

多发性骨髓瘤伴胃部浸润 1 例并文献复习

Multiple Myeloma with Stomach Infiltration: A Case Report and Literature Review

LIU Xi-yang, ZHANG Hong-mei, SONG Yong-ping, FANG Bai-jun

刘希洋, 张红梅, 宋永平, 房佰俊

(郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450008)

关键词: 胃部浸润; 多发性骨髓瘤; 治疗; 预后

中图分类号: R733.3 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2020)02-0167-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.02.B018

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是克隆性浆细胞疾病,其病变多局限于骨髓,并发髓外病变(extramedullary lesion, EMD)多发生于疾病进展或复发时,是预后不良的标志^[1-2],伴有 EMD 的患者生存期较非 EMD 者明显缩短^[3-4]。MM 伴髓外浸润的发生率较低,常累及淋巴结、胸膜、中枢、软组织、睾丸、肝脏等部位^[5-7],鲜有累及胃部的报道。现报道 1 例伴胃部浸润的 MM,并进行相关文献复习,以提高对该病的认识。

1 临床资料

患者,女性,65岁,1个月余前因腰背部及头部疼痛,伴恶心、呕吐,于当地医院行 CT 检查发现:颅骨多发性骨髓瘤?颅骨转移?于 2017 年 3 月 9 日入我院,查体:步态正常,脊柱无畸形,前屈、后仰、侧屈及旋转范围轻度受限,压痛、叩击痛(+),肌力、肌张力正常,病理征(-),余未见明显阳性体征。实验室检查:血常规:血红蛋白 120g/L;血生化:球蛋白 55.1g/L,肌酐 146 μ mol/L,钙离子 3.51mmol/L,乳酸脱氢酶 136U/L, β 2 微球蛋白 7.74mg/L;血免疫球蛋白及轻链:IgG 4411mg/dl,轻链 λ 13.596g/L;血清蛋白电泳示 M 蛋白占 0.361。骨髓细胞学示:骨髓增生明显活跃,浆细胞比例增高,占 0.328,偶见双核、多核浆细胞。CT 提示肋骨多发骨质密度减低。患者院外长时间恶心、呕吐,经过抑酸、止吐、护胃等药物治

疗效果欠佳,行电子胃镜示:食管下段囊肿?慢性浅表性胃炎,胃体息肉。免疫组化示:CK 上皮+, Vim+, CD138+, CD38+, CD79a B 细胞+, CD3 T 细胞+, Ki-67+约 40%。病理诊断:(胃体)黏膜固有层内浆细胞弥漫浸润,结合免疫组化及 BCR 基因重排提示浆细胞肿瘤浸润(Figure 1)。诊断为:MM IgG- λ 型,DS 分期 III 期,ISS 分期 III 期。

于 2017 年 3 月 12 日给予 PD (硼替佐米+地塞米松)方案化疗 1 周期,化疗过程中出现 III 级胃肠道反应、感染症状及 II 级周围神经毒副反应。患者院外出现颈部疱疹,疼痛剧烈,3 周后返院治疗,经抗病毒、营养神经及增强免疫等对症治疗后,考虑患者对硼替佐米耐受性差,不良反应明显,4 月 14 日给予 CVAD (长春地辛+环磷酰胺+表柔比星+地塞米松)方案化疗 1 周期,5 月 15 日返院复查,血常规:血红蛋白 137g/L;血生化:球蛋白 41.4g/L,肌酐 75 μ mol/L,钙离子 2.45mmol/L,乳酸脱氢酶 211U/L, β 2 微球蛋白 5.86mg/L;血免疫球蛋白及轻链:IgG 2752mg/dl,轻链 λ 8.089g/L;血清蛋白电泳示 M 蛋白占 0.161。骨髓细胞学示:骨髓增生明显活跃,成

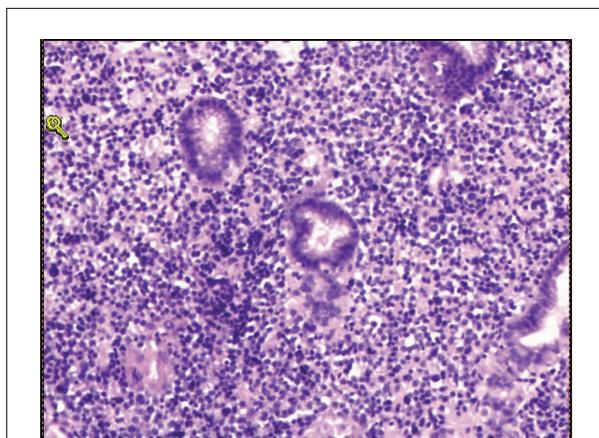


Figure 1 Diffuse infiltration of plasma cells in the pathological examination of the stomach (HE \times 400)

基金项目:国家自然科学基金项目(81370661)

通信作者:房佰俊,副主任,主任医师,博士生导师,博士;郑州大学附属肿瘤医院,河南省肿瘤医院血液科五病区,河南省郑州市东明路 127 号(450008);E-mail:fdation@126.com

收稿日期:2018-06-15;修回日期:2018-08-11

浆细胞占 0.022, 形态大致正常, 疗效评估为 PR (部分缓解)。5 月 22 日给予 hyper-CVAD (长春地辛+环磷酰胺+多柔比星脂质体+地塞米松) 方案化疗 1 周期, 期间合并肺部感染, 积极抗感染后好转。6 月 28 日再次给予上述 hyper-CVAD 方案化疗, 药物剂量及疗程同上。7 月 26 日返院复查, 血红蛋白: 血红蛋白 89g/L; 血生化: 球蛋白 34.7g/L, 肌酐 56 μ mol/L, 钙离子 2.14mmol/L, 乳酸脱氢酶 214U/L, β 2 微球蛋白 5.96mg/L; 血免疫球蛋白及轻链: IgG 2115mg/dl, 轻链 λ 6.79g/L; 血清蛋白电泳示 M 蛋白占 0.19。骨髓细胞学示: 骨髓增生明显活跃, 浆细胞比例占 0.01, 形态大致正常, 疗效仍为 PR。8 月 8 日再次给予上述 hyper-CVAD 方案化疗, 药物剂量及疗程同上, 化疗后粒缺期合并肺部感染, 给予对症抗感染后好转出院。患者由于身体原因拒绝再次化疗, 院外口服来那度胺 (25mg d₁₋₂₁) 联合地塞米松片 (20mg 2d/周) 维持治疗, 并口服抑酸、护胃、止吐、营养神经等药物支持治疗, 电话随访患者于 2017 年 9 月 20 日死于原发病进展合并肺部感染。

2 讨论

2.1 疾病特点

EMD 定义为髓外肿物经病理组织学检查证实为浆细胞, 除外孤立性髓外浆细胞瘤和骨孤立性浆细胞瘤^[8]。MM 细胞多局限于骨髓中, 黏附于骨髓基质, 其生长、增殖均依赖于骨髓微环境, 但由于瘤细胞免疫表型异常改变或趋化因子表达异常时, 瘤细胞的生长不再依赖于骨髓微环境生长而归巢到其他组织, 形成 EMD。

MM 伴髓外浸润的病例国内外均有报道。Rosinol 等^[9]报道伴有髓外浸润的 MM 患者, 初诊时发生率为 15%~20%, 治疗中又有近 15% 的患者出现 EMD。Damaj 等^[10]报道了 19 例 EMD, 其中发生于淋巴结 10 例, 胸膜 8 例, 软组织 6 例。国内陈海飞等^[7]报道的 418 例 MM 患者中, 40 例 (9.6%) 并发 EMD, 常见受累部位前三位依次为软组织、胸(腹)膜和中枢神经系统, 其中初诊时 25 例 (6%) 合并 EMD, 治疗过程中有 15 例 (3.6%) 出现 EMD。黄蓓晖等^[11]报道 357 例 MM 患者中共有 43 例患者在初诊或治疗过程中出现髓外浸润, 发生率为 12.04%, 其中初诊时合并

EMD 25 例 (7%), 复发合并 EMD 18 例 (5.04%), 最常见的发病部位为软组织 (19 例), 占 5.32%。我国 MM 髓外浸润发生率相比于国外明显较低。

2.2 预后及治疗

相关研究表明, 随着新药及干细胞移植等治疗方法的引入, EMD 的发生率并没有增加。一些学者认为新的药物能够破坏局部骨髓微环境, 通过调节浆细胞增殖、迁移和存活, 在骨髓瘤的发病机制中起关键作用。Varga 等^[12]通过对 117 例骨髓瘤患者的长期随访发现, 应用硼替佐米或者来那度胺等新药化疗的患者与传统化疗方案相比, 患者从诊断发展为 EMD 时间上差异无统计学意义。Deng 等^[13]国内学者通过荧光原位杂交 (FISH) 分析有 EMD 患者的 p53 缺失率 (34.5% 对 11.9%) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 水平明显高于无 EMD 患者, 而在 EMD 患者的复发和进展随访中, 与免疫球蛋白 IgD 亚型和 p53 缺失明显相关, 而不是以前的治疗 (沙利度胺、硼替佐米或移植等)。Weinstock 等^[14]的研究通过严格的活检证实 EMD, 确定了所有 MM 患者的 EMD 发病率为 8.3%, 骨髓瘤诊断的中位总生存期为 4.1 年, EMD 患者中位总生存期为 1.3 年。由此可见, 移植和新药显著提高了总体 MM 患者的长期生存, 但并不增加 EMD 发生率。

多项研究表明 EMD 是一个独立的不良预后因子, EMD 的总体预后不良, 尤其是初诊时即并发髓外浸润者。黄蓓晖等^[11]研究表明髓外浸润患者总生存期 (OS) 为 31.0 个月, 而无髓外浸润患者的 OS 为 42.4 个月, 其中初治组 OS 为 19.1 个月, 复发组 OS 为 42.7 个月。Deng 等^[13]研究中 843 例 MM 患者, EMD 患者和无 EMD 患者的 OS 分别为 16.5 个月和 40.0 个月, 疾病进展时间分别为 11.5 个月和 25.0 个月。提示 EMD 是骨髓瘤患者预后不良的指标。

目前对于 MM 并发髓外浸润患者的治疗没有明确的方案, 相关的报道以及疗效评价的文章也较少。国内学者李新等^[15]应用 DECP 方案治疗 20 例 EMD 患者, ORR (CR+PR) 为 55%, 1 年 OS 为 73%, 2 年 OS 为 28%, 3 年 OS 为 21%。Griffin 等^[16]比较了 DCEP、CVAD 及 V-DT-PACE 3 种挽救化疗方案治疗复发性难治性 MM, 发现 3 种方案显示了类似的反应、生存率和不良事件。Calvo-villas 等^[17]应用来那度胺联合地塞米松 (RD) 方案治疗 27 例 EMD 患者,

ORR 为 77%(CR 31%), 显示来那度胺在髓外病变治疗中疗效显著。MM 并发髓外浸润的治疗方案尚无共识, 对于此类患者如何获得更长的 PFS 及 OS, 仍需积极探索。

国内外鲜有 MM 侵犯胃部的病例报道, 多数病例仅见于个案报道, 且大部分表现为高度侵袭性。国内王超雨等^[18]报道了 1 例以胰腺和胃占位为首发表现的 MM 患者, 予 4 个周期 V-DT-PACE 方案序贯自体造血干细胞移植, 后续每 3 个月 1 次硼替佐米维持治疗, 1 年后患者仍维持 CR 状态。与此相比, 国外报道的 3 例伴胃部浸润的 MM 患者经积极治疗后 OS 仍极短, 分别为 2 个月、3 个月和 24 个月^[19-21]。本例患者以腰背部及头部疼痛, 伴长期恶心、呕吐为首发症状, 入院后完善血尿粪常规、血生化、血清蛋白电泳、CT 及骨髓细胞学等辅助检查, 经病理活检及免疫组化进一步明确诊断。入院后经硼替佐米方案治疗 1 周期, 无法耐受其不良反应, 第 2 周期改为 CVAD 方案, 2 周期化疗后疗效评价为 PR, 加强化疗强度, 后续给予 hyper-CVAD 方案 3 个周期, 4 周期化疗后疗效评估仍为 PR, 由于患者一般状况差, 拒绝继续化疗, 出院后口服来那度胺治疗, 最终因疾病进展合并肺部感染死亡, OS 为 6 个月。伴髓外胃部浸润的 MM, 恶性程度高, 对多种化疗方案反应均不敏感, 总体治疗效果差。对于此类患者如何选择最佳的治疗方案, 还需扩大样本量, 深入进行统计分析研究。

总之, MM 伴髓外浸润患者, 总体预后差, 传统化疗方案治疗效果不佳, 目前推荐应用来那度胺、硼替佐米等新药方案及 DECP、CVAD 等化疗方案, 满足条件者可考虑行 CAR-T 或者自体造血干细胞移植。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Billecke L, Penas EMM, May AM, et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(1): 87-94.
- [3] Kuehl WM, Bergsagel PL. MYC addiction: a potential therapeutic target in MM[J]. *Blood*, 2012, 120(12): 2351-2352.
- [4] Chisholm KM, Bangs CD, Bacchi CE, et al. Expression profiles of MYC protein and MYC gene rearrangement in lymphomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(3): 294-303.
- [5] Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide[J]. *Haematologica*, 2004, 89(7): 832-836.
- [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] Chen HF, Fu WJ, Wang DX, et al. Clinical features of multiple myeloma patients with extramedullary disease: a report of 40 cases from a single center [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2007, 28(10): 655-658. [陈海飞, 傅卫军, 王东星, 等. 40 例多发性骨髓瘤伴髓外病变患者的临床特征分析[J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(10): 655-658.]
- [8] Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group[J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(5): 749.
- [9] Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide [J]. *Haematologica*, 2004, 89(7): 832-836.
- [10] 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.
- [11] Huang BH, Li J, Liu JR, et al. Clinical features of extramedullary multiple myeloma [J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2011, 24(2): 151-154, 157. [黄蓓晖, 李娟, 刘俊茹, 等. 多发性骨髓瘤并发髓外浸润的临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2011, 24(2): 151-154, 157.]
- [12] Varga C, Xie W, Laubach J, et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6): 843-850.
- [13] Deng S, Xu Y, An G, et al. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(5): 286-291.
- [14] Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, et al. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6): 851-858.
- [15] Li X, Sun WJ, Jin FY, et al. Clinical observation of DECP combination chemotherapy for relapsing and refractory multiple myeloma patients with extramedullary plasmacytomas [J]. *National Medical Journal of China*, 2014, 94(16): 1258-1260. [李新, 孙万军, 靳凤艳, 等. DECP 方案治疗伴髓外浸润的复发难治性多发性骨髓瘤的临床观察[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(16): 1258-1260.]
- [16] Griffin PT, Ho VQ, Fulp W, et al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma [J]. *Cancer*, 2015, 121(20): 3622-3630.
- [17] 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.
- [18] Wang CY, Yang HL, Zhao HF, et al. A case report of primary pancreatic and gastric multiple myeloma [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2016, 37(5): 440. [王超雨, 杨洪亮, 赵海丰, 等. 以胰腺和胃占位为首发表现的多发性骨髓瘤一例[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 440.]
- [19] Wang CC, Chang MH, Lin CC. A rare cause of gastrointestinal bleeding. Multiple myeloma with extramedullary gastroduodenal plasmacytoma [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(3): 1-2.
- [20] Sousos N, Vlachaki E, Anastasiadou K, et al. Diffuse gastric plasmacytoma involvement in multiple myeloma [J]. *Endoscopy*, 2015, 47 Suppl 1 UCTN(S 01): E197.
- [21] Doberauer C, Sanner B, Henning B. Multiple myeloma involving the stomach with vitamin B12 deficiency [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11(2): 205.

《肿瘤学杂志》稿约

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技期刊,中国科技核心期刊,中国科技论文统计源期刊,中国抗癌协会系列期刊,华东地区优秀期刊。《肿瘤学杂志》创刊于1995年(ISSN 1671-170X, CN 33-1266/R),由浙江省卫生健康委员会主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,肿瘤学杂志社出版。

《肿瘤学杂志》始终贯彻面向全国,服务于肿瘤学临床、科研、教学工作的办刊宗旨,及时报道我国肿瘤学研究领域的新技术、新成果和新进展。《肿瘤学杂志》公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。设有专题报道、基础·临床研究、综述、经验交流、短篇报道等栏目,主要刊登肿瘤临床与基础类学术论文,重点为常见恶性肿瘤诊治研究,以期指导临床实践和科研。

欢迎肿瘤基础理论研究、临床应用研究方面的论著和综述文稿,以及技术经验交流和病例报告等方面的稿件!

有关撰稿要求如下:

1. 文稿务必材料真实可靠,数据准确,论点清楚,论据充足,结论明确。文字通顺、准确、简练,重点突出,层次清楚。

2. 论著和综述均需附中英文摘要和中英文主题词。其中论著的摘要为结构式摘要,包括目的、方法、结果、结论4个部分。中文摘要300字左右,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。主题词要求3~8个。

3. 临床试验注册号:临床试验注册号应是从WHO认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。前瞻性临床试验须附临床试验注册号。以“临床试验注册(Trial registration)”为标题,写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有CONSORT声明(Consolidated Standards of Reporting Trials)(<http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。

4. 医学伦理问题及知情同意:须遵循医学伦理基本原则。文中应注明研究的时限或病例采集时间,文中提到的动植物、药品、试剂、仪器等必须说明来源、规格、批号及生产厂家。当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。

5. 统计学上应该对数据资料的情况、统计分析方法的选择、统计结果及其解释和表达等进行描述。统计学符号按GB/T 3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,一律采用斜体,概率用英文大写P,本刊要求写出具体的P值,并给出具体检验值,如t值、 χ^2 值、q值。

6. 凡文字能表达清楚的内容不必另列图表。图表设计应正确、合理,应有自明性。图片要具有良好的对比度与清晰

度。需提供中英文图表各一份。

7. 所列参考文献应主要为作者亲自阅读的已发表的近3年文献,按文内引用先后顺序列于文末,文内引用处右上角以[]号注明相应的序号。

按本刊对参考文献的要求,中文文献需要中英文对照,即需同时附原刊物中的英文翻译。如果原刊物上没有英文文题翻译,则请自行翻译。文献中刊名缩写问题:中文期刊翻译时用全名;英文期刊名称用缩写。

具体格式举例如下:

①英文期刊文献:[1]Arap W, Kolonin MG, Trepel M, et al. Steps toward mapping the human vasculature by phage display [J]. Nat Med, 2002, 8(2): 121-127.

②中文期刊文献:[2]Zhou SL, Mao WM, Ling ZQ, et al. Hypermethylation of CpG island in promoter region of hMSH2 in esophageal cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(2): 81-85. [周素丽, 毛伟敏, 凌志强, 等. 食管癌中hMSH2启动子区CpG岛过甲基化研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(2): 81-85.]

8. 作者署名:署名的作者应当是参与论文选题和设计,或参与资料分析与论文写作,对论文有重大贡献者。作者排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。

投稿时请在文章首页注明作者和通讯作者职务、职称、学位、工作单位(详细到科室)、详细通讯地址和E-mail等信息。

9. 基金项目:基金资助项目的文章应该在文稿首页写出基金名称和编号,如“基金项目:国家自然科学基金(81372778)”。

10. 本刊采用稿件远程处理系统,只接受网上投稿,网址<http://www.chinaoncology.cn>。不接收电子邮件投稿和纸质稿。

11. 网上投稿后需邮寄单位介绍信、无学术不端承诺书及基金项目证明复印件。本刊对来稿不收取审稿费。自作者接到收稿回执后6个月内未接到退稿通知,则文稿仍在送审与处理中,作者欲改投他刊,请函告编辑部。

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。

12. 来稿一经采用,由作者亲笔签署肿瘤学杂志社论文著作权转让协议书,该论文的著作权及相关财产权即归肿瘤学杂志社所有。一经录用,收取一定版面费,发表后寄赠当期杂志2册。

编辑部联系方式

地址:杭州市江干区机场路30号(310004)

咨询电话:0571-88122280

E-mail: zlxzz04@126.com

网址: <http://www.chinaoncology.cn>