0.211 g/L, κ -轻链/ λ -轻链 0.014; β_2 微球蛋白(β_2 -GM) 8.720 mg/L, 超敏 C 反应蛋白 0.243 mg/L, 铁蛋白 63.400 $\mu\text{g}/L$, 乳酸脱氢酶(LDH) 335 IU/L。2018 年 4 月 4 日给予患者 PAD 方案(硼替佐米 2 mg/d, 第 1、4、8、11 天; 吡柔比星 20 mg/d, 第 1~4 天; 地塞米松 20 mg/d, 第 1~4 天)化疗, 同时给予止吐及右雷佐生预防蒽环类药物心脏毒性等对症支持治疗。患者化疗过程中合并上呼吸道感染, 给予头孢哌酮钠舒巴坦钠经验性抗感染治疗后好转。化疗后渐进入骨髓抑制期, 中性粒细胞缺乏伴发热, 加用比阿培南抗感染, 同时采取升细胞、输血等治疗后体温正常, 血象逐渐恢复, 病情较稳定, 患者于 2018 年 4 月 25 日出院。2018 年 5 月 11 日患者因咳嗽、左侧肋骨及右侧腰背部疼痛不适, 再次入院。血常规: 白细胞 $12.5 \times 10^9/L$, 血小板 $258 \times 10^9/L$, 血红蛋白 83 g/L。骨髓涂片显示骨髓增生活跃, 浆细胞占 53.6%, 外周血浆细胞占 15.0%。骨髓活检显示骨髓增生极度活跃, 间质中浆细胞弥漫性增生。肝功能: 总蛋白 135.0 g/L, 球蛋白 96.7 g/L, 清蛋白 38.3 g/L, 清蛋白/球蛋白 0.4。 β_2 -GM 10.300 mg/L, 超敏 C 反应蛋白 1.020 mg/L, 铁蛋白 212.000 $\mu\text{g}/L$, LDH 490 IU/L。免疫球蛋白(Ig): IgG 85.800 g/L, IgM < 0.180 g/L, IgA 0.258 g/L, λ -轻链 21.300 g/L, κ -轻链 0.359 g/L, κ -轻链/ λ -轻链 0.017, 游离 Lambda 6.99 mg/L, 游离 Kappa 2.41 mg/L, Kappa/Lambda 0.34。胸部 CT 示左肺下叶条索灶。患者此次入院复查肝功中总蛋白及球蛋白水平, Ig 系列中 IgG 和 λ -轻链、瘤负荷 β_2 -GM 及 LDH 指标均较前升高, 骨髓中浆细胞比例较前上升, 外周血浆细胞比例

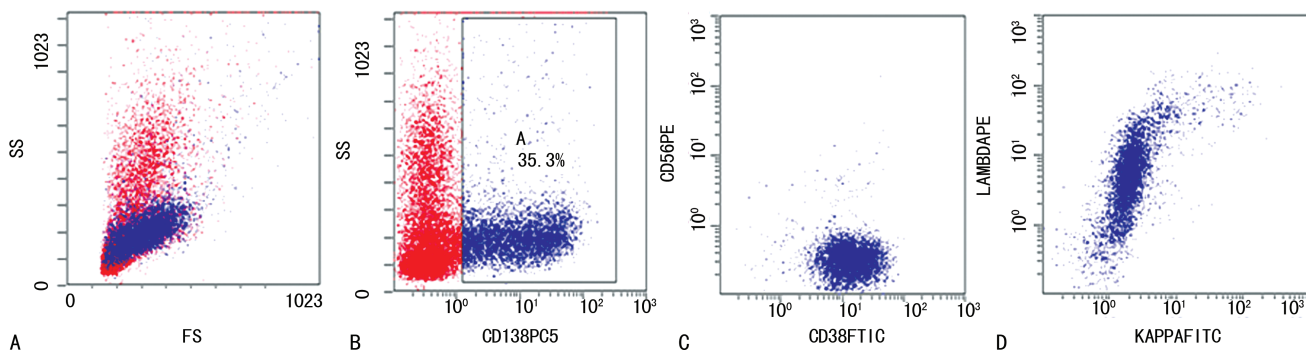
较前下降,考虑原发病控制不佳,患者对首次 PAD 方案呈原发耐药表现。于 2018 年 5 月 11 日给予患者硼替佐米(硼替佐米 2 mg/d,第 1、4、8、11 天)联合 DCEP 方案(地塞米松 20 mg/d,第 1~4 天;环磷酰胺 0.6 g/d,第 1~4 天;依托泊苷 60 mg/d,第 1~4 天;顺铂 20 mg/d,第 1~2 天;10 mg/d,第 3~4 天)再诱导化疗,同时给予止吐及唑来膦酸改善骨质破坏等对症支持治疗。患者入院时合并上呼吸道感染,给予头孢哌酮钠舒巴坦钠经验性抗感染治疗后好转。患者再诱导化疗后合并支气管炎,给予比阿培南、利奈唑胺联合卡泊芬净抗感染治疗后好转。再诱导化疗后

第 15 天,患者咳嗽症状消失、右侧腰背部疼痛较前减轻,病情较稳定,患者及家属要求出院,同意患者出院并建议患者随诊。



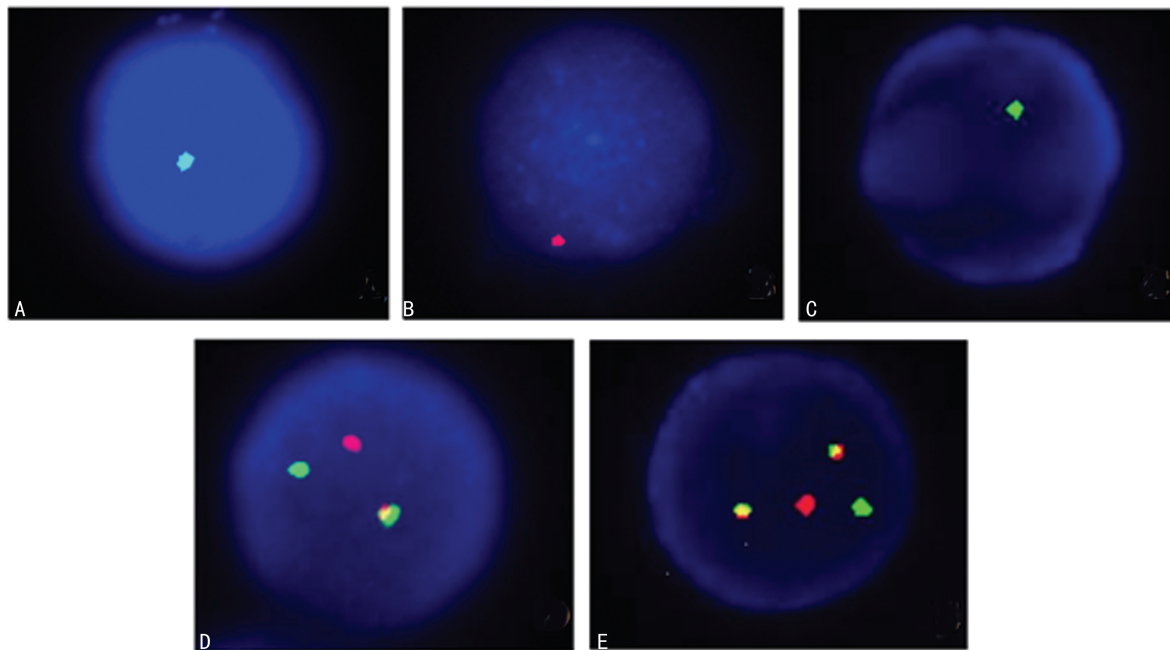
A:骨髓象;B:外周血象

图 1 患者骨髓象与外周血象(瑞姬染色,×1 000)



以 CD138/SSC 设门,A 门为异常浆细胞群,该细胞群表达 CD38,不表达 CD56,限制性表达 Lambda

图 2 患者外周血流式检测结果



A:del(13q14)/RBI;B:del(13q14)/D13S319;C:del(17p13);D:14q32/IGH;E,t(14;20)(q32;q12)

图 3 患者外周血 FISH 检测结果

2 讨 论

HANAMURA 等^[5]在 2001 年首次报道,在骨髓瘤细胞中 t(14;20)易位可使肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 B(MAFB)基因异常表达。t(14;20)易位使 MAFB 基因与 IGH 基因 3'端的增强子并列,导致致

癌基因 MAFB 的过度表达^[6]。MAFB 基因,又名 KRML 基因,位于 20 号染色体长臂 q12 区,与 MAF (16q23)和 MAFA (8q24)同属于 MAF 基因组,它表达的 MAFB 蛋白与其他 MAF 蛋白类似,是一种亮氨酸拉链转录因子,能够与相关的作用蛋白如 c-Fos 和

Ets-1 等形成异二聚体,通过调节转录基因如 CC-ND2、CCR1、ITGB7 和 Notch 等的表达,促进肿瘤细胞恶性增殖,引起 MM 的发生及发展^[7-9]。

VEKEMANS 等^[3]报道 t(14;20)易位在浆细胞肿瘤中的发生率为 0.9%(15/1 600),其中 1 例为单克隆免疫球蛋白病(MGUS),其余 14 例均为 MM。RASS 等^[4]统计了 2 207 例浆细胞肿瘤患者 FISH 结果,发现 t(14;20)易位在 MM、冒烟型骨髓瘤及 MGUS 中的发生率分别为 1.5%(27/1 830)、0.7%(1/148)和 4.7%(9/193)。该研究报道在浆细胞肿瘤中伴随 t(14;20)的其他核型异常主要有 del(13q)、+1q、del(16q),以及非超二倍体。STRALEN 等^[8]分析了 53 例随机选择的 MM 患者 t(14;20)易位情况,其中 1 例浆细胞白血病患者检出 t(14;20),对该患者的浆细胞进行培养,分析其细胞遗传学特征,结果为 del(6q21)、del(12p12)、-13、add(14q32)、-16、-20、+mar。本例患者 FISH 检出 t(14;20)、del(13q14)和 del(17p13),而染色体核型分析只见 1 个核型中期-19,未见其他异常。由于浆细胞的低增生性并且在骨髓中的比例较低,常规核型分析一般不易检出 MM 异常核型,而 FISH 不需要将细胞培养至中期分裂象,并且随着 CD138 磁珠分选在 MM FISH 检测中的应用,MM 异常核型的检出率得到提高^[10]。另外,t(14;20)易位在核型上通常是一种平衡易位,因此常规核型分析不易检出。

t(14;20)是 MM 预后不良因素,文献报道伴 t(14;20) MM 患者中位生存期为 14.4~19 个月,与 del(17p13)组(15.1~23 个月)接近,与 t(4;14)和 t(14;16)组相比,生存期更短^[3-4,11-16]。近年来,随着以硼替佐米为代表的蛋白酶体抑制剂和以来那度胺为代表的免疫调节剂在 MM 中的应用,MM 患者取得了较好的治疗效果,但是伴 t(14;20)易位的 MM 患者并未获得较高的缓解率和较长的生存期。QIANG 等^[17]研究显示,在伴 t(14;20)易位的骨髓瘤细胞系中,硼替佐米能够影响 MAFB 蛋白的稳定性从而导致 MAFB 蛋白对其产生耐药性,研究发现 MAFB 蛋白的高表达会导致骨髓瘤细胞对蛋白酶体抑制剂不敏感,而将 MAFB 基因沉默后,可恢复骨髓瘤细胞对硼替佐米的敏感性,并且加强蛋白酶体抑制剂诱导的细胞凋亡。因此,硼替佐米在伴 t(14;20)易位的 MM 患者中治疗效果不佳。随着蛋白酶体抑制剂的研究发展,3 代蛋白酶体抑制剂伊沙佐米与来那度胺和地塞米松(IRD 方案)被 FDA 推荐用于高危 MM 患者的治疗^[18]。另外,随着 CD38 单抗药物如达雷木单抗的问世,复发难治性 MM 患者又有了新的选择。本例患者为初治浆细胞白血病,具有预后不良因

素 t(14;20)及 del(17p13),属于高度难治性浆细胞肿瘤患者,在治疗方案上使用硼替佐米为基础的联合方案,首次应用 PAD 方案化疗,第 2 次使用硼替佐米联合 DCEP 方案再诱导化疗,两次化疗结束后均未缓解,对硼替佐米呈原发耐药。由于 t(14;20)在 MM 中发生率低,临床资料较少,本课题组对其研究不够深入,因此在治疗方案上可能未做出最佳选择。患者在两次化疗结束后未选择继续治疗,若能够尝试其他方案如 IRD 或联合 CD38 单抗药物,可能能够提高缓解率。另外,首创的核输出选择性抑制剂(SINE)化合物 selinexor 目前正处于 FDA 加速批准中,该药可用于 5 种对现有疗法耐药的高度难治性 MM 患者的治疗^[19-20],若该药上市,对高度难治性 MM 患者将是一大福音。

参考文献

- [1] CHNG W J, GLEBOV O, BERGSAGEL P L, et al. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2007, 20(4): 571-596.
- [2] MIKHAEL J R, DINGLI D, ROY V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma; updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(4): 360-376.
- [3] VEKEMANS M C, LEMMENS H, DELFORGE M, et al. The t(14;20)(q32;q12): a rare cytogenetic change in multiple myeloma associated with poor outcome[J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(6): 901-904.
- [4] RASS F M, CHIECCHIO L, DAGRADA G, et al. The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long-term stable disease in monoclonal gammopathies of undetermined significance[J]. *Haematologica*, 2010, 95(7): 1221-1225.
- [5] HANAMURA I, IIDA S, AKANO Y, et al. Ectopic expression of MAFB gene in human myeloma cells carrying (14;20)(q32;q11) chromosomal translocations[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(6): 638-644.
- [6] BOERSMA-VREUGDENHIL G R, KUIPERS J, van STRALEN E, et al. The recurrent translocation t(14;20)(q32;q12) in multiple myeloma results in aberrant expression of MAFB: a molecular and genetic analysis of the chromosomal breakpoint [J]. *Br J Haematol*, 2004, 126(3): 355-363.
- [7] van STRALEN E, van de WETERING M, AGNELLI L, et al. Identification of primary MAFB target genes in multiple myeloma[J]. *Exp Hematol*, 2009, 37(1): 78-86.
- [8] STRALEN E, LEGUIT R J, BEGTHEL H, et al. MafB oncoprotein detected by immunohistochemistry as a highly sensitive and specific marker for the prognostic unfavorable t(14;20)(q32;q12) in multiple myeloma patients

- [J]. *Leukemia*, 2009, 23(4): 801-803.
- [9] KATAOKA K, FUJIWARA K T, NODA M, et al. MAFB, a new MAF family transcription activator that can associate with MAF and FOS but not with Jun[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(11): 7581-7591.
- [10] 高露, 刘清, 师岩, 等. 应用 CD138 免疫磁珠分选结合荧光原位杂交技术检测多发性骨髓瘤细胞遗传学异常[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(3): 807-812.
- [11] FONSECA R, BLOOD E, RUE M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma[J]. *Blood*, 2003, 101(11): 4569-4575.
- [12] CHANG H, SLOAN S, LI D, et al. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant[J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(1): 64-68.
- [13] CHANG H, QI C, YI Q L, et al. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2005, 105(1): 358-360.
- [14] GERTZ M A, LACY M Q, DISPENZIERI A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy[J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2837-2840.
- [15] AVET-LOISEAU H, ATTAL M, MOREAU P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the
- experience of the intergroupe francophone du myelome [J]. *Blood*, 2007, 109(8): 3489-3495.
- [16] GUTIÉRREZ N C, CASTELLANOS M V, MARTÍN M L, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis[J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 143-150.
- [17] QIANG Y W, YE S, HUANG Y, et al. MAFb protein confers intrinsic resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 724.
- [18] ZANWAR S, ABEYKOON J P, KAPOOR P. Ixazomib: a novel drug for multiple myeloma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11(10): 761-771.
- [19] BAHLLIS N J, SUTHERLAND H, WHITE D, et al. Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2018, 132(24): 2546-2554.
- [20] VOGL D T, DINGLI D, CORNELL R F, et al. Selective inhibition of nuclear export with oral selinexor for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 859-866.

(收稿日期: 2019-03-12 修回日期: 2019-04-30)

• 短篇及病例报道 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.049

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190428.0859.006.html> (2019-04-28)

临床药师参与冠心病合并 CKD 患者在 PCI 围术期对比剂使用的药学监护实践

胡敏¹, 李静², 张喆^{1△}

(1. 陆军军医大学第二附属医院药学部, 重庆 400037; 2. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

[中图分类号] R473.5

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2019)15-2697-04

近 30 年来我国冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)发病率和病死率正迅速增高, 当患者合并慢性肾病(chronic kidney disease, CKD), 尤其是 5 期 CKD 接受肾脏替代治疗时, 心血管并发症仍是死亡的主要原因, 占 40%~50%, 是肾功能正常者的 5~10 倍^[1-2]。而目前的治疗主要依靠药物, 在药物治疗不理想的情况下会考虑选择冠状动脉旁路移植术或经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)。冠状动脉造影是冠心病诊断的金标准, 对比剂的使用对于这类患者易引发血容量增加从而诱发肺水肿和出血风险, 因此, 关注患者进行冠状动脉

造影检查和(或)PCI 治疗显得尤为重要。本文以 1 例冠心病合并 CKD 患者在 PCI 围术期对比剂使用的病例为例, 探讨此类患者如何合理使用对比剂及临床药师在药学监护中的作用。

1 临床资料

患者, 男, 49 岁, 因“胸痛 1 个月”于 2017 年 10 月 6 日入院。1 个月前患者无明显诱因开始出现胸前区紧缩感、绞痛, 伴背部放射痛及全身出汗, 与活动无关, 每次发作约 0.5~1.0 h 方能缓解, 无其他不适, 当地医院考虑冠心病, 给予抗血小板、降脂治疗半个月后上述症状仍有发生, 今为进一步诊治收入陆军军医