

临床论著

脊柱多发性骨髓瘤的诊断与治疗
——附 36 例报告姜 亮¹, 袁 伟¹, 刘晓光¹, 柳 晨², 刁垠泽¹, 韦 峰¹, 刘忠军¹, 党耕町¹

(1 北京大学第三医院骨科; 2 放射科 100191 北京市)

【摘要】目的:探讨脊柱多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的诊断与外科治疗方法选择。**方法:**回顾性分析收治的脊柱 MM 患者 36 例的临床资料, 平均年龄为 55.5 岁(34~78 岁)。患者均有局部疼痛; 伴有神经功能损害 25 例。26 例行 CT 引导下穿刺活检, 24 例病理诊断为骨髓瘤, 1 例为淋巴瘤, 1 例为软骨组织; 5 例手术取得病理; 5 例通过骨髓穿刺涂片诊断。16 例化疗(其中 4 例有难以控制的骨痛, 神经损害轻或进展缓慢者辅以放疗, 1 例行骨髓移植), 其中 9 例伴神经功能损害, 7 例脊柱不稳定(因骨质疏松严重或一般状况差而不宜手术); 16 例神经损害严重或进展迅速、脊柱不稳定者手术治疗(15 例行化疗者中 3 例辅以放疗, 1 例行骨髓移植; 2 例行两次手术), 其中 14 例伴神经功能损害, 13 例脊柱不稳定; 2 例放弃治疗; 2 例因失访而治疗不详。**结果:**32 例获随访, 平均随访 31.5 个月(2~108 个月), 20 例存活, 12 例死亡, 死亡者平均存活 19.4 个月(2~40 个月)。化疗者 6 例死亡, 1 例失访, 9 例存活; 存活者中 3 例伴神经功能损害, 其中 1 例仅化疗, 神经功能无明显改善; 2 例放疗+化疗, 神经功能均有改善; 5 例脊柱不稳定, 4 例仅化疗, 其中 1 例压缩骨折进一步加重, 1 例行放疗+化疗, 症状缓解, 但无随访影像学资料; 7 例患者化疗平均 9.1 个月后, 病灶区未见明显成骨反应。16 例手术者 4 例死亡, 1 例失访, 11 例存活, 存活者中 9 例伴神经功能损害, 其中 77.8%(7/9)有神经功能改善; 11 例术前脊柱不稳定者, 平均随访 45.9 个月, 脊柱保持稳定; 一期手术存活者有 9 例, 3 例前路, 3 例后路, 3 例前后联合入路, 随访 52 个月(5~108 个月), 各手术入路患者临床效果相似。**结论:**CT 引导下病灶穿刺活检是确诊 MM 的安全、有效的手段。放疗与手术均可改善 MM 患者的神经功能, 但应严格掌握手术适应证。脊柱不稳定者可考虑手术治疗。

【关键词】多发性骨髓瘤; 脊柱; 诊断; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.07.04

中图分类号: R738.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-07-0540-05

Diagnosis and treatment of spinal multiple myeloma: 36 cases report/JIANG Liang, YUAN Wei, LIU Xiaoguang, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2011, 1(7): 540~544

【Abstract】 Objective: To investigate the diagnosis and treatment protocols for spinal multiple myeloma(MM). **Methods:** We retrospectively analyzed 36 spinal MM patients. The patients' ages ranged from 34 to 78 years (mean, 55.5 years). All of the patients had pain as a major complaint and 25 cases suffered from neurologic deficits. CT guided needle biopsy was performed in 26 patients. 24 cases were myeloma and the other two cases were lymphoma and cartilage tissue. Pathologic results were obtained by surgery in 5 cases, and the last 5 cases were diagnosed by bone marrow smear. Chemotherapy or stem cell bone marrow transplantation was the first choice. Surgical indication was that the patients had severe or rapidly progressed neurologic deficit or spinal instability. The indication for radiotherapy was the patients having refractory pain and mild or slowly progressive neurologic impairment. 16 cases received chemotherapy (4 cases had additional radiotherapy, 1 case had bone marrow transplantation), in these cases, 9 cases having neurologic deficit and 7 cases having spinal instability (they were excluded from surgery because of severe osteoporosis or poor general condition). Surgeries were performed in 16 cases (15 cases had chemotherapy including 3 cases having additional radiotherapy, and 1 case had bone marrow transplantation. 2 cases received second surgery due to incomplete resolution of

第一作者简介: 男(1971-), 副教授, 研究方向: 脊柱疾患

电话: (010)82268419 E-mail: jiangliang@bjmu.edu.cn

通讯作者: 刘忠军 E-mail: liuzj@medmail.com.cn

symptoms), and 14 cases having neurologic deficit and 13 cases having spinal instability. 2 cases refused any treatment and 2 cases were lost to follow up. **Results:** 32 cases were followed-up and the follow-up period was 2–108 months (average 31.5 months). 20 patients were still alive at the last follow-up. And 12 cases died with an average living period of 19.4 months (2–40 months). In chemotherapy cases, 6 cases died; 1 case was lost to follow up; and 9 cases were alive. In the alive cases, 3 cases had neurologic deficit, and 1 case received chemotherapy but no improvement of neurologic function. But improvements were observed in 100% of the 2 cases with chemotherapy and radiotherapy. In 5 alive cases with spinal instability, 4 cases received chemotherapy only, and 1 of those showed progression of compression fracture of vertebra. Symptoms were relieved in the chemotherapy with radiotherapy case without any follow-up radiology image. In an average 9.1 months period, no apparent recalcification was detected in all the 7 cases with chemotherapy alone. In surgery cases, 4 cases died; 1 case was lost to follow up; and 11 cases were alive. 9 of the alive cases had neurologic deficit. 77.8% (7/9) got neurologic improvement. In the 11 cases with spinal instability, spinal stability was remained in all of them in an average of 45.9 months' follow-up. In 9 one-stage-surgery cases, 3 patients were through anterior approach, 3 patients were posterior approach and 3 patients were combined approach. In a period of 52 months' follow-up, there were no different results. **Conclusions:** CT guided needle biopsy is valuable tool in the diagnosis of multiple myeloma. Neurologic function can be improved by radiotherapy or surgery, but the indications should be strictly controlled. Spinal instability is the indication for surgery.

【Key words】 Multiple myeloma; Spine; Diagnosis; Treatment

【Author's address】 Orthopedics Department, Peking University 3rd Hospital, Beijing, 100191, China

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是血液系统肿瘤,特点是单克隆性浆细胞异常增生,发病率为 0.4~5/100000^[1]。其治疗以化学治疗(化疗)和骨髓移植为主,平均生存期可达 5 年。MM 对放疗、化疗较敏感,但在其病程中,80%以上患者有溶骨性骨质破坏^[2],70%以上诉骨痛,50%~70%伴有椎体压缩骨折^[3],10%因瘤体压迫或骨折出现神经功能损害、甚至截瘫^[4]。如出现上述并发症,常需外科治疗,但脊柱外科首诊的骨髓瘤患者如何确诊、手术适应证如何选择等尚存争议,作者回顾性分析我院骨科收治的 MM 病例资料,总结如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1998 年 1 月~2010 年 8 月我院骨科共收治脊柱 MM 患者 36 例。其中男性 26 例,女性 10 例。确诊时,患者平均年龄 55.5 岁(34~78 岁),平均病程 11.7 个月(1~60 个月)。所有患者均出现局部疼痛,其中 25 例伴有神经功能损害:5 例为神经根性损害,1 例为马尾损害,19 例为脊髓损害(Frankel 分级 A 级 1 例, C 级 3 例, D 级 15 例),其中伴有大小便功能障碍者 10 例。病变累及颈椎者 14 例,胸椎 22 例,腰椎 18 例,骶骨 4 例。

1.2 诊断标准

采用国际骨髓瘤工作小组(International Myeloma Working Group, IMWG)推荐的诊断标准,包括:①骨髓象单克隆浆细胞比例>10%或组织活检证实为浆细胞瘤;②血和/或尿标本中可检测到 M 蛋白;③任何骨髓瘤相关终末器官或组织损伤(myeloma-related organ or tissue impairment, ROTI),包括高钙血症、肾功能不全、贫血和溶骨性骨质破坏。

1.3 评价指标

脊髓功能损害采用 Frankel 分级评估。脊柱病变的形态学分类采用 Tomita 分型^[5]。本组病例 Tomita 分型 VII 型 22 例, VI 型 4 例, V 型 3 例, IV 型 1 例。使用 Cybulski^[6]对于转移瘤不稳定的标准评价脊柱稳定性:①前柱和中柱破坏,椎体高度压缩 $\geq 50\%$;② ≥ 2 个相邻节段压缩骨折;③累及中柱和后柱(骨折块可移位);④进行了椎板切除减压术却未处理前柱和中柱破坏者。满足以上 4 条中 1 条即属不稳定。不稳定进展定义为:随访中,影像学显示压缩骨折及脊柱畸形进一步加重。随访方式包括门诊随访、电话联系、上门随访及写信联系。

1.4 辅助检查

1.4.1 影像学 包括 X 线片、CT 和 MRI。①X 线片上典型病灶为穿凿样骨质破坏,周围无明显成骨反应。本组 X 线片均可见主要病灶骨质破坏明

显,其中 63.9%(23/36)可见椎体病理骨折。②CT 表现为多发溶骨性破坏,生长缓慢者可有椎体轻度膨胀;可有椎管内外软组织肿块形成;常见继发性骨质疏松。本组 30 例患者有 CT 检查资料。CT 上 53.3%(16/30)的肿瘤侵及椎旁软组织,90%(27/30)侵入椎管、压迫硬膜囊或神经根。脊柱不稳定 21 例,稳定 9 例,6 例因缺少 CT 资料而无法评估稳定性。③MRI 典型表现为 T1 相低信号,T2 相高或混杂信号,抑脂相高信号,增强扫描明显强化;MRI 可清晰显示肿瘤与硬膜囊、神经根等周围软组织的关系。本组 28 例患者有 MRI 检查资料。MRI 上 89.3%(25/28)的病例可见肿瘤侵入椎管,硬膜囊受压变形。全身影像学检查:CT 片观察骨质破坏及成骨情况;核素全身骨扫描和 PET-CT。本组 30 例行核素全身骨扫描检查,其中 24 例发现多发病灶,阳性率 80%。4 例行 PET-CT 检查,均检测到多发病灶。

1.4.2 血液科检查 包括骨髓穿刺涂片及血/尿 M 蛋白检测(包括血清蛋白电泳、免疫固定电泳、尿本周蛋白检测及血清 M 蛋白定量测定)。本组 33 例患者行骨髓穿刺涂片,其中 25 例浆细胞比例>10%,2 例正常,6 例异常但<10%。33 例行血/尿 M 蛋白检测,26 阳性,7 例阴性。

1.4.3 骨科首诊的患者主要通过 CT 引导下病灶穿刺活检取得,部分神经功能损害进展迅速者直接手术。病理需行免疫组化染色,鉴别其他小圆细胞恶性肿瘤(恶性淋巴瘤、Ewing 肉瘤、胚胎性横纹肌肉瘤及转移瘤等)。本组 31 例患者有病理结果,26 例行 CT 引导下穿刺活检取得病理,报告骨髓瘤的准确率为 92.3%(24/26),1 例报浆细胞性淋巴瘤,1 例报软骨组织。这 2 例患者手术后病理均为骨髓瘤。其余 5 例因神经损害严重或进展迅速,未行穿刺活检而直接手术取得病理。

1.5 治疗

原则:①首选血液内科化疗,本组病例多采用传统化疗方案,包括 VAD(长春新碱、多柔比星、地塞米松)、MP(马法兰和泼尼松)、M2(长春新碱、卡氮芥、马法兰、环磷酰胺、泼尼松)和 TD(反应停、地塞米松)等方案;部分顽固性 MM 改用硼替佐米(商品名:万珂)相关的化疗方案;少数有条件者可选择骨髓移植(年龄<65 岁,无严重心、肺、肝、肾等并存疾病,一般状况良好)。②手术指征:神经损害严重(多为脊髓损害)或进展迅速,脊柱

不稳定,且无手术禁忌。手术首选姑息性肿瘤切除、减压固定。手术入路的选择需结合病灶所在位置、患者年龄、一般情况等综合考虑。③放疗指征:难以控制的骨痛、神经损害轻或者进展缓慢,可辅以局部放疗。

本组 36 例中 16 例保守治疗(均行化疗,其中 4 例辅以放疗,1 例行骨髓移植),其中 9 例伴神经功能损害,7 例脊柱不稳定(因骨质疏松严重或一般状况差而不宜手术);16 例手术(15 例行术后化疗,其中 3 例辅以放疗,1 例行骨髓移植;2 例因症状缓解不满意再次手术);2 例放弃治疗;2 例失访,4 例均治疗不详。16 例手术患者中,单纯后路手术 5 例,前路手术 6 例,前后路联合 5 例。

2 结果

本组 36 例患者,32 例获得随访,平均随访 31.5 个月(2~108 个月),4 例失访。32 例获得随访的患者中,20 例尚存活,平均存活 38.7 个月(5~108 个月)。12 例死亡,平均存活 19.4 个月(2~40 个月)。2 例行骨髓移植者均死亡,分别存活 38 个月和 10 个月。本组病例无肺炎、肺栓塞、伤口感染、内固定松动等严重围手术期并发症。

2.1 保守治疗

化疗者 6 例死亡,1 例失访,9 例存活。存活者 3 例伴神经功能损害,其中 1 例仅行化疗,该例为马尾损害,因伴肾功能衰竭,一般情况差而未手术,随访 14 个月神经功能仍无明显改善;2 例行放疗+化疗,神经功能均有改善(1 例由 D 级改善为 E 级,另 1 例神经根性损害缓解)。5 例脊柱不稳定者 4 例仅行化疗,其中 1 例压缩骨折进一步加重(图 1);1 例行放疗+化疗,该例症状缓解,但无随访影像学资料。

2.2 手术治疗

16 例手术者中 4 例死亡,1 例失访,11 例存活。存活者中 9 例伴神经功能损害,其中 77.8%(7/9)神经功能改善(1 例 Frankel 分级由 C 级改善为 D 级,6 例由 D 级改善为 E 级)。11 例脊柱不稳定者,平均随访 45.9 个月(5~108 个月),随访期内脊柱保持稳定,未见内固定松动移位(图 2)。

本组一期手术后尚存活的患者共 9 例,平均随访 52 个月(5~108 个月),其中 3 例前后联合入路,3 例单纯前路手术,3 例单纯后路。不论行前路、后路或前后路联合手术,疼痛都基本缓解,7

例神经功能损害者(术前 Frankel 分级均为 D 级)神经功能有改善(6 例恢复至 E 级,1 例仍为 D 级),随访脊柱均稳定。

2.3 成骨作用

选取化疗患者的病灶及手术后化疗患者远离手术部位病灶,共 7 例,应用 CT 比较化疗前后的坏病灶(平均 9.1 个月,3~30 个月),结果显示化疗后未见到明显的成骨反应(图 3),其中 1 例椎体压缩骨折进一步加重,但不伴神经损害。本组放疗者因缺乏适当的影像学资料观察成骨反应,尚不能得出结论。

3 讨论

MM 多见于老年人,国外报告的平均发病年龄为 65 岁^[7],男女比例约为 1.5:1^[8]。本组患者平均

年龄 55 岁,男女比例 2.6:1。这与国外文献报道有所不同,但与国内报道比较接近^[9]。

CT 引导下穿刺活检安全有效且创伤小,是脊柱肿瘤病理诊断的首选方法,其准确率较高^[10],但偶有因取材手段所限,取材不满意而不能做出正确病理诊断的情况,如本组准确率为 92.3% (24/26)。血液内科的大多数患者是通过骨髓穿刺涂片、M 蛋白检测等检查确诊。本组 6%(2/33)的患者骨髓穿刺涂片正常,21%(7/33)的患者血/尿 M 蛋白检测正常,说明血液内科的检查尚需结合病理结果才能更准确的诊断 MM。

PET-CT 兼有 FDG-PET (fluorodeoxyglucose-position emission tomography, 氟脱氧葡萄糖-正电子发射体层摄影)的高对比分辨力和 CT 的高空间分辨力,是目前较理想的全身检查手段,但费



图 1 患者女性,53 岁,背痛 2 年,无神经损害表现, Frankel 分级 E 级 a 化疗前 CT 矢状面显示 T2 病理骨折、T3 椎体骨质破坏 b 化疗后 4 个月, T3 椎体压缩变扁 图 2 患者女性,55 岁,腰背痛 1 年余,双下肢麻木、无力半个月。行后路 T3~T5 减压固定术后化疗 a 化疗前 CT 横断面显示 L1 骨质破坏 b 化疗后 30 个月病灶未见明显成骨 图 3 患者男性,50 岁,颈部疼痛,四肢麻木、无力 a 术前 CT 矢状面重建显示 C3 椎体严重压缩变扁 b CT 引导下病灶穿刺活检病理为骨髓瘤 c CT 横断面见椎

体及横突骨质破坏 d MRI 见病灶侵入椎管、累及椎旁软组织;行颈前路 C3 椎体病变切除、肋骨取骨植骨、钛板内固定术 e、f 随访 35 个月,颈椎侧位 X 线片及 CT 横断面显示植骨融合、未见局部复发

用昂贵,本组仅有 4 例行 PET-CT 检查,均检测到多发病灶。

MM 是全身性疾病,治疗以全身治疗(化疗和骨髓移植)为主,但 MM 治疗中存在如下问题:

(1)神经功能损害的处理:血液科医生一般首选放疗,而骨科医生多建议手术。Rao 等^[11]认为脊髓压迫轻、无神经症状时可单纯放疗;Bilsky 等^[3]认为即便存在脊髓严重受压,也可首选放疗;Smith 等^[12]则建议脊髓受压者首选放疗,且放疗应在脊髓受压诊断 24h 内即应开始进行^[12]。而 Zeifang 等^[13]建议早期手术减压。Rades 等^[14]认为放疗前神经损害出现的时间是影响神经功能改善的因素,快速恶化者预后差:1~7d 内恶化者 28%神经功能恢复;如>7d 则 56%可恢复。我们对神经损害轻微或进展缓慢的患者行放疗,神经损害严重(多为脊髓损害)或进展迅速者行手术治疗,指征把握与文献观点大致相同,结果显示手术和放疗者神经功能均有明显改善。

(2)稳定性:MM 可全身继发性骨质疏松和局部的骨质破坏,导致脊柱稳定性下降。脊柱不稳定的患者,在治疗过程中有发生压缩骨折的风险,通常认为脊柱不稳定是手术的指征,本组手术病例随访显示其脊柱均保持稳定,无严重并发症发生,故手术是重建并保持脊柱稳定性的有效方法。

成骨反应是病灶骨性愈合、脊柱稳定性重建的标志,但本组化疗患者中脊柱病灶影像资料齐全者 7 例,化疗平均 9.1 个月(3~30 个月)后,未见明显的成骨反应,其中 1 例压缩骨折进一步加重,如病灶骨质破坏严重,局部应给予相应的外科处理。放疗后病灶成骨的比例为 44.7%^[15],故有手术禁忌的患者,可在支具保护下进行放疗,但 50%以上患者不能通过放疗解决脊柱稳定性的问题,因本组病例资料少,未能评价放疗成骨效果。

(3)手术方式:适合手术的患者,单纯前路或后路减压固定多可达到目的,而前后路联合手术创伤大,手术时间长,出血多,花费高。本组单纯前路或者后路手术的患者与前后路联合手术者临床疗效相似。故 MM 诊断明确需手术治疗者,手术方式应力求简单,使得减压充分,脊柱稳定即可。

本组因病例数量有限,且为回顾性研究,未能设计对照分组,数据说服力有限,尚需大样本随机分组研究验证。

4 参考文献

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
2. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis[J]. N Engl J Med. 2004, 350(16): 1655-1664.
3. Bilsky MH, Azeem S. Multiple myeloma; primary bone tumor with systemic manifestations[J]. Neurosurg Clin N Am, 2008, 19(1): 31-40.
4. Durr HR, Wegener B, Krodell A, et al. Multiple myeloma; surgery of the spine; retrospective analysis of 27 patients[J]. Spine, 2002, 27(3): 320-326.
5. Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastases [J]. Int Orthop 1994, 18(1): 291-298.
6. Cybulski GR. Methods of surgical stabilization for metastatic disease of the spine[J]. Neurosurgery, 1989, 25(1): 240-252.
7. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma[J]. Blood, 2000, 96(6): 2037-2044.
8. Dore G, Landgren O, McGlynn KA, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004 [J]. Br J Haematol, 2009, 144(1): 86-94.
9. 邱贵录. 多发性骨髓瘤的发病与国人特点[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(12): 886-888.
10. 姜亮, 刘晓光, 刘忠军, 等. 脊柱骨髓瘤的诊断与治疗[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(8): 470-472.
11. Rao G, Ha CS, Chakrabarti I, et al. Multiple myeloma of the cervical spine: treatment strategies for pain and spinal instability[J]. J Neurosurg Spine, 2006, 5(2): 140-145.
12. Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005 [J]. Br J Haematol, 2006, 132(4): 410-451.
13. Zeifang F, Zahlten-Hinguranage A, Goldschmidt H, et al. Long-term survival after surgical intervention for bone disease in multiple myeloma [J]. Ann Oncol, 2005, 16(2): 222-227.
14. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(5): 1452-1457.
15. Stolting T, Knauerhase H, Klautke G, et al. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma [J]. Strahlenther Onkol, 2008, 184(9): 465-472.

(收稿日期: 2011-03-28 修回日期: 2011-06-06)

(英文编审 邹海波/贾丹彤)

(本文编辑 刘彦)