

多发性骨髓瘤性胸腔积液七例临床分析

黄秀娟¹, 孙延庆¹, 魏小芳¹, 冯友繁¹, 李高², 张启科¹

1. 甘肃省人民医院血液科, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省中医药大学临床医学院, 甘肃 兰州 730000

【摘要】 目的 通过分析多发性骨髓瘤性胸腔积液患者的临床特点及疗效, 为此类患者治疗提供更多思路及方法。方法 回顾性分析甘肃省人民医院2010年1月至2019年1月期间就诊的7例多发性骨髓瘤性胸腔积液患者的病例资料。结果 7例根据胸腔积液脱落细胞学(或)流式细胞术检测诊断, 其中IgG型5例, IgA型2例; 7例患者均于我科行化疗并给予胸腔穿刺抽液缓解症状以及给予胸腔内顺铂、地塞米松灌注化疗, 至今存活2例, 死亡4例, 1例失访。结论 骨髓瘤性胸腔积液患者较为罕见, 该类患者治疗效果差, 预后不良, 其发病机制尚需进一步研究; 给予全身化疗、胸腔积液引流并联合胸腔灌注可能会改善患者预后。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 骨髓瘤性胸腔积液; 胸腔灌注; 硼替佐米; 顺铂; 疗效

【中图分类号】 R733.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)17-2265-03

Clinical analysis of multiple myeloma pleural effusion in 7 cases. HUANG Xiu-juan¹, SUN Yan-qing¹, WEI Xiao-fang¹, FENG You-fan¹, LI Gao², ZHANG Qi-ke¹. 1. Department of Hematology, the People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, CHINA; 2. Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, CHINA

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical characteristics and efficacy of patients with multiple myelomatous pleural effusion, in order to provide more ideas and methods for the treatment of such patients. **Methods** The clinical data of 7 patients with multiple myeloma pleural effusion treated in the People's Hospital of Gansu Province from January 2010 to January 2019 were retrospectively analyzed. **Results** According to exfoliated cytology and/or flow cytometry of pleural effusion, 5 of the 7 cases were diagnosed as IgG type and 2 were IgA type. All the 7 patients received chemotherapy, thoracic puncture and drainage (to alleviate symptoms), and thoracic perfusion therapy with DDP and dexamethasone, of which 2 survived, 4 died, and 1 was lost in the follow-up. **Conclusion** Myelomatous pleural effusion is a rare disease with poor therapeutic effect and poor prognosis. Its pathogenesis remains to be further studied. Systemic chemotherapy, pleural effusion drainage, and thoracic perfusion may improve the prognosis of patients.

【Key words】 Multiple myeloma; Myeloma pleural effusion; Thoracic perfusion; Bortezomib; DDP; Curative effect

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是起源于B细胞的恶性克隆性浆细胞肿瘤。常见的临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染等^[1], 但以胸腔积液为首发症状的患者较为少见, 临床上易误诊和漏诊。本文主要探讨该类患者的临床特点及其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010年1月至2019年1月甘肃省人民医院血液内科收治的220例多发性骨髓瘤患者中, 共有7例发生骨髓瘤性胸腔积液, 其中男性5例,

女性2例; 年龄47~68岁, 中位年龄52岁。3例为初诊时发现, 4例发生于治疗后, MPE距初诊时间为5~18个月, 中位时间10个月。分型: IgG λ型2例, IgG κ型3例, IgA κ型1例, IgA λ型1例; 国际分期系统(ISS)分期: II期2例, III期5例。7例患者均存在一处或多处骨质破坏。4例患者存在高血压、糖尿病、慢阻肺一种或多种基础疾病。多发性骨髓瘤诊断标准参照中国多发性骨髓瘤专家共识; 骨髓瘤性胸腔积液主要依据胸腔积液脱落细胞学和流式细胞术检测来诊断。详细情况见表1。

表1 7例患者的临床特点

病例号	分期(ISS)	分型	染色体核型	年龄	性别	其他病史	初诊时诊断
1	II	IgG λ	46,XY[20]	60	男	糖尿病	是
2	III	IgG κ	46,XY[20]	68	男	高血压	是
3	III	IgG κ	46,XY[20]	52	男	无	否
4	II	IgG κ	46,XY[20]	47	男	无	否
5	III	IgG λ	46,XX[20]	50	女	慢阻肺	否
6	III	IgA λ	46,XY[20]	61	男	高血压	否
7	III	IgA κ	46,XX[20]	52	女	无	是

基金项目: 甘肃省人民医院内科基金项目(编号: 17GSSY2-2)

通讯作者: 张启科, E-mail: zqk05@163.com

1.2 胸腔积液性质 7例患者中6例为双侧胸腔积液,1例仅为左侧;X线片上5例积液为中大量,2例为少量。胸腔积液颜色3例为淡黄色,2例为深黄色,2例为红色。李凡他试验6阳性,1例弱阳性。7例胸腔积液脱落细胞检测均找到骨髓瘤细胞,其中3例行胸腔积液流式细胞分析诊断。

2 结果

7例患者中2例存活,4例死亡,1例患者失访,未失访的6例患者中位OS为3~26个月,平均18.5个月,出现骨髓瘤性胸腔积液后的中位生存期1~25个月,平均8个月。7例患者的诊治及转归见表2。

表2 7例患者的诊治及转归

病历号	MPE前MM治疗	距初诊时间(月)	MPE后MM治疗	MPE治疗	存活	MPE诊断后生期(月)	总生存期(月)
1	无	0	PTD、PCD、DECP	胸腔灌注、胸腔积液引流	是	25	25
2	无	0	PCD	胸腔灌注、胸腔积液引流	是	3	3
3	PTD	5	DECP	胸腔灌注、胸腔积液引流	失访	失访	失访
4	VAD、PTD	18	DECP	胸腔灌注、胸腔积液引流	否	8	26
5	VAD	8	PTD、DECP	胸腔灌注、胸腔积液引流	否	16	24
6	VAD	12	支持治疗	胸腔积液引流	否	1	13
7	无	0	PTD	胸腔积液引流	否	8	8

注:VAD,长春地辛+表柔比星+地塞米松;PTD,硼替佐米+沙利度胺+地塞米松;PCD,硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松;DECP,顺铂+依托泊苷+环磷酰胺+泼尼松。

3 讨论

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性增殖的恶性血液肿瘤,约占血液科恶性肿瘤10%以上。骨髓中异常浆细胞恶性增殖,导致造血功能不全及溶骨性骨病,增殖的浆细胞过度分泌单克隆免疫球蛋白,引起相关肾脏、心脏等多系统损伤。由于多系统受累,MM患者临床表现多样^[1],以贫血、骨痛多见^[2]。其中,胸腔积液是MM的少见并发症之一,据文献报道MM合并胸腔积液者约占6%,主要由慢性心力衰竭、低蛋白血症、肾病综合征、慢性肾功能不全、肺栓塞、淋巴管堵塞、肿瘤细胞浸润胸膜等原因所致。然而MM肿瘤细胞浸润胸膜所致的骨髓瘤性胸腔积液(myelomatous pleural effusion, MPE)发生率极低,目前文献报道1%~2.6%^[3-5]。本研究发病率约3.18%,高于上述研究。国外有学者^[6]总结了98篇文献报道共153例骨髓瘤性胸腔积液患者,其男性多于女性,男女比例约1.7:1,中位年龄62岁,患者胸腔积液以单侧较双侧多见,约占60%,并且接近半数患者的胸腔积液超过胸腔的2/3。本项研究中患者以男性居多,与上述研究一致,中位年龄52岁小于上述研究,胸腔积液位置在本项研究中以双侧为主,与上述研究不一致,胸腔积液量以中-大量为主,与上述研究接近。在多发性骨髓瘤分型以IgG型最常见(约50%),其次为IgA(约20%)、轻链(20%),其他如IgD、IgE、IgM及双克隆型较罕见(约10%)。但是在骨髓瘤性胸腔积液发生率上,IgA型多发性骨髓瘤患者发生率最高,其次为IgD型和IgG型^[5]。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^[5,7]。本研究中以IgG型为主,与上述研究不一致,尚未发现染色体异常及多发性骨髓瘤分型与骨髓瘤

性胸腔积液发病的关系,考虑本研究病例数较少,仍需进一步研究。

骨髓瘤性胸腔积液的出现,提示预后不良,往往预示疾病的进展或复发,甚至疾病终末阶段。KAMBLE等^[3]研究发现骨髓瘤性胸腔积液出现后,尽管使用全身及局部治疗,但患者中位生存期仅4个月,且此类患者多合并染色体核型异常,总生存期月18个月,染色体核型正常患者总生存期为38个月。另一项研究^[5]发现骨髓瘤性胸腔积液发生后患者中位生存时间为仅2.8个月。应双伟等^[4]研究发现骨髓瘤性胸腔积液患者中位OS为22.5个月,发生骨髓瘤性胸腔积液后中位OS仅2.5个月。而在本项研究中7例患者中2例存活,4例死亡,1例患者失访,未失访的6患者中位OS为18.5个月,出现骨髓瘤性胸腔积液后的中位生存期8个月。本组患者骨髓瘤性胸腔积液诊断后生存期长于上述研究。但目前由于病例数较少,尚未对比分析初诊时骨髓瘤性胸腔积液患者与治疗后出现骨髓瘤性胸腔积液患者的生存期、相关治疗,以及多发性骨髓瘤各亚型之间的生存差异。可待病例数增加后进一步研究。

对于骨髓瘤性胸腔积液治疗,由于发病率低,目前尚无统一治疗方案。作为多发性骨髓瘤髓外浸润的一种表现形式。目前治疗仍是全身化疗治疗原发病加局部治疗。

KAMBLE等^[3]报告了7例VAD方案化疗后出现骨髓瘤性胸腔积液的患者,换用DECP方案化疗及胸膜固定术后,5例患者胸腔积液完全吸收,但是OS并未改善,即使予以外周血造血干细胞移植后中位生存期仍只有4个月。随着近年来硼替佐米、来那度胺、伊沙佐米等新药相继推出,不少医务人员对骨髓瘤性胸

腔积液患者治疗进行了无数的尝试。IQBAL等^[8]采用VRD方案成功治疗1例MPE患者,随访1年病情稳定。ZHONG等^[9]采用以硼替佐米为基础的联合化疗治疗23例骨髓瘤性胸腔积液患者,1例获得完全缓解,10例获得部分缓解,12例患者疾病进展,中位无进展生存期和中位生存期分别为5.7个月和11.7个月,其中2例患者采用IL-2进行胸腔局部治疗后分别取得了完全缓解及部分缓解,生存期近30个月。IANNITTO等^[10]应用标准硼替佐米联合地塞米松方案化疗的同时给予硼替佐米胸腔灌注治疗骨髓瘤性胸腔积液,发现胸腔积液的生长速度减慢,4个疗程结束后胸腔积液完全吸收。USKUL等^[11]予以硼替佐米联合地塞米松方案治疗一例骨髓瘤性胸腔积液患者,化疗3个周期,达到完全缓解,胸腔积液完全吸收,随访18个月仍生存。阚随随等^[12]研究报道显示对于有髓外浸润的多发性骨髓瘤患者治疗上与传统化疗相比较,含硼替佐米的治疗方案更有优越性。可使治疗效果短期内获益,但持续时间有限。在改善预后方面并不突出。王春等^[13]报道1例以顺铂为主胸腔注入治疗多发性骨髓瘤并发胸腔积液的患者,取得了较好的临床效果。本研究中,3例初诊合并骨髓瘤性胸腔积液的患者,1例予以PCD方案化疗,并予以顺铂联合地塞米松胸腔灌注后,达到完全缓解,胸腔积液完全吸收,目前患者存活,病情稳定尚在治疗。1例患者在予以PTD方案并予以顺铂及地塞米松胸腔灌注后,胸腔积液明显减少,但未达到完全缓解,后换用PCD达到部分缓解,随后胸腔积液再次增加,换用DECP方案治疗后胸水再次减少,目前尚在治疗中1例患者予以PTD方案化疗后,达到部分缓解,予以胸腔积液引流后,胸腔积液完全吸收,但患者于8个月后死于循环衰竭。余4例患者中有3例患者为治疗后达到完全缓解或部分缓解后,出现骨髓瘤性胸腔积液,换用其他治疗方案化疗,达到完全缓解,期间予以顺铂联和地塞米松后,胸腔积液完全吸收,1例患者失访,另外两例患者分别在8个月、16个月后疾病复发死亡。另1例患者VAD方案化疗持续未缓解,且为未规律治疗,于12月后出现骨髓瘤性胸腔积液,同时患者合并严重呼吸衰竭及心力衰竭,一般情况差,予以胸腔积液引流及对症支持治疗后,1个月后死亡。以上研究表明硼替佐

米及来那度胺等新药可能对治疗骨髓瘤性胸腔积液有一定的疗效。以硼替佐米为主的化疗及顺铂联合地塞米松胸腔灌注在本研究也有一定的疗效。

综上所述,骨髓瘤性胸腔积液发病率较低,一旦发生往往预示着疾病进展或者复发,预后较差,目前尚无统一治疗方案,结合全身化疗联合胸腔灌注是当前主要的治疗手段,但疗效较差,仍需进一步研究。

参考文献

- [1] KUMAR SK, DISPENZIERI A, LACY MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 1122-1128.
- [2] 武幸, 卢绪章, 贾祝霞, 等. 多发性骨髓瘤患者血清中可溶性NKG2D配体表达及临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(S1): 40-41.
- [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.
- [4] 应双伟, 胡敏利, 邵燕萍, 等. 骨髓瘤性胸腔积液6例临床分析[J]. *浙江医学*, 2019, 41(4): 365-367.
- [5] 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.
- [6] RIVEIRO V, FERREIRO L, TOUBES ME, et al. Characteristics of patients with myelomatous pleural effusion. A systematic review [J]. *Rev Clin Esp*, 2018, 218(2): 89-97.
- [7] 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.
- [8] IQBAL N, TARIQ MU, SHAIKH MU, et al. Pleural effusion as a manifestation of multiple myeloma [J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 12: 2016.
- [9] 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.
- [10] IANNITTO E, MINARDI V, TRIPODO C. Use of intrapleural bortezomib in myelomatous pleural effusion [J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(4): 621-622.
- [11] USKUL BT, TÜRKER H, EMRE TURAN F, et al. Pleural effusion as the first sign of multiple myeloma [J]. *Tuberk Toraks*, 2008, 56(4): 439-442.
- [12] 阚随随, 刘春水, 刘志何. 25例初诊伴髓外浸润的多发性骨髓瘤临床分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(4): 672-674.
- [13] 王春, 彭万军, 王海峰. 顺铂为主胸腔注入治疗多发性骨髓瘤并发胸腔积液一例[J]. *肿瘤防治杂志*, 2003, 10(5): 559.

(收稿日期:2019-05-05)