

20 例存活 7 年以上多发性骨髓瘤患者 临床观察

李 新¹, 孙万军², 靳凤艳³, 陈世伦¹, 钟玉萍¹, 胡 影¹, 张佳佳¹,
安 娜¹, 申 曼¹, 黄仲夏¹

(1.首都医科大学附属北京朝阳医院(西区)北京市多发性骨髓瘤研究中心, 北京 100043; 2. 第二炮兵总医院, 北京 100088; 3. 吉林大学第一医院, 吉林 长春 130021)

摘 要: [目的] 分析生存期大于 7 年的多发性骨髓瘤患者的临床特点。[方法] 回顾性分析了 20 例存活 7 年以上的多发性骨髓瘤患者的一般情况、临床特征、治疗与预后。[结果] 7 年存活率 11.1% (20/180), 10 例 (50.0%) 患者在疾病进展期出现髓外瘤细胞的浸润。20 例患者共接受了中位数 28 (15~41) 个周期的化疗, 复发患者接受了以硼替佐米为主的化疗方案、DECP 方案、来那度胺、三氧化二砷及脂质体阿霉素治疗。20 例患者的中位生存期为 91 (84~120) 个月, 至随访结束, 仍有 11 例患者存活。[结论] 多发性骨髓瘤的预后除与肿瘤负荷、宿主因素、肿瘤生物学等有关外, 还与治疗措施及治疗反应密切相关。

关键词: 多发性骨髓瘤; 生存期; 预后

中图分类号: R733.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2014) 07-0574-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.07.B010

Clinical Analysis of 20 Cases with Multiple Myeloma Surviving More Than 7 Years

LI Xin¹, SUN Wan-jun², JIN Feng-yan³, et al.

(1. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China;

2. The Second Artillery General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100088, China;

3. The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical characteristics of multiple myeloma (MM) patients surviving more than 7 years. [Methods] General condition, clinical features, treatment and prognosis of 20 cases with MM surviving more than 7 years were analyzed retrospectively. [Results] The 7-year survival rate was 11.1% (20/180). There were 10 (50.0%) patients occurred extramedullary plasmacytomas during the progression of the diseases. The 20 patients had received the median of 28 (15~41) cycles of chemotherapy. The relapsed MM patients had received chemotherapy based with bortezomib, DECP regimen, lenalidomide, Arsenic trioxide and pegylated liposomal doxorubicin. The median survival was 91 (84~120) months. There were 11 patients still alive at the end of follow-up. [Conclusion] Besides tumor burden, host factors and tumor biology, the prognosis of MM correlates with the treatment modality and response to therapy.

Subject words: multiple myeloma; survival; prognosis

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性增生的肿瘤性疾病,除了极个别年轻患者接受异基因造血干细胞移植有治愈的机会外,目前的治疗方法还不能治愈,中数生存期 3~5 年^[1]。我们收集了 20 例生

存期达 7 年以上的 MM 患者资料,为进一步探讨影响患者生存期的因素,现报告如下。

1 资料与方法

从 2005 年 8 月到 2008 年 8 月期间,住院治疗 180 例多发性骨髓瘤患者,部分患者在外院诊治过,

通讯作者: 黄仲夏,主任,主任医师,硕士;首都医科大学附属北京朝阳医院血液肿瘤科,北京市石景山区京原路 5 号(100043);
E-mail: huangzhongxia@sina.com

收稿日期: 2014-03-21; **修回日期:** 2014-04-08

其中有 20 例患者的生存期大于 7 年,占同期住院患者的 11.1%(20/180)。总结时病例随访不到 7 年的患者不在研究之列。

20 例患者中男性 10 例,女性 10 例,中位年龄为 59 岁(46~73 岁),其中 ≤ 60 岁的患者 14 例,60~70 岁之间的患者 3 例, ≥ 70 岁的患者 3 例。

20 例患者的诊断、分型和分期参照《血液病诊断及疗效标准》进行。IgG 型 9 例,IgA 型 8 例, κ 轻链型 1 例, λ 轻链型 2 例。DS 分期ⅢA 期患者 17 例,ⅢB 期患者 3 例,确诊时 ISS 分期 I 期 6 例,Ⅱ期 7 例,Ⅲ期 7 例。

2 结果

病情特点:20 例患者中 14 例因骨痛就诊,主要是胸背部和腰部疼痛,4 例乏力,1 例骨折,1 例四肢麻木疼痛。起病时 10 例患者合并贫血,血红蛋白 $> 90\text{g/L}$ 以上患者 2 例,60~80g/L 7 例, $< 60\text{g/L}$ 1 例。初诊时骨髓幼稚浆细胞中位数为 22.5%(11%~90%),起病时均没有合并高钙血症。14 例患者均有骨质破坏,其中 3 例合并病理性骨折,3 例患者合并肾功能不全,1 例合并 POEMS 综合征。2 例患者在疾病进展后合并有多浆膜腔积液,2 例患者合并胸腔积液。10 例(50.0%)患者在疾病进展期出现髓外瘤细胞的浸润,往往是多部位浸润,浸润部位包括胸壁、锁骨处、腹腔、眼眶、腋下、心房、心包、盆腔、肾脏、腰椎椎管及膝关节腔内股骨端。

细胞遗传学检测:20 例患者有 10 例患者进行了染色体 G 显带检测,其中 8 例患者染色体正常,2 例患者合并异常染色体核型,一个为 44,xy,add(1)(q44),add(5)(q35),一个为 53,x,-x,-9,-13。5 例患者进行了 FISH 检测,4 例患者正常,1 例患者为 t(4;14)。

治疗和预后:20 例患者接受了中位数 28 (15~41) 个周期的化疗,初治时采用 MP、M2、VAD 或 CAD 等方案治疗,其中只有 2 例患者初治时应用了硼替佐米治疗,14 例患者曾应用了含马法兰的方案治疗。首次复发后 20 例患者均接受了以硼替佐米为主的化疗方案至少 4 个疗程以上,中位无疾病进展时间为 28.5 个月,其中 1 例患者应用硼替佐米治疗 17 个疗程,其中 7 个疗程作为维持治疗(硼替佐米

单药每 3~6 个月给予 1 个疗程),患者至今仍存活。在疾病进展、多次复发/难治时,10 例曾应用了 DECP(顺铂、足叶乙甙、环磷酰胺、泼尼松)二线方案化疗,复发后有 5 例患者应用了来那度胺,5 例使用了三氧化二砷,5 例应用了脂质体阿霉素治疗。3 例患者曾接受过局部放疗,但没有患者进行过自体造血干细胞移植。至随访结束,20 例患者的中位生存期为 91(84~120)个月,其中 2 例患者生存 10 年,至随访结束,仍有 11 例患者存活,9 例死亡患者中 5 例患者在疾病终末期合并有髓外瘤细胞的浸润,9 例均死于本病进展。

3 讨论

多发性骨髓瘤是浆细胞的恶性肿瘤,MM 的生存期可以从几个月到 15 年以上,目前国内文献报道 MM 的中位生存期仍为 3~5 年。随着硼替佐米、来那度胺等新药的出现,MM 患者的生存期较前明显延长。影响 MM 预后的因素很多,鉴别出高危患者及确定风险分层对改善患者的生存至关重要。目前确定的预后因素包括肿瘤负荷、宿主因素、肿瘤生物学及对治疗的反应^[2]。

3.1 肿瘤负荷对生存期的影响

肿瘤负荷的评价指标包括 Durie-Salmon 分期系统、ISS 分期系统、是否合并髓外浆细胞浸润或浆细胞白血病。

3.1.1 DS 分期和 ISS 分期对预后的影响

DS 分期根据贫血的程度、高钙血症、血清和尿 M 蛋白水平以及骨质破坏的程度,将患者分为 I、II、III 期,根据血肌酐是否 $\geq 2\text{mmol/L}$,将患者分为 A (肾功能正常)或 B 组(肾功能损害)。ISS 国际分期系统利用白蛋白、 β_2 微球蛋白把患者分期低、中和高危 3 期。DS 分期高、有肾功能损害、ISS 分期高危者分别比 DS 分期低、肾功能正常、ISS 分期为低危者预后差^[3]。本组 20 例患者在确诊时 DS 分期均为 III 期,但只有 3 例患者肾功能损害。ISS 分期中,I 期和 II 期的患者有 13 例(65%),而 III 期的患者只有 7 例,本组患者 I 和 II 期的患者占 65%,与本组生存期较长符合。

3.1.2 骨髓瘤髓外浸润对生存期的影响

多发性骨髓瘤患者在疾病发展过程中往往出现

髓外浸润或髓外复发,一旦出现髓外浸润,患者的生存期显著缩短。也有部分患者在初诊时即存在骨髓瘤细胞浸润全身各组织器官^[4]。近年来,随着骨髓瘤患者生存期的延长,加之重视影像学的检查,骨髓瘤伴髓外浸润的患者比例较前增多。我们中心报道^[5],确诊时即有髓外浸润与在疾病发展过程中出现髓外浸润的MM患者相比,中位生存时间明显缩短,本组患者均是在疾病晚期,反复复发后出现了髓外浸润,出现髓外浸润后患者的生存期明显缩短。本组9例死亡的患者中有5例合并有髓外浆细胞瘤的浸润。

3.2 宿主因素对生存期的影响

宿主因素包括患者的年龄、体力状态和肾功能的情况。本组患者的中位年龄为59岁,较MM中位年龄70岁小,只有3例患者合并肾功能的损害,各脏器功能相对较好,预示生存期相对较长。

3.3 肿瘤生物学对生存期的影响

肿瘤生物学包括瘤细胞增殖速率、传统细胞遗传学、FISH和基因表达图谱(gene expression profiling, GEP)等^[6]。

MM分为8个疾病类型,不同疾病类型瘤细胞的生物学特性会有不同。陶中飞等^[7]报道,206例MM患者的中位生存期为33(1~153)个月,2年生存率为64.7%,5年生存率为33.7%。IgG、IgA、IgD、 κ 轻链型、 λ 轻链型、不分泌型中位生存期分别为33个月、31个月、61个月、79个月、30个月、27个月。206例MM患者的M蛋白类型与预后无关,但骆宜茗等^[8]报道67例MM患者中,轻链型患者的生存期显著短于IgG型($P<0.05$),其余各类型MM患者生存期比较差异无统计学意义。本组患者以IgG型为主,占45%。

目前建立的以遗传学为基础的预后分期系统都与基因及其路径的关键性突变直接相关。东部肿瘤协作组(ECOG)通过等级模型,根据t(4;14)、t(14;16)及17p13缺失3种遗传学异常在内的预后评估系统分析,结果显示3种预后等级的中位生存时间不同。本组20例患者15例患者进行了细胞遗传学的检测。其中13例患者正常,3例患者异常。13例患者属于预后良好组,所以本组患者的生存期均较长。

3.4 治疗对生存期的影响

骆宜茗等^[8]报道67例MM患者的中位生存期

为33个月,2年生存率74.1%,5年生存率25.6%。国内外文献报道,最近10年,随着新药的使用,年龄小于50岁的新诊断的MM患者的生存期显著延长,10年生存率由24.5%增加至41.3%^[9-11]。Radocha等^[12]回顾性分析了1996~2010年诊治的285例MM患者的生存情况,其中185例患者进行了自体外周血干细胞移植,中位生存时间是95个月,预计10年生存率为39%,无论在疾病任何阶段,有机会使用了新药的患者的中位生存期均较未使用新药的患者明显延长,分别是110个月和55个月($P=0.0014$)。本研究回顾分析了生存期大于7年的20例MM患者,7年存活率是11.1%,20例患者在首次复发后均接受了硼替佐米的治疗,中位无疾病进展时间为28.5个月,多次复发后接受了来那度胺、砷剂及脂质体阿霉素等药物的治疗。表明应用硼替佐米、来那度胺等新药治疗后生存期可延长。与国外相比,存活率还较低,可能与本组的20例患者均未进行造血干细胞移植有关。

总之,影响多发性骨髓瘤生存期的因素较多。患者本身的因素,如肿瘤的类型、肿瘤负荷及患者的年龄及身体状况等决定了患者的危险分层,但治疗选择也在一定程度上影响了患者的预后。近年来,MM患者生存期的延长离不开新药的应用,硼替佐米、来那度胺以及正在进行临床试验的一些新的靶向治疗药物正在改变着患者的生存。

参考文献:

- [1] Gao XJ, Lu ZX, Sun BX, et al. Multivariate analysis on prognosis of 187 cases of multiple myeloma patients [J]. Chinese Journal of Hematology, 2006, 27(4): 269-270. [高晓杰, 卢振霞, 孙步彤, 等. 187例多发性骨髓瘤患者预后多因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(4): 269-270.]
- [2] Biran N, Jagannath S, Chari A. Risk stratification in multiple myeloma, part 1: characterization of high-risk disease [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2013, 11(8): 489-503.
- [3] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3412-3420.
- [4] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol 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] Li X, Sun WJ, Chen SL, et al. A clinical analysis of the multiple myeloma with extramedullary plasmacytomas[J]. National Medical Journal of China, 2012, 92(12): 838-841. [李新, 孙万军, 陈世伦, 等. 伴髓外浸润的多发性骨髓瘤临床分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(12): 838-841.]
- [6] Paszekova H, Kryukov F, Kubiczkova L, et al. High-risk multiple myeloma: different definitions, different outcomes? [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014, 14(1): 24-30.
- [7] 陶中飞, 傅卫军, 陈玉宝, 等. 206例多发性骨髓瘤预后因素分析及分期评价[J]. 癌症, 2006, 25(4): 461-464. [Tao ZF, Fu WJ, Chen YB, et al. Prognostic analysis and assessment on the clinical staging systems of multiple myeloma — a report of 206 cases [J]. Chinese Journal of Cancer, 2006, 25(4): 461-464.]
- [8] Luo YM, Wang SL, Fan YQ, et al. Survival time and correlation factors of multiple myeloma: a report of 67 cases[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2011, 5(16): 4761-4765. [骆宜茗, 王思力, 樊亚群, 等. 多发性骨髓瘤 67 例生存期及影响因素分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(16): 4761-4765.]
- [9] Brenner H, Gonds A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma[J]. Blood, 2008, 111(5): 2521-2526.
- [10] Song XL, Wang XG, Peng Y, et al. Bortezomib combined with chemotherapy in the treatment for multiple myeloma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2011, 17(11): 857-859. [宋晓露, 王晓刚, 彭也, 等. 硼替佐米联合化疗治疗多发性骨髓瘤的临床分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(11): 857-859.]
- [11] Radocha J, Maisnar V, Zavřelová A. Fifteen years of single center experience with stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective analysis [J]. Acta Medica (Hradec Králové), 2013, 56(1): 9-13.

《肿瘤学杂志》投稿须知

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论点清楚, 论据充足, 结论明确。
2. 文字通顺、准确和简练, 重点突出, 层次清楚。论著需附结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字; 英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。
3. 图表请附中英文各一份, 包括图表的题目、内容及注释。
4. 所列参考文献限作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在正文内引文处右上角以 [] 号注明序号。具体格式举例如下:
 期刊: [序号]作者(3 位以下全部写出, 不同作者姓名中间加逗号, 英文文献作者为姓全称, 加名缩写; 3 位以上时只写前 3 位, 于后加“等.”或“et al.)文题[J]. 刊名(英文为缩写), 年, 卷(期): 起页-止页。
 书籍: [序号]作者. 书名[M]. 版本. 出版地(即城市名): 出版者, 出版年. 起页-止页。
 学位论文: [序号]作者. 学位论文名[D]. 城市: 培养单位, 年。
 电子文献: [序号]作者. 题名[电子文献类型]. 可获得的网址, 发表或更新的日期。
 其中, 电子文献类型, 是网上期刊时, 用[J/OL]; 是网上电子公告时, 用[EB/OL]; 是网上联机数据库时, 用[DB/OL]。特别注意的是, 所有中文文献, 需同时附原刊物中的英文翻译。
5. 有通讯作者的文稿, 请在文章首页左下角注明通讯作者职务、职称、学位、工作单位(详细到科室)、详细通讯地址(邮编)和 E-mail。
6. 本刊启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 网址 <http://www.chinaoncology.cn>。不再接收电子邮件投稿和纸质稿。
 网上投稿成功 1 周内, 请将稿件处理费 20 元通过邮局汇款至编辑部(务必注明第一作者姓名、稿号和详细地址); 并将单位介绍信邮寄至编辑部。若文稿内容受国家或省、厅级项目资助, 请附上基金项目批文的复印件, 并在正文首页脚注中说明。
7. 编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。文稿一般不退, 请作者自留底稿。来稿一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志 2 册并酌付稿酬。