

- Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria; report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(suppl 3): iii2-iii78.
- [29] GREEN D A, SRINIVAS N, WATZ N, et al. A pediatric case of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing *Enterobacteriaceae* in the United States [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(11): 1291-1294.
- [30] CANVER M C, SATLIN M J, WESTBLADE L F, et al. Activity of imipenem-relebactam and comparator agents against genetically characterized isolates of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(9): e00672-e00619.
- [31] IVAN T, RICHARD W G, ROQUILLY A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study) [J]. Clin Infect Dis, 2020, ciaa803. doi: 10.1093/cid/ciaa803.
- [32] BELÉN G G, SALAMANCA E, MARINA DE C, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(7): 726-734.
- [33] NABARRO L E B, SHANKAR C, PRAGASAM A K, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infections in India [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(6): e161-e166.
- [34] CARLOTTA M, MANUELA P, CARLO S, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children: an Italian retrospective multicenter study [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(8): 862-868.
- [35] COLOMBO S, CARLO S, CARMELINA C, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) in the pediatric setting: results from an 18-month survey [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(5): 599-601.
- [36] WU W J, FENG Y, TANG G M, et al. NDM Metallo- β -Lactamases and their bacterial producers in health care settings [J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(2): e00115-e00118.
- [37] ZHANEL G G, GOLDEN A R, SHERYL Z, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli [J]. Drugs, 2019, 79(3): 271-289.
- [38] LAHIRI T, HEMPSTEAD S E, BRADY C, et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis [J]. Pediatrics, 2016, 137(4): e20151784.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-08-24 修回日期:2020-12-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.017

• 经验交流与病例报道 •

间变性大细胞型淋巴瘤患儿口服克唑替尼致深静脉血栓 1 例

管淑莹¹, 李炳荣², 宋瑛世¹, 闫广义¹ (1. 吉林大学第一医院, 长春 130021; 2. 吉林省肿瘤医院, 长春 130012)

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2023)03-0063-02

1 病例资料

患儿, 女, 13 岁, 因“颈部淋巴结肿大 3 个月, 肿物最大 3.5 cm×4.0 cm”于外院行颈部淋巴结切除术, 术后病理检查提示为非霍奇金淋巴瘤, 遂于 2019 年 10 月 1 日来吉林大学第一医院小儿肿瘤科住院治疗。患儿淋巴结在吉林大学第一医院病理科会诊后确定为非霍奇金恶性淋巴瘤, 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 阳性, 诊断为间变性大细胞型淋巴瘤。10 月 25 日选择 BFM-95:AA 方案 (异环磷酰胺、长春新碱、阿糖胞苷、甲氨蝶呤、地塞米松)、BB 方案 (环磷酰胺、阿霉素、甲氨蝶呤、长春新碱、地塞米松)、CC 方案 (长春地辛、地塞米松、依托泊苷、阿糖胞苷) 化疗 1 个疗程后, 淋

巴结继续增大, 结合 PET-CT 结果提示淋巴瘤胸腺转移, 评估后考虑上述化疗方案淋巴瘤未达到缓解目标。经治疗组与患儿家长反复沟通并取得知情同意签字认可后, 于 2021 年 1 月 15 日起给予口服克唑替尼 (Pfizer Ltd, 批号 AL7655) “60 mg, qd”治疗。服用 3 周后患儿逐渐出现胸前区至颈部大面积皮下淤青深紫色斑纹, 毛细血管明显扩张, 皮肤呈弥漫性硬肿, 触及皮温高; 在治疗组密切监测下继续服用克唑替尼 1 周后患儿自述左侧下肢自感肿胀疼痛, 行动受阻, 遂急检 D-二聚体升高至 2.80 mg/L, 纤维蛋白原 5.49 g/L。2 月 6 日请血管外科会诊, 行血管彩超提示患儿双下肢静脉血栓、左侧股总静脉内可见大小 6.2 mm×3.3 mm 的低回声, 可见血流信号, 考虑左侧股总静脉血栓形成 (急性期)、左小腿三

作者简介: 管淑莹 (1990.04-), 女, 大学本科, 药师, 主要从事医院药学及药物不良反应监测工作, E-mail: 838671560@qq.com。

通讯作者: 闫广义 (1990.04-), 男, 大学本科, 药师, 主要从事医院药学及合理用药工作, E-mail: 415546195@qq.com。

头肌萎缩左胫后静脉、小腿肌间静脉流速减低。综合血管彩超及查体结果诊断为急性期静脉血栓形成。遵血管外科会诊意见立即停止口服克唑替尼,对症给予皮下注射依诺肝素钠(40 mg,q12h)抗凝治疗,口服迈之灵片(300 mg,bid)对症治疗患儿深静脉血栓形成后皮肤肿胀、皮温升高及疼痛不适感。对症治疗 5 d 后患儿自述皮肤肿胀感缓解,胸前皮肤淤青花斑纹逐步消退,双下肢肿胀疼痛感逐步减轻,D-二聚体降低至 1.53 mg/L,纤维蛋白原恢复至 3.05 g/L,行彩超复查提示双侧腋静脉血栓少部分再通(急性期),左侧股总静脉血栓较前好转。经治疗组医师与药师共同讨论后,考虑患儿出现急性期静脉血栓与克唑替尼高度相关,并决定停用克唑替尼。

2 讨论

本例患儿确诊为间变性大细胞型淋巴瘤,初始给予传统 BFM-95 化疗方案治疗后效果不佳,选择克唑替尼作为靶向治疗。患儿在 BFM-95 第 1 个疗程期间除恶心呕吐等常规不良反应外,未出现皮肤及血管相关不良反应;1 个疗程化疗结束评估治疗效果不佳,停用 BFM-95 方案 2 个月内患儿未出现相关不良反应。因此,本次出现静脉血栓与 BFM-95 化疗药物关联性不大。其次,患儿原发疾病间变性大细胞型淋巴瘤主要表现为颈部淋巴结肿大,治疗期间影像学评估未累及双下肢静脉,可排除原发疾病引起双下肢静脉血栓的可能性。患儿服用克唑替尼 3 周后开始出现不良反应,随着治疗时间延长,相关不良反应加重,治疗期间未服用其他相关药物。遵医嘱停用克唑替尼后,给予依诺肝素抗凝治疗、口服迈之灵片对症处理 5 d 后静脉血栓相关症状得到缓解。综上所述,治疗组根据药品不良反应关联性评价,判断该患儿急性双下肢静脉血栓不良反应与克唑替尼的关联性为“可能”。

血栓形成的重要诱发因素包括血管内膜损伤、血流动力学速度减慢及凝血功能异常等,而淋巴瘤、白血病等血液系统恶性肿瘤的肿瘤细胞可刺激机体免疫产生大量促进炎症细胞因子,从而诱导肿瘤相关巨噬细胞、血管内皮细胞及单核细胞表达具有促凝活性的组织因子,同时恶性肿瘤细胞可释放癌性促凝物质,进而活化血小板及促进血小板与纤维蛋白原粘附,导致恶性肿瘤患者并发静脉血栓的风险较其他肿瘤发生风险明显增加^[1-2]。克唑替尼是新型酪氨酸激酶抑制剂的靶向治疗药物,临床批准适应证为 ALK 阳性的非小细胞肺癌,而有临床报道使用克唑替尼治疗移植后复发间变性大细胞 T 淋巴瘤临床治疗有效^[3],同时克唑替尼联合一线化疗治疗淋巴瘤临床研究也有报道^[4],以克唑替尼为代表的 ALK 抑制剂类靶向药物也被纳入儿童 ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤诊疗规范^[5],基于参考上述临床研究报告及国家卫生健康委员会制定的诊疗规范,由于本例患儿使用常规化疗方案未达到临床缓解,治疗组尝试换用克唑替尼治疗。克唑替尼临床常见不良反应以 1~

2 级为常见,包括视觉异常、胃肠道反应(恶心、腹泻、呕吐、便秘等)、水肿、乏力、肝及心功能和神经系统异常等^[6-8],而由其引起的急性深静脉血栓还未见相关报道。克唑替尼说明书中“不良反应”提示,有研究报告该药引起肺动脉血栓形成的肺栓塞,这与引起本例患儿深静脉血栓是否有相似的血栓诱发机制还需进一步研究。此外,本例患儿原发疾病是淋巴系统肿瘤,在口服克唑替尼治疗前曾接受 BFM-95 化疗方案中多种化疗药物治疗,是否存在克唑替尼与其他化疗药物协同诱发急性血栓形成也值得进一步探讨。

目前,克唑替尼已成为我国 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌治疗的重要选择,对于其他 ALK 阳性肿瘤如 ALK 阳性间变性大细胞型淋巴瘤治疗研究也越来越得到临床关注,而此类药物不良反应临床表现复杂多样且药品上市时间较短,临床观察病例有限而使对其引起的不良反应认识尚不充分。本例 ALK 阳性间变性大细胞型淋巴瘤患儿口服克唑替尼后引起的急性深静脉血栓可为临床医师、药师及护士使用该制剂出现类似不良反应时提供相关警示和借鉴,以减少对患者的不利影响。

参考文献:

- [1] DONNELLAN E, KEVANE B, HEALEY BIRD B R, et al. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management [J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(3): 134-143.
- [2] 吴雅媛,武铁军,周亮,等.一例靶向治疗的肺癌患者发生静脉血栓的临床思考[J]. *养生保健指南*, 2017(47): 51. doi: 10.3969/j.issn.1006-6845.2017.47.051.
- [3] 周颖,余更生.克唑替尼治疗移植后复发间变性大细胞淋巴瘤一例[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(6): 479-480.
- [4] MOSSÉ Y P, LIM M S, VOSS S D, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a children's oncology group phase 1 consortium study [J]. *Lancet Oncology*, 2013, 14(6): 472-480.
- [5] 国家卫生健康委员会.儿童 ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤诊疗规范(2019 年版)[S/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/>.
- [6] CAMIDGE D R, BANG Y J, KWAK E L, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study [J]. *Lancet Oncol*, 2012(13): 1011-1019. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
- [7] SHAW A T, KIM D W, NAKAGAWA K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2385-2394.
- [8] SOLOMON B J, CAPPUZZO F, FELIP E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from profile 1, 014 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2858-2865.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-05-24 修回日期:2021-06-28)