

骨髓瘤性胸腔积液 6 例临床分析

应双伟 胡敏利 邵燕萍 郭群依 罗文达

【摘要】目的 探讨骨髓瘤性胸腔积液(MPE)的流行病学、发病机制、临床表现、治疗及预后。**方法** 回顾分析 2010 年 10 月至 2018 年 7 月收治的 6 例多发性骨髓瘤(MM)合并 MPE 患者的临床表现、治疗及转归情况,并复习相关文献。**结果** 6 例 MPE 患者中位发病年龄 69(39~82)岁,男女发病无差异,轻链型多见,4 例结合形态学和流式细胞术(FCM)诊断。MPE 多出现于 MM 终末期,治疗疗效不佳,中位总生存期仅 2.5 个月。**结论** MPE 作为 MM 的一种少见并发症,胸腔积液 FCM 有助于提高阳性率,系统化疗联合胸腔局部治疗是主要的治疗手段,但治疗反应率低,预后极差,新药及细胞免疫治疗有望改善预后。

【关键词】 骨髓瘤性胸腔积液 多发性骨髓瘤 预后

多发性骨髓瘤(MM)是一种以骨髓中克隆性浆细胞异常增生为特征的疾病,目前在血液系统恶性肿瘤的发病率位居第二^[1]。MM 的病灶多局限于骨髓,约 13% 的患者在病程中出现不同程度的髓外侵犯^[2]。骨髓瘤性胸腔积液(MPE)作为一种少见的髓外并发症,其发生率 < 1%,一旦出现往往预示不良预后^[3]。笔者回顾性分析了本院收治的 6 例 MM 合并 MPE 患者的临床表现、治疗及转归,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2010 年 10 月至 2018 年 7 月我科收治的 387 例 MM 患者中,共有 6 例合并 MPE,其中男 3 例,女 3 例,年龄 39~82 岁,中位年龄 69 岁。1 例为初诊时发现;余 5 例 MPE 发生于难治复发阶段,MPE 发生距 MM 初诊时间为 0~39 个月,中位时间 17.5 个月。5 例患者中,2 例初期治疗缓解后复发,1 例自体骨髓移植 1 年后复发,2 例为难治患者。分型:IgA、 λ 轻链型 1 例,IgG 型 1 例, λ 轻链型 2 例, κ 轻链型 1 例,不分泌型 1 例。Durie-Salmon 分期系统分期:ⅢA 期 4 例,ⅢB 期 2 例;国际分期系统(ISS)分期:Ⅱ期 2 例,Ⅲ期 4 例。4 例 MM 存在包括肋骨、胸骨、肩胛骨、胸椎等胸廓骨骼一处或多处虫蚀样改变,余 2 例未见。MM 诊断标准参照中国多发性骨髓瘤专家共识;MPE 主要依据胸腔积液脱落细胞学和(或)流式细胞术(FCM)检测来诊断。治疗前

评估全血细胞计数、肝肾功能、电解质、血清及尿液免疫球蛋白、尿尿免疫固定电泳、 β 微球蛋白、超敏 C 反应蛋白;行骨髓检查以诊断及评估 MM;行超声、肺部 CT 检查,行胸腔积液的常规、生化、脱落细胞形态学、FCM 检查以诊断及评估 MPE;参照欧洲骨髓移植协作组(EBMT)标准行疗效评估^[4]。

1.2 胸腔积液部位及性质 6 例患者中,左、右胸腔积液各 1 例,余 4 例均为双侧,B 超提示积液均为中大量。胸腔积液颜色表现为淡黄色至深黄色,李凡他试验均阳性,有核细胞计数 $460(110\sim800)\times 10^6/L$,总蛋白 $22(19.8\sim34.5)g/L$,乳酸脱氢酶 $188(110\sim551)U/L$,腺苷脱氨酶 $10(4\sim39)U/L$ 。6 例胸腔积液脱落细胞检测均找到骨髓瘤细胞,其中 4 例行胸腔积液 FCM 分析,通过参照骨髓中骨髓瘤细胞的免疫表型特点,检测出胸腔积液中的同样表型[CD38⁺/CD138⁺/CD56⁺/CD19⁻]表达的骨髓瘤细胞分别占有核细胞数的 2.2%,14.3%,58.7%,88.5%。

1.3 6 例 MPE 患者的临床特点、治疗方案及生存情况 见表 1。

1.4 治疗及预后 6 例 MM 患者中位 OS 为 22.5(9~40)个月,MPE 出现后的中位 OS 仅 2.5(1~9)个月。1 例患者既往治疗达到部分缓解(PR),中断治疗 5 个月后又出现 MPE,应用 DECP 方案化疗 2 个疗程,MPE 持续存在,最终死于原发病进展;1 例既往 DVD 方案化疗联合自体造血干细胞移植,疾病达到完全缓解(CR),但 8 个月后又提示疾病复发,行 RVD 方案化疗中出现 MPE,MPE 持续存在,最终死于呼吸衰竭;1 例既往 PTD、PCD 方案化疗疗效欠佳,出现 MPE 后行 VAD 方案 1 个疗程后 MPE 完全吸收,后继续行 VAD 方案 4 个疗程,但疾

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.4.2018-2652

作者单位:317000 台州医院血液肿瘤内科

通信作者:罗文达,E-mail:luowd@enzemed.com

表 1 6 例 MPE 患者的临床特点、治疗方案及生存情况

例	年龄(岁)/性别	分型	染色体	MM 治疗	MPE 发生时间(月)*	MPE 后治疗*	MPE 后 OS(月)	MM 总 OS(月)
1	60/M	不分泌	46, XY[20]	TCD × 2, VAD × 4	12	DECP × 2	2	14
2	39/F	IgA, λ	复杂核型 [#]	DVD × 6, 自体移植, RVD × 2	21	RVD × 2	2	23
3	72/F	λ	46,XX[20]	PTD × 2, PCD × 6	14	VAD × 5, RD × 2	8	22
4	67/M	IgG	FISH 示 13q-, 1q21+	PD × 4, DECP × 3, DTPACE × 4	39	RVD × 1	1	40
5	71/M	κ	45,X,-Y[12]/46,XY[8]	VAD × 11, RVD × 4	29	RVD × 2	3	32
6	82/F	λ	46,XX[20]	无	0	MPT × 4	9	9

注:OS:总生存期;TCD:沙利度胺+环磷酰胺+地塞米松;VAD:长春地辛+表柔比星+地塞米松;DVD:多柔比星脂质体+长春地辛+地塞米松;RVD:来那度胺+硼替佐米+地塞米松;PTD:硼替佐米+沙利度胺+地塞米松;PD:硼替佐米+地塞米松;MPT:马法兰+泼尼松片+沙利度胺;DECP:顺铂+依托泊苷+环磷酰胺+泼尼松;DTPACE:地塞米松+沙利度胺+顺铂+表柔比星+环磷酰胺+依托泊苷。*:均联合胸腔引流术;#:MPE 发生距 MM 初诊时间;#:42,X,-X,der(1;12)(q10;q10),der(4)t(4;11)(p14;q11),t(6;17;22)(p24;q12;q11.2),-8,del(11)(q10),-13,-14,+der(15)t(8;15)(q13;q26.2)[15]/84,idem × 2[2]/46,XX[3]

病进展为浆细胞白血病,再发 MPE,改 RD 方案治疗 2 个疗程,疾病仍进展,最终死亡;1 例患者全身多发髓外组织浸润,既往多次较高强度化疗后,疾病一度得以控制,但缓解期逐渐缩短,当出现 MPE 时,已难以耐受强化疗,接受 RVD 方案 1 周期后疾病快速进展,最终死于呼吸循环衰竭;1 例患者疾病进展中接受 RVD 方案化疗,治疗过程中出现 MPE,RVD 再治疗 2 个疗程,MPE 未控制,疾病进一步恶化;1 例患者初诊合并 MPE 患者接受 MPT 方案化疗 4 个疗程,MPE 明显吸收,后未再来院化疗,5 个月后再发 MPE,死于呼吸衰竭。

2 讨论

约 6% 的 MM 患者在病程中出现胸腔积液,常见病因包括充血性心功能不全,慢性肾功能衰竭,低蛋白血症,肝硬化,肺动脉高压,肺炎旁胸腔积液,结核性胸腔积液等,而 MPE 的发生率不到 1%^[3,5],本中心 MPE 发生率约 1.55%,略高于既往报道。至今国外文献约 150 例 MPE 报道,中位发病年龄 62 岁,男女比例 1.7:1,以单侧多见,约占 60%,且近半数患者胸腔积液超过胸腔的 2/3^[6]。MM 以 IgG 型最为常见,约 50%,其次 IgA(20%),轻链(20%),而 IgD,IgE,IgM 及双克隆型不到 10%^[7]。尽管如此,文献报道 IgA 型 MM 具有最高的 MPE 发生率,紧接着是 IgD 和 IgG,原因可能与 IgA 型具有更高的 13 号染色体缺失发生率以及 IgD 型具有更高的髓外侵犯

率有关^[3,7-8]。本文因病例数的限制,难以说明 MPE 在不同 MM 亚型中的发生率。

MPE 的发生机制尚不明确,目前认为由骨髓瘤细胞浸润胸膜或其周围组织器官继而累及胸腔导致^[3,9]。一项含 57 例 MPE 的回顾性研究^[10]发现近半数患者存在胸腔骨骼、肺或胸壁的浸润,从而进一步证实以上观点。本文报道的 6 例患者中 4 例(66.7%)存在胸腔骨骼不同程度的浸润破坏,与以上报道相符。传统 MPE 诊断依据主要基于以下几点^[11]:(1)胸腔积液电泳证实有单克隆蛋白成分;(2)胸腔积液脱落细胞找到骨髓瘤细胞;(3)胸膜组织活检或尸检得到组织学证实。由于胸膜活检的有创性、胸腔积液脱落细胞数量的限制性及潜在体外凋亡的影响,降低了 MPE 的阳性检出率,而近年来 FCM 的应用恰弥补该项缺陷^[12-13]。本文中 4 例患者采取细胞形态学联合 FCM 明确了 MPE 的诊断,同时 FCM 在后期治疗评估中也起到了重要的作用。

MPE 常为 MM 自然病程的晚期表现或者是疾病进展的征象,往往提示着不良预后^[10]。MPE 一旦出现,中位 OS 仅 4 个月(3~50 个月),显著低于Ⅲ期 MM 的 29 个月的中位 OS^[3];本文中 6 例患者中位 OS 为 22.5 个月,而发生 MPE 后中位 OS 仅 2.5 个月,表明 MPE 的发生往往意味着疾病终末阶段。但由于以 MPE 首发的 MM 的病例数的限制,目前难以建立 MPE 与 MM 预后较为准确的相关性。作为 MM 的一种少见并发症,MPE 的治

疗归根到底是针对原发病 MM 的治疗。系统化疗联合胸腔局部治疗是 MPE 主要的治疗原则。Kamble 等^[3]应用 DECP 方案联合胸膜固定术治疗既往行 VAD 方案化疗后出现 MPE 的 7 例患者,5 例胸腔积液完全吸收,但是 OS 并未改善,即便其中 4 例在 DECP 的挽救化疗后序贯外周造血干细胞移植,中位 OS 仅 4 个月,表明传统的化疗治疗未能改善 MPE 患者的生存。但随着硼替佐米、来那度胺等新药的应用,近年也有不少 MPE 成功治疗的案例报道,包括 Iqbal 等^[14]应用 VRD 方案成功治疗 1 例 MPE 患者,随访 1 年病情稳定。Zhong 等^[12]应用以硼替佐米为基础的联合化疗治疗 23 例 MPE 患者,1 例获得 CR,10 例获得 PR,12 例患者疾病进展(PD),中位无进展生存期(PFS)和 OS 分别为 5.7 个月和 11.7 个月,其中 2 例应用 IL-2 进行胸腔局部治疗后分别取得了 CR 及 PR,OS 近 30 个月。此外,也有通过静脉联合胸腔内注射硼替佐米治疗 MPE 取得较好疗效的案例报道^[15]。但是 MPE 的总体治疗反应率仍不够理想,初期治疗有效的患者常常短期复发且生存较短。所幸的是,目前国际上已有数十种新药获批,包括二代蛋白酶体抑制剂(伊沙佐米、卡非佐米),三代免疫调节剂泊马度胺^[16],针对 CD38 的单抗 Daratumumab 及细胞表面糖蛋白 CS1 的单抗 Elotuzumab^[17]等。除此之外,有研究者通过自体造血干细胞移植联合细胞免疫治疗 1 例经四线治疗复发的 MM 患者,最终获得流式残留病灶转阴的疗效^[18]。相信新药及免疫治疗的涌现会不断克服 MPE 不良预后。

总之,MPE 发生率低,诊断依赖于胸膜活检、胸腔积液细胞学或 FCM,系统化疗联合胸腔局部治疗仍是目前主要治疗手段,但治疗反应率较低,预后极差,新药及细胞免疫治疗有望改善预后。

3 参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)[J].中华内科杂志,2015,54(12):1066-1070.DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.020.
- [2] 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. DOI:10.1093/annonc/mdp329.
- [3] Kamble R, Wilson CS, Fassas A, et al. Malignant pleural effusion of multiple myeloma: prognostic factors and outcome[J]. Leuk Lymphoma, 2005, 46(8):1137-1142. DOI:10.1080/10428190500102845.
- [4] Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant [J]. Br J Haematol, 1998, 102(5): 1115-1123.
- [5] Wang Z, Xia G, Lan L, et al. Pleural effusion in multiple myeloma[J]. Intern Med, 2016, 55: 339-345. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.4733.
- [6] Riveiro V, Ferreiro L, Toubes ME, et al. Characteristics of patients with myelomatous pleural effusion[J]. A systematic review. Rev Clin Esp, 2018, 218(2):89-97. DOI:10.1016/j.rce.2017.11.001.
- [7] Cho YU, Chi HS, Park CJ, et al. Myelomatous pleural effusion: a case series in a single institution and literature review[J]. Korean J Lab Med, 2011, 31:225-230. DOI:10.3343/kjlm.2011.31.4.225.
- [8] 张佳佳,钟玉萍,李新,等.多发性骨髓瘤合并胸腔积液 10 例临床分析[J].中华内科杂志,2010,49(9):793-794. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.09.020.
- [9] Kintzer JS, Rosenow EC, Kyle RA. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma: a review of 958 cases[J]. Arch Intern Med, 1978, 138(5):727-730.
- [10] Kim YJ, Kim SJ, Min K, et al. Multiple myeloma with myelomatous pleural effusion: a case report and review of the literature[J]. Acta Haematol, 2008, 120(2):108-111. DOI:10.1159/000165694.
- [11] Rodríguez JN, Pereira A, Martínez JC, et al. Pleural effusion in multiple myeloma[J]. Chest, 1994, 105(2):622-624.
- [12] Zhong Y, Zhang J, Wang H. Myelomatous pleural effusion involvement in 23 patients with multiple myeloma: A single-center clinical analysis[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(3):359-362. DOI: 10.1111/1759-7714.12220.
- [13] Arora P, Gupta SK, Mallik N, et al. Flow cytometry in diagnosis of myelomatous pleural effusion: A case report[J]. Indian J Hematol Transfus, 2016, 32:138-142. DOI:10.1007/s12288-015-0589-z.
- [14] Iqbal N, Tariq MU, Shaikh MU, et al. Pleural effusion as a manifestation of multiple myeloma[J]. BMJ Case Rep, 2016, 12:2016. DOI:10.1136/bcr-2016-215433.
- [15] Iannitto E, Minardi V, Tripodo C. Use of intrapleural bortezomib in myelomatous pleural effusion[J]. Br J Haematol, 2007, 139(4): 621-622. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06735.x.
- [16] 沈静,刘卓刚.泊马度胺治疗复发难治性多发性骨髓瘤研究进展[J].中国实用内科杂志,2015,35(8):711-714. DOI:10.7504/nk2015070501.
- [17] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(7):621-631. DOI:10.1056/NEJMoa1505654.
- [18] Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(11):1040-1047. DOI:10.1056/NEJMoa1504542.

(收稿日期:2018-10-29)

(本文编辑:沈昱平)