

单中心 40 岁以下初治多发性骨髓瘤患者 临床表现及生存分析并文献复习

冯晓燕 邓书会 安刚 秦小琪 隋伟薇 邹德慧 邱录贵 徐燕

【摘要】 目的 探讨国内极年轻多发性骨髓瘤(MM)患者临床表现及预后。方法 回顾性分析单中心 35 例 40 岁以下初治 MM 患者的临床表现及生存情况,并与已发表的西方国家数据进行比较。结果 40 岁以下 MM 患者占同时期初治 MM 患者的 4.6%,与国外数据相比,该部分患者国际分期系统 III 期比例较高,有更高比例的 IgD 型、贫血、血小板减少及 17p13 缺失。中位随访 17(1~89)个月,35 例患者的中位无进展生存(PFS)及总生存(OS)时间分别为 13 和 33 个月,截止至随访结束有 17 例患者死亡,其中 8 例死于疾病诊断后 1 年内。单因素分析结果显示,髓外浸润($P=0.031$),17p13 缺失($P=0.015$)及肾功能受损($P=0.000$)是影响 PFS 的不良因素,而 17p13 缺失($P=0.015$)及肾功能受损($P=0.001$)是影响 OS 的不良因素。多因素分析结果显示,肾功能损伤是影响预后的不良因素(PFS: $HR=3.953$, 95% 可信区间 1.263~12.371, $P=0.018$; OS: $HR=5.769$, 95% 可信区间 1.602~20.771, $P=0.007$)。结论 国内 40 岁以下 MM 患者的临床特征及生存情况与西方国家患者有所不同,因此在临床诊疗过程中应特别重视该亚群患者。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 发病年龄; 抗肿瘤联合化疗方案; 预后

Clinical characteristics and survival of newly diagnosed multiple myeloma patients under 40 years old from single center and literature review Feng Xiaoyan, Deng Shuhui, An Gang, Qin Xiaoqi, Sui Weiwei, Zou Dehui, Qiu Lugui, Xu Yan. Department of Lymphoma and Myeloma, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xu Yan, Email: yanzi_zjyl@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical characteristics and prognosis of very young patients with multiple myeloma (MM). **Methods** We retrospectively analyzed the clinical characteristics and outcome of 35 newly diagnosed MM patients 40 years old or younger during a period of 15 years and compared with published data from western countries. **Results** Our study demonstrated that these very young patients were more likely to be in advanced stage of International staging system, IgD isotype, hemoglobin < 100 g/L, decreased platelets and deletion of 17p13. With a median follow-up of 17 months (1–89 months), the median overall survival (OS) of this cohort was 33 months and progression-free survival (PFS) was 13 months, moreover 8 of 17 deaths occurred in the first year after diagnosis. In the univariate analysis, extramedullary infiltration, del(17p13) and renal impairment were associated with reduced PFS ($P=0.031$, $P=0.015$, $P=0.000$, respectively), while the last two factors also predicted inferior OS ($P=0.015$, $P=0.001$), but multivariate analysis showed that only renal impairment independently associated with inferior survival in COX model (PFS: $HR=3.953$, 95% CI 1.263–12.371, $P=0.018$; OS: $HR=5.769$, 95% CI 1.602–20.771, $P=0.007$). **Conclusion** Our research showed for the first time that the clinical characteristics and survival of MM patients ≤ 40 years old in China were different from that in western countries. The special attention should be paid to the patients with their diagnosis and treatment.

【Key words】 Multiple myeloma; Age of onset; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.11.009

基金项目:国家自然科学基金(81101794, 81172255);天津市科技支撑计划重大项目(抗癌专项)(12ZCDZSY17600);卫生公益性行业科研专项(201202017)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:徐燕, Email: yanzi_zjyl@163.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)作为一种老年性疾病,其中位发病年龄在美国为70岁,欧洲为72岁^[1]。近些年来由于新药以及造血干细胞移植的广泛应用,MM患者的生存得到了显著改善,65岁以上MM患者的中位总生存(OS)时间为4~6年,而年轻患者可达10年^[2]。考虑患者的体能状况以及对强烈化疗的耐受性,大多数临床研究将60~65岁设为临界值并进行比较,很少研究关注40岁以下这一少见的MM患者群体。这些极年轻患者的临床表现及预后是否与总体MM患者相似并不清楚,因此我们进行了该项回顾性研究并通过与西方国家发表数据对比。

病例和方法

1. 病例:回顾性分析35例自1997年5月至2013年5月入住我院的年龄 ≤ 40 岁初治MM患者资料。所有患者均按照国际骨髓瘤工作组标准^[3]诊断为系统性MM,经患者知情同意后进行常规临床指标检测(包括基于CD138阳性浆细胞分选纯化的IgH易位、13q34缺失、17p13缺失及1q21扩增的FISH分析^[4])。

2. 治疗:19例患者接受沙利度胺为基础的诱导治疗,如TAD(沙利度胺+阿霉素+地塞米松)、TCD(沙利度胺+环磷酰胺+地塞米松)方案;16例患者接受硼替佐米为主的诱导化疗,如BD(硼替佐米+地塞米松)、BCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)、PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)方案。诱导化疗后,8例接受自体外周造血干细胞移植,1例进行同胞异体造血干细胞移植,其他患者按诱导化疗方案进行6~8个疗程的治疗。所有患者至少接受2个疗程化疗,在2~4个疗程诱导化疗后按照国际骨髓瘤工作组标准(另增加接近完全缓解:除免疫固定电泳阳性外,其他指标均符合完全缓解)对患者进行疗效评价^[5]。

3. 随访及生存分析:随访截至2014年4月1日。通过电话联系方式进行随访。无进展生存(PFS)时间定义为诊断至疾病进展或随访结束。OS时间定义为自诊断至死亡或随访结束。

4. 统计学处理:采用SPSS17软件进行统计学分析。采用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线,生存单因素分析中 $P \leq 0.1$ 的变量纳入多因素COX回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:自1997年5月至2013年5月共762例初治MM患者就诊于我中心, ≤ 40 岁者为35例(4.6%),中位年龄36(24~40)岁,其中 ≤ 30 岁者5例,31~35岁者7例,36~40岁者23例。主要症状为骨痛(54.3%)、面色苍白乏力(54.3%)、发热(5.7%)。35例患者中男18例,女17例。ISS分期I、II、III期者分别为7例(20.0%)、11例(31.4%)、17(48.6%),59.2%的患者存在至少3处溶骨性病损。M蛋白类型:IgG型12例(34.3%),IgA型8例(22.9%),IgD型4例(11.4%)。HGB < 100 g/L者24例(68.6%),PLT $< 100 \times 10^9$ /L者10例(28.6%)。 β_2 微球蛋白 > 5.5 g/L者16例(45.7%),合并肾功能损害者8例(22.9%),血钙升高者11例(31.4%)。发生髓外浸润者10例(28.6%),其中4例发生于疾病诊断初期,另6例继发于疾病治疗过程中。FISH结果显示17p13缺失发生率为22.7%(5/22),1q21扩增阳性率为40.9%(9/22),IgH易位发生率56.5%(13/23),13q34缺失发生率24.1%(7/29)。

2. 疗效及生存分析:在最终可评价疗效的29例患者中,9例(31.0%)为完全缓解,6例(20.7%)为接近完全缓解,3例(10.3%)为非常好的部分缓解,6例(20.7%)为部分缓解,总体缓解率达82.7%。另有2例患者评价为疾病稳定,3例无效。中位随访时间为17(1~89)个月,35例患者的中位PFS及OS时间分别为13和33个月(图1),预计5年PFS率为19.8%,OS率为40.3%。截至随访结束,共17例患者死亡,其中8例死于疾病诊断后1年内(3例死于疾病进展,3例死于感染,1例因肾功能衰竭,1例死因不详),其中4例存在17p13缺失,3例伴随髓外浸润。

考虑不同治疗方案对疾病的影响,因病例数有限,仅造血干细胞移植患者较未移植者中位PFS时间延长,但差异无统计学意义(52对12个月, $P=0.102$),硼替佐米治疗未明显使生存受益。单因素分析结果显示,髓外浸润($P=0.031$)、17p13缺失($P=0.015$)及肾功能受损($P=0.000$)是影响PFS的不良因素,而17p13缺失($P=0.015$)及肾功能受损($P=0.001$)是影响OS的不良因素(图2)。多因素分析结果显示仅肾功能损伤是影响预后的不良因素(PFS:HR=3.953,95%可信区间1.263~12.371, $P=0.018$;OS:HR=5.769,95%可信区间1.602~20.771, $P=$

0.007)。

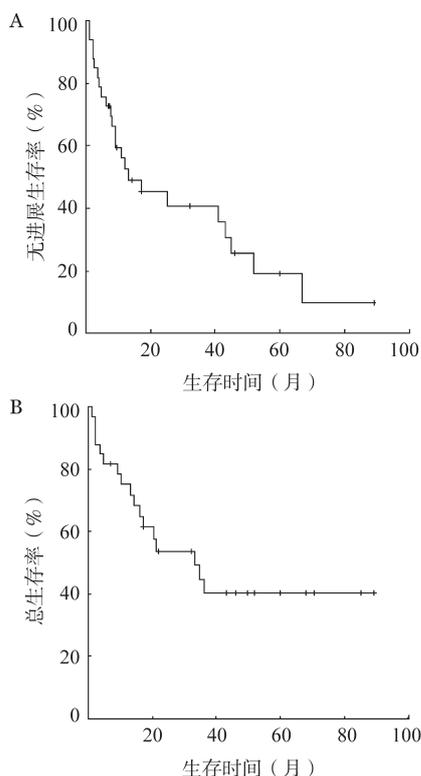


图1 35例年龄≤40岁的初治多发性骨髓瘤患者疾病无进展生存(A)和总生存(B)曲线

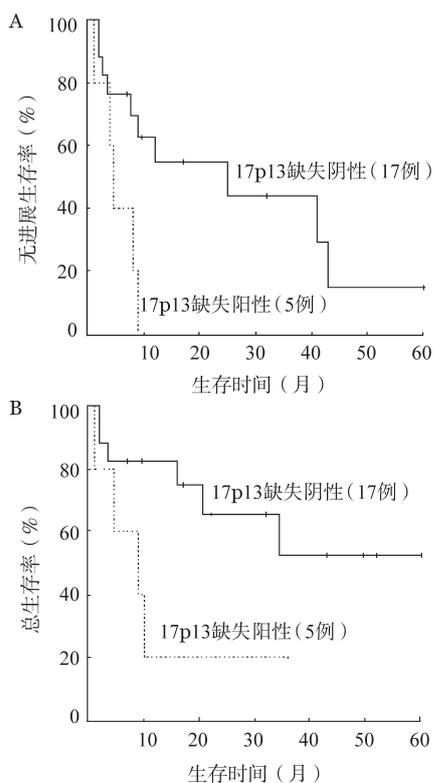


图2 17p13缺失对年龄≤40岁的初治多发性骨髓瘤患者疾病无进展生存(A)和总生存(B)的影响

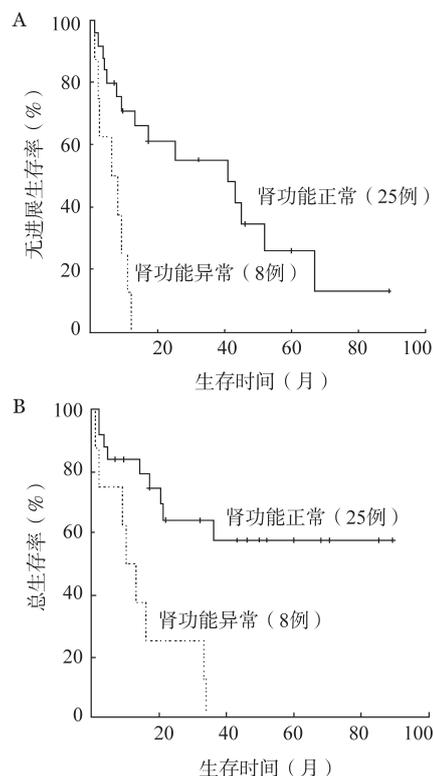


图3 肾功能受损对年龄≤40岁的初治多发性骨髓瘤患者疾病无进展生存(A)和总生存(B)的影响

讨 论

文献报道≤40岁的MM患者占总体MM患者的2%~4%^[6-7],在本研究中我们的结果显示其发病率为4.6%,与文献报道相似。

来自美国梅奥诊所的Blade等^[6]及来自希腊的Argiris等^[8]分别报道了72例和49例40岁以下初治MM患者资料。通过与之对比我们发现,本研究纳入的35例年轻MM患者有其独特的临床特征:①相对梅奥诊所59.4%及希腊67.3%的比例,本研究中男性患者比例偏低(51.4%);②ISS分期构成不同:Argiris等的研究中ISS I、II、III期患者的比例分别为55%、23%、22%,而我们的数据显示分别为20%、30%、50%;③免疫球蛋白类型组成不同:Blade等研究的72例年轻MM患者中IgG型占51%,本研究中IgG型仅占34.3%,而IgA及IgD型分别占22.9%和11.4%,该两部分比例明显高于Blade等^[6]所报道的11%及6%;④其他生化指标:本研究中贫血患者(HGB<100 g/L)占68.6%,而Argiris等的研究中该比例为29%,Blade等为60%(HGB<120 g/L);血小板降低(PLT<100×10⁹/L)在本研究中发生率为28.6%,显著高于希腊(10%,PLT<130×10⁹/L)及梅奥

诊所(4%, $PLT < 100 \times 10^9/L$)的发生率;本研究中 β_2 微球蛋白 >5.5 g/L者的比例为46.7%,而梅奥诊所 β_2 微球蛋白 >2.7 g/L者的比例为55%。

关于细胞遗传学研究,目前尚无 ≤ 40 岁及40岁以上者对比的数据,而且关于年龄与细胞遗传学相关性方面的结果并不一致:Butler等^[9]发现IgH易位发生率在60岁以上患者较高,尤其是t(4;14);Ross等^[10]的结果则显示IgH易位随年龄增加而发生率降低;而来自法国及奥地利的数据并未发现细胞遗传学在不同年龄组的差异^[11-12]。本研究中35例患者的遗传学发生率除17p13缺失率较高外,基本与文献报道一致。

多项研究显示年轻MM患者预后良好。Blade等^[6]的研究结果显示,72例40岁以下的初治MM患者中位OS时间为54个月,并且30岁以下患者的预后优于31~39岁患者(87对47个月, $P=0.012$)^[6]。Argiris等^[8]的研究发现 ≤ 40 岁初治MM患者的中位OS时间为11.5年,明显高于41~65岁(7.0年)及 >65 岁(3.2年)患者($P < 0.001$)。另外法国MM工作组的数据亦显示MM患者病死率随年龄上升,约每10年增加22%的死亡风险,且在接受大剂量马法兰治疗的 ≤ 66 岁MM患者中年龄为独立的预后危险因素^[11]。另外一个多中心临床研究共纳入10 549例初治MM患者,结果显示50岁以下者中位OS时间为4.09年,50岁以上者中位OS时间为3.08年^[13]。

在本研究中我们的结果显示该部分极年轻MM患者的中位PFS及OS时间仅为13和33个月,且17例死亡患者中8例发生于诊断1年内。一般认为年轻患者体能状态较好,化疗耐受性好且临床分期较早,因此预后较好。但我们的结果与西方国家数据相比,该35例年轻MM患者中ISS III期者比例较高,有更高比例的IgD型、HGB < 100 g/L、血小板减少、 β_2 微球蛋白 >5.5 g/L及17p13缺失。以上临床特征多与不良预后相关^[14],尤其是17p13缺失,而且该35例年轻患者中17p13缺失率高达22.7%,据我们所知该发现为首次报道,但具体原因并不清楚,有待更大规模的临床研究加以证实。除了以上提到的临床危险因素外,该研究纳入患者的治疗强度有限,随访时间偏短也可能与该部分患者的不良预后相关,因此尚需要更大规模的多中心临床研究以证实。

综上,我们的研究结果首次提示中国的 ≤ 40 岁MM患者特征与西方国家不同,且多预后不良,因此提示我们在临床工作中应该更关注该亚组患者并

给予相应的治疗策略。

参考文献

- [1] National Cancer Institute [Internet]: SEER Cancer Statistics Review 1975- 2004. http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/results_merged/sect_01_overview.pdf.
- [2] Ludwig H, Fritz E, Friedl HP. Epidemiologic and age-dependent data on multiple myeloma in Austria [J]. J Natl Cancer Inst, 1982, 68(5): 729-733.
- [3] International Myeloma Working Group. 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): 749-757.
- [4] An G, Xu Y, Shi L, et al. t(11;14) multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome [J]. Leuk Res, 2013, 37(10):1251-1257.
- [5] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. Leukemia, 2006, 20(9):1467-1473.
- [6] Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years [J]. Br J Haematol, 1996, 93(2): 345-351.
- [7] Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9):1599-1605.
- [8] Argiris SS, Efstathios K, Sosana D, et al. Multiple myeloma patients ≤ 40 years of age: Clinical characteristics and outcome in the era of novel agents. Blood (ASH Meeting Abstract), 2013, 122: 3226.
- [9] Butler C, Wolff DJ, Kang Y, et al. Association of age with fluorescence in situ hybridization abnormalities in multiple myeloma reveals higher rate of IGH translocations among older patients [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(12): 2444-2448.
- [10] Ross FM, Ibrahim AH, Vilain-Holmes A, et al. Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma [J]. Leukemia, 2005, 19(9): 1634-1642.
- [11] Chretien ML, Hebraud B, Cances-Lauwers V, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients [J]. Haematologica, 2014, 99(7): 1236-1238.
- [12] Sagaster V, Kaufmann H, Odelga V, et al. Chromosomal abnormalities of young multiple myeloma patients (< 45 yr) are not different from those of other age groups and are independent of stage according to the International Staging System [J]. Eur J Haematol, 2007, 78(3):227-234.
- [13] Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group [J]. Blood, 2008, 111(8):4039-4047.
- [14] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2014, 28(2): 269-277.

(收稿日期:2015-07-01)

(本文编辑:刘志红)