

多發性骨髓瘤相關的類澱粉沈積症是一個獨立的高危險預後因子

黃炯棠

高雄醫學大學血液腫瘤內科

摘要

多發性骨髓瘤的預後與 β 2-microglobulin，白蛋白，和 LDH 相關。而且多發性骨髓瘤如果再加上還有類澱粉沈積症的話，更是個不好的預後因子。在此篇研究 201 個多發性骨髓瘤的病人，其中 68 個病人(34%)有類澱粉沈積症，不好的預後因子包括:低 performance status，有 B symptom，高 LDH，與鈣離子濃度加上對於化學治療反應差的病人。Cox regression model 對於整體的存活率有三個意義的預後因子 1.有類澱粉沈積症($P<0.004$)。2 白蛋白 $<3.5\text{g/dl}$ ($P<0.005$)。3 那些沒達到全部緩解或者非常好的部分緩解病人。在追蹤的期間，69%的病人有類澱粉沈積症的症狀。排除掉 16 名病人在診斷時就有類澱粉沈積症的症狀。在那些有類澱粉沈積症症狀的病人會有更不好的存活率。多發性骨髓瘤與類澱粉沈積症相關的話代表著不好的預後因子，甚至在於診斷時沒有類澱粉沈積症症狀的病人，預後仍然是不好。因此建議每個多發性骨髓瘤的病人都需要做 periumbilical fat-pad tissue 的研究證實是否有類澱粉沈積症。

前言

多發性骨髓瘤是漿細胞單一繁殖性的惡性疾病，會產生免疫球蛋白，貧血，腎衰竭與侵蝕性的骨病變。類澱粉沈積症是部分的單一血球蛋白增多症這其中包括了四種疾病 1.多發性骨髓瘤 2. Waldenstrom's macroglobulinemia. 3. Heavy chain disease 4.Monoclonal gammopathy of unknown significance。類澱粉沈積症是一種進展性疾病，80%的病人在診斷兩年內會死亡。大約 12~15% 多發性骨髓瘤的病人在疾病的進展中發展成類澱粉沈積症。我們報導了 201 個病人，在診斷當時都有做過 Fat pad biopsy needle aspiration，為了找尋這些多發性骨髓瘤的病人，其中與類澱粉沈積症有預測意義的相關性。

方法

從 1989 年一月到 2000 年一月，我們研究了 201 位多發性骨髓瘤的病人。完全緩解(CR)定義在於尿液與血液中沒有 paraprotein 的存在或者在骨髓中小於 5% 的漿細胞。非常好的部分緩解(VGPR)定義在於血液中減少 90% 以上的 paraprotein。部分緩解(PR)定義在於血液中減少 50% 以上的 paraprotein 或尿液中 Bence Jones protein 減少 90% 以上。少量反應(MR)定義在於血液中達到減少 25% 的 paraprotein。另外在不會分泌免疫球蛋白的多發性骨髓瘤病人，完全的緩解定義在於骨髓中小於 5% 的漿細胞，而且沒有任何器官損害的症狀。

結果

201 個病人中，約 78% 的病人在 Durie-Salmon stage III。大約 40 個病人(20%) 是 stage II 或者 Stage III 加上骨頭的 Plasmocytoma。68 個病人(34%) 有類澱粉沈積症，其中 16 個病人(8%) 沒有類澱粉沈積症的症狀，有 36 個病人(18%) 在追蹤當中出現類澱粉沈積症的症狀(平均臨床上發現類澱粉沈積症大約 14 個月)。其他在 Fat pad biopsy needle aspiration 中 Congo red positive 的有 16 個病人(8%)。而且多發性骨髓瘤的病人伴隨類澱粉沈積症的話有比較高比例尿液中發現 Bence Jones Protein，貧血(Hgb<10 g/dl)，高血鈣(>10.6 mg/dl)，血液中增加 Alkaline phosphatase(>100UI/l)，白蛋白減少(<3.5g/l)，血液中 LDH 增加(>450UI/l)。化學治療包括: Melphalan-prednisone regimen(89 個病人 44%)，VMCPA (Vincristine, melphalan, cyclophosphamide, prednisone, adriamycin)(76 個病人: 38%)，VAD (vincristine, adriamycin and Dexamethasone)(36 個病人 18%)。

而那些多發性骨髓瘤而且有類澱粉沈積症的病人(不管在診斷時有無類澱粉沈積症的症狀)，比起那些沒有類澱粉沈積症的病人來說，對化學治療的反應都比較不好。而且在 16 個病人臨床診斷類澱粉沈積症，6 個病人(9%) 有腎病變症候群，3 個病人(4.5%) 有血球減少症(其中有兩個病人肝脾腫大)，有 5 個病人心臟超音波直接顯示了心臟類澱粉沈積症。平均 36 個月的追蹤期(range 12~199 個月)。整體的存活率，在病人能達到完全緩解或者有好的部分緩解大約平均存活率為 53 個月。另一方面，在病人達到部分緩解的話存活率大約 34 個月。那些對化學治療反應不好的病人來說平均存活率為 27 個月。

另一項有趣的發現，如果病人有類澱粉沈積症的話存活率大約 13 個月。沒有類澱粉沈積症的病人存活率大約 64 個月，而這項發現是獨立於其他危險因素之外的。另外白蛋白如果大於 3.5g/dl 存活率大約 36 個月，白蛋白小於 3.5 g/dl 存活率為 20 個月，LDH 高的話存活率為 27 個月，LDH 正常的話存活率為 35 個月， β 2-microglobulin 大於 3.5mg/l 存活率大約為 23 個月，小於 3.5 存活率為 34 個月。

討論

此研究發現，多發性骨髓瘤的病人出現類澱粉沈積症是一個個別獨立不好的預後因子，不管在診斷時有無類澱粉沈積症症狀的出現。在類澱粉沈積症的病人平均存活率大約 1 至 2 年，只有大約 5% 的病人存活率大於 10 年。在類澱粉沈積症的病人最重要的預後因子就是有沒有侵犯到心臟。在心衰竭的病人而且有心臟類澱粉沈積的話存活率大約 4 到 6 個月，沒有心臟沈積的話大約存活率 30 個月。

此篇研究中最重要發現就是在 Fat pad biopsy needle aspiration 證實類澱粉沈積是一個不好的預後因子，不管此病人有無出現類澱粉沈積的症狀。而且也發現如果類澱粉沈積出現症狀的話，比起那些沒有症狀的病人，會有比較不好的預後。

此篇研究的發現是有趣的，因為如果在每個多發性骨髓瘤的病人都來做 Fat pad biopsy needle aspiration，也會發現接近 28%(52 of 185 patients)的病人會因此而診斷類澱粉沈積症。除此之外，根據我們的研究，在追蹤病人期間如果沒有出現預期性的 Congo red positivity，也會有接近 69%的病人最終會出現類澱粉沈積的症狀。

總結來說，此篇研究指出多發性骨髓瘤伴隨著類澱粉沈積症的話代表著不好的預後。而且是個獨立性的預後因素，因此而建議每個多發性骨髓瘤的病人都需要常規性的做的 periumbilical fat-pad tissue 的研究，因為出現無臨床症狀的類澱粉沈積症也是一個不好的預後。

參考書目

| | |
|--------------|---|
| Title | Multiple myeloma-associated amyloidosis is an independent high-risk prognostic factor |
| Authors | Vela-Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Padilla-González Y, Sánchez-Cortes E, García-Chávez J, Montiel-Cervantes L, Reyes-Maldonado E, Majluf-Cruz A, Mayani H. |
| Reference(s) | Ann Hematol 2009; 88:59–66 |