

· 短篇与病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.011

## 多发性骨髓瘤继发髓系肿瘤 2 例报道并文献复习

赵 鹏, 王季石, 卢英豪, 何 玲, 黄 懿, 张 燕<sup>△</sup>

(贵阳医学院附属医院血液科, 贵阳 550004)

[中图分类号] R733.3

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)29-4061-02

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞肿瘤,化疗是治疗本病的基本方法,近年来针对骨髓瘤的治疗手段可谓日新月异,尤其是分子靶向药物(硼替佐米、卡非佐米、来那度胺等)的引入,其联合化疗带来的效果几乎可以与造血干细胞移植相媲美,极大提高了患者的缓解率及预后,为那些无法进行造血干细胞移植的患者带来了新的希望。但是,随着多发性骨髓瘤患者生存期的延长,随之而来的第二肿瘤(SPM)成为新的挑战,但目前多发性骨髓瘤继发第二肿瘤发病机制不清,部分与药物相关,此类患者疗效不佳。本院 2010 年 1 月至 2014 年 9 月共收治 72 例多发性骨髓瘤患者,其中有 2 例继发第二肿瘤,分别为骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病,现报道如下并复习相关文献进行分析。

## 1 临床资料

病例 1,男,72 岁,2012 年 6 月 1 日因消瘦、乏力入院,查体浅表淋巴结及肝脾未扪及,血常规:WBC 15.34 g/L、Hb 104.00 g/L、PLT 43.00 g/L,肾功能正常,骨髓细胞学检查示浆细胞异常增生,原幼浆占 32%,骨髓病理:增生的淋巴细胞 CD138+(浆细胞)约占 30%~35%,CD56+(浆细胞)约占 30%,CD20 及 CD3 个别细胞+,CD79a+(B 细胞)约 2%~5%,CD61 巨核细胞+,KI67 阳性约 10%,免疫球蛋白(Ig)G 54 g/L,免疫固定电泳示 IgG 型 M 蛋白血症,白血病融合基因、MDS 相关 FISH 检测及 JAK-V617F 阴性,染色体为正常核型,影像学检查未见骨质破坏征象,诊断:多发性骨髓瘤 IgG 型 II 期 A 组。予 MPT(马法兰+泼尼松+沙利度胺)方案化疗 1 疗程,后换用 BDT(硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)方案化疗 4 疗程,评价为部分缓解。2013 年 8 月 7 日患者门诊查血常规:WBC 35.07 g/L、Hb 124.00 g/L、PLT 22.00 g/L,染色体检查:46,XY(3)分裂相比较少,骨髓细胞学示粒系增生,MM 治疗后浆细胞占 2%,巨核细胞 173 个,见多圆巨核细胞。骨髓穿刺活检示造血组织增生活跃,部分区域明显活跃,可见单圆粒及多圆粒巨核细胞,其内见一些小的单个核细胞,BCR-ABLp210 及 JAK2-V617F 阴性,考虑合并骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤,患者未治疗,2014 年 8 月 8 日患者返院查血常规分析:WBC 34.74 g/L、Hb 88.00 g/L、PLT 49.00 g/L,骨髓细胞学示增生极度活跃,原始细胞占 28%,红系见缟钱样排列,流式细胞学示原始区域细胞占全部有核细胞的 47%,考虑急性髓系白血病免疫表型,另检出散在异常浆细胞,考虑多发性骨髓瘤继发急性髓系白血病,后患者白细胞持续升高,血小板进行性降低,家属拒绝化疗治疗,仅给予对症支持,患者在入院后 12 d 死亡。

病例 2,女,78 岁,2012 年 9 月 19 日因乏力、心悸入院,查体贫血貌,血常规:WBC 2.15 g/L、Hb 64.00 g/L、PLT 89.00 g/L,IgA 26g/L,免疫固定电泳示 IgA 型 M 蛋白血症,肾功能

无异常,骨髓细胞学:浆细胞系异常增生,原幼浆细胞占 38%,胸椎 MRI:多发胸椎及部分椎体附件内、部分肋骨及胸骨体部多发骨质破坏,诊断:多发性骨髓瘤 III 期 IgA 型 A 组。予 MPT 方案化疗 3 疗程,后换用 BDT 方案化疗 3 疗程,评价为完全缓解,后患者未再治疗。2014 年 6 月 28 日患者再次感乏力,查骨髓细胞学:骨髓增生活跃,分类原始细胞占 15%,早幼粒多见,嗜酸、嗜碱易见,粒系细胞有病态造血表现,红系增生稍低,幼红有病态造血表现,RBC 大小不均,可见嗜多色 RBC 及大 RBC,全片共见巨核细胞 34 个,其中原巨 5 个,幼巨 3 个,颗巨 26 个,片上可见小巨核细胞、单原巨及多原巨,浆细胞可见,分类占 1%,表达为 MDS-RAEB-2 表现,WT1 44%,骨髓流式回示:原始区域细胞占全部有核细胞的 18%,表达 CD33、CD34、CD13、CD9、CD123、CD38、CD117、HLA-DR,考虑多发性骨髓瘤继发骨髓增生异常综合征-RAEB-2,给予 CAG+地西他滨方案化疗,骨髓抑制期间患者合并严重肺部感染、心功能不全而死亡。

## 2 讨 论

从 60 年代传统的马法兰联合泼尼松方案治疗多发性骨髓瘤,再到 80 年代发展起来的多药联合化疗(如 VAD、M2 方案)以及自体造血干细胞移植,骨髓瘤的治疗取得巨大的飞跃。随着对骨髓瘤研究的不断深入,分子靶向药物的相继问世使得对于骨髓瘤患者的治疗达到了一个前所未有的高度,以往需要凭借造血干细胞移植才能取得的疗效,现在通过分子靶向药物就能获得相当的治疗效果。与此同时,骨髓瘤患者继发第二肿瘤已成为一大挑战,虽然第二肿瘤的发生率不高<sup>[1-3]</sup>,国内外近年只有散在报道,但继发第二肿瘤患者的预后极差,针对第二肿瘤的治疗敏感性差,均在确诊后短期内死亡,本文病例 1、2 在诊断第二肿瘤后存活时间分别为 40、57 d。死因为疾病进展和心肺功能不全。

其他恶性肿瘤继发第二肿瘤的报道亦有报道,睾丸癌治疗后的患者患第二肿瘤的风险更高<sup>[4]</sup>,霍奇金淋巴瘤患者患实体瘤的风险高出普通人群 3 倍<sup>[5]</sup>。根据美国国家癌症监测机构数据,相比一般民众,肿瘤患者患第二肿瘤的风险高出 14%<sup>[6]</sup>。Thomas 等<sup>[7]</sup>认为多发性骨髓瘤继发第二肿瘤与骨髓瘤治疗、骨髓瘤本身、患病宿主、环境因素及行为因素均有关系。

2.1 药物相关 治疗相关因素导致第二肿瘤发生是目前的一大共识,烷化剂(卡莫司汀、环磷酰胺、马法兰、白消安等)治疗导致第二肿瘤的发生报道较多。1979 年 Bergsagel 等<sup>[8]</sup>报道了 364 例以 MP 方案(马法兰+泼尼松)治疗初治 MM 患者,其中 14 例(3.8%)继发急性白血病,本文报道的第二肿瘤发病率约为 2.8%(2/72)。在对霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤进行长期烷化剂治疗过程中,也发现了 MDS/AL 的发生<sup>[9-10]</sup>。

但这些研究仅仅是早期观察后认为治疗相关因素是引起骨髓瘤继发 MDS/AL 的主要原因,具体生物学机制不能很好地解释。本文报道的继发髓系肿瘤患者均接受过 MP 方案作为初始治疗(至少 1 疗程,总剂量 32 mg)。

沙利度胺与骨髓瘤患者第二肿瘤的相关性亦有报道,英国医疗卫生监管局于 2013 年 4 月发布致医生信,警告沙利度胺的第二原发性恶性血液肿瘤的风险。另外,有报道称来那度胺用于维持治疗也可能增加第二肿瘤发生概率<sup>[11]</sup>。IFM 2005-02 及 CALGB 100104 试验报道来那度胺维持治疗中第二肿瘤发病率较安慰剂组高(5.5% vs. 1.0%)和(6.5% vs. 2.5%)<sup>[12-13]</sup>,所报道的第二肿瘤有 AML/MDS,霍奇金淋巴瘤和 ALL。本科所有骨髓瘤患者均服用沙利度胺,除个别患者因无法耐受手足麻木、水肿等沙利度胺的不良反应而停药以外,其余患者均在初治时开始服用沙利度胺,并且作为维持治疗长期口服,最大剂量 200 mg/d。本科 72 例沙利度胺维持治疗患者中只有 2 例继发第二肿瘤,故无法证实沙利度胺和第二肿瘤的相关性,今后需进行更大样本研究及来那度胺口服治疗的观察数据。

本科收治的多发性骨髓瘤患者,近年已基本选用含硼替佐米方案进行初始治疗,部分沿用传统化疗方案(如 VAD),这 2 例继发髓系肿瘤的患者在 MP 方案初治效果不佳的前提下亦换用含硼替佐米方案进行治疗,2 例患者分别获得部分缓解和完全缓解,但硼替佐米导致第二肿瘤至今尚未报道。

**2.2 多发性骨髓瘤自身因素** 本科该例 MM 继发急性髓系白血病患者,发病时 WBC 较高(WBC 19.63 g/L),但形态学、流式细胞学均未见原始细胞、病态造血等迹象,融合基因未见异常,治疗 4 个月(MP 方案 1 疗程,BD 方案 4 疗程)后患者 WBC 持续升高(WBC 35.07 g/L),再次复查骨髓相关检查见到病态造血现象,考虑合并骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPD),最终转为急性白血病,故考虑多发性骨髓瘤本身就与第二肿瘤有潜在联系,但药物治疗本身(烷化剂)是否加速了这一进程不得而知。瑞典的一项基于 5 652 例意义未明单克隆免疫球蛋白增多症(MGUS)及 8 740 例多发性骨髓瘤患者的研究发现,患 MGUS(尤其是 IgA/IgG 型而非 IgM 型)患者继发 MDS/AML 风险增高了 8 倍,而且那些 M 蛋白超过 MGUS 患者患第二肿瘤风险更大<sup>[14]</sup>。69 例 MM 患者确诊血液系统第二肿瘤,508 例 MM 患者确诊非血液系统第二肿瘤,最常见的血液系统恶性肿瘤为 MDS/AML,最常见的实体瘤包括前列腺癌和肾癌,进展为 MDS/AML 的中位时间为 45.3 个月,本文观察到的 2 例患者的进展时间分别为 24.0 个月和 18.0 个月。这项研究为多发性骨髓瘤可能存在分子结构异常进而导致 MDS/AML 的发生提供了宝贵的经验。

综上所述,多发性骨髓瘤本身就是一种不可治愈的疾病,第二肿瘤的发生更增加了治疗困难,针对上述可能导致第二肿瘤的因素,结合目前新药的治疗经验,本文认为,对于多发性骨髓瘤的治疗应采用以分子靶向药物为主的治疗手段,尽量减少烷化剂使用,而对于需要使用含烷化剂方案治疗的患者应加强随访监测,早期干预。而分子靶向药物是否仍会增加第二肿瘤的患病风险,这也是今后工作的重点。

## 参考文献

[1] 胡影,陈世伦,钟玉萍,等.多发性骨髓瘤并发骨髓增生异常综合征 1 例并文献复习[J].临床血液学杂志,2010,23(4):407-408.

- [2] 杨英,杨波,梁志鹏,等.多发性骨髓瘤合并慢性粒-单核细胞白血病 1 例报告并文献复习[J].山西医科大学学报,2012,43(11):878-880,888.
- [3] 孟翠玉,傅晋翔,陈萍.多发性骨髓瘤继发第二肿瘤四例并文献复习[J].中华临床医师杂志:电子版,2014,8(3):567-570.
- [4] Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(18): 1354-1365.
- [5] Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease[J]. Cancer J Sci Am, 2006, 1(1): 33-42.
- [6] Curtis RE, Ron E, Ries LAG, et al. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000[M]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2006: 397-441.
- [7] Thomas A, Mailankody S, Korde N, et al. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s[J]. Blood, 2012, 119(12): 2731-2737.
- [8] Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, et al. The chemotherapy on plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia[J]. N Engl J Med, 1979, 301(14): 743-748.
- [9] Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, et al. Melphalan May be a more potent leukemogen than cyclophosphamide[J]. Ann Intern Med, 1986, 105(3): 360-367.
- [10] Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Sorensen HM, et al. Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents[J]. Ann Intern Med, 1985, 103(2): 195-200.
- [11] Usmani SZ, Sawyer J, Rosenthal A, et al. Risk factors for MDS and acute leukemia following total therapy 2 and 3 for multiple myeloma[J]. Blood, 2013, 121(23): 4753-4757.
- [12] McCarthy P, Anderson K. Phase III Intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple myeloma CALGB ECOG BMT-CTN 100104. [C]. Paris, France: 13th International Myeloma Workshop, 2011.
- [13] Attal M, Cances Lauwers V. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: analysis of secondary malignancies within the IFM 2005-02 trial [C]. Paris, France: 13th International Myeloma Workshop, 2011.
- [14] Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease(MGUS) [J]. Blood, 2011, 118(15): 4086-4092.