

伴髓外病变的多发性骨髓瘤研究进展

杨康林, 吴晓芳

甘肃省天水市第一人民医院血液科, 甘肃 天水

收稿日期: 2023年11月15日; 录用日期: 2023年12月22日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

多发性骨髓瘤是一种浆细胞来源的恶性增殖性疾病, 临床上通常表现为高钙血症、肾功能不全、贫血、骨骼病变。部分患者在就诊时或治疗过程中出现器官或软组织病变, 称为伴髓外病变的多发性骨髓瘤。对常规治疗效果欠佳, 预后差。本综述重点就伴髓外病变的多发性骨髓瘤发病机制、临床特点、诊断手段、预后及治疗方面的研究作一综述。

关键词

多发性骨髓瘤, 髓外病变, 临床特点, 预后

Research Progress on Multiple Myeloma with Extramedullary Disease

Kanglin Yang, Xiaofang Wu

Department of Hematology, First People's Hospital of Tianshui of Gansu Province, Tianshui Gansu

Received: Nov. 15th, 2023; accepted: Dec. 22nd, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Multiple myeloma is a malignant proliferative disease of plasma cell origin, which is usually manifested with hypercalcemia, renal dysfunction, anemia, and bone lesions. Some patients have organ or soft tissue lesions at the time of visit or during treatment, called multiple myeloma with extramedullary disease. The effect of routine treatment is poor and the prognosis is poor. This review mainly discusses the pathogenesis, clinical features, diagnostic methods, prognosis and treatment of multiple myeloma with extramedullary disease.

Keywords

Multiple Myeloma, Extramedullary Disease, Clinical Features, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种浆细胞来源的恶性增殖性疾病,表现为高钙血症、肾功能不全、贫血、骨骼病变等[1]。MM 细胞常局限于骨髓内,然而它们可以逃离骨髓微环境,迁移和渗透到其他髓外器官,甚至在血液中循环,这类病变称为骨髓外病变(Extramedullary Disease, EMD)的多发性骨髓瘤[2]。目前 EMD 定义尚不统一,应用较多的是一种更为严格的 EMD 定义,即仅包括非骨旁的器官、组织的浆细胞瘤侵犯[3]。因此,应该明确排除浆细胞白血病和孤立性浆细胞瘤[4]。本文就 EMD 的发病机制、临床特征、诊断、预后及治疗作一综述。

2. EMD 发病机制

现有研究表明,EMD 发生可能与骨髓瘤细胞归巢受阻、侵袭能力增强、新生血管生成、不依赖骨髓微环境等有关,本文将从以下方面着重介绍。

2.1. 遗传学异常和基因突变

1) 抑癌基因 p53 缺失预示不良, Sheth 等[5]研究了 12 名患有 EMD 患者的骨髓和髓外病变部位的组织,发现在 EMD 部位 p53 发生率较髓内高。一项 834 例 MM 的回顾性研究中,确诊时有 EMD 的 MM 患者 p53 缺失明显高于非 EMD 患者,表明 p53 在 EMD 中具有重要意义[6]。研究发现,del(17p13)在 EMD 患者髓外病变中的出现频率高于无 EMD 的 MM 患者[7],也有学者发现 EMD 患者比非 EMD 患者 del(17p13)的发生率高[8]。del(17p13)的发生率在 EMD 的演变过程中呈现增加趋势,提示其促进 EMD 的发生及发展,作为治疗靶点具有重要意义[9]。

2) 基因 Myc 过表达会导致骨髓瘤细胞具有更高的增殖率和更强的侵袭性。Billecke 等[7]研究报道了 MYC 在 EMD 中具有较高的发生率,EMD 组中有 28% (5/19)的人出现 Myc 过表达,且与较短的无进展生存有关。Szabo 等[10]对 117 例 MM 的研究显示, Myc 在 MM 患者过表达为 40%,并提示与 EMD 发生相关。

3) 粘着斑激酶(FAK)通过抑制 MM 细胞的凋亡,促进 MM 细胞的迁移和侵袭,与无 EMD 的 MM 患者相比,患有 EMD 的 MM 患者 FAK 蛋白显著上调[11]。Rasmussen 等研究发现,在超过一半的髓外病变标本中检测到 RAS 突变,而在相对应的骨髓标本中未检测到 RAS 突变,提示 FAK/RAS 突变可能是髓外扩散的一个重要因素[12]。通过靶向 FAK 和/或 RAS 信号转导通路治疗伴 EMD 的 MM 可取得较好的临床疗效[4]。

4) BRAF V600E 突变在新确诊的 MM 患者检出率为 4%至 10%,在复发时上升到近 20%,在髓外病变的发展中具有重要作用,并对总生存期产生负面影响, BRAF 突变成为 MM 的一个可用药靶点[13]。此外,伴有中枢神经系统受累的 MM 患者存在 CIC 基因突变,呈下调性表达, CIC 基因突变也会导致 BRAF-MEK 抑制剂产生耐药性[13]。

5) 有学者报道了 1 例 MM 迅速发生 EMD,通过遗传学检测发现该例患者的 18 号染色体碎裂(包含 6

个断点区, 伴 12 个杂合性缺失区), 可能与 EMD 发生相关, 提示预后不良[14]。

2.2. 细胞表面黏附分子表达的改变

Dahl 等[15]纳入了 7 例伴随外浸润的多发性骨髓瘤患者, 发现髓外 MM 细胞均显示 CD56 表达完全下调, 而 CD44 的表达上调。血管细胞粘附分子(Vascular Cell Adhesion Molecule, VCAM)-1 以及配体为 MM 细胞表面延迟抗原(Very Late Appearing Antigen, VLA)-4, 两者可相互作用, 可促进 IL-6 及 VEGF 分泌增加, 进而促进肿瘤增殖和血管生成[2]。

2.3. 细胞因子分泌异常

HGF-1 可调节 MM 细胞产生和分泌 MMP-9, 进一步增强 MM 细胞的侵袭性并发生转移现象[16]。IGF-1 可活化 NF- κ B 信号通路, 增强 MM 细胞迁移活性, 并促进 MM 细胞分泌 VEGF, 引起 MM 细胞的迁移, 促使 EMD 的发生[16]。MM 细胞表面的 67LR 异常高表达介导了一系列的生物学效应, 增强了骨髓瘤细胞与 ECM 的粘附能力以及促进内皮迁移, 导致 MM 患者发生 EMD [17]。

2.4. CCR 及相应配体

CXCR4 是一种多效性趋化因子受体, CXCR4 是具有上皮向间充质转化(Epithelial to Mesenchymal Transition, EMT)的 EMD 表型特征的转录调控因子[18]。EMD 的发生、生长和迁移与 MM 细胞中 EMT 样信号的获得有关, 在小鼠的 MM 模型中, CXCR4/CXCL12 的下调与多发性骨髓瘤的 EMD 发生相关, 这是由于细胞粘附过程破坏所致。体内实验发现, 过表达 CXCR4 的 MM 细胞侵袭性增强[18]。

2.5. LncRNA

肺腺癌转移相关转录因子(Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma, MALAT) 1 是一种非编码长链 RNA, 存在于多种恶性肿瘤中, 通过不同的机制影响肿瘤细胞的增殖与凋亡。有研究表明, MALAT1 在 EMD 中的表达明显高于相应的髓内骨髓瘤细胞, MALAT1 水平越高, 总体无进展生存期越短[19]。然而, 也有学者指出, MALAT1 可抑制 MM 细胞增殖, 促进细胞凋亡, 并伴随相关蛋白的变化[20]。

3. 临床特征

EMD 可在初诊时出现, 也可在复发时发生, 发生率在初诊时为 15%, 复发时为 28% [21]。男性患者发生率明显高于女性, 年龄中位数约为 59 岁[22]。

EMD 最常累及的部位是皮肤和结缔组织[4]。EMD 还可侵及胸膜、淋巴结、肝、肾、乳腺等[23] [24] [25], 其中, 中枢神经系统受累非常罕见, 约占 1% 的患者, 一旦发生, 则提示预后极差[13]。

4. 诊断

目前诊断手段包括超声、CT、PET-CT 及 MRI 等。一项荟萃分析显示 PET-CT 检测 EMD 的敏感性为 96%, 它不仅是一种解剖学成像, 也是一种功能成像, 能够评估 EMD 的局部活动[21]。此外, MRI 能准确显示软组织病变和髓外骨髓瘤病灶, 特别是在邻近椎骨疾病的情况下[26]。病理活检及免疫组化也是一项重要的诊断手段, 为发现髓外病变提供了重要的诊断依据。也有学者指出, 循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 可以作为 EMD 骨髓抽吸的替代物, 特别是当髓外浆细胞瘤无法获得的时候, 也可以用来追踪疾病的进展[27]。

5. 预后

Mangiavacall 等[28]研究发现, 伴有 EMD 患者较无 EMD 患者的 OS 时间更短, 与 MM 相比, EMD

患者的预后更差。Gagelmann 等[25]研究显示, MM 患者(80.1%)的 3 年 OS 明显长于 EMD 患者(58%)。伴中枢神经系统受累的 EMD 患者存活期非常短, 一项研究显示 EMD 累及 CNS 时, 即使进行全面治疗, 生存期也很短, 大多情况下不到 12 个月[13]。除了疾病部位影响生存结果外, 高龄、较长的病程和移植前对诱导反应差也是不良的预后因素[25]。Beksac 等[24]报道了复发的 EMD 患者的预后也是最差的, OS 为 11.4 个月。

6. 治疗

截止目前, 尚无 EMD 治疗的相应指南及共识, 结合现有数据, 主要有以下几种治疗方式。

6.1. 放射治疗

放射治疗(Radiotherapy, RT)是一种有效的治疗方法。一项包括 315 名患者的研究中, 放射治疗有助于无病生存率的提高, 且与手术结合有更好的临床效果[29]。此外, 有研究者指出, 标准的治疗方式是放射联合多种药物治疗[24]。

6.2. 硼替佐米

一项 149 例 MM (EMD 为 28 例)的研究队列中, 19 例(67.9%) EMD 患者经诱导治疗后髓外病变消失, 其中 14 例接受含硼替佐米诱导方案, 髓外疾病对硼替佐米治疗有效率达 70%, 表明髓外病变对含硼替佐米药物的治疗非常敏感[30]。也有证据表明, 含硼替佐米诱导方案的 OS 和 PFS 发生率较非含硼替佐米诱导方案高(69%比 64%) [22]。此外, 硼替佐米具有显著改善伴有遗传学 t(4; 14)异常患者的预后(在 EFS 和 OS 方面), 相比之下, del(17p)患者没有观察到相应改善[31]。

6.3. 来那度胺

EMD 患者对沙利度胺反应较差, 而对来那度胺具有较好的应答率。一项研究显示, 以来那度胺为主的化疗方案与以硼替佐米为主的方案疗效相似[32], 联合硼替佐米具有更好的治疗效果。

6.4. 造血干细胞移植

ASCT 作为 65 岁以下患者的一线治疗, 可能会逆转髓外扩散对 MM 预后的负面影响, ASCT 使患有 EMD 患者明显受益, 这将进一步证明移植在这些患者中的优越性[30]。一项基于 3744 名 MM 患者研究中发现, 单一部位 EMD 患者经 ASCT 治疗后, 与非 EMD 的 MM 患者有相似的 3 年 PFS, 但 3 年的 OS 较差; 当累及多部位时, 其预后就会变得更糟糕[25]。

Gagelmann 等对 488 例伴有 EMD 的 MM 患者进行了分析, 其中单次自体干细胞移植 373 例, 二次自体干细胞移植 84 例, 接受异基因造血干细胞移植 31 例, 其中, 202 例患者中 46%的患者有 1 种高危细胞遗传学异常。结果显示, 单次自体移植 OS 及 PFS 较二次移植和异基因移植低。对于高危 EMD 患者的治疗, 优先使用二次自体移植[22]。

6.5. CRA-T

近年来, 研究表明靶向 B 细胞成熟抗原的嵌合抗原受体(Chimeric antigen Receptor, CAR)修饰的 T 细胞对 MM 细胞有较强的细胞毒性, 并且此毒性可控, 显示出对复发难治 MM 卓越的治疗效果, 也可联合自体移植治疗复发、难治 MM [33] [34] [35]。

7. 总结

近年来, EMD 发病率呈上升趋势, 虽然对 EMD 的发病机制及临床特征有了深入了解, 但目前对该

疾病治疗暂无有效的措施, 故如何治疗该病以及制定有效的治疗策略将是未来血液病学的另一大挑战。

参考文献

- [1] Gerecke, C., Fuhrmann, S., Striffler, S., Schmidt-Hieber, M., Einsele, H. and Knop, S. (2016) The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *DÄ International*, **113**, 470-476. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0470>
- [2] Vande Broek, I., Vanderkerken, K., Van Camp, B. and Van Riet, I. (2008) Extravasation and Homing Mechanisms in Multiple Myeloma. *Clinical & Experimental Metastasis*, **25**, 325-334. <https://doi.org/10.1007/s10585-007-9108-4>
- [3] Sevcikova, S., Minarik, J., Stork, M., Jelinek, T., Pour, L. and Hajek, R. (2019) Extramedullary Disease in Multiple Myeloma—Controversies and Future Directions. *Blood Reviews*, **36**, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.002>
- [4] Li, G., Song, Y.P., Lv, Y., Li, Z.Z. and Zheng, Y.H. (2021) Clinical Characteristics and Prognostic Analysis of Multiple Myeloma with Extramedullary Disease: A SEER-Based Study. *Journal of Oncology*, **2021**, Article ID: 6681521. <https://doi.org/10.1155/2021/6681521>
- [5] Sheth, N., Yeung, J. and Chang, H. (2009) p53 Nuclear Accumulation Is Associated with Extramedullary Progression of Multiple Myeloma. *Leukemia Research*, **33**, 1357-1360. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.01.010>
- [6] Deng, S., Xu, Y., An, G., et al. (2015) Features of Extramedullary Disease of Multiple Myeloma: High Frequency of p53 Deletion and Poor Survival: A Retrospective Single-Center Study of 834 Cases. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **15**, 286-291. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.12.013>
- [7] Billecke, L., Murga Penas, E.M., May, A.M., et al. (2013) Cytogenetics of Extramedullary Manifestations in Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **161**, 87-94. <https://doi.org/10.1111/bjh.12223>
- [8] Qu, X., Chen, L., Qiu, H., et al. (2015) Extramedullary Manifestation in Multiple Myeloma Bears High Incidence of Poor Cytogenetic Aberration and Novel Agents Resistance. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 787809. <https://doi.org/10.1155/2015/787809>
- [9] Besse, L., Sedlarikova, L., Greslikova, H., et al. (2016) Cytogenetics in Multiple Myeloma Patients Progressing into Extramedullary Disease. *European Journal of Haematology*, **97**, 93-100. <https://doi.org/10.1111/ejh.12688>
- [10] Szabo, A.G., Gang, A.O., Pedersen, M.Ø., Poulsen, T.S., Klausen, T.W. and Nørgaard, P. (2016) Overexpression of c-myc Is Associated with Adverse Clinical Features and Worse Overall Survival in Multiple Myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 2526-2534. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1187275>
- [11] Wang, S.Y., Hao, H.L., Deng, K., et al. (2012) Expression Levels of Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome 10 (PTEN) and Focal Adhesion Kinase in Patients with Multiple Myeloma and Their Relationship to Clinical Stage and Extramedullary Infiltration. *Leukemia & Lymphoma*, **53**, 1162-1168. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.647311>
- [12] Rasmussen, T., Kuehl, M., Lodahl, M., Johnsen, H.E. and Dahl, I.M. (2005) Possible Roles for Activating RAS Mutations in the MGUS to MM Transition and in the Intramedullary to Extramedullary Transition in Some Plasma Cell Tumors. *Blood*, **105**, 317-323. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-0833>
- [13] Da Vià, M.C., Solimando, A.G., Garitano-Trojaola, A., et al. (2020) CIC Mutation as a Molecular Mechanism of Acquired Resistance to Combined BRAF-MEK Inhibition in Extramedullary Multiple Myeloma with Central Nervous System Involvement. *Oncologist*, **25**, 112-118. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0356>
- [14] Smetana, J., Oppelt, J., Štork, M., Pour, L. and Kuglík, P. (2018) Chromothripsis 18 in Multiple Myeloma Patient with Rapid Extramedullary Relapse. *Molecular Cytogenetics*, **11**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0357-5>
- [15] Dahl, I.M., Rasmussen, T., Kauric, G. and Husebekk, A. (2002) Differential Expression of CD56 and CD44 in the Evolution of Extramedullary Myeloma. *British Journal of Haematology*, **116**, 273-277. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03258.x>
- [16] 王路, 张翼鸞. 伴随外病变的多发性骨髓瘤研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(3): 945-948.
- [17] Pesapane, A., Ragno, P., Selleri, C. and Montuori, N. (2017) Recent Advances in the Function of the 67 kDa Laminin Receptor and Its Targeting for Personalized Therapy in Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, **23**, 4745-4757. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170710125332>
- [18] Ullah, T.R. (2019) The Role of CXCR4 in Multiple Myeloma: Cells' Journey from Bone Marrow to beyond. *Journal of Bone Oncology*, **17**, Article ID: 100253. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100253>
- [19] Handa, H., Kuroda, Y., Kimura, K., et al. (2017) Long Non-Coding RNA MALAT1 Is an Inducible Stress Response Gene Associated with Extramedullary Spread and Poor Prognosis of Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **179**, 449-460. <https://doi.org/10.1111/bjh.14882>
- [20] Sun, Y., Jiang, T., Jia, Y., Zou, J., Wang, X. and Gu, W. (2019) LncRNA MALAT1/miR-181a-5p Affects the Proliferation and Adhesion of Myeloma Cells via Regulation of Hippo-YAP Signaling Pathway. *Cell Cycle*, **18**, 2509-2523.

- <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1652034>
- [21] Jagosky, M.H. and Usmani, S.Z. (2020) Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **15**, 62-71. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00568-3>
- [22] Gagelmann, N., Eikema, D.J., Koster, L., *et al.* (2019) Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 2134-2142. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.004>
- [23] Varettoni, M., Corso, A., Pica, G., Mangiacavalli, S., Pascutto, C. and Lazzarino, M. (2010) Incidence, Presenting Features and Outcome of Extramedullary Disease in Multiple Myeloma: A Longitudinal Study on 1003 Consecutive Patients. *Annals of Oncology*, **21**, 325-330. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp329>
- [24] Beksac, M., Seval, G.C., Kanellias, N., *et al.* (2020) A Real World Multicenter Retrospective Study on Extramedullary Disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: Analysis of Parameters That Improve Outcome. *Haematologica*, **105**, 201-208. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.219295>
- [25] Gagelmann, N., Eikema, D.J., Iacobelli, S., *et al.* (2018) Impact of Extramedullary Disease in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica*, **103**, 890-897.
- [26] Dimopoulos, M.A., Hillengass, J., Usmani, S., *et al.* (2015) Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients with Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 657-664. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961>
- [27] Long, X., Xu, Q., Lou, Y., *et al.* (2020) The Utility of Non-Invasive Liquid Biopsy for Mutational Analysis and Minimal Residual Disease Assessment in Extramedullary Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **189**, e45-e48. <https://doi.org/10.1111/bjh.16440>
- [28] Mangiacavalli, S., Pompa, A., Ferretti, V., *et al.* (2017) The Possible Role of Burden of Therapy on the Risk of Myeloma Extramedullary Spread. *Annals of Hematology*, **96**, 73-80. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2847-z>
- [29] Venkatesulu, B., Mallick, S., Giridhar, P., Upadhyay, A.D. and Rath, G.K. (2018) Pattern of Care and Impact of Prognostic Factors on the Outcome of Head and Neck Extramedullary Plasmacytoma: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis of 315 Cases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **275**, 595-606. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4817-z>
- [30] Li, J., Shen, K.N., Huang, W.R., *et al.* (2014) Autologous Stem Cell Transplant Can Overcome Poor Prognosis in Patients with Multiple Myeloma with Extramedullary Plasmacytoma. *Leukemia & Lymphoma*, **55**, 1687-1690. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.853296>
- [31] Avet-Loiseau, H., Leleu, X., Roussel, M., *et al.* (2010) Bortezomib plus Dexamethasone Induction Improves Outcome of Patients with t(4; 14) Myeloma but Not Outcome of Patients with del(17p). *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 4630-4634. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.3945>
- [32] Montefusco, V., Gay, F., Spada, S., *et al.* (2020) Outcome of Paraosseous Extra-Medullary Disease in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated with New Drugs. *Haematologica*, **105**, 193-200. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.219139>
- [33] Yan, Z., Cao, J., Cheng, H., *et al.* (2019) A Combination of Humanised Anti-CD19 and Anti-BCMA CAR T Cells in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **6**, e521-e529. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30115-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30115-2)
- [34] Wu, C., Zhang, L., Brockman, Q.R., Zhan, F. and Chen, L. (2019) Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies for Multiple Myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0823-5>
- [35] Lin, Q., Zhao, J., Song, Y. and Liu, D. (2019) Recent Updates on CAR T Clinical Trials for Multiple Myeloma. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1092-1>