

4 例以肿瘤热为主要表现的复发难治多发性骨髓瘤临床分析

安娜 李新 申曼 黄仲夏 陈世伦

首都医科大学附属北京朝阳医院西区血液与肿瘤科

北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心 (北京 100043)

【摘要】 目的: 分析以肿瘤热为主要表现的复发难治多发性骨髓瘤 (RRMM) 患者的临床特点、治疗和预后。**方法:** 2006 年 1 月至 2013 年 5 月我院血液科收治的 4 例以肿瘤热为主要表现的 RRMM 患者。对 4 例患者均进行了详尽的体格检查和辅助检查, 无感染等非骨髓瘤性发热的证据, 正规、足疗程的抗感染治疗无效, 应用退热药物、激素治疗有效。同时 MM 相关检查均提示疾病进展, 给予抗骨髓瘤治疗。**结果:** 经过抗骨髓瘤治疗, 2 例治疗有效, 体温降至正常; 2 例治疗效果不佳, 因并发症死亡。**结论:** 复发难治多发性骨髓瘤合并肿瘤热与疾病进展、耐药、预后不良相关。早期识别可以避免抗生素的过度使用以及药物相关不良反应发生。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 复发难治; 肿瘤热

【中图分类号】 R551.3

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.045.008

Neoplastic fever as the major symptom of relapsed/refractory multiple myeloma: an analysis of 4 cases An Na, Li Xin, Shen Man, Huang Zhong-xia, Chen Shi-lun. Department of Hematology and Oncology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing Medical Research Center of multiple myeloma, Beijing 100043, China

【Abstract】 Objective: To analyze the clinical characteristics、treatment and prognosis of relapsed/refractory multiple myeloma complicated with neoplastic fever. **Methods:** Four patients with relapsed/refractory MM complicated with neoplastic fever received careful physical examination and assistant investigation in our hospital from January 2006 to October 2013, and standard anti-infective therapy was not used due to no infection evidence. Use of antipyretic and corticosteroid were effective. The examination of MM showed progressive disease and chemotherapy for them were used. **Results:** Of the four patients, two had a partial response (PR), and the temperature return to normal; the other two got poor efficacy and died of complications. **Conclusion:** Neoplastic fever of RRMM is related to progressive disease、drug resistance and poor prognosis. Timely recognition to neoplastic fever may avoid overuse of antibiotics and the occurrence of adverse drug event.

【Key words】 Multiple myeloma; Relapsed/refractory; Neoplastic fever

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是恶性浆细胞病, 好发于中老年人, 以骨痛、贫血、反复感染、肾损伤、髓外肿块为主要表现。MM 患者存在体液免疫缺陷, 化疗药物以及激素的使用会进一步削弱抵抗力, 感染性发热是比较常见的, 而肿瘤热的发生很罕见。随着近年来 MM 发病率的提高以及临床诊疗手段

的进步, 人们对 MM 的认识也在不断深入。本文回顾性分析我科收治的 4 例以肿瘤热为主要表现的复发难治 MM (relapsed/refractory MM, RRMM) 患者的临床资料, 现将结果报告如下。

1 患者基本情况

见表 1。

表 1 患者基本情况

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
性别	女	女	男	男
发病年龄	47 岁	51 岁	67 岁	44 岁
发病表现	骨痛	贫血	骨痛、乏力	乏力、鼻衄
分型	κ 轻链型	IgG 型	IgG 型	IgG 型
DS 分期	Ⅲ A	Ⅲ A	Ⅲ A	Ⅲ A
ISS 分期	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅲ
发热 /℃	39 ~ 40	38 ~ 40	37.5 ~ 38.6	38 ~ 39.3
发热时间	不固定	不固定	下午、晚上	不固定
热程	10 个月	5 个月	5 个月	12 个月
留置导管	PICC	无	无	输液港
	PCD、PD	M2、TD	VMP、PVAD	VAD、CD
既往治疗方案	DECP、VAD M2、M2+R	CTD	MP、M2	PMD

注：PCD：硼替佐米 + 异环磷酰胺 + 地塞米松；PD：硼替佐米 + 地塞米松；DECP：顺铂 + 依托泊苷 + 异环磷酰胺 + 甲泼尼龙；VAD：长春地辛 + 表阿霉素 + 地塞米松；M2：马法兰 + 长春地辛 + 卡莫司汀 + 异环磷酰胺 + 泼尼松；M2+R：马法兰 + 长春地辛 + 卡莫司汀 + 异环磷酰胺 + 泼尼松 + 来那度胺；TD：沙利度胺 + 地塞米松；CTD：异环磷酰胺 + 沙利度胺 + 地塞米松；VMP：硼替佐米 + 马法兰 + 泼尼松；PVAD：硼替佐米 + 长春地辛 + 表阿霉素 + 地塞米松；PMD：硼替佐米 + 马法兰 + 地塞米松

2 检查资料

体格检查发现，4 例患者精神状态良好（退热后），贫血貌，全身皮肤无皮疹，浅表淋巴结无肿大；鼻窦区无压痛，眼耳鼻无异常分泌物，咽无明显充血，扁桃体不大；甲状腺无肿大；双肺呼吸音清 / 稍粗，未闻及明显干湿性啰音和胸膜摩擦音，心率 60 ~ 100 次 /min，律齐，各瓣膜听诊区未及明显杂音；全腹软，无压痛，莫非征阴性，肝脾肋下未触及，未及包块，麦氏点无压痛，移动性浊音阴性；双下肢无水肿；神经系统查体无阳性体征。

4 例患者的血常规、C 反应蛋白（CRP）等实验室检查结果见表 2，肝肾功正常；各种病原学检查包括细菌学培养（血培养，尿便培养，痰诱导细菌培养，骨髓培养，PICC 导管头培养、输液港头端培养）、抗酸染色、特殊致病菌（包括真菌、支原体、衣原体、军团菌）及病毒（EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒）的血清学检测均为阴性；甲状腺功能检查、抗核抗体谱均为阴性。

头胸腹部 CT 检查，未发现与发热相关的有意义的结果。心脏彩超心内结构大致正常，未见赘生物。下肢静脉超声未见血栓形成。

骨髓检查、M 蛋白鉴定提示 MM 本病进展，

1 例腰椎磁共振发现骶 2-3 椎体硬膜外软组织包块，多次白细胞手工分类未发现浆细胞，未发生疾病转化（如淋巴瘤、白血病）。

3 治疗及转归

3.1 抗感染及其不良反应

4 例患者均接受了正规、足疗程的抗菌（10 种以上抗生素；单药或联合）、抗病毒（更昔洛韦、奥司他韦）、抗真菌治疗（氟康唑、伊曲康唑、卡泊芬净、两性霉素 B）以及试验性抗结核（二联或三联）治疗，体温无下降。

抗生素治疗相关的不良反应：急性肾功能不全 1 例，消化道反应 2 例，听力下降 1 例，神经炎加重 2 例。

3.2 抗骨髓瘤治疗

病例 1 先后应用 PD、DVD、PAD、DECP+V、EDAP 方案化疗，应用激素期间体温正常，停用激素仍发热，退热药敏感。骨髓穿刺、M 蛋白提示疾病继续进展，影像学检查骶 2-3 椎体髓外包块增大并出现乳腺、肝脏多发浸润，骨病进展合并右侧股骨干骨折。患者最终因并发症死亡，生存期 46 个月。

病例 2 经过 VAD 方案治疗后，体温正常，M 蛋白下降大于 50%，达到部分缓解（PR）。

表 2 4 例患者的实验室检查结果

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
白细胞 ($\times 10^9 L^{-1}$)	4.6	6	6.7	6.3
血红蛋白 /g $\cdot L^{-1}$	56	79	103	68
血小板 ($\times 10^9 L^{-1}$)	63	289	330	459
CRP/mg $\cdot L^{-1}$	109	79	108	63
外周血浆细胞	无	无	无	无
骨髓细胞学	幼浆 10.5%	原幼浆 47%	幼浆 20%	幼浆 14.5%
单克隆浆细胞		无	单克隆浆细胞	无
骨髓流式	CD38 ⁺		CD38 ⁺	
	CD138 ⁺		CD138 ⁺	
	CD56 ⁻		CD56 ⁺	
	CD19 ⁻		CD19 ⁻	
	CD 45 ⁻		CD 45 ⁻	
骨髓活检	90% 以上骨髓瘤细胞	60% 骨髓瘤细胞	无	无
髓外浸润	有	无	无	无
M 蛋白	尿 κ 1.4g/24h	IgG5280mg $\cdot dL^{-1}$	IgG3380mg $\cdot dL^{-1}$	IgG6380mg $\cdot dL^{-1}$

疾病进展后再度出现发热,未坚持治疗,已失访。

病例 3 应用 DVD-R 方案化疗后,体温正常, M 蛋白下降大于 50%, 达到 PR, 目前继续巩固维持治疗。

病例 4 先后应用 VAD、DECP、PD、CP、MPR 方案化疗,应用激素期间体温正常,停用激素仍发热,退热药敏感。骨髓穿刺、M 蛋白提示疾病继续进展,后患者放弃治疗,于院外死亡,生存期 40 个月。

备注: DVD: 脂质体表阿霉素 + 长春地辛 + 地塞米松; PAD: 硼替佐米 + 脂质体表阿霉素 + 地塞米松; DECP+V: 顺铂 + 依托泊苷 + 异环磷酰胺 + 地塞米松 + 硼替佐米; EDAP: 依托泊苷 + 地塞米松 + 阿糖胞苷 + 顺铂; DVD-R: 脂质体表阿霉素 + 长春地辛 + 地塞米松 + 来那度胺; CP: 异环磷酰胺 + 泼尼松; MPR: 马法兰 + 泼尼松 + 来那度胺。

4 讨论

以长期不明原因发热为主要表现的 4 例复发难治多发性骨髓瘤患者,无各系统感染的相应表现,体格检查及辅助检查未发现明确的感染部位及病原体,无风湿免疫、内分泌代谢、药物热等非骨髓瘤性发热的证据。经过多种抗生素、足疗程的抗感染治疗,2 例甚至拔除了各自的 PICC 导管和输液港,体温仍无明显控制,应用退热药、糖皮质激素体温可降至正常。同时骨髓穿刺、M 蛋白鉴定等检查均提示 MM 本病进展,1 例出现髓外浸润。综上,发热原因考虑 MM 自身的肿瘤热。在给予抗 MM 治疗后,

2 例体温降至正常,2 例体温仍控制不佳。体温正常的 2 例,治疗有效,根据国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 的疗效标准^[1],均达到 PR; 体温无明显控制的 2 例,疾病进展迅速,已死亡,生存期不到 4 年。

MM 自身引起的发热也就是 MM 合并肿瘤热发生率较低,相关文献不多。Mueller 等^[2]报道了 9 例以不明原因发热起病的初治 MM 患者,其中 8 例经过化疗体温降至正常,中位生存时间 38 个月;同时提出临床医师应把 MM 作为不明原因发热的鉴别诊断之一,以减少其他不必要的检查,尽快确立诊断并开始积极治疗。关于 MM 治疗时机的把握,主要是依据肿瘤负荷以及有无症状、器官并发症。相对于 MM 经典的四大表现,即高钙血症、肾损伤、贫血、骨病 (CRAB) 而言,肿瘤热因为发生率低而未受重视。Mumoli 等^[3]认为,CRAB 有时并不完全与瘤细胞的侵袭性和旁分泌功能相平行,因而决定 MM 是否需要积极治疗的最重要的因素是骨髓瘤细胞的生物学行为。MM 的高度异质性很大程度上也是取决于瘤细胞的生物特性,因此肿瘤热虽不常见,但是应作为 MM 诊断及治疗的指征之一。

Lambotte 等^[4]认为,MM 以肿瘤热为主要表现见于起病初期和 (或) 复发后,也就是疾病进展阶段。可见肿瘤热可以反映疾病的活动

性,与 MM 进展相关。自蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等新药出现以来,MM 的中位生存时间明显改善,由 2~3 年延长到 8 年以上^[5]。本文提到的治疗无效的 2 例 RRMM 患者,应用了包括新药沙利度胺、硼替佐米、来那度胺为基础的联合治疗,然而疾病仍进展迅速,最终死于并发症,生存期均不到 4 年,在新药时代并未明显获益。分析这 2 例患者,发病时均不到 50 岁,1 例 κ 轻链型,1 例 IgG 型,体能状态较好,无其他慢性病和脏器功能不全,DS 分期均为 III A 期,ISS 分期分别为 I 期、III 期,疾病进展迅速,以长期发热为主要表现,CRP 水平高,多药耐药;1 例合并多处髓外浸润并且在后期乳酸脱氢酶明显增高(ISS 分期 I 期),遗憾的是均缺乏细胞遗传学资料。高水平的乳酸脱氢酶与 MM 的侵袭性有关,在新药时代具有独立的预后价值,可以弥补 ISS 分期的不足^[6-7]。从发热与疾病进展的平行关系来看,发热作为疾病高侵袭性的外在表现,可能与治疗效果差、生存期短相关。

至于 MM 合并肿瘤热的原因,目前尚不明确。可能与瘤细胞或单核巨噬细胞分泌致热的细胞因子相关^[8]。Mikhael 等^[9]报道了 2 例以高热为突出表现的 MM 患者,检测细胞因子发现只有白细胞介素-6(IL-6)水平升高,因而认为 IL-6 是导致发热的原因。IL-6 作为骨髓瘤细胞重要的生长因子,其水平升高往往与 MM 发生和病情进展、化疗不敏感有关^[10]。而 MM 患者很少发生肿瘤热,可见 IL-6 与发热并没有明确的因果关系。本文提到的 4 例发热患者,CRP 均明显升高,而 IL-6 确实可以刺激 CRP 的产生,可见高 CRP 水平是与疾病进展相关的。疾病出现不可控制的进展、多药耐药,推测是骨髓瘤细胞生物学行为发生变化,具备高侵袭性和分泌功能,在经典的 CRAB 的基础上,可以出现髓外浸润、发热等非 CRAB 表现^[11]。

对于 RRMM 合并肿瘤热的治疗,以有效控制原发病为主,必要时应用退热药物。由于患者个体差异性较大,既往用药情况不同,在化疗方案选择方面并无统一意见,NCCN 指南推荐的挽

救性治疗方案主要是以新药硼替佐米、来那度胺等新药和(或)细胞毒性药物的多药联合^[12]。随着 MM 有效治疗,肿瘤热会减轻或消失。本文治疗有效的 2 例分别应用了 DVD-R、VAD 方案,两周期后体温正常,M 蛋白下降大于 50%,达到 PR。治疗无效的 2 例虽应用了 DVD、VAD、含硼替佐米、来那度胺的多种方案,疾病仍进展,最终因脏器功能衰竭死亡。

值得重视的是抗生素在 MM 治疗过程中的应用。由于 MM 患者存在免疫缺陷,化疗期间抵抗力会进一步下降,感染发生率较高。对于以不明原因发热,特别是高热为主要表现的 MM 患者,的确很难快速准确地除外感染因素,因而化疗的同时往往配合经验性抗感染治疗。

本文的 4 例患者均发生了抗生素相关的不良反应,最严重的是有 1 例出现急性肾功能不全,在停用可疑抗生素、积极保肾治疗近 1.5 个月后,患者的肾功能才恢复,期间合并心力衰竭、心房颤动,病情凶险。其他的不良反应,如消化道症状、耳毒性、神经损伤,虽然没有危及患者生命,但一定程度地加重了患者痛苦。此外抗生素的应用也加重了患者的经济负担。

总之,复发难治多发性骨髓瘤合并肿瘤热与疾病进展、耐药、预后不良是相关的。临床医生如果能早期识别肿瘤热,可以避免抗生素的过度使用以及药物相关不良反应的发生。国外有学者提出蔡普生试验有助于 MM 感染性发热与肿瘤热的鉴别^[13]。本文病例数较少,有待临床资料的进一步积累。

【参考文献】

- [1] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. Leukemia, 2006, 20(9): 1467-1473.
- [2] Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases[J]. Arch Intern Med, 2002, 162(11): 1305-1309.
- [3] Mumoli N, Cei M. Multiple myeloma and fever of unknown origin: a need for therapy[J]. Br J Cancer, 2005, 93(2): 266.
- [4] Lambotte O, Royer B, Genet P, et al. Multiple myeloma presenting as fever of unknown origin[J]. Eur J Intern Med, 2003, 14(2): 94-97.
- [5] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed

(下转 54 页)

科学的炮制和煎煮可以有效降低药物有毒生物碱成分, 提高药物本身的安全性; 另一方面医生应视病人病情合理调整附子用量和方药配伍, 降低病人用药中毒风险。应在广泛总结临床经验基础上, 发现附子安全用药的内在规律并通过现代医药理论和技术等进行验证和阐释, 将会更好地指导安全用药。

【参考文献】

- [1] 侯家玉, 方泰惠. 中药药理学 (第二版) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 114.
- [2] 邱启雄. 乌头药材的炮制研究进展 [J]. 海峡药学, 2009, 21(12): 104-106.
- [3] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草 (第三册) [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999: 108-119.
- [4] 邵峰, 李赛雷, 刘荣华, 等. 附子不同炮制品镇痛抗炎作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 23-29.
- [5] 韩飞, 陈学忠, 韩维超. 浅谈附子的现代不同炮制与临床应用 [J]. 四川中医, 1996, 14(4): 24.
- [6] 李志勇, 张硕峰, 畅洪昇, 等. 不同炮制时间附子饮片双酯型生物碱含量变化与饮片安全的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(9): 1086-1089.
- [7] 贾志杰. 谈附子临床应用的安全性 [J]. 吉林中医药, 2010, 30(2): 170-171.
- [8] 傅文录. 李可应用附子经验 [J]. 河南中医, 2011, 31(8): 849-853.
- [9] 侯秀娟, 章鹏, 马菲, 等. 对附子临床应用安全性的思考 [J]. 北京中医药, 2011, 30(3): 218-221.
- [10] 许天德. 辉铁樵运用附子的经验 [J]. 辽宁中医杂志, 1990, (10): 7-8.
- [11] 孙其新. 附子用量煎服法——李可学术思想探讨之七 [J]. 中医药通报, 2007, 6(6): 11-16.
- [12] 孙其新. 附子丸散简效廉——李可学术思想探讨之十七 [J]. 中医药通报, 2009, 8(4): 9-15.
- [13] 傅文录. 附子功效考 [J]. 河南中医, 2011, 31(10): 1108-1112.
- [14] 李媛, 郭荣. 祝味菊用药规律研究 [J]. 山东中医杂志, 2009, 28(12): 831-834.
- [15] 张银娣, 吴润宇, 刘天培. 附子毒性的研究 [J]. 药学报, 1966, 13(5): 350-355.
- [16] 解素花, 张广平, 孙桂波, 等. 附子与甘草不同配伍比例配伍减毒的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2210-2213.
- [17] 陈建萍, 谭炳炎, 吴伟康, 等. 四逆汤中附子甘草配伍规律研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 16-17.
- [18] 王亭, 徐敬海. 附子甘草配伍研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1332-1334.
- [19] 徐珊珊, 陈长勋, 高建平. 干姜与附子配伍减毒的物质基础探讨 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(04): 518-520.
- [20] 陈佳江, 熊敏, 周静波, 等. 附子配伍干姜对附子总生物碱含量的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(2): 1-3.
- [21] 郭晓庄. 有毒中药大辞典 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992: 67.
- [22] 越皓, 皮子凤, 宋凤瑞, 等. 附子不同配伍药对中生物碱成分的电喷雾质谱分析 [J]. 药学报, 2007, 42(2): 201-205.
- [23] 丁国明, 唐迎雪. 木通对附子解毒作用的初步观察 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(5): 310-312.
- [24] 刘朱岩. 附子与 5 种中药配伍抑毒增效研究 [J]. 山东医学院学报, 1996, (6): 381-385.
- [25] 舒晓燕, 侯大斌, 李凤. 不同品种附子生物碱和多糖含量的比较 [J]. 中国药房, 2010, 21(31): 2916-2918.
- [26] 张志军. 341 制附子的质量与药理学研究 [J]. 国外医学 (中医中药分册), 1999, 21(5): 12-15.
- [27] 陈彦琳, 杜杰, 梁焕, 等. 道地药材附子炮制加工规范化探讨 [J]. 中国现代中药, 2009, 11(7): 42-44.

(上接 35 页)

- symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013 [J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(4): 360-376.
- [6] Gkotzamanidou M, Kastiris E, Gavriatopoulou MR, et al. Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(5): 409-413.
- [7] Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents [J]. Eur J Haematol, 2010, 85(2): 114-119.
- [8] Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome [J]. Support Care Cancer, 2005, 13(11): 870-877.
- [9] Murakami H, Takada S, Hatsumi N, et al. Multiple myeloma presenting high fever and high serum levels of lactic dehydrogenase, CRP, and interleukin-6 [J]. Am J Hematol, 2000, 64(1): 76-77.
- [10] 陈世伦, 武永吉. 多发性骨髓瘤 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 136.
- [11] Talamo G, Farooq U, Zangari M. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10 (6): 464-468.
- [12] Anderson K, Alsina M, Bensinger W, et al. NCCN Guidelines of Multiple Myeloma, Version 1.2013 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1): 11-7.
- [13] Cunha BA, Bouyarden M, Hamid NS. Fever of unknown origin (FUO) caused by multiple myeloma: The diagnostic value of the Naprosyn test [J]. Heart Lung, 2006, 35(5): 358-362.