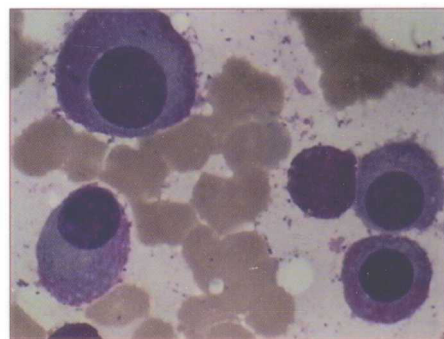
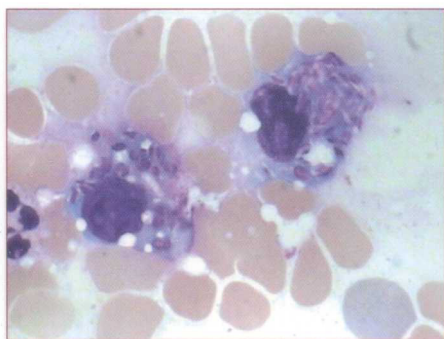
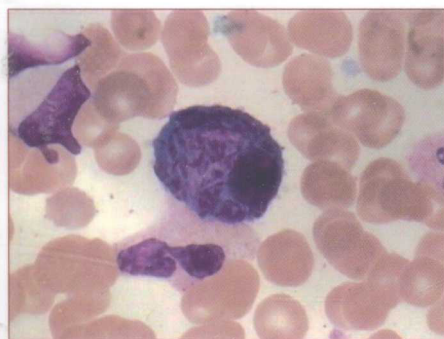


■ 主编 陈文明 黄晓军 李 娟

多发性骨髓瘤

——现状与进展

MULTIPLE MYELOMA:
STATUS & DEVELOPMENT



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

多发性骨髓瘤

——现状与进展

MASSIMO GEMELLI, GIOVANNI
MARTINI & CARLO C. GEMELLI



中国医药出版社
CHINA MEDICAL PUBLISHING HOUSE

多发性骨髓瘤 ——现状与进展

Multiple Myeloma —
Status & Development

主 编 陈文明 黄晓军 李 娟



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

多发性骨髓瘤——现状与进展/陈文明,黄晓军,李娟主编. —北京:人民军医出版社,2010.5
ISBN 978-7-5091-3759-8

I. ①多… II. ①陈…②黄…③李… III. ①多发性骨髓瘤—诊疗 IV. ①R733.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 077871 号

策划编辑:白琳路弘 文字编辑:刘海芳 责任审读:黄栩兵

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8167

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:潮河印业有限公司 装订:恒兴印装有限公司

开本:850mm×1168mm 1/16

印张:14.75 彩页 16 面 字数:417 千字

版、印次:2010 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~2000

定价:98.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

编者在广泛收集国内、外多发性骨髓瘤最新研究成果的基础上,力求全面反映骨髓瘤研究诊治的现状和进展,分12章,详细阐述了多发性骨髓瘤发生的生物学基础、染色体检测与预后评估、血清游离轻链检测及应用、细胞遗传学实验室诊断等,特别介绍疗效评价与预后评价、缓解率、程度与预后的关系,以及最新的化疗、靶位治疗、免疫治疗、造血干细胞移植、双磷酸盐药物的应用、支持治疗等,并附有中国多发性骨髓瘤工作组制定的“多发性骨髓瘤治疗指南”。本书起点高,科学性、实用性强,有丰富的网络版参考文献可供参考适于血液肿瘤相关的临床医师、科研人员、护理人员阅读。

序

多发性骨髓瘤(MM)是骨髓浆细胞恶性疾病,复发患者缺乏有效治疗方案是当前该病的主要死亡原因。自1847年Dr. Henry Bence Jones发现尿轻链以来,人们对MM的认识逐步加深。20世纪60年代马法兰的应用,使MM的治疗获得了突破性进展。此后的20年间,尽管出现了各种化疗方案,使MM的治疗缓解率明显提高,但治疗方法仍然比较单一,患者的总生存期并无明显改善。

20世纪80年代,随着大剂量化疗联合干细胞移植的应用,MM患者的缓解率,特别是完全缓解率,得到明显提高,总生存期明显延长。尽管如此,患者终将因复发而亡,因而本病仍被认为是不可治愈的疾病。

20世纪末期以来,随着对MM生物学特性认识的深化,许多新的治疗方法已经或者即将应用于临床。以沙利度胺和硼替佐米为代表的新的靶向治疗药物的出现,彻底改变了MM的治疗模式。特别是新的靶向治疗药物的应用,MM患者的完全缓解率明显提高,10年以上生存期患者逐渐增加,使MM可望成为一种被彻底治愈的疾病。

我很欣喜地看到国内外相关专业的专家,在繁忙的工作之余,联合在一起编撰的这本《多发性骨髓瘤——现状与进展》即将付梓。参加编撰的人员,都是活跃在多发性骨髓瘤研究和诊治一线的专家,积累了丰富的经验。书中的内容结合了近几年国内外对多发性骨髓瘤的研究进展和临床诊治经验,实用性、指导性强,具有知识更新的意义。相信本书的出版必将为推动MM的基础研究和临床治疗做出重要贡献。

中国医学科学院协和医院内科

中华医学会内科分会专业委员会主任委员

沈 悌 教授

前言

近 10 余年来,多发性骨髓瘤(MM)的发病率呈逐年上升的趋势。在美国,其发病率已超过白血病,成为血液系统第二大常见的恶性疾病。在中国,随着人口寿命的增加,MM 的发病人数不断增加,是威胁老年人健康的重要疾病之一。

MM 主要表现为骨病(骨痛、骨质疏松、溶骨性骨破坏和病理学骨质等)、肾功能损害(血尿、蛋白尿和肾功能不全等)、贫血和反复发生的感染。由于症状的非特异性,误诊率较高,提高 MM 的诊断水平,避免误诊,是临床医师所面临的问题之一。

目前,国外 MM 的诊断标准多注重浆细胞的数量,不太注重骨髓瘤细胞的形态学特征。我们则着重介绍 MM 的细胞形态学与预后的关系,以提高对骨髓瘤细胞形态学的重视程度。免疫学检查是 MM 诊断的主要手段,并且是判断疗效的主要标准之一。免疫固定电泳有利于发现 IgD 型骨髓瘤以及治疗缓解后是否达到完全缓解(CR);检测血清游离轻链对非分泌型 MM 的诊断、预测 MGUS 进展的概率、判断早期治疗效果和疾病复发具有重要价值。对 MM 骨病检测手段的敏感性依次为 PET-CT、MRI、CT 和 X 线;ECT 仅表明有成骨的存在,不能客观反应 MM 的破骨。

传统的化疗仅能改善症状,提高生活质量,但近几十年来患者总的生存期(OS)并没有明显延长。随着大剂量化疗联合干细胞移植的应用,CR 率明显提高,OS 得到延长。由于应用以沙利度胺和硼替佐米为代表的新型靶向药物的原因,彻底改变了 MM 的治疗策略,使 CR 率明显提高,生存期逐渐延长,为 MM 的治疗带来了新的希望。

MM 的支持治疗是 MM 治疗成功与否的关键。它一方面可以提高患者的生活质量,另一方面可以为化疗提供支持。经过积极的支持治疗,部分肾衰竭者的肾功能可以得到恢复。双磷酸盐是治疗 MM 骨病的重要手段,可以抑制破骨细胞活性,减少骨破坏,防治新骨病的发生。

国内骨髓瘤专家根据中国的实际情况,制定了《中国多发性骨髓瘤诊治指南》,为我国 MM 的规范化诊断与治疗提供了依据。相信不久的将来,在国际 MM 诊治研究的领域,必然会有中国的一席之地。

本书由国内外多家医院深入研究 MM 的医师所撰写,代表了国内外 MM 研究诊治水平。在此,特别感谢各位为本书出版付出辛勤劳动的同志们。希望本书的出版能够为相关临床医师、研究人员提供一本有知识更新意义、实际指导意义的参考书。

由于编写者的水平限制,不足之处在所难免,望读者择其善者而取之。

首都医科大学附属北京朝阳医院血液与肿瘤科 陈文明 教授

北京大学血液病研究所 黄晓军 教授

中山医科大学附属第一医院血液科 李 娟 教授

2010年4月

目 录

第 1 章	多发性骨髓瘤发生的生物学基础与临床 Biology and Related Clinical Aspects of Multiple Myeloma	1
第一节	流行病学..... Epidemiology	1
第二节	多发性骨髓瘤的分子机制..... Molecular Mechanisms Involved in Multiple Myeloma	3
第三节	多发性骨髓瘤的分期和预后评估 Staging and Prognostic Evaluation	14
第 2 章	多发性骨髓瘤的临床表现 Clinical Manifestation	22
第 3 章	多发性骨髓瘤的实验室诊断 Laboratory Investigations	29
第一节	骨髓细胞形态学 Bone Marrow Cell Morphology	29
第二节	M 蛋白鉴定 M-Protein Identification	33
第三节	血清游离轻链的检测与临床应用 Detection of Serum Free Light Chains and its Application	36
第四节	骨髓瘤骨病的诊断 Investigations of MM Related Bone Damage	47
第五节	骨髓瘤的细胞遗传学及遗传学 Cytogenetics and Genetics of Myeloma	56
第 4 章	多发性骨髓瘤诊断 Diagnosis of Multiple Myeloma	66
第一节	诊断标准 Diagnostic Criterion	66
第二节	诊断分期 Stage System	74
第三节	疗效评价与预后评价 Response Criteria and Prognosis Evaluation for Multiple Myeloma	77
第四节	缓解率、缓解程度与预后的关系..... Relationship between Remission Rate, Response Degree and Prognosis	81
第五节	多发性骨髓瘤微小残留病检测 Detection of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma	83

第 5 章	多发性骨髓瘤鉴别诊断 Differential Diagnosis	89
第一节	反应性浆细胞增多症 Reactive Plasmacytosis	89
第二节	伴发于非浆细胞病的单克隆免疫球蛋白增多 Monoclonal Immunoglobulin of Non-Plasma Cell Disorder	90
第三节	肾病 Nephropathy	94
第四节	骨转移癌 Bone Metastasis	95
第五节	腰痛性疾病 Diseases Related to Lumbar	96
第 6 章	多发性骨髓瘤的化疗 Chemotherapy	98
第一节	治疗原则 Treatment Tenets	98
第二节	髓外浆细胞瘤的治疗 Treatment of Extramedullary Plasmacytoma	98
第三节	诱导治疗 Induction Therapy	100
第四节	维持治疗 Maintain Therapy	106
第五节	难治、复发性多发性骨髓瘤的治疗 Treatment of Refractory and Relapse Multiple Myeloma	111
第 7 章	多发性骨髓瘤的靶位治疗 Target Therapy	122
第一节	蛋白酶体抑制剂 Proteasome Inhibitor	122
第二节	抗血管新生治疗 Antiangiogenetic Therapy	134
第三节	靶向疗法 Targeted Therapy	141
第 8 章	多发性骨髓瘤的免疫治疗 Immunotherapy	145
第一节	树突状细胞介导的免疫治疗 Immunotherapy Induced by Dendritic Cells	145
第二节	单克隆抗体的应用 Application of Monoclonal Antibody	149
第三节	基因治疗 Gene Therapy	152
第四节	针对细胞因子的治疗 Treatment Aims at Cytokines	156

第 9 章	造血干细胞移植 Hematopoietic Stem Cell Transplantation	159
第一节	自体干细胞移植..... Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation	159
第二节	非清髓(降低预处理强度)异基因造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤..... Allogeneic Transplant with Reduced Intensity Conditioning (RIC) Regimes	169
第三节	清髓性异基因造血干细胞移植..... Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	176
第 10 章	双磷酸盐药物的应用 Application of Bisphosphonate	181
第 11 章	多发性骨髓瘤支持治疗 Supportive Therapy	189
第一节	骨病..... Bone Diseases	189
第二节	高钙血症与高尿酸血症..... Hypercalcemia & Hyperuricemia	194
第三节	高黏滞综合征..... Hyper Viscosity Syndrome	194
第四节	肾功能损害..... Renal Damage	195
第五节	贫血..... Anemia	197
第六节	出血与血栓..... Hemorrhage&Thrombosis	197
第 12 章	其他浆细胞增殖性疾病 Other Plasma Cell Disorders	200
第一节	意义未明单克隆免疫球蛋白血症..... Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance	200
第二节	原发性巨球蛋白血症..... Primary Waldenström Macroglobulinemia	202
第三节	原发性系统性淀粉样变性..... Primary Systemic Amyloidosis	205
第四节	重链病..... Heavy Chain Diseases	212
第五节	POMES 综合征..... POEMS Syndrome	214
附 录	中国多发性骨髓瘤诊治指南(中国多发性骨髓瘤工作组) Myeloma Management Guidelines in China;a Consensus Report in China	219

第1章

多发性骨髓瘤发生的生物学基础与临床

Biology and Related Clinical Aspects of Multiple Myeloma

第一节 流行病学

在世界范围内,多发性骨髓瘤(MM)约占所有肿瘤的0.8%,每年约有86 000例初发病例。在不同地区人群中的发病率为(0.4~5)/10万,其中发病率最高的是澳大利亚、新西兰、北美、北欧和东欧,最低的是亚洲。近10余年来无论是发病率还是病死率均呈增长之势,原因尚不明确。

一、一般流行病学

据美国癌症协会估计,2007年大约有19 900例新发MM病例,其中男性为10 960例,女性为8 940例,约有10 790例患者死于该病。诊断时的年龄中位值约70岁,并随着年龄发病率呈指数增长,超过75%的患者发病年龄在50岁以上。根据1996—2002年的统计资料,在美国初治的MM患者的5年生存率为33%,而30年前仅为26%。年龄校正后MM在夏威夷岛日本人的发病率是0.5/10万,多数欧洲国家的发病率为(0.9~3.3)/10万,而在美国旧金山地区的黑种人达8.2/10万。但在中国的上海以及新加坡的发病率明显低于北美和欧洲的发病率。在过去几十年,MM的发病率在世界一些地区呈上升趋势,而在美国和英国似乎自1990年达发病高峰期之后,部分地区甚至有下降趋势,原因尚不清楚。

许多研究描述了MM与意义未明单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)的相关性,两者有相似的年龄易感因素。在美国明尼苏达州Olmstead地区,21 463位老年人中,MGUS约占50岁以上人口3.2%,70岁以上的5.3%,85岁以上的7.5%。MGUS进展为MM的风险随时间延长较恒定,约每年1%。很难确定由MGUS转化为MM的比例,因为前者没有症状且并非常规的血液检查。

我国尚无MM发病率的确切流行病学资料,

一般估计与周边的东南亚和日本的发病率相近,约为1/10万。我国目前临床报道的MM的发病高峰年龄明显低于欧美。例如,中国医学科学院血液病医院统计的432例MM的中位发病年龄为57岁(20—87岁),发病年龄高峰为55—65岁,其中40岁以下占10.8%,显著高于欧美文献报道,男女之比为2.35:1,与欧美报道相似。2007年Shang-Yi Huang等用年龄-时期-队列法对30年来中国台湾地区MM的流行病学进行了分析,中国台湾地区癌症登记处共登记了3 602名MM患者,其中男性2 328(65%)例和女性1 274(35%)例,平均发病率为0.75/10万。1979—1983年和1999—2003年,MM的发病率分别为0.36/10万和1.21/10万,其中在男性中发病率分别为0.46/10万和1.48/10万,在女性中发病率分别为0.25/10万和0.93/10万。两个时间段内在所有的血液恶性肿瘤中,MM的发病率增长幅度最大,即增长了3.4倍,其次为CLL(3.3倍)、NHL(3.2倍)、CML(1.7倍)、AML(1.6倍)、ALL(1.5倍)和HL(1.4倍)。2003年MM约占中国台湾地区所有癌症患者的1%,超过了急性淋巴细胞性白血病,在恶性血液肿瘤中占第3位,仅次于NHL和AML。从1973—2003年,MM的性别组成比(男:女)逐步由3.6:1降至1.5:1,平均为1.8:1,且各年龄段均稳步下降。 ≥ 60 岁的患者比 < 60 岁的患者发病率增长更显著,发病的峰值年龄也有升高趋势。1979—2003年平均死亡率为0.59/10万(男性0.73/10万,女性0.42/10万)。然而,不论性别,35—44岁的患者病死率均最低,60岁以上病死率迅速上升,80岁以上达高峰,但是,在30—34岁的患者,尤其是女性,病死率也相对较高,原因尚

不清。

二、种族差异

在美国,MM 的发病因种族不同差异较大,发病率最高的是黑种人,其次是白人,发病率最低的是亚裔。加勒比地区和中美洲的发病率与非洲裔美国人相似。美国黑种人的发病率约为当地白种人的 2 倍,有作者提出了基因易感性和环境因素的不同是发病率存在差异的原因。生活方式的不同也可能与本病发病相关,然而,并没有严格的资料证明某种特定的因素可解释以上不同。

同样,一些研究也证实了 MGUS 在黑种人发病中的增长。在一项迄今最大的研究中,Landgren 等对退休军人服务部医院 400 万患者中 MGUS 的发病以及进展为 MM 的情况进行分析发现,经年龄调整后非洲裔美国人 MGUS 的发生率为白种人的 3 倍,在最初 10 年中两组进展为 MM 的累积危险度相似,非洲裔美国人为 17%,白种人为 15%。这些结果表明 MGUS 与 MM 相似,具有种族差异性,但在转化为 MM 的风险上未显示不同。

三、社会经济地位、饮食和吸烟

Baris 等通过一项人口为基数的对照试验评估了社会经济地位在 MM 发病中的作用,发现无论黑种人还是白种人两者均存在负相关。在最底层人群发病的风险显著增高($OR = 1.7Q, 95\% CI = 1.16 \sim 2.53$)。笔者认为以职业为基础的社会经济地位差异可以解释为何黑种人的发病率显著高于白种人。对于两者相关性的确切原因尚不清楚。

大量的研究指出了营养状况和饮食与 MM 发病的相关性,并将其与社会经济地位的不同相联系。一些文献提出肥胖和体重超重可增加发生 MM 的风险,这种相关性在黑种人或白种人中均存在。但关于膳食因素与 MM 发病的关系,数据资料较复杂。一项意大利的大样本研究认为绿色蔬菜的摄入与 MM 发病呈负相关。Brown 等更是提出摄入十字花科蔬菜(芥末、椰菜、卷心菜等)、鱼、维生素 C 对 MM 的发病起保护作用。

许多研究证实了吸烟与恶性血液病发病的关系,但尚无证据证实吸烟可增加 MM 的发病风险。有 3 项前瞻性研究历时数十年跟踪随访了总

数超过 500 000 人,均未发现吸烟和 MM 的相关性。唯一的大样本研究表明两者相关性的是来自于德国的一个吸烟与血液淋巴系恶性肿瘤的病例对照试验,其资料显示吸烟与 MM 相关的比值为:男性吸烟者 $2.4(95\% CI = 0.98 \sim 5.74)$,女性 $2.9(95\% CI = 1.1 \sim 7.4)$ 。应该指出,这项分析中仅有 76 例 MM 病人,因而可信区间较大。

四、电离辐射

已经证实,电离辐射是急性髓细胞白血病的危险因素,但与其他血液淋巴肿瘤的关系尚不明确。1979 年,Ichimaru 等总结在广岛、长崎原子弹爆炸后,接受超过 1Gy 射线照射的幸存者,在 1950—1976 年,MM 的发病率有明显增加,具有明显的统计学意义。这多在接触放射线 20 年后发生。为了解 MM 与射线照射的关系,在“放射反应基金”支持下,原子弹幸存者存活研究组织跟踪 12 年,利用 Dosimetry System 1986 对一组资料重新分析,并重新评估了以往的所有病例,否定了放射接触对 MM 发病率相关的结论。最近一项研究显示在原子弹爆炸的幸存者中 MGUS 发病略有增加,但无明显证据证明其 MGUS 进展为 MM 的概率增加。慢性低剂量辐射暴露对 MM 发病的作用仍不清楚,可以明确的是,与急性大剂量辐射的作用相比较要明显缓和。在现代工业保护和严格的规章制度下,职业辐射暴露不太可能明显增加 MM 的发生。

五、其他职业和环境因素

尽管对有机溶剂、除草剂和其他化学制剂作为 MM 潜在的危险因素进行了大量的调查研究,仍未给出一致性意见和显著相关因素。既往对农民及其他农业工作者的流行病学的调查,一致结论认为经年龄调整后 MM 的发病风险与其他人群相似。其中对除草剂是否与 MM 发病相关做了专门的研究,结果也不统一,一些研究结论是阳性的,而其他的为阴性,这些数据可见于最近 Alexander 等的综述。美国农业健康调查对暴露在多种农药、除草剂的环境下的总数超过 160 000 人进行评估,与同期对照人群相比,未得到阳性结果。最近对于石油工人的调查中也未发现 MM 发病率的明显增加。

六、免疫和感染因素

MM 虽然未被定义为 AIDS 相关性恶性肿

瘤,但一些大型的调查已显示 AIDS 患者 MM 的发病率显著增加。一项病例对照研究发现,带有 AIDS 的老年患者,在患 AIDS 2 年后 MM 的发病率开始明显增加。

卡波肉瘤相关疱疹病毒(KSHV),又称人类八型疱疹病毒(HHV-8)曾被认为与 MM 发病相关。但最近更严格的流行病学研究表明该病毒与原发渗出性淋巴瘤、浆细胞淋巴瘤和 Castleman 病发病相关,但并不支持 HHV-8 与 MM 相关。因而,难以用 HHV-8 解释 AIDS 患者中 MM 发病的增加,可能的原因是免疫监视的失调。

由于 MM 是浆细胞的恶性肿瘤,故关于慢性抗原刺激与 MM 的关系一直是临床医生关注的问题。但大多数病例对照研究并未得出强烈相关或被一致认同的感染、自身免疫病或炎症反应的因素。相反,一项来自美国 4 个地区的病例对照研究中,MM 的发生与患者伴有的免疫性疾病数呈负相关。在丹麦曾对 20 年中超过 4 000 例 MM 患者和 16 000 例对照进行的研究,有肺炎病史的患者发生 MM 概率增加 1.6 倍,但这只是反映了 MM 相关的免疫功能的紊乱,未必是 MM 发病因素。

七、遗传因素

不论从病例对照试验还是队列研究均表明有 MM 家族史的个体患 MM 的风险增长 2~4 倍。若有其他血液系恶性肿瘤的家族史,患 MM 的风险也会有所增加。关于单卵双生子同患 MM 的报道某种程度上也增加了遗传因素在 MM 发病作用的证据。

前已述及,不同种族的 MM 和 MGUS 的发病率不同,亦同样说明遗传因素所起的作用。其

中,夏威夷和大阪的日本人以及上海和新加坡的华人发病率最低,美国沿海地区和康提格州的黑种人发病率最高。移居夏威夷和美国本土的日本人和华人 MM 的发病率同样低于当地的黑种人,说明 MM 的发病主要与遗传因素而不是环境因素有关。

某些 HLA 表型亦与 MM 发生有关。有人研究了 46 名黑种人男性 MM 患者(88 名黑种人男性做对照)、85 名白种人男性 MM 病人(122 名白种人男性做对照)。与对照人群相比,黑种人病例出现 Bw65,Cw2,DRw14 的频率较高,而白种人病例更为常见的是 A3,Cw2,且 DR、DQ 基因位点检测不出。在对照人群中,白种人及黑种人 Cw2 的出现频率相似,这一结果提示,Cw2 等位基因或接近 C 位点的一个基因可能与 MM 的发生有关。但这尚不能解释黑种人的 MM 发病率为何高于白种人。在中国台湾和美国亚裔人群中一些如 HLA-B5、HLA-Cw2 和 HLA-C5 等 MM 相关 HLA 出现的频率也远低于美国其他族群。进一步的研究,尤其是分子流行病学的进展可能揭示 MM 的遗传标记。

MM 具有遗传倾向最突出的证据来自于几个高发病率的 MM 和(或)MGUS 的家族的报道,其中部分家族的发病模式与常染色体不完全显性遗传一致。一些作者甚至认为对于连续数代早年发病的家族可进行基因诊断预测的可能。此外,MM 也可是 BRCA1、BRCA2、家族性黑色素瘤等癌家族综合征谱系的一种,在对 39 个 MM 家族的研究中,Lynch 等描述了其中 10 个家族同时高发其他类型肿瘤,包括淋巴瘤、白血病以及乳腺、结肠、胰腺肿瘤。

(蓝海峰 侯 健)

第二节 多发性骨髓瘤的分子机制

多发性骨髓瘤(MM)是一种起源于生发中心后 B 细胞并能够产生单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)的恶性增殖性疾病,目前仍不可治愈,约占造血系统肿瘤的 10%。尽管确切的发病机制尚不清楚,但近 10 年来,随着荧光原位杂交技术(FISH)、比较基因组杂交(CGH)、光谱核型分析(SKY)、长距离聚合酶链反应(LD-PCR)等细胞遗传学和分子生物学技术的迅速发展,以及关于 MM 发病新模式的提出,使得人们对 MM 及其并

发症发病机制的认识也有了进步。这些进展不仅对于揭示 MM 的生物学特性具有重大意义,而且为研究新的以生物学为基础的治疗方法提供了思路和方法。目前,靶向于 MM 细胞及其生长和生存的骨髓微环境的治疗,如沙利度胺及其衍生物 lenalidomide 和蛋白酶体抑制剂硼替佐米已经揭开了 MM 治疗的新篇章,二磷酸盐药物和重组人 EPO 的应用也在一定程度上提高了患者的生存质量和预后。

一、骨髓瘤细胞来源

从早期 B 细胞分化成为浆细胞要经历 3 个 B 细胞特有的 DNA 重塑过程完成 Ig 基因的修饰,即 VDJ 重排、Ig 体细胞突变和 Ig 类型转换,重组前体 B 细胞的 Ig 基因重排形成 B 细胞受体发生在骨髓,而抗原识别、选择、体细胞高频突变和类型转换重组发生在淋巴结的生发中心。大多数 B 细胞肿瘤(包括 MM)涉及生发中心(GC)或生发中心后 B 细胞,这两类细胞在进行基因修饰时,可能会发生基因突变、双链 DNA 的断裂或 Ig 基因的缺失等。生发中心后 B 细胞可产生浆母细胞,后者在归巢至骨髓前已完成了体细胞高频突变、抗原选择和 IgH 转换,最终分化为长生存浆细胞。尽管浆细胞可以由生发中心前 B 细胞产生,但 MM 和非 IgM 型 MGUS 却均是生发中心后 B 细胞产生的,它们具有浆母细胞/长生存浆细胞的表型特征,并在骨髓中分布。MGUS 和 MM 共有的一个重要特点是增殖率低下,在进展期前的 MM 中处于分裂周期的细胞不超过 1%。在非 IgM 型 MGUS 和 MM 中似乎存在两类细胞,其中占很小部分的一类细胞具有肿瘤增殖能力,与浆母细胞或前体浆细胞表达一些相似的 B 细胞标记(CD19、CD20、CD45),但不表达浆细胞标记(CD138),对于其更精确的表型和定位尚有争议。但占大多数的一类肿瘤细胞并不具有增殖活力,它们表型与正常的终末分化的长生存骨髓浆细胞表型相似,表达 CD138、CD38 以及其他的免疫标记。尚不清楚第 2 类细胞是否保持转化为第一类细胞的能力。IgM 型 MM 较少见,其 B 细胞是停滞在同种型转化前(转换前 B 细胞)。

二、MM 的多步骤阶段式发展模式

大部分学者认为 MM 呈多步骤阶段式发展模式。克隆性浆细胞肿瘤必须扩增到约 10^9 个细胞以上时,产生的 Ig 才能被血清电泳检测出呈单克隆 Ig。MGUS 阶段,单克隆 Ig 在 $5 \sim 30 \text{ g/L}$,骨髓中浆细胞不超过 10%。正是在这个基础上,“不灭”的浆细胞克隆在骨髓微环境里逐渐累积,每年 0.6%~3% 的非 IgM 型 MGUS 进展为表达同样克隆 Ig 的 MM。没有明确的基因或表型标志来区分 MGUS 和 MM,所以也不可能预测某个 MGUS 患者是否会或是何时会进展为 MM。同样也就不清楚在影响 MGUS 进展的因素中,原发

或继发的 MGUS 肿瘤细胞内部改变与非肿瘤细胞的外在因素的变化各起的作用有多大。冒烟型 MM 骨髓中瘤细胞持续 $>10\%$,但无溶骨性病变或其他 MM 的并发症,很可能快速进展为典型的 MM。平台期(S)MM 是髓内 MM 的一个稳定阶段,瘤细胞 $>10\%$,无其他恶性肿瘤的并发症,对化疗敏感,处于静息阶段。最后,MM 的进一步进展会伴有逐渐加重的并发症(溶骨损害、贫血、免疫缺陷和肾损害),在某些患者可发生髓外浸润或浆细胞白血病,瘤细胞独立于生长因子和骨髓微环境而生长,产生对传统化疗的耐药,使之更加具有侵袭性(图 1-1)。该假说认为 MM 的发展经历了一系列的分子事件。

一般认为,有 30%~50% 的 MM 患者经历了长期无症状、静止的 M 蛋白存在状态,临床可能被诊断为 MGUS 或冒烟型 MM。新近,一些作者通过前瞻性研究认为绝大多数 MM 患者在发病前数年内经历了意义未明单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)状态,存在 M 蛋白和血清游离轻链比值的异常。Kyle 等通过大样本长期的队列研究试验确定 MGUS 可影响一小部分 >50 岁的老年人群,增加他们进展为 MM 和相关疾病如巨球蛋白血症和原发性淀粉样变性的风险,转化率为每年 1%。MM 的这种发展模式与许多上皮癌相似,因而通过了解 MM 的分子事件也可能为认识实体瘤提供借鉴。

三、MM 遗传学异常

遗传学不稳定是 MM 的一个显著特点,表现为明显多变的染色体异常核型。传统的细胞遗传学方法只能发现 MM 中比较常见的染色体异常,如 13 号染色体的缺失和 14q32 的易位。近年来由于分子遗传学技术的发展,应用 FISH、SKY 以及 CGH 发现几乎所有的 MM 患者都有染色体异常,通常核型非常复杂,既有数量上又有结构上的异常。而结构异常导致的核型不稳定极有可能是作为一个非常重要的初始步骤参与 MM 发病过程。

就目前所知,MM 是由多个特定遗传损伤形成的一个独特组合,这些损伤包括特定染色体的获得或缺失以及 Ig 相关的染色体易位。此外,关于染色体小片段的获得或缺失以及影响单个基因的原发性或继发性遗传改变也有报道。虽然 MM 发病机制有待于进一步的阐明,但基于对染

染色体获得或缺失、染色体易位、转录异常以及细胞周期蛋白 D(cyclin D) 基因特异性表达的整体了解, 我们现在已经可以形成一个了解 MM 的发病

模式或框架。MM 的这种独特的遗传学模式与其他肿瘤不同, 不管是血液的、间叶细胞的、上皮来源的, 甚至与急性淋巴细胞白血病都显著不同。

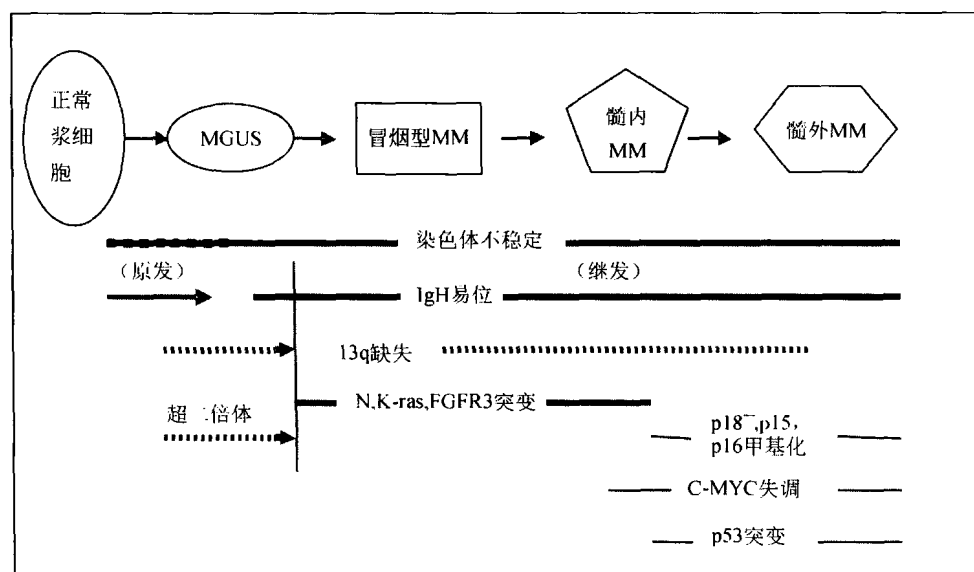


图 1-1 MM 的不同阶段及相关事件发生的时间

最早的致瘤性改变发生在 MGUS 阶段, 至少有两个以上的事件并置, 均与 13q 缺失重叠。一般认为 IgH 重排发生在生发中心 B 细胞, 其他的事件(虚线部分)何时发生尚不清楚。MGUS 已经有明显的核型不稳定性, 并随着疾病的进展进一步增多。N-或 K-RAS 可能是 MGUS 转化为 MM 的标志, 也可能是病因, 但在某些患者出现在 MM 的进展阶段。癌基因被激活后, 骨髓瘤细胞依靠骨髓微环境中分泌的一些细胞因子生长。但随之发生的一些遗传学和分子学改变, 如因继发的 IgH 易位导致的 C-MYC 功能失调、p18⁻ 等位基因的缺失、p15 和 p16 甲基化以及 p53 的突变或缺失等, 使 MM 细胞恶性程度不断增加, 最后可以不依赖骨髓微环境而向髓外发展

染色体数目异常称为非整倍体核型, 见于 90% 以上的 MM 患者。根据细胞的染色体条数可将它们分成亚二倍体、假二倍体、超二倍体(HD)和近四倍体四组。由于近四倍体多为假二倍体或亚二倍体的 4N 复制, 所以又将这三者划归一组, 合称非超二倍体(NHD)。对于 MM 来说首要的是区分超二倍体与非超二倍体。Smadja 及同事根据之前的观察于 1998 年提出区分这两种 MM 病人的方法。前者表现出超二倍体染色体核型, 染色体数从 48~74, 获得是几个奇数染色体(3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21)的不同组合。非超二倍体中最常见的是-8, -13, -14, -16, -17, -22。HD MM 占 MM 患者的 50%~60%, 预后较好。这两种类型的区别同样存在于 MGUS 中, 很少随疾病的进展恶化而改变。运用非负矩阵因子分解法(NMF)对 aCGH 数据进行无监督分析已经证实了在 MM 病人中这两类染色体异常的存在。

除了染色体的获得和缺失, MM 还常同时伴

有影响免疫球蛋白基因座特定的染色体易位, 称之为原发易位, 因为他们通常从疾病的初期就已存在。这些易位涉及到免疫球蛋白 H(IgH) 基因座(14q32.3), 而较少涉及 IgL 基因座(2p12, kappa 或者 22q11, lambda)。不仅如此, 这些易位将作用强的 Ig 增强子并置到各种基因之中从而使其表达失调。通常来说这两种重排方式看似相互排斥, 但在 5% 的 MGUS 和 25% 的进展期 MM 病例中, 会出现这两种重排同时存在的现象。在最常见的基因重排中, 有两种易位重排方式会直接增加 Cyclin 的表达: 1 种是 t(11;14)(q13;q32), 此种易位在 MM 病人的发生率为 15%~20%, 它将导致 Cyclin D1 的过度表达; 第 2 种是 t(6;14)(p21;q32), 存在于 2%~3% 的 MM 病例中, 它会提高 Cyclin D3 的表达。另一种易位 t(4;14)(p16.3;q32), 它在 MM 病人中的发生率约为 15%, 会使 Wolf-Hirschhorn 综合征候选基因 1 (WHSC1, 也被称为多发性骨髓瘤决定域

(MMSET)功能紊乱,它编码一种与组蛋白甲基化转移酶同源的蛋白质和受体酪氨酸激酶成纤维细胞生长因子受体 3(FGFR3)基因。一部分 t(4;14)病人发展成 FGFR3 的活性突变。最后,t(14;16)(q32;q23)易位使得 5%~10%病人中癌基因 MAF 的功能紊乱,此癌基因是一种碱性亮氨酸拉链转录因子;而在 2%~5%病例中,t(14;20)易位影响了这个家族的另一成员的功能,即 MAFB。随后的研究发现这些原发易位和 NHD 之间发生了密切地相互作用。因此,有理由将 MM 患者划分为两大类:HD 和 NHD。在 NHD 类中可根据原发染色体易位的不同被进一步细分为 CyclinD1/D3 组、MMSET 组、FGFR3 组、MAF 组和其他组。应该强调的是这种区分虽然实用,但过于简化,因为原易位也同样存在于 HD 组中,且出现概率约为 10%。

近来对 MM 基因表达图谱广泛的调查研究对于以上分类提出更强有力的支持,并且对不同组的发病机制有了更深入了解。一项研究中,对 414 名患者进行的无导分层法可将其分成 7 组,其中 5 组相当于 HD 组和 NHD 组的 3 个亚组(MAF 组,Cyclin D1 组和 Cyclin D3 组)以及 t(4;14)易位组。第 6 组可定义为低骨病(LB),相当于 NHD 组中的“其他类”中,此组未显示出标志性的遗传学损伤及较低的溶骨性病变发病率。最后,第 7 组的病人的特点是增殖相关基因的过度表达,通常定位于染色体 1 的长臂,因而总生存率和无事件生存率最低。但是,在第 7 组中的部分患者,并置的一系列的过度表达基因中,包括增殖相关基因、HD 特征基因,或是原发易位组特征基因。这些发现表明存在原发损伤的患者在获得附加遗传损伤后(可能包括 1q 的获得或者 1p 的缺失),可发展成一个更具侵袭性的疾病阶段。

四、单克隆丙种球蛋白病与多发性骨髓瘤演变的分子基础

从 MGUS 发展到 MM 的机制尚未完全弄清。就基因遗传学角度看,这两种疾病异常相似,它们有相似的 HD/NHD 染色体核型和 IgH/IgL 染色体易位的发生率,同时都存在 13 号染色体的缺失,甚至在表达水平上,也是非常相似。多个研究组都未能找到可用来鉴别 MGUS 和 MM 的表达标志只存在于 MM 而不存在(或者低发生率)

于 MGUS 的少数遗传学改变中,包括两个 RAS 家族成员(NRAS 和 KRAS),涉及密码子 12,13,和 61 的突变,相对于 40%~55%MM 病人,仅 5%的 MGUS 的病人表现出这些突变。这提示胞外信号调节激酶(MAPK)途径活化在 MGUS 发展到 MM 中起主要作用。此外,相较 MGUS,t(4;14)似乎更常出现在 MM 中,但也有 t(4;14)在二者中发生率相似的报道。

五、IgH 易位

IgH 易位是 MM 最常见的染色体核型结构改变。细胞遗传学方法可以检测到 20%~40%的 MM 中存在 14q32 基因座上的 IgH 基因易位,但实际上这种易位几乎存在于所有的 MM 细胞系,IgH 易位在疾病的不同阶段发生率有所变化:在 MGUS 和冒烟型 MM 患者中约有 50%,髓内 MM 患者中则更加普遍,为 55%~73%,在浆细胞白血病患者中约 85%,而在人骨髓瘤细胞系则大于 90%存在此易位。

Ig 基因易位可以分为原发易位和继发易位。目前大多学者认为:原发易位是由于 B 细胞特异 DNA 修饰过程中发生错误所致,主要发生在类别转换期,少数在体细胞高频突变期,极少数发生于 vDJ 重排期,所以易位断裂点位于 IgH 转换区/J 区内,或与之接近。多数 IgH 易位都属于原发易位。与此不同,继发易位不涉及 B 细胞特异 DNA 修饰过程,可不累及 Ig 基因位置,发生率较低,但核型较复杂,而且肿瘤细胞群中异质性较大。c-myc 易位是典型的继发易位,位于 8q24,很少发生在 15%MGUS,但在 MM 发生率为 15%,进展期为 45%,骨髓瘤细胞株中发生率为 90%。继发易位多为不平衡易位、复杂易位和插入等,可形成 3 体。与正常 IgH 发生同种型转换重组的生理过程不同,这种转换在剪接和重组 DNA 的过程中错误地把其他染色体(非免疫球蛋白)上的外来 DNA 序列插入到重组区内,因此也被称为非法转换重排。其结果是有可能把其他染色体上的重要的癌基因易位到 der(14)上,与 IgH 基因座上的 3 增强子(E α 1 和 E α 2)并置,在 IgH 增强子的作用下癌基因被激活。目前已经有相当一部分参与易位的伙伴染色体被识别。与 IgH 易位的常见伙伴染色体有 4p16.3(MMSET 和 FGFR3)、16q21(CCN D3)、11q13(CCN D3)、16q23(c-MAF)和 20q11(MAFB)的激活。这 5 种伙伴染色体在

MM 中总发生率约 40%，分别是 4p16.3 约 15%，16q21 约 3%，11q13 约 15%，16q23 约 5%，20q11 约 2%。在 MGUS 中涉及 4p16.3 和 16q23 的 IgH 易位显著减少，提示这些易位可能与 MGUS 进展为 MM 有关。

多种易位上调不同的癌基因表达，使我们很难确定所有易位会合作用的共同途径。目前通过对疾病的分子及细胞遗传学异常、临床特点及基因表达谱等进行综合研究，发现几乎所有 MM 肿瘤与正常浆细胞相比都高表达一种 Cyclin D 基因：t(11;14)(q13;q32)易位直接导致 Cyclin D1 mRNA 高表达（正常淋系细胞不表达 Cyclin D1）；t(14)(p21;q32)易位高表达 Cyclin D3 mRNA；t(4;14)(p16.3;q32)和 t(14;16)(q32;q23)与 Cyclin D2 mRNA 高表达间接相关；还有约 1/3 的 MM 中不具有 t(11;14)(q13;q32)易位，但仍存在 Cyclin D1 的异常表达（可能由肿瘤细胞和骨髓基质细胞的异常相互作用介导）。这提示 Cyclin D 的异常表达可能是 Ig 易位致病的共同途径。但有 1.2% MM 既不表达 Cyclin D1，也无 Cyclin D2 和 Cyclin D3 表达异常，这类 MM 绝大多数为超二倍体。正常情况下 Cyclin D1 是一个有丝分裂和细胞周期之间的“调节子”，被激活后通过使 RB 基因磷酸化，促使骨髓瘤细胞逃逸细胞周期依赖因子的作用，促进骨髓瘤的发生。FGFR3 是酪氨酸激酶受体家族成员，在正常的浆细胞上不表达，但是易位后可以过量表达。一些研究证明 FGFR3 可以刺激骨髓瘤细胞增殖、抑制其凋亡，而且过量表达 FGFR3 的小鼠骨髓瘤细胞系还表现出了对地塞米松的原发耐药。

上述 IgH 易位并非 MM 特异，有的也存在于 MM 的浆细胞中，其他的 B 淋巴细胞恶性疾病也可出现，甚至在个别的正常人也检测得到。因此，IgH 易位可能是作为一个早期事件参与骨髓瘤的发生，另外还有一些遗传学改变则同 MM 疾病进展密切相关。

六、超二倍体 MM

目前关于这组 MM 的癌变机制了解甚少。尽管 Cyclin D1 或 D2 在此亚组中明确的致病作用仍旧无人知晓，但经数据分析显示 HD 中普遍存在该类蛋白的过度表达。奇数染色体的获得表明基因数目异常会导致几种致癌途径的协同失调。经比较 HD 与 NHD 的基因表达谱显示在这组病人中，涉及蛋白质合成以及蛋白质分解代谢

和转运产生缺陷的基因表达增加。

总体而言，与 NHD MM 相比较，这组表现出更好的预后。然而近来的研究已鉴定出 HD 存在着和 NHD 病人预后相当的亚组。例如，gNMF 识别出一个 HD 亚组病人可通过失去染色体 13 或者获得 1q 而成为奇数染色体。此外，此组较少获得染色体 11。此组病人表现出异常差的无事件存活率，并且相对于无 1q+ 或者 13 号染色体缺失的 HD 患者，他们总生存率更低。在最近的一篇报道中，利用 FISH 和表达芯片、非监督聚类分析法证实，在 HD 中存在两组：1 组表现出染色体 11 的优先获得，第 2 组表现出染色体 13 的缺失和 1q 的获得。Zhan 等认为，这组病人可能会从 HD 演变到更具侵袭性和更高增殖活性的疾病阶段。另一项研究鉴别出 HD 下的 4 个亚组，其中组 1 比较独特，它具有高增殖活性，较差的预后及染色体 1q 获得。尽管此亚组病人中的 1q 获得/扩增与预后有着相对明确的相关性，但 HD 中染色体 13 缺失的预后意义仍旧具有争议性。HD 中的其他遗传损伤与此组的较差预后相关联，例如 IgH 易位，特别是涉及未知伙伴。这些附加的易位协同染色体单体，可能是引起肿瘤的发展的启动因素。

七、非超二倍体 MM

利用 FISH、表达芯片分析法、和最近的 aCGH 技术将 MM 患者分成几个不同的组，得到的结果与易位的存在、断裂点基因表达的紊乱以及 Cyclin 家族成员的 TC 分类法密切匹配。

最早从 20 世纪 80 年代开始，人们就认识到 MM 中存在染色体异常，但缺乏解释其致病相关性的相关假说或模型。此后，在 20 世纪 90 年代，一些研究开创性地鉴定出 MM 最常见的一些染色体易位，并进行了深入剖析。尤其重要的是，研究证实了小鼠浆细胞瘤的染色体易位对免疫球蛋白重链 (IgH) 转换区域的影响。随后 Bergsagel 及其同事证明相似机制同样存在于人类 MM 中。相对于其他血液病，B 细胞肿瘤包括 MM 的一个特有的标志即是 IgH 易位，它不像其他的白血病和淋巴瘤那样形成融合基因，而是利用 Ig 调控元件与癌基因启动子并置从而诱发癌基因的表达紊乱。实际上，B 细胞这种特有的基因转换重组和不同程度上体细胞高频突变是导致 MM 的易位的因素之一。此后不久，就识别出几个被染色体