motes progression and survival of human oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(2): 143 - 149.
[5] Yu R X, Hu X M, Xu S Q, *et al*. Effects of fucoxanthin on proliferation and apoptosis in human gastric adenocarcinoma MGC-803 cells *via* JAK/STAT signal pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 657(1/3): 10 - 19.
[6] Zhang H, Zhang D, Luan X, *et al*. Inhibition of the signal transducers and activators of transcription (STAT) 3 signalling pathway by AG490 in laryngeal carcinoma cells [J]. J Int Med Res, 2010, 38(5): 1673 - 1681.
[7] Darnell J E Jr, Kerr I M, Stark G R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins [J]. Science, 1994, 264(5164): 1415 - 1421.
[8] Johnston P A, Grandis J R. STAT3 signaling: anticancer strategies and challenges [J]. Mol Interv, 2011, 11(1): 18 - 26.
[9] Sansone P, Bromberg J. Targeting the interleukin-6/Jak/stat pathway in human malignancies [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(9): 1005 - 1014.
[10] Barry S P, Townsend P A, Knight R A, *et al*. STAT3 modulates the DNA damage response pathway [J]. Int J Exp Pathol, 2010, 91(6): 506 - 514.
[11] Bonner J A, Trummell H Q, Willey C D, *et al*. Inhibition of STAT-3 results in radiosensitization of human squamous cell carcinoma [J]. Radiother Oncol, 2009, 92(3): 339 - 344.
[12] Li X, Wang H, Lu X, *et al*. STAT3 blockade with shRNA enhances radiosensitivity in Hep-2 human laryngeal squamous carcinoma cells [J]. Oncol Rep, 2010, 23(2): 345 - 353.

(**收稿**:2012-11-07;**修回**:2013-01-04)
(编辑 汪勤俭)

文章编号:1000-5404(2013)13-1361-01

个案与短篇

IgG型多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植后复发合并急性淋巴细胞白血病1例

侯慧明,张红宾,刘 林 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院血液内科)

[**关键词**] 多发性骨髓瘤;白血病;淋巴细胞;急性
[**中图法分类号**] R733.71 [**文献标志码**] B

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)自体造血干细胞移植后复发合并急性淋巴细胞白血病临床极其罕见,目前国内外对此均缺乏系统研究。我院近期收治1例IgG型多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植后并发急性淋巴细胞白血病患者。通过对该病例的回顾性分析,结合国内外文献报道,进一步探求该罕见疾病的发病机制、临床表现,寻找预防和治疗措施,为今后此类疾病的诊治提供经验和教训。

1 临床资料

患者,女性,51岁。因"腰骶部疼痛4$^+$个月,发现红细胞减少15 d"入院。入院查体:中度贫血貌,L_1椎体及棘突压痛明显。血常规:白细胞总数6.8×10^9/L,血红蛋白77 g/L,血小板212×10^9/L。血清蛋白电泳:γ球蛋白43.3%,免疫球蛋白定量IgG 88.37 g/L、IgM 0.20 g/L、IgA 0.05 g/L;尿本周蛋白阴性;血沉160 mm/h;血清β2-MG 4 987 μg/L;骨穿显示浆细胞增生明显活跃,原幼浆细胞占79%。X线检查示L_1椎体陈旧压缩骨折,$L_{1\sim2}$椎间隙轻度狭窄,骨盆及双侧股骨骨质疏松,并可见多个大小不等局限性透亮区。诊断为多发性骨髓瘤IgG型Ⅲ期A组。给予CHOD(环磷酰胺、表柔比星、长春地辛、地塞米松)方案×2,MOED(米托蒽醌、长春地辛、依托泊苷、地塞米松)方案×1化疗后达到完全缓解,并采集自体造血干细胞,行自体外周血干细胞移植(马法兰180 mg/m^{2}预处理)。期间患者病情平稳,门诊随访血常规,未见其他并发症。后门诊予以干扰素和沙利度胺维持治疗。

移植39个月后患者因腰痛再次入院,体格检查:慢性病容,贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染、瘀斑、瘀点,浅表淋巴结未扪及肿大,胸骨压痛(-)。余无特殊。血常规:白细胞总数3.26×10^9/L,红细胞计数4.17×10^{12}/L,血小板292×10^9/L,中性粒细胞百分比27%,淋巴细胞百分比57%,免疫球蛋白定量IgG 18.40 g/L,复查骨髓象示浆细胞占39%,原幼淋巴细胞占31%;流式细胞学检查提示符合急性B淋巴细胞白血病(普通型B-ALL)合并异常浆细胞增殖性疾病(浆细胞骨髓瘤可能),染色检测结果显示46,XX[20]未见明显异常,MLL/AFX、MLL/AF6、MLL/ELL、MLL/AF1P、AML1/MDS1、BCR/ABL、PML/RARa、TEL/ABL等融合基因检测阴性。诊断:多发性骨髓瘤复发合并急性淋巴细胞白血病L_2型,先后予以VTP(长春地辛、吡柔比星、泼尼松)、CHOD(环磷酰胺、表柔比星、长春地辛、地塞米松)方案化疗及对症治疗,多次复查骨髓象仍提示未缓解,后患者放弃治疗,自动出院,失去随访。

2 讨论

MM是一种浆细胞恶性克隆性疾病,临床特征主要为骨痛、贫血、反复感染、出血、肾脏损害、异常免疫球蛋白血症、血液黏滞度增高等表现。骨髓中出现原始和/或幼稚浆细胞,血和尿中可存在单克隆免疫球蛋白。免疫学和分子生物学研究发现其恶性克隆细胞起始于早期前B细胞(pre-Bcell),其根据是MM患者除有单克隆恶变浆细胞外,还有单克隆淋巴细胞,但具体病因尚不明确。急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)的发生和发展起源于B系或T系淋巴祖细胞恶变,引起恶变的危险因素包括化学物质,尤其是烷化剂被认为与人类白血病关系密切。由此可见,MM与ALL在发病机制

(下转1370页)

[**通信作者**] 张红宾,E-mail:usamake@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130530.0838.003.html(2013-05-30)

[8] Liu Q, Zhu Y S, Wang B H, *et al*. A HMM-based method to predict the transmembrane regions of beta-barrel membrane proteins[J]. Comput Biol Chem, 2003, 27(1): 69-76.

[9] Bagos P G, Liakopoulos T D, Spyropoulos I C, *et al*. PRED-TMBB: a web server for predicting the topology of beta-barrel outer membrane proteins[J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32(Web Server issue): W400-W404.

[10] Bagos P G, Liakopoulos T D, Hamodrakas S J. Evaluation of methods for predicting the topology of beta-barrel outer membrane proteins and a consensus prediction method[J]. BMC Bioinformatics, 2005, 6: 7.

[11] Garrow A G, Westhead D R. A consensus algorithm to screen genomes for novel families of transmembrane beta barrel proteins[J]. Proteins, 2007, 69(1): 8-18.

[12] Berven F S, Flikka K, Jensen H B, *et al*. BOMP: a program to predict integral beta-barrel outer membrane proteins encoded within genomes of Gram-negative bacteria[J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32(Web Server issue): W394-W399.

[13] Zhang Z H, Wang Z H, Zhang Z R, *et al*. A novel method for apoptosis protein subcellular localization prediction combining encoding based on grouped weight and support vector machine[J]. FEBS Lett, 2006, 580(26): 6169-6174.

[14] Gromiha M M, Suwa M. A simple statistical method for discriminating outer membrane proteins with better accuracy[J]. Bioinformatics, 2005, 21(7): 961-968.

[15] Chen Y W, Lin C J. Combining SVMs with Various Feature Selection Strategies[J]. Studies in Fuzziness and Soft Computing, 2006, 207: 315-324.

[16] Chang C C, Lin C J. LIBSVM: a library for support vector machines[J]. ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology, 2011, 2(3): 27.

[17] Tsirigos K D, Bagos P G, Hamodrakas S J. OMPdb: a database of β-barrel outer membrane proteins from Gram-negative bacteria[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(Database issue): D324-D331.

(**收稿**:2012-12-27;**修回**:2013-01-24)

(编辑 吴培红)

(上接1361页)

上存在交叉点,两者有共同的细胞起源,提示两种疾病的并发存在细胞学及分子生物学[1]上的依据;本例患者在移植39个月后发现两种恶性克隆细胞,但其发生的先后顺序及是否源于同一种病因还无法确证。目前不少学者认为,治疗相关性白血病的发生与移植期间烷化剂和拓扑异构酶抑制剂的使用存在一定的相关性,机制考虑为:该类药物破坏细胞DNA,导致基因组不稳定,继而激活致癌基因Ras,使抑癌基因P53发生突变,导致细胞增殖分化失控。该患者在MM的前期化疗和移植预处理方案中使用过多种烷化剂和拓扑异构酶抑制剂(环磷酰胺、马法兰、瘤可宁等),且累计剂量偏大,均可能成为诱导并发ALL的危险因素。如何预防MM移植后并发急性白血病,国内外尚无统一定论,我们认为,探索减少烷化剂和拓扑异构酶抑制剂的累计剂量,可能起到积极预防作用,为不影响疗效,化疗过程中可辅以硼替佐米等靶向治疗。今后临床医师需收集该类病例,探讨预处理方案中各药物类型及剂量的选择,平衡药物作用及不良反应的关系,提高自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的有效性和安全性。

据国内外统计,约有5%的多发性骨髓瘤可转变为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes,MDS)或急性白血病(acute leukemia,AL),而AL中又以急性非淋巴细胞白血病(acute nonlymphocytic leukemia,ANLL)最为多见。多发性骨髓瘤化疗后发生AL的高峰通常在用药2年左右开始增高,5~10年达到高峰。本例患者自体造血干细胞移植后39个月复发合并急性B淋巴细胞白血病(B-ALL),且发病时间有所提前。

国内曹静等[2]报道1例IgD型MM经CD、MP、VAD方案化疗后达CR,5年后转为ALL(L2),经DVD、Hyper-CVAD、HD-MTX/Ara-c诱导后达完全缓解,6个月后行自体造血干细胞移植(Allo-HSCT),抗排斥反应治疗中。李志婷等[3]报道1例IgA型MM经COMP和MP方案化疗后达CR,5年后转为ALL(L_1),VP方案诱导2个疗程后死于呼吸衰竭。张中华等[4]报道1例IgD型MM经M2方案化疗后达CR,13个月后转为ALL(L_2)。而经过自体造血干细胞移植后并发急性淋巴细胞白血病的病例国内鲜见报道。TsukadaY等[5]曾报道1例MM经自体外周血干细胞移植及马法兰化疗后达CR,5年后转为急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)。本病例多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植后复发合并急性淋巴细胞白血病L_2型。由于患者经济受限,前期针对MM治疗时无法予以万珂进行联合化疗,仅以VTP、CHOD方案化疗及对症治疗,多次复查骨髓象提示未缓解。在临床工作中,面临此类患者时可考虑行MM和ALL耐药基因的检测,条件许可时,还可进行肿瘤细胞药物敏感试验,尝试难治性MM和ALL治疗方案的组合,寻找治疗此类疾病的有效方法。

参考文献:

[1] Mailankody S, Pfeiffer R M, Kristinsson S Y, *et al*. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease(MGUS)[J]. Blood, 2011, 118(15): 4086-4092.

[2] 曹静, 吴小津, 唐晓文, 等. 多发性骨髓瘤继发急性淋巴细胞性白血病1例并文献复习[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(10): 1440-1442.

[3] 李志婷, 刘连寅. 多发性骨髓瘤继发急性淋巴细胞白血病1例[J]. 临床荟萃, 2005, 20(19): 1123.

[4] 张中华, 郝 军. IgD型多发性骨髓瘤并发急性淋巴细胞性白血病1例[J]. 肿瘤学杂志, 2005, 11(1): 74.

[5] Tsukada Y, Hattori Y, Nakajima H, *et al*. B-cell acute lymphoblastic leukemia developed 5 years after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma[J]. Rinsho Ketsueki, 2012, 53(2): 219-223.

(**收稿**:2013-04-05;**修回**:2013-05-14)

(编辑 吴培红)