

-13/13q-伴17p-多发性骨髓瘤四例临床分析

王丹阳 喻凤宽 房佰俊 宋永平

Clinical analysis of four multiple myeloma patients with -13/13q- and 17p- Wang Danyang, Yu Fengkuan, Fang Baijun, Song Yongping

Corresponding author: Song Yongping, Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: songyongping@medmail.com.cn

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞克隆性增生的恶性肿瘤,呈高度异质性,目前研究提示不良预后因素有年龄、浆细胞形态、乳酸脱氢酶、C反应蛋白、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、骨髓克隆型浆细胞的增殖指数、分期等^[1],但随着对MM发病机制认识的加深,细胞和分子遗传学异常被认为是MM最重要的独立预后危险因素,并以此为基础进行危险度分层。了解MM患者遗传学的异常与预后的关系,对制定多元化、个体化的治疗策略,提高MM患者生存质量十分重要。我们对4例-13/13q-伴17p-MM患者的临床特征、治疗方法及预后进行总结、分析,旨在提高对-13/13q-伴17p-MM患者的认识。

病例与方法

1. 研究对象:郑州大学附属肿瘤医院血液科2010年10月至2014年10月期间收治的4例MM住院患者,所有患者均经血常规、血生化、电解质、骨髓细胞形态学、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、放射性核素全身骨扫描及间期FISH等检

查确诊,诊断参考文献[2]标准,临床分期按国际分期系统(ISS)标准进行。

2. FISH检查:IgH双色断裂点分离探针、1q21、D13S319(13q14.3)、p53基因(17p)和RBI基因(13q)探针购自北京金菩嘉公司,IgH/CCND1、IgH/FGFR3和IgH/MAF双色双融合探针购自美国Vysis公司,用于检测t(11;14)(q13;q32)、t(4;14)(p16;q32)和t(14;16)(q32;q23)。

结 果

1. 患者临床资料:男2例,女2例,年龄42~61岁,主要表现为骨痛3例,贫血2例,1例患者伴有髓外浸润,分型为IgG λ 型2例,IgA λ 型1例,IgA κ 型1例,ISS分期均为III期,一般临床资料见表1。

2. 细胞遗传学检查:FISH检测结果显示4例患者均有13q(D13S319和RBI基因)缺失和17p(p53基因)缺失,例2伴有t(11;14)改变。

3. 治疗方案及预后:3例患者予以硼替佐米(1.3 mg/m²,第1、4、8、11天)+地塞米松(20 mg,第1、4、8、11天)+盐酸多柔比星脂质体(20 mg,第4天)方案治疗,例2和例3在第1周期化疗后获得非常好的部分反应(VGPR),例4在第1周期化疗后获得部分反应(PR),该3例患者均因个人原因拒绝行自体造血干细胞移植(AH SCT)。例1先给予V-DT-PACE方案化疗,具体为:硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天;地塞米松20 mg,第1、4、8、11天;来那度胺25 mg,第1~21天;顺铂

表1 4例多发性骨髓瘤患者的临床资料

例号	年龄(岁)	分型	骨髓浆细胞比例	HGB(g/L)	肌酐(μ mol/L)	血钙(mmol/L)	β_2 -MG(mg/L)	影像学检查	治疗方案	PFS(月)	OS(月)	转归
1	42	IgA λ	0.41	82	186	2.85	10.5	多发骨质破坏+髓外浸润	V-DT-PACE;硼替佐米+YH-16等	2.5	5.5	死亡
2	56	IgG λ	0.18	123	89	1.80	6.3	无骨质破坏	PAD	6.0	10.0	死亡
3	59	IgA κ	0.25	115	231	2.33	5.6	多发骨质破坏	PAD	7.0	12.0	死亡
4	61	IgG λ	0.65	70	101	2.67	4.7	多发骨质破坏	PAD	4.0	9.0	死亡

注: β_2 -MG: β_2 微球蛋白;PFS:无进展生存;OS:总生存;V-DT-PACE:硼替佐米+地塞米松+来那度胺+顺铂+脂质体阿霉素+环磷酰胺+依托泊苷;硼替佐米+YH-16等:硼替佐米+环磷酰胺+长春瑞滨+表柔比星+地塞米松+重组人血管内皮抑制素;PAD:硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.013

基金项目:国家自然科学基金(81370661)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院血液科

通信作者:宋永平,Email:songyongping@medmail.com.cn

20 mg,第1~4天;脂质体阿霉素20 mg,第4天;环磷酰胺300 mg,第1~4天;依托泊苷80 mg,第1~4天。1个周期化疗后达VGPR,拟行AHST,准备过程中,患者出现肺部感染,2.5个月后全面复发,给予硼替佐米(1.3 mg/m²,第1、4、8、11天)+环磷酰胺(200 mg,第1、2、3天)+长春瑞滨(20 mg,第4天)+表柔比星(30 mg,第4、5天)+地塞米松(20 mg,第1、4、8、11天)+重组人血管内皮抑制素注射液(商品名恩度,7.5 mg/m²,第1~14天)方案治疗,未缓解。

随访5.5~12个月,4例患者均死亡,无进展生存(PFS)时间仅5.0(2.5~7.0)个月,总生存(OS)时间仅为9.5(5.5~12.0)个月。

讨 论

有研究报道,几乎所有的MM患者均存在遗传学异常,半数以上的患者拥有超过10种异常核型,10%的患者甚至伴有20种以上异常核型^[3]。这些遗传学异常包括染色体数目和结构的异常,基因变异及信号通路失调以及基因组的表观遗传学改变等。重要的基因与染色体异常导致疾病进展,因此在MM中具有重要的预后判断价值。MM患者的遗传学异常主要有13号染色体缺失、1q21扩增、17p-和IGH重排等改变^[4]。

在以FISH技术为基础的研究中,40%~50%的MM患者表现为13q-^[5]。在许多大样本的研究中,13q-患者均拥有相对较低的完全缓解(CR)率、较短的无事件生存(EFS)时间和OS时间。Zojer等^[6]分析了104例MM患者,其中48例(46.2%)表现为13q-,这些患者更多处于DS分期Ⅲ期($P=0.022$), β_2 -MG水平较高(6.7 mg/L对3.6 mg/L, $P=0.059$),骨髓中浆细胞水平也较高(0.370对0.290, $P=0.085$),并且在13号染色体无异常的患者中,Ki-67阳性浆细胞的比例为(15.6±8.2)% (95% CI 12.6%~17.7%),但在13q-的患者中,Ki-67阳性浆细胞比例更高[(22.0±6.9)%,95% CI 19.6%~24.4%, $P=0.001$],这意味着13q-患者浆细胞的增殖性更活跃。这些患者接受传统的化疗方案,与13号染色体正常的患者相比,13q-患者CR率低(40.8%对78.6%, $P=0.009$),OS时间短(24.2个月对>60个月, $P=0.005$)。Desikan等^[7]的研究中,给予患者以马法兰为基础的大剂量化疗,13号染色体异常患者的5年PFS率低于13号染色体无异常的患者(0对20%, $P<0.001$),OS率也较低(16%对44%, $P<0.001$)。Kröger等^[8]研究了减低剂量AHST治疗的患者,与13号染色体正常的患者相比较,13q-患者拥有较低的2年PFS率(18%对42%, $P=0.050$)和OS率(18%对67%, $P=0.030$),并且13q-患者复发率较高(77%对44%, $P<0.001$)。以上研究结果表明,无论使用传统化疗方案、大剂量化疗方案还是AHST,-13/13q-患者的预后均较差,通常13号染色体异常被认为是MM患者独立的预后危险因素之一。但现在也有学者认为-13/13q-患者的预后较差是因为-13/13q-患者通常会伴有其他染色体的异常,如t(4;14)(p16;q32)^[9],这些观点目前尚存在争议。

位于染色体17p13的抑癌基因p53的缺失是MM非常重要的预后因素,在初诊MM中检出率约为10%,p53缺失很少出现于意义未明的单克隆丙种球蛋白血症,有报道称,在初期的MM患者中,p53基因异常作为疾病过程中的一个继发性事件较少见,随着恶性克隆细胞的演变而逐渐出现,多发生在疾病的Ⅲ期^[10]。伴有p53缺失的MM患者常发生髓外侵犯、高钙血症,对治疗反应差,CR率低,预后不良,传统治疗和AHST均不能逆转这一预后不良因素^[11]。

相较只有一种预后不良核型的MM患者,存在两种及以上预后不良核型的患者预后往往更差。Königsberg等^[12]的研究结果显示,89例采用传统方案化疗的MM患者中,37例患者无13q-、17p-及11q-等不良预后核型,中位OS时间为102.4个月;31例患者有1项不良预后核型,中位OS时间为29.6个月;21例患者有两种及以上不良预后核型,中位OS时间为13.9个月,后者中位OS时间显著低于前两者,差异有统计学意义($P<0.001$)。本组4例患者中位OS时间只有9.5个月,但考虑样本量小,且患者均处于ISS分期Ⅲ期,可能存在偏倚。

在我国MM目前治疗手段仍以传统的化疗方案为主,包括VAD、MP/MPT、TD、M2等,多数MM患者通过这些传统化疗方案治疗后疾病仍进展为复发难治性MM,而伴有不良预后基因的MM患者预后相对更差,使用传统的化疗方案及大剂量化疗方案疗效均不能使人满意。硼替佐米对MM有非常好的临床疗效及抗肿瘤活性,对曾用过多种不同方案治疗后进展为复发难治性MM的患者,给予硼替佐米为主的化疗方案仍有85%~90%的有效率^[13-14]。新型药物除硼替佐米外还有免疫调节剂来那度胺,Weber等^[15]进行了来那度胺联合地塞米松方案治疗复发难治性MM的Ⅲ期随机对照试验,结果显示,观察组总有效率明显高于对照组(60.6%对21.9%),CR率也明显高于对照组(15.0%对2.0%);OS期较对照组长(38.0对31.6个月)。

由于硼替佐米与来那度胺的作用机制不同,近来的一些研究尝试联合这两种药物治疗MM患者。在Dimopoulos等^[16]的研究中,对49例复发难治性MM患者给予硼替佐米+来那度胺+地塞米松方案治疗,与无不良预后核型的患者相比,17p-患者的PFS时间较短($P=0.002$),但13q-、17p-患者的OS时间与无不良核型者的差异无统计学意义。虽然硼替佐米联合来那度胺治疗MM患者的数据较少,但Dimopoulos等的研究提示,此方案可以在某种程度上减少不良预后核型对MM患者预后的影响。但本研究中患者例数较少,并且缺乏相应的对照组,因此尚无法确定以硼替佐米和(或)来那度胺为主的方案是否可以改善患者预后。

本研究结果显示,-13/13q-与17p-均为MM患者的不良预后核型,同时具有这两种核型的患者往往病情进展迅速,预后极差,该类患者应尽早给予个体化的治疗方案,必要时入组新药临床试验。

参 考 文 献

- [1] Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, et al. Histologic classifi-

- cation and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases [J]. *Am J Clin Pathol*, 1987, 87 (3):342-355.
- [2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007:382-385.
- [3] Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, et al. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(7): 2659-2666.
- [4] Fonseca R, Bergsagel PL, Avet-Loiseau H, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review [J]. *Leukemia*, 2009, 23 (12): 2210-2221. doi: 10.1038/leu.2009.174.
- [5] Liebisch P, Wendl C, Wellmann A, et al. High incidence of trisomies 1q, 9q, and 11q in multiple myeloma: results from a comprehensive molecular cytogenetic analysis [J]. *Leukemia*, 2003, 17(12):2535-2537.
- [6] Zojer N, Königsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization [J]. *Blood*, 2000, 95(6):1925-1930.
- [7] Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities [J]. *Blood*, 2000, 95 (12):4008-4010.
- [8] Kröger N, Schilling G, Einsele H, et al. Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving allogeneic dose-reduced stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2004, 103(11):4056-4061.
- [9] Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, et al. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression [J]. *Blood*, 2003, 101(4):1520-1529.
- [10] Schop RF, Jalal SM, Van Wier SA, et al. Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenström macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2002, 132(1):55-60.
- [11] Schilling G, Hansen T, Shimoni A, et al. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (6):1250-1255. doi: 10.1038/leu.2008.88.
- [12] Königsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(4):804-812.
- [13] Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD combination therapy (PS- 341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(6):755-762.
- [14] Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up [J]. *Br J Haematol*, 2008, 141 (4):512- 516. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.06997.x.
- [15] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2133-2142.
- [16] Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies [J]. *Leukemia*, 2010, 24(10):1769-1778. doi: 10.1038/leu.2010.175.

(收稿日期:2015-04-18)

(本文编辑:王叶青)

沉痛悼念吕联煌教授

我国著名的血液病学家、福建省血液病研究所原所长、福建医科大学附属协和医院吕联煌教授,因病医治无效,于2015年12月19日在福建医科大学附属协和医院逝世,享年85岁。

吕联煌教授1931年12月生于福建南安,1957年毕业于福建医学院。先后任福建医科大学内科学教授,福建医科大学附属协和医院血液科主任医师、博士生导师。是福建省血液病研究所的创始人和第一任所长,中华医学会血液学分会第五届委员会常务委员,中华医学会内科学分会第八届委员会委员以及中华血液学杂志、中华内科杂志、临床血液学杂志、白血病淋巴瘤等杂志编委。

吕联煌教授的逝世,是我国血液学界的重大损失,我们将永远怀念他的不朽功绩和高尚品德。我们沉痛哀悼,愿他安息!

本刊编辑部