

• 案例分析 •

达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病致双侧大量胸腔积液 1 例诊治体会^{*}黄 曦¹, 郭启帅², 胡 鹏¹, 李渊杰¹, 李国均¹

(1. 重庆市合川区人民医院血液内科 401520; 2. 重庆市肿瘤医院放疗科 400030)

关键词: 达沙替尼; 慢性髓性白血病; 胸腔积液

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.063 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2017)19-2972-02

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,男,52岁,以“左腹部胀满不适3d”于2015年5月25日于合川区人民医院门诊就诊。查体:脾脏Ⅰ线10cm,Ⅱ线15cm,Ⅲ线3cm;血常规示:白细胞 $244.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞92.7%,血红蛋白94g/L,血小板 $867 \times 10^9/L$ 。入院后行骨穿骨髓象:骨髓增生极度活跃,以粒细胞为主,中幼、晚幼及杆状核粒细胞明显增多,原粒2%,嗜酸及嗜碱粒细胞增多;NAP阴性;骨髓活检:造血组织比例增高,粒系为主,嗜酸性粒细胞易见;染色体核型:46XY,t(9;22)(q34;q11)。BCR-ABL P210/ABL77.96%;FISH:BCR-ABL融合基因阳性细胞占85%;ABL激酶突变阴性。诊断为慢性髓性白血病(CML)慢性期,采用羟基脲降低白细胞负荷后,口服伊马替尼400mg每天1次治疗,住院期间每周2次复查血常规提示白细胞逐渐下降,脾脏逐渐缩小,4周后患者明显好转出院。

1.2 方法

1.2.1 治疗3个月疗效监测 血常规正常。骨髓象:粒系增生活跃,以分叶核为主,形态大致正常。骨髓活检:增生性骨髓活组织像。染色体核型:46XY,t(9;22)(q34;q11)。BCR-ABL P210/ABL30.96%。FISH:BCR-ABL融合基因阳性细胞占70%。ABL激酶突变阴性。由于治疗3个月未达最佳反应,建议行伊马替尼加量或换用二线酪氨酸激酶抑制剂治疗,患者拒绝,要求继续服用伊马替尼400mg每天1次治疗。

1.2.2 治疗6个月疗效监测 血常规正常。骨髓象:骨髓增生活跃。骨髓活检:增生性骨髓活组织像。染色体核型:46XY,t(9;22)(q34;q11);BCR-ABL P210/ABL0%;FISH:BCR-ABL融合基因阳性细胞占6%,ABL激酶突变阴性。治疗6月患者达到最佳治疗反应,嘱患者继续同前治疗。

1.2.3 治疗12个月疗效监测 血常规正常;骨髓象学:骨髓增生活跃。骨髓活检:增生性骨髓活组织像。染色体核型:46XY,t(9;22)(q34;q11)。BCR-ABL P210/ABL5.5%。FISH:BCR-ABL融合基因阳性细胞占6%。ABL激酶突变均为阴性。由于治疗12个月患者失去主要分子学反应,故换用达沙替尼50mg(每天2次),进行二线治疗。

2 结 果

达沙替尼治疗2个月后,患者无明显诱因出现咳嗽、活动后气促、喘累伴胸闷,无胸骨后压榨紧迫感,无畏寒发热,无盗汗。胸部CT提示:右肺中叶及左肺舌叶纤维化病变;双侧胸腔大量积液。入院查血常规:白细胞 $4.31 \times 10^9/L$,血红蛋白131g/L,血小板 $204 \times 10^9/L$;骨髓象:骨髓增生稍欠佳;骨髓活检:增生性骨髓活组织像;染色体核型:46XY,t(9;22)(q34;q11);BCR-ABL P210/ABL0.017%;FISH:BCR-ABL融合基因阳性细胞占0%;ABL激酶突变区均为阴性。综合判断达沙替尼治疗有效,重新获得最佳治反应,达到完全细胞遗传学

(CCyR)反应和主要分子学反应(MMR)。但治疗过程中患者出现不明原因双侧胸腔大量积液,查结核抗菌抗体阴性,感染指标、凝血象、肝功能、肾功能、甲状腺功能等均正常,胸腹部CT等均未发现实体肿瘤征象;双侧胸腔穿刺抽液,双侧胸水均为淡黄色、常规生化提示为漏出液;反复送检胸水查找抗酸杆菌、白血病细胞、肿瘤细胞等均为阴性,综合考虑双侧胸腔大量积液为达沙替尼药物所致的不良反应,遂停用达沙替尼,加用激素及利尿等对症治疗,同时建议换用尼洛替尼,患者因经济原因拒绝换用其他二线药物。2周复查胸部CT提示胸水较前入院时明显减少,患者咳嗽、喘累明显减轻。由于患者不愿换药且使用达沙替尼治疗不到6月就达到主要分子生物学反应,后续给予达沙替尼减量为50mg(每天1次),院外继续治疗,2周后再次门诊随访血常规等均正常,胸部CT提示双侧胸腔积液较前进一步减少。目前患者院外继续服用达沙替尼50mg(每天1次)治疗中。

3 讨 论

CML是一种常见的成人恶性骨髓增生性疾病,发病机制为9号染色体长臂上的ABL原癌基因与22号染色体长臂的断裂点簇集区BCR形成BCR-ABL融合基因,其编码相应的具有持续增强的酪氨酸激酶活性的融合蛋白(P210或P230),导致一系列下游信号通路被激活,从而造成造血干细胞增殖失控^[1-3]。目前BCR-ABL基因已成为CML靶向治疗的位点。伊马替尼作为第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是目前治疗CML的一线治疗药物,使用TKI期间必需定期复查BCR/ABL拷贝数的变化,根据疗效评估、不良反应等决定继续使用伊马替尼还是更换二代TKI如达沙替尼,为了使患者尽快达到完全细胞遗传学缓解及更深的分子学反应^[4-8]。本例患者CML慢性期伊马替尼出现治疗失败,且无相关ABL激酶突变,故换用二代TKI达沙替尼治疗后,治疗有效。

达沙替尼是第二代TKI药物,具有更广的靶点范围,除对未突变的BCR/ABL活性抑制能力明显强于第一代TKI药物伊马替尼,同时还能够抑制除T315I外的多种耐药突变^[9-10]。达沙替尼常见的血液学不良反就为粒细胞减少、血小板减少等,非血液学相关不良反应包括胸腔积液、心包积液在内的体液潴留、恶心、皮疹、胃肠道出血、腹泻、乏力、头痛等。研究显示,达沙替尼治疗中出现胸腔积液较伊马替尼组多见,其中1~2级约占10%,但3~4级仅约1%^[11]。本例患者使用达沙替尼二线治疗过程中出现4级胸腔积液,在临床中少见,经药物减量及对症治疗后逐渐好转。达沙替尼通过对SRC激酶家族的抑制作用,使血管通透性发生改变,从而导致胸腔积液^[12]。有学者研究发现,其作用机制与免疫失调也相关。在高淋巴瘤患者中,胸腔积液发生率更高^[13-14]。然而达沙替尼治疗中发生胸腔积液的的患者获得的MMR率及CCyR率更高;与未

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会面上项目(2012-2-389)。

发生胸腔积液的患者相比,发生胸腔积液的患者无进展生存及总生存结果均明显延长。张泽川等^[15]报道了 1 例达沙替尼治疗 CML 中出现顽固性胸腔积液患者在 3 个月时即同时达到 CCyR 及 CMR,疗效明显,明显早于欧洲白血病网指南在 12 个月时设定的且在几乎停药 6 个月时仍为持续完全分子学反应状态。本例患者换用达沙替尼虽出现 4 级胸腔积液,但也较快获得了 MMR 和 CCyR,与文献报道一致。

综上所述,伊马替尼治疗 CML 慢性期出现治疗失败,且无相关 ABL 激酶突变的患者换用达沙替尼可以重新达到最佳治疗反应,同时也可以短期内达到最佳治疗反应;胸腔积液是达沙替尼治疗中常见的非血液学反应,但出现双侧胸腔大量积液相对少见,这可能与达沙替尼较强的多靶点抑制功能与免疫失调相关;达沙替尼治疗中出现大量胸腔积液的患者,可能较快获得更高的 MMR 和 CCyR;出现大量胸腔积液时,采用达沙替尼减量治疗可能是可供选择的一种方案。

参考文献

[1] Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2005, 105(7): 2640-2653.

[2] O'Brien S, Berman E, Borghaei H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(9): 984-1023.

[3] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(23): 2408-2417.

[4] Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia(CML)[J]. Leukemia, 2012, 26(9): 2096-2102.

[5] Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib[J]. Blood, 2012, 120(2): 291-294.

[6] Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-

phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(5): 424-430.

[7] Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(3): 232-238.

[8] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib[J]. Blood, 2014, 123(9): 1353-1360.

[9] Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. A review of the European Leukemia Net recommendations for the management of CML[J]. Ann Hematol, 2015, 94 Suppl 2: S141-147.

[10] Aguilera DG, Tsimberidou AM. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review[J]. Ther Clin Risk Manag, 2009, 5(2): 281-289.

[11] 江倩. 达沙替尼治疗慢性粒细胞白血病研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(6): 325-327.

[12] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 3908-3914.

[13] Schiffer CA, Cortes JE, Hochhaus A. Lymphocytosis after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: Effects on response and toxicity[J]. Cancer, 2016, 122(9): 1398-1407.

[14] Mustjoki S, Eklblom M, Arstila TP, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy[J]. Leukemia, 2009, 23(8): 1398-1405.

[15] 张泽川, 乔建辉, 艾辉胜. 一例达沙替尼治疗慢性髓系白血病导致的顽固性胸腔积液[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(2): 401-406.

(收稿日期: 2017-05-04 修回日期: 2017-06-12)

• 案例分析 •

梅克尔憩室伴微小神经内分泌瘤 1 例

其其格¹, 刘超梅²

(解放军第二五三医院: 1. 检验病理科; 2. 感控科, 呼和浩特 010051)

关键词: 梅克尔憩室; 神经内分泌肿瘤; 肠套叠

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 19. 064 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2017)19-2973-02

本文在临床诊断中发现梅克尔(Meckel)憩室黏膜下微小神经内分泌瘤(NET)1 例, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 24 岁, 间断性腹部疼痛 2 个月, 加重 0.5 d, 急诊收住入院。查体: 腹部平坦, 左下腹可触及扩张肠管, 脐周压痛(+), 以左下腹为主, 反跳痛(-)。血常规示: WBC 17.8×10⁹/L, N 93.3%, L 4.2%; 尿常规显示: 尿胆原(++), 酮体

(+++), 蛋白(+), 葡萄糖(++); 静脉血液检查显示: 淀粉酶正常; 血糖 12.9 mmol/L; 泌尿及妇科彩超未见异常; 腹部螺旋 CT 检查, 诊断为肠套叠。术前诊断: 肠套叠, 行开腹探查术。术中见: 回盲部肿胀, 距回盲部 90 cm 处回肠套入回肠约 120 cm, 复位后发现小肠距回盲部 90 cm 处有一处长约 7 cm 憩室, 触之质硬。部分肠管血运障碍, 呈暗紫色, 水肿明显。术中诊断: (1) 小肠梅克尔憩室; (2) 肠套叠; (3) 弥漫性腹膜炎。