

## 多发性骨髓瘤伴髓外浸润临床分析(附 21 例报告)

屈晓燕,卢瑞南,陆 化,李建勇,陈丽娟\*

(南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:分析多发性骨髓瘤(MM)患者初诊或诊治病程中并发髓外病变(EMD)的临床特征和预后。方法:回顾性分析 2007 年 12 月~2012 年 11 月在本院住院治疗的 213 例 MM 患者中并发 EMD 的临床特征、生存率以及预后因素。结果:213 例 MM 患者中,21 例(9.9%)并发 EMD,常见受累部位为软组织。初诊时 12 例(5.6%)合并 EMD(A 组),病程中有 9 例(4.2%)合并 EMD(B 组)。中位随访 20 个月,中位总生存(OS)时间为 30 个月;A、B 两组中位 OS 时间分别为 24 个月和 30 个月,两组差异无统计学意义( $P = 0.88$ );A 组中位缓解持续时间(DOR)为 12 个月,B 组患者出现髓外复发后,再次缓解率仅为 44.4%(4/9),获得缓解患者中位 DOR 为 7 个月,髓外复发后中位 OS 仅为 7 个月。结论:MM 合并 EMD 并不少见,最常见受累部位为软组织。MM 患者病程中出现髓外复发后临床缺乏有效的治疗手段,预后差。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤;髓外病变;临床特征;预后

**[中图分类号]** R733.3

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)11-1559-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20131117

多发性骨髓瘤(MM)为浆细胞恶性肿瘤。克隆性的浆细胞通常在骨髓内增殖,髓外病变(EMD)是 MM 的表现之一<sup>[1]</sup>。EMD 可出现在疾病任何阶段,在初诊时即伴有,或是在复发/进展时出现。国外报道分析了 1 965 例 MM 患者,初诊时 EMD 的发生率为 3.4%(66/1 965),35 例患者在复发或进展时出现 EMD<sup>[2]</sup>。为了解 EMD 在 MM 中的发生率及其临床意义,本文对住院的 21 例并发 EMD 的 MM 患者进行了回顾性分析,现报告如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2007 年 12 月~2012 年 11 月南京医科大学第一附属医院血液科共收治 213 例 MM 患者,并发 EMD 者 21 例。其中初诊时并发 EMD 者 12 例(A 组),治疗过程中出现 EMD 者 9 例(B 组)。在 B 组患者中并发 EMD 时 3 例髓内病变处于疾病进展(PD)期,6 例呈现髓内髓外分离复发的模式,髓内似乎仍处于“缓解状态”,1 例处于完全缓解(CR),3 例为非常好的部分缓解(VGPR),2 例为部分缓解(PR)。21 例中男 13 例,女 8 例。初诊时中位年龄 58

(39~77)岁;M 蛋白分型:IgG 型 7 例,IgA 型 7 例,游离轻链型 7 例( $\kappa$  型 3 例, $\lambda$  型 4 例);Durie-Salmon(D~S)分期:I A 期 1 例,II B 期 1 例,III A 期 16 例,III B 期 3 例;ISS 分期:I 期 6 例,II 期 8 例,III 期 7 例。

#### 1.2 方法

所有患者均记录初诊时和出现 EMD 时的主要症状、体征,X 线全身扁骨摄片、骨髓细胞学检查、血常规检查、血清肌酐、血钙、乳酸脱氢酶(LDH)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、C 反应蛋白(CRP)、免疫固定电泳、免疫球蛋白定量、白蛋白定量等本院常规检查项目;部分患者进行了骨髓活检、腰椎穿刺、病理组织学、流式细胞术检测及受累部位的影像学(超声、MRI、CT)检查。17 例 EMD 由病理证实,中枢神经系统(CNS)浸润由脑脊液找到浆细胞证实,4 例为影像学检查发现髓外病灶,经化疗后复查病灶消失。

参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)2006 年制定的国际统一疗效标准<sup>[3]</sup>,以取得的最佳疗效作评估。

A 组多采用 VAD(长春新碱、阿霉素、地塞米松)传统化疗方案或以靶向治疗新药沙利度胺、硼替佐米为主的方案,包括 TD(沙利度胺、地塞米松)、VD(硼替佐米、地塞米松)、VTD(沙利度胺、硼替佐米、地塞米松)、TAD(沙利度胺、阿霉素、地塞米松)和 PAD(硼替佐米、阿霉素、地塞米松)等联合化疗方案;B 组出现 EMD 后治疗方案包括:MPR(美法

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81071946,81372540);江苏省自然科学基金(BK2012485)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:chenlj@126.com

仑、泼尼松联合来那度胺)、三氧化二砷联合维生素C、DCEP(顺铂、环磷酰胺、VP-16、地塞米松)±硼替佐米/沙利度胺等方案,出现 CNS 浸润的 1 例患者接受过大剂量甲氨蝶呤及 VMCP 方案(长春地辛、美法仑、环磷酰胺联合泼尼松)化疗。

在化疗的基础上,5 例接受放疗,2 例出现 CNS 浸润的患者,接受鞘内注射(甲氨蝶呤、地塞米松)治疗,其中 1 例接受头颅放疗。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,两组间生存时间比较采用 Log-rank 检验。计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

213 例患者中共 21 例出现 EMD,总发生率为 9.9%。A、B 两组 D~S 分期、ISS 分期、年龄、性别、血清 LDH、M 蛋白类型等差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 累及部位

最常见的浸润部位为软组织 17 例次,肝脏 1 例次,CNS 2 例次,皮肤 1 例次,脾脏 1 例次,淋巴结 1 例次,腹水 1 例次。

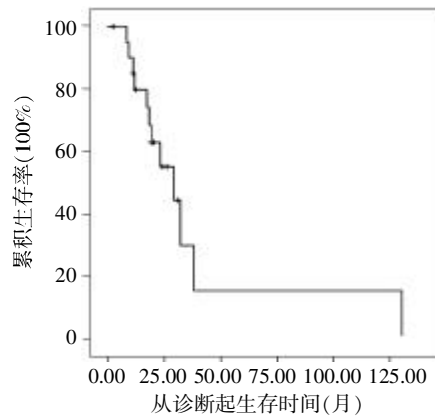
### 2.3 疗效

A 组 12 例,病程中 CR 3 例,其中 2 例均采用含硼替佐米方案化疗,8 例达到 PR,疾病稳定(SD)1 例。B 组 9 例,1 例诊断 EMD 后放弃进一步治疗,达到 VGPR 1 例,PR 3 例,PD 4 例。B 组患者中 3 例接受了含硼替佐米治疗方案,均未获得缓解,疾病仍进展。进一步分析显示,这些伴有 EMD 患者疗效与 M 蛋白分型无关 ( $P > 0.05$ )。

### 2.4 生存分析

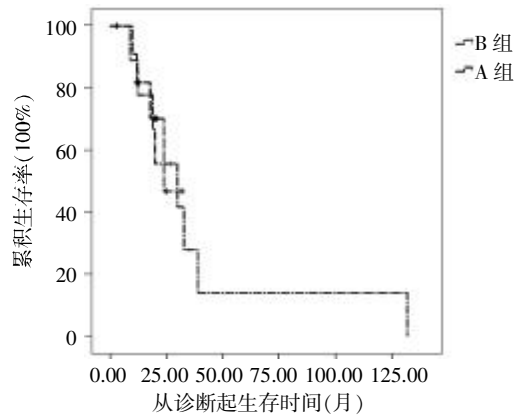
中位随访 20 个月,21 例中位总生存(OS)时间为 30 个月,生存曲线见图 1,A 组中位 OS 时间为 24 个月,B 组估计中位 OS 时间为 30 个月,两组差异无统计学意义 ( $P = 0.88$ ),生存曲线见图 2。B 组患者从诊断至出现 EMD 的中位时间为 16 (7~100) 个月,出现 EMD 后估计中位 OS 时间仅为 7 个月,B 组患者出现 EMD 后随访生存曲线见图 3。

至随访结束,A 组 8 例存活,其中 CR 3 例,PR 1 例,PD 4 例;B 组 1 例存活,处于 PR。B 组 1 例髓外复发后放弃进一步治疗,4 例在出现髓外复发后,未再获得缓解。4 例再次缓解的患者,1 例缓解持续



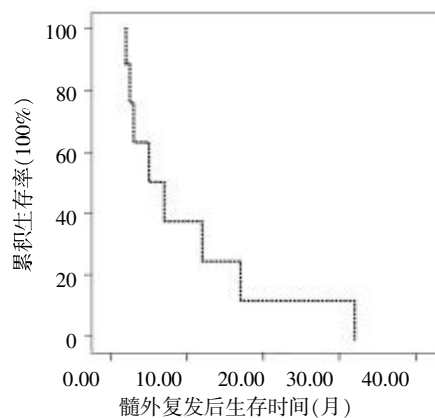
两组患者中位总生存时间为 30 个月。

图 1 21 例并发髓外病变患者从诊断起总生存曲线



A 组中位 OS 时间为 24 个月,B 组估计中位 OS 时间为 30 个月,两组差异无统计学意义 ( $P = 0.88$ )。

图 2 两组患者生存曲线



B 组患者出现髓外复发后估计中位 OS 时间仅为 7 个月。

图 3 B 组患者髓外复发后的生存曲线

时间(DOR)为 2 个月,出现疾病系统性复发并在 2 个月死亡。1 例患者 DOR 为 1 个月,仍在后续随访中。另 2 例均已死亡,DOR 分别为 16 个月和 7 个月。A 组患者的中位 DOR 为 12 个月,B 组患者髓外复发后缓解患者的中位 DOR 为 7 个月。

### 3 讨论

骨髓瘤细胞通常局限在骨髓内,EMD 少见。骨髓瘤细胞髓外播散的机制仍不十分清楚。目前研究认为可能与参与骨髓瘤细胞与骨髓内皮细胞相互作用的黏附分子及相关受体表达下调有关<sup>[4-5]</sup>。有研究分析伴有 EMD 的 MM 与不伴有 EMD 的患者的临床特征,发现在年龄、性别、MM 亚型、疾病分期以及是否有意义未明的单克隆免疫球蛋白疾病(MGUS)病史等特征上有差异。进一步分析发现,与初诊时即伴有 EMD 的患者比较,病程出现 EMD 的患者血 M 蛋白水平更低和尿本周蛋白增高<sup>[6]</sup>。

国外统计显示在初诊 MM 患者中 EMD 的发生率在 7%~18%,约 6%~20%的患者在病程中出现 EMD,IgD 型患者 EMD 的发生率更高<sup>[4]</sup>。近年来,EMD 的发生率有增长的趋势,这一现象的产生与影像学技术的发展及 MM 患者的生存延长有关。在本研究中,中位随访 20 个月,213 例 MM 患者初诊时并发 EMD 21 例,其中初诊时伴有 EMD 的患者 12 例(5.6%),9 例在病程中出现 EMD(4.2%),略低于国外报道的发生率。

对于 EMD 的最佳治疗方案目前国际上尚无共识。既往研究发现初诊时即伴有 EMD 的患者接受传统化疗 OS 时间短<sup>[7]</sup>。但是,无论患者初诊时是否伴有 EMD,行自体造血干细胞移植治疗(ASCT)后两者无进展生存(PFS)和 OS 时间相似,这意味着大剂量治疗可能可以克服 EMD 不良预后影响<sup>[8]</sup>。多项研究提示沙利度胺治疗 MM 髓外复发疗效差<sup>[9-11]</sup>。这可能与沙利度胺作为免疫调节剂,其发挥抗骨髓瘤作用更依赖于骨髓微环境有关。但 Biagi 等<sup>[12]</sup>报道了 3 例 ASCT 后髓外复发的患者,采用沙利度胺治疗均有效。与沙利度胺不同,国外多项报道显示硼替佐米对于髓外复发的患者有很好的疗效<sup>[13-14]</sup>。但这些研究的患者病例数较小。近来,对于来那度胺治疗髓外复发有效的病例报道也越来越多<sup>[15-16]</sup>。在本研究 A 组患者中,仅有 1 例接受 ASCT 治疗,该患者诱导治疗方案为 VTD 方案,移植后达到 CR。其余 2 例达到 CR 的患者 1 例接受 PAD 方案治疗,另 1 例诱导方案为 TAD。其余达到 PR 的患者均采用以沙利度胺为基础的治疗,提示以硼替佐米为基础的方案联合 ASCT 可能对于初诊伴有 EMD 的患者疗效较好,但本研究患者例数少,仍需扩大例数进一步证实。在本研究 B 组患者中,出现髓外复发后仅 4 例患者获得 PR 及以上缓解,治疗方案为沙利度胺/

硼替佐米/来那度胺等靶向治疗基础上联合传统化疗方案,除 1 例患者 DOR 长达 16 个月,余缓解患者均很快复发,提示髓外复发治疗困难,即使缓解,持续时间短。

近年来靶向治疗领域的突破与 MM 患者生存延长密不可分。有学者提出靶向治疗的广泛应用与 EMD 发生率增加可能相关。对 1 003 例 MM 患者的研究表明大剂量治疗或是接受新药(如沙利度胺、来那度胺、硼替佐米)治疗并没有增加 EMD 的风险<sup>[8]</sup>。但是,Short 等<sup>[17]</sup>研究了 174 例在 Mayo Clinic 治疗的复发难治 MM,均接受了靶向新药治疗,13 例在治疗过程中出现 EMD。本研究 B 组 9 例,在髓外复发前均接受了新药治疗,这些现象提示,靶向治疗药物的应用可能改变了肿瘤细胞的生物学特性。复发时的肿瘤细胞可能与初诊时的肿瘤细胞不是来源于同一克隆。髓外增殖的骨髓瘤细胞可独立于骨髓微环境生长。既往报道虽然提示 EMD 发生率增加可能与靶向治疗药物应用有关,但报道例数较少,还需进一步研究明确靶向治疗药物是否可改变骨髓瘤细胞的生物学特性,从而导致 EMD 发生增加。

Varettoni 等<sup>[8]</sup>发现在 MM 疾病过程的任何阶段出现 EMD 均是 PFS 和 OS 的不良影响因素。即使在新药治疗时代,EMD 的出现依然意味着不良预后<sup>[2]</sup>。Rasche 等<sup>[18]</sup>报道 24 例出现髓外复发的患者,其复发后中位 PFS 仅 2 个月,中位 OS 仅为 7 个月。Fassas 等<sup>[19]</sup>报道患者出现 CNS 侵犯后中位 OS 仅 1.5~2.0 个月。一项研究发现在大剂量治疗后出现单纯髓外复发,不伴有全身系统性疾病进展。这种单纯髓外复发的髓内髓外分离复发的模式预后极差,中位 OS 仅 12 个月,但在该项研究中,所有的患者最终均进展为疾病系统性复发,中位 PFS 为 6 个月<sup>[20]</sup>。本研究 21 例患者中位 OS 为 30 个月,A 组和 B 组各有 1 例患者接受过 ASCT,A 组患者中位 OS 为 24 个月,B 组患者中位 OS 为 30 个月,但是 B 组患者出现髓外复发后中位 OS 仅为 7 个月,在本研究 A、B 两组 OS 比较差异无统计学意义,但本组患者例数较少,仍需扩大样本进一步分析。

#### [参考文献]

- [1] Mahindra A,Hideshima T,Anderson KC. Multiple myeloma:biology of the disease[J]. Blood Rev,2010,24(Suppl 1):S5-11
- [2] Usmani SZ,Heuck C,Mitchell A,et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of

- novel agents [J]. *Haematologica*, 2012, 97(11):1761-1767
- [3] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9):1467-1473
- [4] Blade J, de Larrea C F, Rosinol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma; incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28):3805-3812
- [5] Ghobrial IM. Myeloma as a model for the process of metastasis: implications for therapy [J]. *Blood*, 2012, 120(1):20-30
- [6] Damaj G, Mohty M, Vey N, et al. Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma; a report of 19 patients from a single center [J]. *Eur J Haematol*, 2004, 73(6):402-406
- [7] Wu P, Davies FE, Boyd K, et al. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(2):230-235
- [8] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma; a longitudinal study on 1003 consecutive patients [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2):325-330
- [9] Avigdor A, Raanani P, Levi I, et al. Extramedullary progression despite a good response in the bone marrow in patients treated with thalidomide for multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42(4):683-687
- [10] Blade J, Perales M, Rosinol L, et al. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas [J]. *Br J Haematol*, 2001, 113(2):422-424
- [11] Rosinol L, Cibeira MT, Blade J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide [J]. *Haematologica*, 2004, 89(7):832-836
- [12] Biagi JJ, Mileskin L, Grigg AP, et al. Efficacy of thalidomide therapy for extramedullary relapse of myeloma following allogeneic transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(12):1145-1150
- [13] Paubelle E, Coppo P, Garderet L, et al. Complete remission with bortezomib on plasmacytomas in an end-stage patient with refractory multiple myeloma who failed all other therapies including hematopoietic stem cell transplantation; possible enhancement of graft-vs-tumor effect [J]. *Leukemia*, 2005, 19(9):1702-1704
- [14] Laura R, Cibeira MT, Uriburu C, et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2006, 76(5):405-408
- [15] Calvo-Villas JM, Alegre A, Calle C, et al. Lenalidomide is effective for extramedullary disease in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 87(3):281-284
- [16] Nakazato T, Mihara A, Ito C, et al. Lenalidomide is active for extramedullary disease in refractory multiple myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(3):473-474
- [17] Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma [J]. *Leukemia*, 2011, 25(6):906-908
- [18] Rasche L, Bernard C, Topp MS, et al. Features of extramedullary myeloma relapse; high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics; a retrospective single-center study of 24 cases [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(7):1031-1037
- [19] Fassas AB, Ward S, Muwalla F, et al. Myeloma of the central nervous system; strong association with unfavorable chromosomal abnormalities and other high-risk disease features [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(2):291-300
- [20] Terpos E, Rezvani K, Basu S, et al. Plasmacytoma relapses in the absence of systemic progression post-high-dose therapy for multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75(5):376-383

[收稿日期] 2013-05-07