

参考文献

[1] AISSAR E C,DEBORAH M,SALLY T,et al. Primary synovial sarcoma of the kidney;a case report of complete pathological response at a lebanese tertiary care center [J]. BMC Urology,2018,18(1):40.

[2] YONG H,DAWEI L,JUN H L,et al. Primary renal synovial sarcoma;a case report and literature review[J]. J Cancer Res Ther,2018(14):267-269.

[3] 李炯伯,杨呈伟,崔久法,等. 原发性肾滑膜肉瘤及术后复发、转移的影像学表现[J]. 临床放射学杂志,2012,31(4):598-601.

[4] SIDIKA S O,ASIF Y,EBRU Z,et al. Primary synovial sarcoma of the kidney [J]. Case Rep Urol Int,2014(92):369-372.

[5] 张路,胡国清,张广源,等. 罕见右肾滑膜肉瘤 1 例[J]. 中国肿瘤临床,2008,35(5):248.

[6] GULUM M,YENI E,SAVAS M,et al. Primary renal synovial sarcoma[J]. Case Rep Urol,2011;810184.

[7] 王磊,张庆磊,段超,等. 原发性肾滑膜肉瘤一例报告并文献复习[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(23):1588-1591.

[8] GRAMPUROHIT V U,MYGERI A,RAO R V,et al. Primary renal synovial sarcoma[J]. Urol Ann,2011(3):110-113.

[9] SCARPATO K R,MAKARI J H,AGARONOV M,et al. Primary renal synovial sarcoma in a 13 year-old-boy[J]. Pediatr Surg,2011,46(9):1849-1851.

[10] 刘倚河. 原发性肾滑膜肉瘤超声表现 1 例[J]. 临床超声医学杂志,2016,18(12):76.

[11] 郭万学,燕山,王志刚,等. 超声医学[M]. 6 版. 北京:人民军医出版社,2011:1081-1085.

(收稿日期:2018-07-18 修回日期:2018-10-01)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.04.045

IgA-λ 型多发性骨髓瘤轻链逃逸后维持治疗 1 例

华青措,李文倩[△]

(青海省人民医院血液风湿科,西宁 810000)

[中图法分类号] R733.3 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2019)04-0718-03

多发性骨髓瘤是一种非常常见的血液系统恶性肿瘤,随着靶向药物等新药的临床应用,该疾病的预后得到了明显的改善,但在此过程中也发现有部分患者发生了轻链逃逸。目前认为此类患者的预后更差,且疗效甚微。那么对于此类患者,如何通过现有的治疗方法尽可能改善其病情,笔者对 1 例发生轻链逃逸的多发性骨髓瘤患者维持治疗及效果进行分析,现报道如下。

1 病例资料

患者男,60 岁,于 2012 年 3 月因“反复腰背疼痛伴乏力 2 个月”就诊,查体:轻度贫血貌,咽部无充血,双侧扁桃体无肿大,全身浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,心、肺未及明显阳性体征,肝、脾肋下未触及,第 2 腰椎、第 1 骶椎椎体压痛阳性,叩痛阳性,肋脊点及肋腰点无压痛,肾区无叩痛,双下肢轻度水肿。血常规示:白细胞 $2.64 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $1.93 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 75 g/L、血小板 $89 \times 10^9/L$;生化示:总蛋白 64.3 g/L、清蛋白 38.6 g/L、球蛋白 25.71 g/L、尿素氮 12.34 mmol/L、肌酐 323.8 mmol/L、 β_2 微球蛋白 15.19 mg/L、血钙 2.5 mmol/L;血清免疫球

蛋白定量示:IgA 5.56 g/L、IgG 2.95 g/L、IgM 0.16 g/L;血清游离轻链示: κ 链 2.84 g/L、 λ 链 33.7 g/L;尿游离轻链示: κ 链 0.05 g/L、 λ 链 4.65 g/L;尿本周蛋白阳性;24 h 尿蛋白定量 3.91 g;血清免疫固定电泳示:IgA-λ 型 M 蛋白血症。骨髓象分析示:骨髓幼稚浆细胞 16%,成熟浆细胞 21%。骨髓染色体核型分析未见异常。全身骨扫描示:右侧肩胛骨、右侧肱骨头、左侧第 10 肋、第 9 胸椎椎体、第 10 胸椎椎体、第 4 腰椎椎体骨质破坏。根据多发性骨髓瘤诊断标准及 Durie-Salmon 分期标准、ISS 国际分期标准^[1]明确诊断:多发性骨髓瘤 IgA-λ 型(Durie-Salmon/ISS III 期 B 组)。于 2012 年 3~4 月行 2 周期 PTD(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)方案治疗后患者腰背疼痛及乏力不适症状较前明显改善,复查相关指标根据 MM 疗效评价标准提示达到部分缓解(PR)^[1]。此后行 2 个周期 PTD 方案、4 个周期 MPT(马法兰、地塞米松、沙利度胺)方案治疗后于 2012 年 11 月评价病情仍为 PR。此后未再行随诊及复查,至 2013 年 11 月再次出现腰背疼痛明显来院就诊,血常规示:血红蛋白 133 g/L;生化示:尿素氮 11.81 mmol/L、肌酐

171.9 mmol/L、 β_2 微球蛋白 5.92 mg/L; IgA 定量 0.674 g/L; 血 λ 链 5.53 g/L、尿 λ 链 20.6 g/L; 尿本周蛋白阴性, 24 h 尿蛋白定量 8.7 g; 骨髓象分析示: 浆细胞比例 19.5%。提示病情进展(PD)并轻链逃逸(light chain escape, LCE), 给予 2 个周期 PTD 方案治疗评价病情再次 PR。继续规律行 2 个周期 PTD 方案治疗后 11 个月患者自觉症状好转未再来院复查及随诊, 至 2015 年 1 月仍为 PR, 并于 1、3、5、7、9 月行 5 个周期 PTD 方案治疗。此后 11 个月未再来院随诊及复查, 至 2016 年 8 月再次因乏力及腰背疼痛来院就诊, 骨髓象分析示: 浆细胞 19%, 提示再次 PD。于 2016 年 8、10 月、2017 年 1、3 月行 4 个周期 PTD 方案, 评价病情稳定(SD), 此后 10 个月未来院复查及随诊, 至 2018 年 1 月第 3 次反复出现腰背疼痛来院就诊, 行血常规示: 血红蛋白 100 g/L; 生化示: 尿素氮 10.75 mmol/L、肌酐 123 mmol/L、 β_2 微球蛋白 15.09 mg/L; IgA 定量 0.18 g/L; 血 λ 链 2.04 g/L、尿 λ 链 0.56 g/L; 尿本周蛋白阴性, 24 h 尿蛋白定量 7.932 g; 骨髓象分析示: 浆细胞比例 70%。提示病情第 3 次 PD, 给予 3 周期 PTD 方案治疗后仍 SD。故于 5 月、6 月行来那度胺口服, 复查免疫球蛋白示: IgA < 0.26 g/L、血 λ 链 0.76 g/L; 血清 β_2 微球蛋白定量 6.96 mg/L; 24 h 尿蛋白定量 0.495 g。其余相关复查指标患者尚未来院完善。

2 讨 论

在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者, 血清单克隆免疫球蛋白与游离轻链(serum free light chain, sFLC)水平通常是一致的, 而部分患者在病情复发或进展时血清单克隆免疫球蛋白水平显著下降, 血清游离轻链或本周蛋白水平却明显上升, 称为 LCE^[2]。LCE 发现于起初存在单克隆免疫球蛋白, 但随着尿单克隆游离轻链水平的升高出现病情复发的患者, 而复发时单克隆免疫球蛋白的水平却是稳定或下降的^[3]。该患者初诊时为 IgA- λ 型, 在 2013 年病情 PD 时转变为 λ 型 M 蛋白血症, IgA 水平由初诊时的 5.56 g/L 下降至 0.674 g/L, 血清游离轻链 5.53 g/L、尿游离轻链明显升高至 20.6 g/L、尿本周蛋白阴性, 提示发生了 LCE。

研究证实 MM 的肿瘤细胞由异质性的混合克隆体组成^[4-5], 在病程中, 这些亚克隆相互竞争, 且每个亚克隆对治疗可能会产生不同的应答, 在药物选择压力的作用下, 形成一个耐药优势亚克隆并显著扩增, 导致 MM 的进展和复发^[6-8], 这种克隆异质性在 MM 初诊时就已经存在^[9]。大量研究发现, 发生 LCE 的 MM 患者曾长期采用过沙利度胺、来那度胺、硼替佐

米等新药治疗, 目前认为, LCE 是上述新药导致的 MM 的自然病程和经典复发的方式改变所致^[10-11]。该患者在发生 LCE 前也曾使用 2 个周期 PTD 方案, 达到 PR 后继续行 1 个周期 PTD 方案, 4 个周期 MPT 方案治疗, 病情一直 PR, 此后 1 年未随诊, 未应用任何上述药物维持, 提示 LCE 的发生可能并不需要药物的持续作用压力, 只需在应用后触发 LCE 发生机制即可, 而这种触发能力又与 M 蛋白对药物压力选择的敏感性有关, 另外可能还有其他原因决定 LCE 发生, 这可能指引研究者进一步发现在 MM 复发及进展中的某些重要机制, 对这方面机制的干预与 LCE 靶向治疗联合应用可能在更大程度上控制 MM 复发及进展, 改善 MM 患者发生 LCE 后的病情转归。

目前研究认为, LCE 是长期新药压力性选择的耐药优势亚克隆显著扩增所致, 所以逃逸的轻链具有更强的侵袭性和耐药性, 其细胞分化程度低、恶性程度高, 因此发生 LCE 的患者预后更差, 疗效甚微, 病情快速进展, 生存期明显缩短。而该患者在 2013 年 11 月发生 LCE 后给予 1 个周期 PTD 方案治疗并再次 PR, 提示治疗有效, 随即行 2 个周期 PTD 方案治疗, 此后经 11 个月至 2015 年 1 月未行药物维持治疗, 但病情仍处于 PR, 这说明在发生 LCE 后经积极治疗仍有望再次 PR, 同时也提示有一部分 LCE 可能并非耐药优势亚克隆扩增所致, 同前方案治疗可能仍然有效, 另外也更加说明除药物压力选择外还有其他因素决定 LCE 的发生。

在 MM 的治疗过程中, 明确诊断后的首要目标就是尽快使病情达到缓解, 并且目前上述新药的应用也非常广泛, 而有研究发现同时表达单克隆免疫球蛋白和游离轻链两种亚克隆的 MM 占 18%, 其中 LCE 发生率只有 2.46%^[12]。这提示新型药物的应用并不一定引发 LCE, 对于高危 MM 患者或发生了 LCE 的患者来说, 上述新药的应用仍然有非常重要的积极的临床意义。

不仅如此, 患者在 PD 并 LCE 后行 PTD 方案治疗病情仍达 PR, 第 2 次、第 3 次 PD 后给予 PTD 方案治疗后病情 SD, 此时距 LCE 发生已达 4 年 4 个月, 目前患者服用来那度胺维持治疗已 2 个月, 评价病情较第 3 次 PD 时明显改善。患者既往未曾使用来那度胺, 且来那度胺与沙利度胺的机制不完全一样, 耐药性不完全交叉, 故提示当发生 LCE, 行同前方案疗效欠佳时选择既往未曾使用过的药物治疗有望再次 PR, 但在这个过程中需要更加重视新的优势亚克隆的出现, 这时将为后续治疗制造更大的困难。

上述病情的治疗、发展、转归过程提示, 在 MM 初

诊时即应获得全面的基线病情评估资料,在治疗过程中,观察血清免疫球蛋白定量、骨髓浆细胞水平、尿蛋白定量、尿本周蛋白时,同步密切监测 sFLC 水平及血清免疫固定电泳变化对早期发现 LCE 非常重要。而对于 LCE 发生后的治疗选择尚有待探索,但是该病例提示,再次使用 LCE 前的方案或使用既往未曾使用过的药物仍有望再度 PR,而在 LCE 发生后的维持治疗中,新药的应用仍然有其积极意义。

参考文献

[1] 张之南,沈悌.血液病诊断与疗效标准[M].北京:科学出版社,2007:232-235.

[2] HOBBS J A,DRAYSON M T,SHARP K,et al. Frequency of altered mono-clonal protein production at relapse of multiple myeloma[J]. Br J Haematol,2010,148(4):659-661.

[3] JOSIE A. Freuencyog altered monoclonal protein at relapse of multiple myeloma[J]. British J Hematol,2009(148):659-661.

[4] WALKER B A,WARDELL C P,MELCHOR L,et al. Intra clonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms[J]. Leukemia,2014,28(2):384-390.

[5] DEIGHAN W I,OKANE M J,MCNICHOLL F P,et al. Multiple myeloma and multiple plasmacytomas associated with free gamma heavy chain,free kappa light chain and IgG-k paraproteins; an unusual triple gammopathy[J]. Ann Clin Biochem,2016,53(6):706-711.

[6] LOHR J G,STOJANOV P,CARTER S L,et al. Wide-spread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy[J]. Cancer Cell,2014,25(1):91-101.

[7] MELCHOR L,BRIOLI A,WARDEL C P,et al. Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma[J]. Leukemia,2014,28(8):1705-1715.

[8] BRIOLI A,MELCHOR L,CAVO M,et al. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma[J]. Br J Haematol,2014,165(4):441-454.

[9] 丁飞,朱平,伍学强.多发性骨髓瘤发病的分子机制和恶性克隆演化[J].中国实验血液学杂志,2015,23(5):1513-1516.

[10] LOHR J G,STOJANOV P,CARTER S L,et al. Wide-spread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy[J]. Cancer Cell,2014,25(1):91-101.

[11] BRIOLI A,MELCHOR L,CAVO M,et al. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma[J]. Br J Heamatol,2014,165(4):441-454.

[12] KÜHNEMUND A,LIEBISCH P,BAUCHMLLER K,et al. Light chain es-cape-multiple myeloma — an escape phenomenon from plateau phase;report of the largest patient series using LC-monitoring[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2009,135(3):477-484.

(收稿日期:2018-09-16 修回日期:2018-11-11)

(上接第 711 页)

救现状研究[J].医学与社会,2015,28(10):54-56.

[10] WILKINSON D,MCDUGALL R. Primary trauma care[J]. Anaesthesia,2007(Suppl 1):61-64.

[11] 薛兰芳.初级创伤救治培训模式在急诊科护士培训中的应用效果[J].广西医学,2015,37(4):581-582.

[12] 张琳,朱宇航,史文艳. PTC 培训教学法在麻醉学教学中的应用效果分析[J]. 基层医学论坛,2016,20(25):3567-3568.

[13] 王中丽,薛燕.冠心病病人主要照顾者心肺复苏知行现状调查[J]. 护理研究,2015,29(30):3750-3752.

[14] 谢美莲,吴瑛,高丽,等.公众心肺复苏培训效果评价工具的研制和信效度分析[J]. 中华护理教育,2009,6(6):249-252.

[15] BOULAND A J,HALLIDAY M H,COMER A C,et al. Evaluating barriers to bystander CPR among laypersons before and after compression-only CPR training[J]. Pre-hospital Emergency Care,2017,21(5):662-669.

[16] 陶品月,黄惠桥,陈务贤,等.经皮冠状动脉介入治疗患者主要照顾者心肺复苏知行影响因素分析[J]. 广东医学,2017,38(21):3333-3336.

[17] 裴娜,宋瑰琦,黄璐,等. ICU 护士多元化谰妄教育培训效果观察[J]. 山东医药,2016,56(2):90-91.

[18] 李燕,卢彩兰,窦伟,等. PTC 教学模式在急救技能教学中的应用和探讨[J]. 中国高等医学教育,2014(12):72,134.

(收稿日期:2018-08-10 修回日期:2018-10-28)