多发性骨髓瘤椎管内浸润 8 例临床分析

张新华，冉启杰，徐　彪，宋森花，李菁媛，周　敏，刘龙龙

【摘要】 目的　探讨多发性骨髓瘤(multiple myeloma，MM)椎管内浸润的临床特点、诊断及治疗方法。**方法**　回顾性分析于 2011-11/2016-10 月在作者医院诊治的 8 例 MM 合并椎管内浸润患者的临床特点、核磁共振成像(magnetic resonance imaging，MRI)及电子计算机断层扫描(computed tomography，CT)表现、不同治疗方法及疗效。**结果**　8 例 MM 合并的椎管内髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma，EMP)均发生在胸椎节段。6 例患者从感觉双下肢麻木、腰背部疼痛起，在数小时至 3d 内进展至截瘫状态。经 MRI 或 CT 检查诊断为椎管内硬膜外占位性病变。8 例中 1 例放弃治疗。另 7 例中，3 例接受手术及术后化疗者，1 例肌力改善，另 2 例肌力无变化；单纯接受化疗的 2 例无效；2 例接受放疗者，均恢复行走，其中 1 例肌力恢复至 5 级，另 1 例恢复至 4 级。7 例患者治疗过程中均未出现严重不良反应。**结论**　MM 合并椎管内浸润多发生在胸椎节段，病情进展快。MRI 可明确病变部位，尽早进行放疗可以改善患者神经功能，尤其是下肢运动功能。

【关　键　词】 多发性骨髓瘤；椎管；浸润；肿瘤治疗
【中图分类号】 R 733.3　　**【文献标识码】** A　　doi：10.13730/j.issn.1009-2595.2017.09.005

Clinical Analysis of 8 Multiple Myeloma Patients Complicated with Spinal Infiltration

ZHANG Xin-hua, RAN Qi-jie, XU Biao, SONG Sen-hua, LI Jing-yuan, ZHOU Min, LIU Long-long. Department of Hematology, Wuhan General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Wuhan Hubei 430070, *China*

【Abstract】 Objective　To study the clinical features, diagnosis and treatment of multiple myeloma (MM) complicated with spinal infiltration. **Methods**　A total of 8 MM patients complicated with spinal infiltration were enrolled in this study from November 2011 to October 2016 in author's hospital. The clinical records, magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) scans, different treatments and efficacies of the patients were analyzed retrospectively. **Results**　All the 8 patients had thoracic spinal cord involvement. It was within only a few hours to 3 days that symptoms of backache and numbness of lower limbs progressed to paraplegia for 6 patients. The spinal infiltration by MM was confirmed by MRI, CT and histopathological analysis. Of the 7 patients who received tumor therapy, 3 underwent surgery and followed by chemotherapy, consisted of bortezomib-containing regimens or other regimens. The lower limb muscle strength recovered from 0 degree to 3 degree for 1 patient, and unimproved for the other 2 patients. Two cases received chemotherapy only, whose muscle strength not improved at all. Two cases who received radiotherapy achieved complete recovery or near complete recovery of the muscle strength. No serious adverse responses were observed of all the 7 patients. **Conclusion**　The thoracic spinal cord is the common site of spinal infiltration by MM, and MRI is the best method of diagnosis. The treatment must be obtained as early as possible, and radiotherapy is the best choice for improvement of nervous function.

【Key words】 Multiple myeloma; Spinal cord; Infiltration; Tumor therapy

多发性骨髓瘤(multiple myeloma，MM)是造血系统恶性肿瘤，浆细胞恶变导致患者出现溶骨性骨质破坏、贫血、肾功能不全等靶器官损害，并易合并感染为该病特点。部分 MM 患者在初诊时或在病程中可出现髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma，EMP)，EMP 可出现在骨质、软组织或脏器内。发生在椎管内的 EMP 可导致脊髓受压，病情进展快，易致截瘫，需紧急治疗。近 5 年来，作者医院收治 MM 合并椎管内 EMP 患者共 8 例，现将诊治情况报道如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选取 2011-11/2016-10 月在作者医院住院诊治的 8 例 MM 患者，其中男 3 例，女 5 例，中位年龄67.5岁(46～77)。8 例在初诊时或病程中行免疫固定电泳、骨髓细胞形态学、骨 X 线检查等均符合 MM 的诊断标准，出现脊髓受压症状时行核磁共振成像(magnetic

【作者单位】 430070　湖北武汉，解放军武汉总医院血液科(张新华、冉启杰、徐　彪、宋森花、李菁媛、周　敏、刘龙龙)

resonance imaging, MRI)及电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查证实有椎管内硬膜外占位性病变,3 例经椎管减压术后病理诊断为 EMP。

1.2 临床特征

8 例患者中,2 例病史较长,在半个月至 2 个月的时间内,患者下肢乏力逐渐加重,最后进展至截瘫。另外 6 例首先出现腰背部疼痛或双下肢麻木、刺痛,双下肢肌力在数小时至两三天内由正常行走(5 级)迅速下降至截瘫(0～3 级)状态。伴不同程度的受累脊髓平面以下区域皮肤感觉障碍,触、痛觉过敏,双下肢浅反射消失,大小便困难。

5 例在 MM 初诊时即有脊髓压迫症状,其中 3 例因截瘫原因不明行 MRI 检查诊断为椎管内硬膜外占位性病变,行椎管减压术后病理证实为浆细胞瘤,进一步行血液学检查诊断为 MM。另 3 例脊髓压迫症状发生于 MM 病程中,患者曾接受 VAD 方案(长春新碱 0.4 mg/d,多柔比星 9 mg/(m^2·d),地塞米松 20～30 mg,共 1 个疗程,每 1 疗程 4 d)、MPT 方案(左旋苯丙氨酸氮芥 4 mg/m^2/d,每 1 疗程 7 d,泼尼松 40～60 mg/d,每 1 疗程 7 d,沙利度胺 100 mg/d,每 1 疗程 28 d,共 1 个疗程)、BD 方案(硼替佐米1.3 mg/m^2,每 1 疗程 4 d,地塞米松 20～30 mg/d,每 1 疗程 8 d,共 1 个疗程)等化疗,病程中突然出现下肢麻木、无力,腰背痛等症状,经 MRI 检查而确诊。

1.3 治疗方法

初诊时,伴脊髓浸润症状的 5 例中,3 例在神经外科或脊柱外科行椎管减压术,术后 2～3 周在确诊 MM 后转血液内科行联合化疗,其中 2 例采用 BD 方案治疗,1 例采用 VAD 方案治疗;另 2 例中 1 例确诊后以 VAD 方案化疗,另 1 例确诊后放弃治疗。

病程中出现脊髓浸润症状的 3 例患者,2 例行受累椎管紧急放疗,放疗剂量 30Gy/10f;1 例曾行多个疗程的 BD 方案化疗,脊髓受压后改用 DCEP 方案(地塞米松 30 mg/d、环磷酰胺 200 mg/d、足叶乙甙 100 mg/d、顺铂0.4 g/d,共 2 个疗程,每一疗程 4 d)。

1.4 疗效评估

接受手术及化疗者,在术后及化疗 2 个疗程后分别对神经功能(主要是肌力)分级;接受放疗者,分别在放疗后第五天及放疗结束后评估神经功能恢复情况。

2 结果

2.1 MM 伴椎管内 EMP 部位及影像学表现

8 例椎管内 EMP 均发生在胸椎节段。1 例(例 6)CT 平扫:胸 1～2 椎管内占位性病变,邻近椎体骨质破坏吸收;其余 7 例患者 MRI 均显示:椎管内硬膜外梭形或长条形占位性病变,相应节段椎管变窄,脊髓受压,例 3、例 8 见邻近椎体骨质破坏。8 例患者占位性病变均位于胸椎段椎管内,其中,1 个椎体节段脊髓受压者 5 例;连续的 2 个、3 个、4 个椎体节段脊髓受压者分别为 1 例。

2.2 治疗后患者肌力改善情况

手术联合术后化疗的 3 例患者,2 例肌力无改善,但 MRI 显示椎管内占位性病变消失,另 1 例肌力有所改善,由 0 级恢复至 3 级,MRI 示椎管内占位性病变缩小至原来的 50%。单纯化疗的 2 例患者治疗后肌力无改善,MRI 显示占位性病变大小无变化。接受放疗的 2 例患者,在放疗至第五次后,大小便功能恢复,胸部束带感消失,肌力改善;放疗结束后,1 例完全恢复正常行走(肌力 5 级),另 1 例恢复至能在平地行走,但上楼梯困难(肌力 4 级);MRI 显示 2 例患者放疗后椎管内占位病变消失,脊髓压迫缓解。8 例患者临床特征、病变部位、治疗方案及疗效见表 1。

2.3 患者并发症情况

手术联合化疗的 3 例患者,未出现术后血肿、感染等并发症,化疗后出现 1～2 度骨髓抑制,停化疗 1～2 周后恢复至正常范围;接受单纯化疗的 2 例,化疗后亦出现2度骨髓抑制,但未出现感染和出血症状,2周后

表 1 8 例 MM 患者出现椎管内浸润时临床特点及治疗转归

Table 1 Clinical characteristics and treatment outcomes of 8 MM patients with spinal infiltration

序号	性别	年龄(岁)	MM 类型	出现脊髓压迫时间	脊髓受压部位	实验室检查特点	治疗方法	治疗后 MRI 表现
1	女	56	IgG-κ	MM 初诊时	T9	贫血,球蛋白升高	手术、化疗	压迫减轻
2	女	65	IgG-κ	病程中	T6	贫血,血生化正常	化疗	无变化
3	男	46	IgA-λ	病程中	T9～T12	球蛋白升高	放疗	压迫消失
4	女	61	κ 轻链	MM 初诊时	T4～T6	贫血	手术、化疗	压迫消失
5	男	49	IgD-κ	病程中	T7	血常规、血生化正常	放疗	压迫消失
6	男	77	IgA-λ	MM 初诊时	T1～T2	贫血、球蛋白升高	放弃治疗	
7	女	73	IgG-κ	MM 初诊时	T6	血常规、血生化正常	手术、化疗	压迫消失
8	女	64	IgA-κ	MM 初诊时	T8	贫血,球蛋白升高	化疗	压迫减轻

血象恢复；接受放疗的 2 例，放疗期间及放疗后血象无明显变化。除放、化疗所致轻微的消化道反应外，7 例患者均未出现其它非血液学不良反应。

典型病例：男性，46 岁。因双下肢疼痛 2 月余，于 2014-04-10 日入住作者医院。入院时查体：步行入科，双侧肋骨轻度叩压痛，脊柱、四肢骨、胸骨等均无叩压痛，四肢活动无受限。血常规：白细胞计数 4.6×10^9/L，血红蛋白 126 g/L，血小板计数 105×10^9/L；血生化：总蛋白 91.0 g/L，白蛋白 37.1 g/L，球蛋白 53.9 g/L，肾功能、电解质等均正常；免疫固定电泳：单克隆 IgA 42.9 g/L，κ 2.62 g/L，λ 22.9 g/L，κ/λ = 0.11；骨髓形态学：原浆 + 幼浆：41.0%。入院诊断：MM（IgA-λ 型），DS 分期：3 期 A 组。入院后予 TD（沙利度胺、地塞米松）方案治疗半月，继以 VAD 方案化疗。停 VAD 后 12 d 出现排尿困难，继而腹胀，大便困难，脐平线以下至双下肢感觉减退，双下肢肌力 0 级。MRI 示：T9～T12 硬膜外可见条状软组织块影，相应节段脊髓受压。当天起予椎管内肿块放疗。放疗剂量：30 Gy/10 f。放疗 2 次后患者双下肢感觉即开始恢复，肌力渐好转，大小便正常。放疗结束后双下肢感觉、肌力亦恢复正常。续以 DCEP 方案化疗，每 4 周 1 疗程。至 2014-09 月，患者骨痛缓解，能下地行走。血常规、肝肾功能、电解质均正常。免疫固定电泳：微量 M 蛋白（4.90%），IgA 2.02 g/L，κ 4.14 g/L，λ 4.95 g/L，κ/λ = 0.84。

3　讨论

据报道 MM 患者 EMP 的发生率在 13%～20%，其中约半数发生在 MM 初诊，其余发生在其后的治疗过程中，而尸检中 63%可发现髓外浸润[1-2]。EMP 多发生在软组织中，发生于椎管内硬脊膜外腔的 EMP 较少见。MM 发生椎管内浸润的可能原因有三种。①类似大多数发生于其他器官组织的 EMP，骨髓瘤细胞突破骨髓腔出现髓外转移，经血液循环进入椎管内硬膜外组织形成椎管内 EMP。此时，瘤细胞黏附分子 CD44 和趋化因子受体如 CC 趋化因子受体 1（CC chemokine receptor 1，CCR1），CCR2 和 CXCR4 多有异常表达[3-4]；②骨髓瘤细胞可首先破坏椎体，继而浸润至邻近的椎管内形成 EMP，如本组的例 3、例 6；③少数 MM 患者缘于胸椎的骨孤立性浆细胞瘤的全身播散，瘤细胞播散至骨髓的同时浸润至椎管内形成 EMP[5]。

MM 患者骨质病变中，胸椎是脊柱中最常见的受损部位。相应地，椎管内 EMP 也最易发生于胸椎节段[5-6]。本组 8 例椎管内 EMP 均发生于胸椎段。胸髓受压时，患者可出现双下肢麻木无力、腰背部疼痛、大小便困难等；相应脊髓平面以下的皮肤感觉障碍，肌力下降。初诊或治疗过程中的 MM 患者，如出现上述表现，应迅即行脊柱 MRI 检查，了解椎管内硬膜外是否有占位性病变。椎管内 EMP 的 MRI 表现为：病变脊髓节段的椎管内硬膜外长条形或梭形占位性病变，椎管变窄，脊髓受压。相邻椎体可有溶骨性破坏甚至压缩性骨折，或出现与椎管内占位性病变相连续的软组织块影。MRI 检查可显示病变的部位、大小及与周围组织的关系，为 MM 患者脊柱病变的首选检查[7-8]。因脊髓压迫易发生在胸椎节段，扫描的范围应包括脊柱的胸椎，必要时应行全脊髓扫描。

MM 椎管内浸润为危急重症，患者可在出现症状后的数小时至数天内出现截瘫。故需尽早治疗，以缩短脊髓受压时间，尽可能恢复患者神经功能，尤其是下肢运动功能。可选择手术减压、化疗及放疗治疗。如椎管内占位病变性质不明，手术可用于组织活检明确诊断，并同时行肿瘤组织切除减压；但对已明确为 EMP 者，多不建议行手术治疗，因手术难以完全清除椎管内肿瘤组织，容易复发；术后创口恢复需要时间，或并发伤口血肿或感染等，影响后续放、化疗。Flouzat 等[9]分析了 44 名 MM 或淋巴瘤椎管浸润的患者，认为手术不利于神经功能恢复，仅适用于预防溶骨性损害导致椎体坍塌等少数情况。本组中 3 例接受手术及术后化疗的患者，尽管术后 MRI 显示其脊髓压迫消失或减轻，但仅有 1 例肌力改善，而另 2 例肌力无变化。推测效果较差的原因是患者术前脊髓受压时间较长，神经功能难以恢复；抑或在手术与术后化疗之间的时间里，椎管内残留的肿瘤组织增生，再次使患者脊髓受压。初诊的 MM 患者大多对化疗有效，如出现椎管内 EMP，可行联合化疗。宜首选缓解率较高的含新药硼替佐米或来那度胺的方案，但多数病例肌力改善不满意。病程中出现的椎管内浸润，此前已接受过含新药的多种方案化疗的患者，化疗效果更差[10]。本组中例 2 患者脊髓受压前曾接受过多疗程的 BD 方案化疗，出现椎管内 EMP 后，改用 DCEP 方案，化疗后神经功能无改善，MRI 显示椎管内占位病变无缩小。

国际骨髓瘤工作组建议[11]，对 MM 导致的椎管内 EMP 应首先考虑放疗。因骨髓瘤对放疗敏感，放疗后椎管内瘤组织可很快缩小或消失。如脊髓受压时间短，神经功能可恢复正常或接近正常。推荐放疗总剂量为 30 Gy，2 周内分 10 次照射。放疗的远期效果也可观，研究显示，放疗可使 95%的患者随访 1 年椎

管内病变无复发或进展[12]。本组例 3 和例 5 因及时行放疗，神经功能恢复良好。

MM 患者在疾病的任何时间出现髓外病变，包括椎管内 EMP，均与无进展生存期（progression-free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）显著缩短有关。即使在新药时代，与未发生髓外病变的患者比较，这些患者的 PFS 和 OS 也明显缩短[2,13]。椎管内 EMP 的治疗目的是尽可能延长患者生存期，改善生活质量。无论是接受化疗还是放疗的患者，如椎管内占位病变消失或明显缩小，应继续以有效的化疗方案巩固及维持治疗，防止椎管内病变复发及骨髓瘤进展。年轻、有条件的患者可接受在自体造血干细胞移植支持下的大剂量化疗[14-15]，以进一步改善预后。

参 考 文 献

[1] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, *et al*. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(28): 3805-3812

[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

[3] Vande Broek I, Vanderkerken K, Van Camp B, *et al*. Extravasation and homing mechanisms in multiple myeloma[J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25(4): 325-334

[4] Bjorklund CC, Baladandayuthapani V, Lin HY, *et al*. Evidence of a role for CD44 and cell adhesion in mediating resistance to lenalidomide in multiple myeloma: therapeutic implications[J]. Leukemia, 2014, 28(2): 373-383

[5] Chang MY, Shih LY, Dunn P, *et al*. Solitary plasmacytoma of bone[J]. J Formos Med Assoc, 1994, 93(5): 397-402

[6] Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, *et al*. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma [J]. Scientific World Journal, 2012, 10(895765): 1-6

[7] Shpilberg KA, Esses SJ, Fowkes ME, *et al*. Imaging of extraosseous intracranial and intraspinal multiple myeloma, including central nervous system involvement[J]. Clin Imaging, 2015, 39(2): 213-219

[8] Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, *et al*. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 657-664

[9] Flouzat-Lachaniette CH, Allain J, Roudot-Thoraval F, *et al*. Treatment of spinal epidural compression due to hematological malignancies: a single institution's retrospective experience[J]. Eur Spine J, 2013, 22(3): 548-555

[10] 钟玉萍，陈世伦，李 新，等. 多发性骨髓瘤伴椎管浸润 10 例临床分析[J]. 中国实验血液学杂志，2010，18(2)：466-468

[11] Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, *et al*. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement[J]. Leukemia, 2008, 22(8): 1479-1484

[12] Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, *et al*. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 50-56

[13] Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, *et al*. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents[J]. Haematologica, 2012, 97(11): 1761-1767

[14] Wirk B, Wingard JR, Moreb JS. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(1): 10-18

[15] Li J, Shen KN, Huang WR, *et al*. Autologous stem cell transplant can overcome poor prognosis in patients with multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(7): 1687-1690

（2017-07-06 收稿）

医学文稿中表的编制规范

随文表要先见文字再见表，要根据内容的必要性对表格进行精选。表格的设计应该科学、明确、简洁，具有自明性。表格使用三线表，应包括表序、表题、表身、表注。研究类文章需同时给出中英文表题。