

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201230.1236.003.html\(2020-12-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201230.1236.003.html(2020-12-30))

## 多发性骨髓瘤中枢神经系统浸润 7 例临床分析\*

蔡宜诺<sup>1</sup>, 刘景华<sup>1△</sup>, 张美玉<sup>1</sup>, 周凡<sup>1</sup>, 杨莹<sup>2</sup>, 王吉刚<sup>1</sup>, 刘彦琴<sup>1</sup>, 佟丹江<sup>1</sup>

(1. 北部战区总医院血液科, 沈阳 110016; 2. 中国医科大学附属盛京医院血液科, 沈阳 110022)

**[摘要]** **目的** 探讨多发性骨髓瘤(MM)累及中枢神经系统(CNS)的诊治及预后。**方法** 选取 2005 年 1 月至 2019 年 8 月于北部战区总医院就诊的 381 例 MM 患者中 CNS 受累者 6 例, 以及就诊于中国医科大学附属盛京医院的 MM 浸润 CNS 患者 1 例, 回顾性分析其临床资料, 随访时间从确诊 MM 至死亡。**结果** 北部战区总医院就诊 MM 患者 CNS 浸润发生率为 1.57%(6/381)。7 例患者中, 4 例累及脑实质, 2 例累及软脑膜, 1 例同时累及脑实质和软脑膜; 4 例乳酸脱氢酶(LDH)水平升高。2 例 IgG 型及 1 例 λ 型患者, CNS 浸润时 M 蛋白水平正常且骨髓浆细胞比例不高。脑脊液蛋白水平增高 3 例; 2 例骨髓瘤细胞 CD56 缺失; 2 例 1q21+、2 例 17p13-、1 例 t(4;14)、1 例 13q-。4 例初诊 CNS 浸润患者中, 仅 1 例达到完全缓解后行自体造血干细胞移植, 移植后 11 个月仍持续缓解; 其余 3 例生存时间分别为 4、5、11 个月。3 例病程中 CNS 浸润患者生存时间分别为 3、4、8 个月。**结论** MM 累及 CNS 较为少见, 预后多不良, 生存期较短, 在治疗上尚缺乏有效的干预手段。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 肿瘤浸润; 中枢神经系统; 预后**[中图分类号]** R733.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0220-04

## Multiple myeloma involving central nervous system infiltration: a report of 7 cases\*

CAI YINUO<sup>1</sup>, LIU JINGHUA<sup>1△</sup>, ZHANG MEIYU<sup>1</sup>, ZHOU FAN<sup>1</sup>, YANG YING<sup>2</sup>, WANG JIGANG<sup>1</sup>, LIU YANQIN<sup>1</sup>, TONG DANJIANG<sup>1</sup>

(1. Department of Hematology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110016, China; 2. Department of Hematology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110022, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the diagnosis, treatment and prognosis of multiple myeloma (MM) involving central nervous system (CNS) infiltration. **Methods** Among 381 MM patients admitted to General Hospital of Northern Theater Command from January 2005 to August 2019, clinical data of 6 patients with CNS infiltration and 1 MM patient with CNS infiltration admitted to Shengjing Hospital affiliated to China Medical University were selected for retrospective analysis. Follow-up lasted from diagnosis to death. **Results** The incidence of CNS infiltration in MM patients treated in General Hospital of Northern Theater Command was 1.57% (6/381). Among the 7 patients with CNS, 4 cases involved brain parenchyma, 2 cases involved leptomeninges, 1 case involved both brain parenchyma and pia mater, and 4 cases had elevated level of lactate dehydrogenase (LDH). In 2 cases of IgG type and 1 case of λ type, the level of M protein was normal and the level of bone marrow plasma cells was not high during CNS infiltration. The protein level of cerebrospinal fluid increased in 3 cases, CD56 deletion in myeloma cells in 2 cases, 1q21+ in 2 cases, 17p13- in 2 cases, t(4;14) in 1 case and 13q- in 1 case. Among the 4 patients with newly diagnosed CNS infiltration, only 1 patient received autologous hematopoietic stem cell transplantation after complete remission and remained in remission 11 months after transplantation, while the survival time of the other 3 patients was 4, 5 and 11 months respectively. The survival time of 3 patients with CNS infiltration was 3, 4 and 8 months, respectively. **Conclusion** MM involving CNS is rare, and its prognosis is poor, which still has no effective intervention in the treatment.

**[Key words]** multiple myeloma; tumor-infiltrating; central nervous system; prognosis

\* 基金项目: 中国博士后科学基金(2016M593026)。 作者简介: 蔡宜诺(1995-), 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事多发性骨髓瘤的临床研究。 △ 通信作者, E-mail: mtljh7646@163.com。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一类起源于前 B 淋巴细胞的高度异质性克隆性浆细胞肿瘤。骨髓瘤细胞通常局限在骨髓微环境增殖,7%~20%的 MM 患者会累及髓外软组织器官(肝脏、皮肤、会阴、内分泌腺、淋巴结、胃肠道、鼻咽、喉等),而仅有 1%左右的 MM 患者会累及中枢神经系统(central nervous system, CNS)<sup>[1-2]</sup>。为了解 CNS 受累的 MM 患者的临床特征及预后,本研究对 7 例 CNS 受累的 MM 患者进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2005 年 1 月至 2019 年 8 月,就诊于北部战区总医院的 381 例 MM 患者中 CNS 受累者 6 例,另 1 例来自中国医科大学附属盛京医院。7 例患者中初诊时并发 CNS 浸润 4 例,治疗过程中出现 CNS 浸润 3 例;2 例就诊时行全身正电子发射型计算机断层显像(PET-CT)检查,1 例存在左侧胸锁关节处髓外软组织浸润;中位发生 CNS 浸润时间为 12(8~20)个月;男 3 例,女 4 例;初诊时中位年龄为 51(45~70)岁;M 蛋白分型:IgGλ 型 2 例,IgAλ 型 2 例,IgDλ 型 1 例,轻链型 1 例(λ 型),不分泌型 1 例;Durie-Salmon(D-S)分期:7 例均为 III A 期;国际分期体系(ISS)分期:I 期 5 例,II 期 1 例,III 期 1 例,见表 1。本研究经本院伦理委员会审核通过,所有受试者均知情同意。

1.2 CNS 浸润的定义及检查方法

CNS 浸润指确诊 MM 同时或随后的诊治过程中

出现脑膜或脑实质的侵犯,除外颅内孤立性浆细胞瘤。CNS 浸润的诊断依赖于组织病理学、脑脊液细胞学,7 例患者中 1 例术后病理、1 例肿块穿刺细胞形态学证实为颅内浆细胞瘤,2 例脑脊液流式细胞术证实浆细胞为单克隆性,其余 3 例通过磁共振成像(MRI)、CT 影像学并排除其他疾病后诊断。

1.3 治疗

7 例患者均接受地塞米松治疗。3 例初诊未发生 CNS 前以硼替佐米和环磷酰胺为基础治疗,治疗中发生 CNS 后加入脂质体阿霉素、顺铂、来那度胺。4 例初诊 CNS 治疗方案主要以硼替佐米、来那度胺、脂质体阿霉素为主。7 例患者中,3 例接受腰椎穿刺鞘内注射(氨甲蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松)、2 例接受颅脑放疗,1 例接受自体造血干细胞移植。

1.4 疗效评估和随访

依据欧洲血液和骨髓移植协作组(EBMT)标准评定疗效:完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VG-PR)、部分缓解(PR)、轻微反应(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。患者确诊为 MM 之日开始随访,直至死亡。

2 结果

2.1 MM 患者 CNS 浸润发生率

北部战区总医院就诊的 381 例 MM 患者中,6 例发生 CNS 浸润,MM 患者 CNS 浸润发生率为 1.57%。本组 7 例患者中,4 例累及脑实质,2 例累及软脑膜,1 例既累及脑实质又累及软脑膜,见表 1。

表 1 CNS 浸润 MM 患者的临床特征

编号	年龄(岁)	性别	MM 分型	D-S 分期	ISS 分期	LDH (U/L)	骨髓浆细胞比例(%)	Ig 定量 (g/L)	浸润时间 (月)	CNS 部位
1	70	女	IgAλ	III A	II	106	18.5	55.4	0	顶叶、枕叶
2	51	男	不分泌型	III A	III	341	27.0	—	0	顶叶
3	51	女	IgGλ	III A	I	339	1.5	10.4	20	额叶、脑膜
4	54	女	IgDλ	III A	I	311	15.5	1.06	0	斜坡、脑膜
5	61	女	IgAλ	III A	I	129	35.0	31.35	0	额叶
6	45	男	IgGλ	III A	I	200	0.5	10.97	8	脑膜
7	46	男	λ	III A	I	284	0.5	—	12	斜坡、蝶窦

LDH:乳酸脱氢酶;—:未检测。

2.2 主要临床表现

7 例患者均存在 CNS 症状,5 例表现为头痛、头晕伴恶心等颅内压增高症状,4 例眼睑下垂、复视、外展受限,1 例影响运动神经出现肢体活动功能障碍。

2.3 实验室检查

乳酸脱氢酶(LDH)水平升高者(>235 U/L)4 例,LDH 水平正常者(≤235 U/L)3 例,其中 1 例 MM 诊治过程中出现 CNS 浸润者,在 MM 诊断时

LDH 为 1 271 U/L,而在 CNS 浸润时 LDH 为 200 U/L;中位血红蛋白水平为 131(76~158)g/L;肌酐及血小板均正常;2 例 M 蛋白均为 IgG 的患者在发生 CNS 浸润时,IgG 水平正常,骨髓浆细胞比例不高,另 1 例 λ 型 MM 患者也是如此,而初诊 CNS 浸润 MM 患者骨髓浆细胞比例均较高(15.5%~35.0%,表 1),而且浆细胞中原幼浆细胞比例较高(58%~100%);脑脊液蛋白水平增高者 3 例,脑脊液蛋白水平中位数

为 1.05(0.53~1.63)g/L;3 例行骨髓或脑脊液流式细胞术检测的患者中 2 例 CD56 缺失;4 例行荧光原位杂交(FISH)检测[1q21、17p13、t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、13q]的患者中 2 例 1q21+、2 例 17p13-、1 例 t(4;14)、1 例 13q-。见表 2。

表 2 CNS 浸润 MM 患者的细胞遗传学及流式特征

编号	1q21+	17p13-	t(4;14)	t(14;16)	t(14;20)	13q-
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	N	N	N	N	N	N
5	92.5%	93%	N	N	N	N
6	31%	50%	32%	N	N	N
7	N	N	N	N	N	30%

-:未检测;N:阴性。

## 2.4 治疗效果

4 例起病即伴 CNS 浸润的患者中,仅 1 例达 CR 后行自体造血干细胞移植,移植后 11 个月仍为 CR;其余 3 例生存时间分别为 4、5、11 个月。3 例病程中并发 CNS 浸润的患者生存时间分别为 3、4、8 个月。

## 3 讨论

MM 患者 CNS 浸润表现的神经系统症状应与 MM 的并发症及药物引起的神经系统症状相鉴别,如肾功能不全、高钙血症引起的嗜睡、定向障碍等。硼替佐米通常引起周围神经炎,而沙利度胺可引起感觉运动神经病及其易导致血栓形成的特点可引起脑血管事件。所以,MM 浸润 CNS 的诊断需基于影像学、病理活检及脑脊液分析同时结合临床特征<sup>[2]</sup>。

MM 浸润 CNS 的发生机制目前尚不清楚。CD56 作为免疫细胞的黏附分子,在骨髓瘤细胞表面的表达率为 80%左右,CD56 的缺失被认为与髓外浸润有关,在 MM 伴 CNS 浸润的患者中 CD56 常表现为阴性<sup>[2]</sup>。在疾病晚期如进展为浆细胞白血病时常伴随 CD56 表达的缺失。本组 3 例进行骨髓或脑脊液流式细胞术检测的患者中,2 例 CD56 表达缺失,与 CHANG 等<sup>[3]</sup>报道的 8 例 CNS 浸润 MM 患者中 5 例 CD56 表达缺失相一致。

本组 7 例 MM 浸润 CNS 患者表现为明显的  $\lambda$  轻链受限,与 LEE 等<sup>[4]</sup>报道的 64.7%(11/17)的患者  $\lambda$  轻链受限相一致。3 例在 MM 病程中并发 CNS 浸润的患者均表现为 M 蛋白水平正常,骨髓浆细胞比例不高,是否发生轻链逃逸尚不明确。在 LEE 等<sup>[4]</sup>报道的 17 例 MM 浸润 CNS 患者中,仅 1 例发生了轻链逃逸。在接下来的临床工作中,应密切监测这部分患者血清游离轻链,以排除轻链逃逸的可能。

17p13 缺失为 MM 疾病进展过程中继发的细胞遗传学改变,多伴随髓外的浸润,预示着预后不良。

本组 4 例 MM 浸润 CNS 患者进行骨髓浆细胞 FISH 检测,其中 2 例 17p13-。LIU 等<sup>[5]</sup>报道,非 CNS 浸润 MM 患者 17p13 缺失的发生率仅为 13.5%;而 CHANG 等<sup>[6]</sup>研究中 9 例 MM 浸润 CNS 患者 8 例 17p13 缺失。本组 1 例患者 13q-,CHANG 等<sup>[7]</sup>研究中检测 13q-均存在,而 NIEUWENHUIZEN 等<sup>[8]</sup>研究认为 MM 伴 CNS 浸润和 13q-之间并没有关联。FASSAS 等<sup>[9]</sup>研究显示,患者细胞遗传学分析中均有染色体易位。本组 4 例患者中有 1 例 t(4;14),为高危细胞遗传学病例,预示预后不良。

CNS 浸润 MM 患者总体预后差,从诊断 CNS 浸润到死亡的总生存时间(OS)为 2~6 个月<sup>[8,10-12]</sup>,接受自体造血干细胞移植患者的 OS 为 10~67 个月<sup>[12]</sup>。本组患者无论发病时 CNS 浸润还是治疗后 CNS 浸润,其生存时间都较短。目前存在 CNS 浸润的 MM 尚无标准的治疗方案。近年来,CNS 浸润 MM 的发生率上升,而确诊 MM 发展到 CNS 浸润的时间也在延长,这可能与大剂量的化疗及新药的出现相关<sup>[13]</sup>,新药导致 MM 患者生存期延长,从而增加了髓外浸润的可能性。

蛋白酶体抑制剂硼替佐米不能通过血脑屏障,而免疫调节剂沙利度胺及来那度胺通过率也是有限的<sup>[12]</sup>。本组 7 例患者中,4 例采用硼替佐米的基础化疗,效果不佳,但在采用来那度胺为基础治疗的 4 例患者中 1 例取得显著疗效。MUSSETTI 等<sup>[14]</sup>报道 1 例 MM 浸润 CNS 患者在接受硼替佐米、来那度胺为基础的治疗失败后,采用泊马度胺为基础的治疗,取得较好的疗效。DIMOPOULOS 等<sup>[15]</sup>报道,硼替佐米与来那度胺联用虽能克服 13p-和 t(4;14)等高危细胞遗传学,但在 17p13-上并没有体现出优势。而另一项研究显示,泊马度胺对于高危细胞遗传学 17p13-有更好的 CNS 渗透性<sup>[16]</sup>。腰椎穿刺鞘内注射(氨甲蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松)为常用治疗手段,LEE 等<sup>[4]</sup>报道 17 例 MM 浸润 CNS 患者中 11 例存在脑膜浸润,在不考虑是否存在脑膜浸润的前提下,8 例接受腰椎穿刺鞘内注射的患者 OS(20 个月)明显长于 9 例未接受腰椎穿刺鞘内注射者(2 个月)。此外,头颅/脊柱放疗也是常用治疗手段。任何单一治疗手段都不是好的治疗选择,以免疫调节剂为基础的系统化疗+腰椎穿刺鞘内注射+头颅/脊柱放疗综合治疗才是最佳的治疗策略<sup>[17]</sup>。

综上所述,MM 浸润 CNS 临床少见,诊断复杂,患者生存时间较短,预后不良,目前主要的治疗方式为化疗、放疗、鞘内注射。

## 参考文献

[1] SCHLUTERMAN K O,FASSAS A B,VAN

- HEMERT R L, et al. Multiple myeloma invasion of the central nervous system[J]. Arch, Neurol, 2004, 61(9): 1423-1429.
- [2] JURCZYSZYN A, GRZASKO N, GOZZETTI A, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice[J]. Am J Hematol, 2016, 91(6): 575-580.
- [3] CHANG H, BARTLETT E S, PATTERSON B, et al. The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system[J]. Br J of Haematol, 2005, 129(4): 539-541.
- [4] LEE D, KALFF A, LOW M, et al. Central nervous system multiple myeloma-potential roles for intrathecal therapy and measurement of cerebrospinal fluid light chains[J]. Br J Haematol, 2013, 162(3): 371-375.
- [5] LIU J H, YANG H, LIANG X, et al. Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/ refractory multiple myeloma with del(17p) [J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 62435-62444.
- [6] CHANG H, SLOAN S, LI D, et al. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13. 1 (p53) deletions[J]. Br J of Haematol, 2004, 127(3): 280-284.
- [7] CHANG W J, KIM S J, KIM K. Central nervous system multiple myeloma: a different cytogenetic profile? [J]. Br J Haematol, 2014, 164(5): 745-748.
- [8] NIEUWENHUIZEN L, BIESMA D H. Central nervous system myelomatosis: review of the literature[J]. Eur J Haematol, 2008, 80(1): 1-9.
- [9] FASSAS A B, MUWALLA F, BERRYMAN T, et al. Myeloma of the central nervous system association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestation[J]. Br J Haematol, 2002, 117(1): 103-108.
- [10] GOZZETTI A, CERASE A, LOTTI F, et al. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients[J]. Cancer, 2012, 118(6): 1574-1584.
- [11] CHAMBERLAIN M C, GLANTZ M. Myelomatous meningitis [J]. Cancer, 2008, 112(7): 1562-1567.
- [12] PALUDO J, PAINULY U, KUMAR S, et al. Myelomatous involvement of the central nervous system [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016, 16(11): 644-654.
- [13] GANGATHARAN S A, CARNEY D A, PRINCE H M, et al. Emergence of central nervous system myeloma in the era of novel agents[J]. Haematol Oncol, 2012, 30(4): 170-174.
- [14] MUSSETTI A, DALTOI S, MONTEFUSCO V. Effective treatment of pomalidomide in central nervous system myelomatosis [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(4): 864-866.
- [15] DIMOPOULOS M, 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: 1769-1778.
- [16] LELEU X, KARLIN L, MACRO M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation(4;14): IFM 2010-02 trial results [J]. Blood, 2015, 125(9): 1411-1417.
- [17] CHEN C I, MASIH-KHAN E, JIANG H, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents [J]. Br J Haematol, 2013, 162(4): 483-488.