

伴有1q21异常的多原发恶性肿瘤二例报告附文献复习

章茜茜 唐晓文 王爱井 薛胜利 田孝鹏 王婷敬 尹佳 吴德沛

1q21 abnormality associated with multiple primary malignant tumor: two cases report and literatures review
Zhang Qianqian, Tang Xiaowen, Wang Aijing, Xue Shengli, Tian Xiaopeng, Wang Tingjing, Yin Jia, Wu Depei

Corresponding author: Tang Xiaowen, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: xwtang1020@163.com

多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant neoplasmas, MPMN)是指患者同时或先后发生两种或两种以上的原发恶性肿瘤^[1]。多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性克隆增殖性疾病,好发于50~70岁的中老年人,发病率为3/10万^[1]。骨髓增生异常综合征(MDS)是一组克隆性髓系疾病,以无效造血、全血细胞减少及向急性髓系白血病(AML)转化倾向为特征,发病率为(1~2)/10万。近期我院收治2例诊断MM伴MDS患者,现报告如下。

病例资料

例1,男,43岁,因右侧胸痛2个月余就诊。患者2个月前出现右侧胸痛,钝痛为主,时伴头昏。血常规:WBC $1.33 \times 10^9/L$, HGB 80 g/L, PLT $73 \times 10^9/L$, 网织红细胞0.019。骨髓检查原始幼稚(原幼)细胞占0.085,可见Auer小体,三系病态造血,可见幼稚浆细胞及多核浆细胞;免疫分型:24.2%的幼稚细胞群体,CD34、CD13、CD33、CD117阳性,CD7弱阳性,髓系表达,另见37.5%的粒系和4.7%的单核系细胞成熟障碍,可见7%的浆细胞,CD38、CD138、CD56阳性,符合MM表型;WT1基因水平:2 728拷贝/10 000 ABL拷贝;FISH检测:5q31缺失阴性,7q31缺失阴性,20q12、p53、cenY缺失阴性,cen8三体阴性,1q21扩增阳性13%,13q14/Rb1阴性;多重PCR阴性;IgH、IgK克隆性重排阳性。骨髓活检示造血组织增生活跃,原幼细胞增多,粒系、红系形态异常,浆细胞增多。外周血 β_2 微球蛋白2.29 mg/L;尿 β_2 微球蛋

白0.21 mg/L;体液免疫:IgG 18.9 g/L, κ 轻链4 540 mg/L, λ 轻链16 800 mg/L;免疫固定电泳:IgG λ 型。胸部CT示胸骨、T10椎体、右侧第5、6、8肋多发病变。根据维也纳诊断标准,MDS(IPSS-R 6分,高危组;IPSS 1.5分,中危-2组)诊断明确。据国际骨髓瘤工作组(IMWG)诊断标准,MM(IgG λ 型,ISS分期:I期;D-S分期:II期)诊断明确。结合临床表现,考虑以MDS为主,予以地西他滨(DAC)联合TD方案(地西他滨20 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天;地塞米松20 mg/d,第1~4天;沙利度胺100 mg/d长程维持),间歇期予以沙利度胺100 mg/d联合造血生长因子治疗。化疗结束后骨髓原幼细胞占0.045,复查免疫固定电泳提示未见异常。2个月后骨髓象:增生活跃,原幼细胞占0.445, M₁可能。ASXL1基因E676X无义突变,U2AF1基因S34F突变。予DAC+HAAG方案化疗(地西他滨20 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天;高三尖杉酯碱1 mg/d,第2~8天;阿糖胞苷0.017 g,每12 h 1次,第2~8天;阿克拉霉素10 mg/d,第2~5天;G-CSF 150 μ g,第1天起)。复查骨髓象:原幼细胞占0.065,肿瘤细胞下降指数为85.4%,提示治疗有效,达到部分缓解。出院后口服沙利度胺维持治疗,半个月后复查骨髓象示原幼细胞占0.170,疾病再次进展。结合患者年龄,再次给予DAC+HAAG方案化疗,后行子母父半相合微移植治疗,输注剂量:单个核细胞 $2.2 \times 10^8/kg$, CD34⁺细胞 $1.89 \times 10^6/kg$, CD3⁺细胞 $0.61 \times 10^8/kg$ 。患者粒细胞缺乏持续9 d,造血重建后复查骨髓:原幼细胞占0.355,疾病未缓解。患者放弃治疗,3个月后死亡,生存时间为8个月。

例2,男,48岁,因胸闷1个月余入院。2015年9月患者出现胸闷,活动后明显,劳累后有腰部酸胀感,当地医院查骨髓象示浆细胞占0.230。我院血常规:WBC $2.52 \times 10^9/L$, PLT $232 \times 10^9/L$, HGB 50 g/L。体液免疫:IgA 5.80 g/L;外周血 β_2 微球蛋白1.84 mg/L,尿 β_2 微球蛋白0.08 mg/L。免疫固定电泳:IgA- κ 型;游离轻链检测 λ :33.6 mg/L(正常值:3.30~14.90 mg/L), κ :26.9 mg/L(正常值:5.71~26.30 mg/L), κ/λ 0.80(正常值:0.26~1.65)。骨髓象:全片浆细胞0.045,原幼浆细胞0.005,胞体类圆形,偶见幼稚及双核、多核浆细胞。粒系增生活跃,可见核分叶障碍,双核、核异形。红系增生减低,部分成熟红细胞可见缙钱状排列,偶见核分叶、类巨幼红细胞。全片巨核细胞>100只,见单圆核、多圆核巨核细胞,血小板散在小簇少见;免疫分型:1.1%的幼稚细胞群体,髓系表达。多重PCR阴性;染色体核型:46,XY,1q+[10];FISH检测:1q21扩增阳性56%,13q14、Rb1、p53缺失阴性,IgH重排阴性。5q31、7q31、20q12、p53、cenY缺失阴性,-5、-7阴性,cen8三体阴性,MDS FISH阴性;IgH、IgK克隆性重排阳性;ASXL1突变(+),SF3B1突变(+)。骨髓活检:粒系、红系增

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.015

基金项目:国家自然科学基金(81270645);江苏省自然科学基金面上项目(BK2012627);江苏省卫生厅科研项目(H201125);苏州市科技计划应用基础研究(SZS201457)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:唐晓文, Email: xwtang1020@163.com

生活跃,巨核系易见,浆细胞多见。骨ECT示:胸骨局部反应性骨形成活跃。据维也纳诊断标准:MDS(IPSS-R 3.5分,中危组,IPSS 1分,中危-1组)诊断明确。据IMWG标准,MM(IgA-κ型,ISS分期:I期;D-S分期:Ⅲ期)诊断明确。该患者临床表现提示以MM为主,采用DVD方案(脂质体阿霉素40 mg/d,第1天;长春地辛4 mg/d,第1天;地塞米松20 mg,每日2次,第1~4天),间歇期支持造血及沙利度胺维持治疗。2个月后IgA水平由5.80 g/L下降为2.39 g/L,IgH、IgK克隆性重排转阴。现患者病情平稳,疾病状态为完全缓解,生存时间7个月,仍在治疗中。

讨论及文献复习

目前MPMN诊断多采用Warren诊断标准^[1]:每种肿瘤都必须是恶性的,发生在不同部位,有其独特的病理形态,互不延续,并排除转移或复发可能。结合两种疾病发病时间间隔,2例患者考虑为同时性MPMN(发病间隔小于半年)。MPMN的发病机制目前尚不清楚,多数学者认为与宿主易感性、机体的免疫缺陷、理化环境、放化疗史及不良生活方式等有关^[2]。治疗上根据其受累器官、临床分期及病理类型,结合患者实际情况,适宜手术的尽量采取手术切除原发灶,不宜手术的患者采取放化疗等方式减少肿瘤负荷。

MPMN患者的预后各有不同,主要与早期诊断、病变部位、治疗的彻底性、是否定期复查及患者的一般状况等因素有关^[3]。本文2例患者均伴有1q21异常和ASXL1突变,1q21异常与疗效显著相关,伴有1q21异常的MM患者总有效率仍低于不伴有1q21的患者,提示1q21是MM的不良预后因素^[4]。文献报道ASXL1可能在髓系肿瘤中发挥抑癌基因的作用^[5],其框移突变是预后不良的分子标志,有更快向AML转化的倾向,具有完全缓解率低、病死率高等特点^[6]。虽然大多数ASXL1突变的患者IPSS评分较低,但这种突变的出现往往意味着患者的生存期缩短,需给予比相应临床分级更为强烈而有效的治疗措施^[7]。SF3B1突变者中位WBC和PLT较高,骨髓原始细胞少,具有较长的无病生存期^[8],有较高的总生存率,已成为目前唯一一个与MDS病态造血密切相关的基因^[9]。除此之外,例1在病程中出现新的预后不良基因(ASXL1、U2AF1),提示疾病进展迅速,预后恶劣。

据报道,MM患者经长期化疗后可继发治疗相关性AML,其机制可能为:①反复骨髓抑制、再生使干细胞发生

克隆性增生改变;②触发潜在的致白血病启动因子;③重创骨髓造血干细胞,致畸或重组遗传基因,患者的免疫监视功能降低,对畸变的异常细胞及白血病克隆的杀伤清除能力下降,白血病细胞克隆扩增,反馈性抑制MM细胞的分化和增殖^[10]。继发性AML患者对传统化疗药物出现耐药,预后不良。本文2例患者同时患有MDS和MM,更易向AML转化。因此,对于此类患者,治疗过程中出现病情反复,应及时复查骨髓,警惕AML的发生。

参考文献

[1] Rovatti M, Gerosa E, Turi V, et al. Multiple primary malignant neoplasmas[J]. *Minerva Chir*, 1995, 50(11):949-958.

[2] Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(6):1574-1594.

[3] 刘辉,常乃柏,田园. 多发性骨髓瘤并发黑色素瘤及肺癌的多原发恶性肿瘤1例[J]. *临床血液学杂志*, 2011, 24(4):434-435. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2806.2011.04.020.

[4] 曾添美,叶飞,张春阳,等. 染色体1q21扩增对硼替佐米或沙利度胺治疗初治多发性骨髓瘤疗效的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(6):521-524. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2013.06.004.

[5] 王婕好,肖志坚. 表观遗传学调节子基因突变与骨髓增生异常综合征发生[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(5):1303-1309.

[6] 王洁,叶芳,李国霞,等. 急性髓细胞性白血病基因表达特点分析[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(1):13-16.

[7] 朱晨,马燕,许小平. 骨髓增生异常综合征向急性髓系白血病转化相关基因的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(3):873-878. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.03.057.

[8] Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15):1384-1395. DOI: 10.1056/NEJMoa1103283.

[9] 孟凡凯,黄丽芳,周剑峰,等. SF3B1基因突变与骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼细胞增多[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(4):1088-1090. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.04.053.

[10] 李小诗,张桂如. 多发性骨髓瘤与急性白血病[J]. *国外医学·输血与血液学分册*, 1990, 13(3):143-144.

(收稿日期:2016-07-16)

(本文编辑:王叶青)