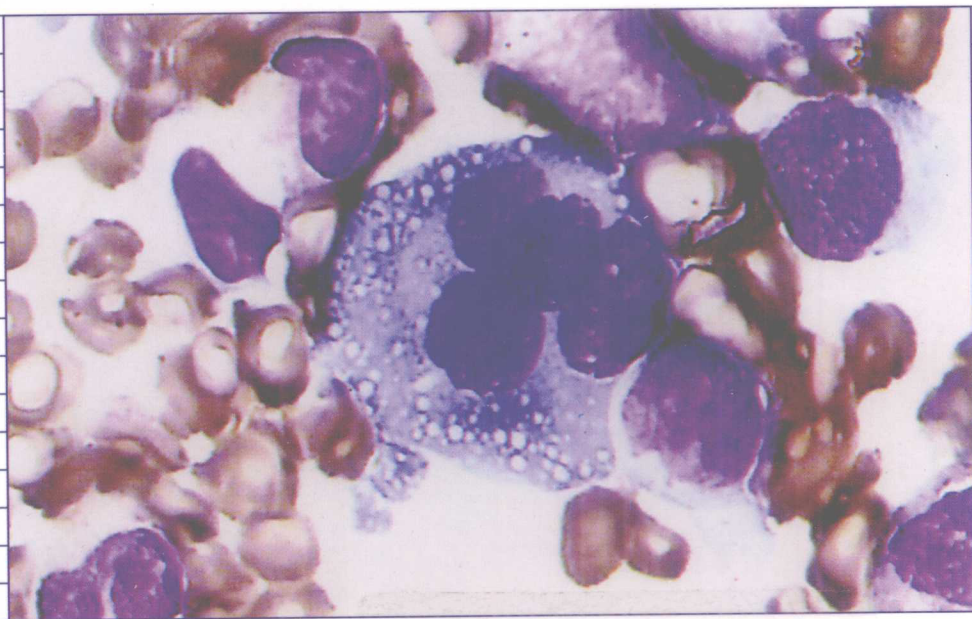


第2版

多发性骨髓瘤

Multiple Myeloma

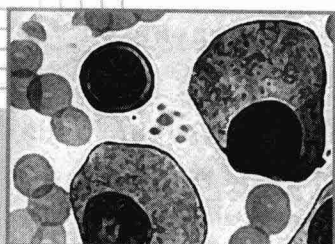


主编 陈世伦 武永吉

第2版

第2版

第2版



多发性骨髓瘤

主 编 陈世伦 武永吉

编 者 (以姓氏笔画为序)

王立茹 北京大学血液病研究所

王晓瑾 北京大学血液病研究所

刘 霆 四川大学附属华西医院

江 滨 北京大学血液病研究所

克晓燕 北京大学第三临床医院

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

多发性骨髓瘤/陈世伦等主编. —2 版. —北京: 人民卫生出版社, 2010. 5

ISBN 978-7-117-12718-9

I. ①多… II. ①陈… III. ①多发性骨髓瘤-诊疗
IV. ①R733. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 036585 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

多发性骨髓瘤

第 2 版

主 编: 陈世伦 武永吉

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 18 插页: 6

字 数: 449 千字

版 次: 2004 年 4 月第 1 版 2010 年 5 月第 2 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12718-9/R · 12719

定 价: 53.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

再版前言

《多发性骨髓瘤》一书 2004 年 4 月出版以来,得到各级医师与读者的好评。5 年来,多发性骨髓瘤的基础与临床研究明显提高,人们从细胞遗传学与分子生物学方面认识了本病的发生与发展。随着实验室及各种检测技术水平的不断完善,多发性骨髓瘤的诊断、疗效、预后的评价更加准确与全面,特别是本病的治疗技术取得了突破性进展,明显改善了患者的生存质量,延长了生存期,因此有必要及时更新本书的内容。

再版本书主要由第一版作者自行安排增补修改,也有些新作者参加编写。内容力求紧密结合临床实际,突出实用性,适合不同层次医务人员的临床需求,解决不同医师的临床问题,编写内容既适合城市大医院医师的临床与科研需求,也考虑到基层与边远地区医务工作者的实际问题,力使本书“看得懂,学得会,用得上”。在编写过程中,努力展示出国内外有关多发性骨髓瘤的最新研究成果,把最有前途的新知识、新方法介绍给读者。本书的内容真实可靠,有较强的实际指导作用。

特别强调的是医学发展日新月异,对多发性骨髓瘤的认识不断深入,新的基础研究与临床检测、诊断、治疗方法不断涌现,本书虽然修订,仍有不完善之处,希望广大读者提出意见。各位作者在百忙之中查阅大量国内外文献并结合自己的临床经验编写出高水平的文稿,人民卫生出版社为了使本书再版后尽早与读者见面加快出版速度,在此致以深切谢意。

陈世伦 武永吉

2010-01-12

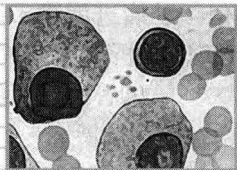
目 录

CONTENTS

第一章 绪论	1
一、多发性骨髓瘤的起源	1
二、多发性骨髓瘤的临床特点	3
三、多发性骨髓瘤治疗的进展	5
第二章 B 淋巴细胞和浆细胞的生物学特征	13
一、B 淋巴细胞的发育与分化	13
二、免疫球蛋白及其基因	32
三、骨髓瘤常见细胞系及其生物学特性	45
第三章 多发性骨髓瘤的病因学和发病机制	55
一、多发性骨髓瘤的流行病学	55
二、多发性骨髓瘤的病因学	61
三、多发性骨髓瘤的发病机制	68
第四章 多发性骨髓瘤的临床表现	99
一、骨痛和病理性骨折	99
二、贫血	100
三、感染	100
四、肾脏损害	101
五、高钙和高尿酸血症	102
六、出凝血异常	102
七、高黏滞综合征	103
八、淀粉样变性	103
九、神经系统损害	104
十、肝、脾、淋巴结肿大	104
十一、髓外浆细胞瘤	104
十二、POEMS 综合征	105
第五章 实验室与其他检查	108
一、血象和血细胞分类	108
二、骨髓检查	109

三、血液生化检查	111
四、血 M 蛋白鉴定	113
五、尿蛋白及血、尿轻链的检测	120
六、影像学检查	121
七、放射性核素扫描	128
八、细胞免疫表型	130
九、浆细胞标记指数(PCLI)	132
十、染色体测定	132
十一、基因异常	135
十二、白细胞介素-6	136
十三、病毒检测	136
十四、其他	138
第六章 多发性骨髓瘤的诊断	144
一、诊断标准	145
二、分型	148
三、临床分期	149
第七章 多发性骨髓瘤的鉴别诊断	152
一、反应性浆细胞增多症	152
二、意义未明单克隆免疫球蛋白血症	152
三、肾病	154
四、原发性巨球蛋白血症	154
五、原发性系统性淀粉样变性	155
六、重链病	155
七、伴发于非浆细胞病的单克隆免疫球蛋白增多	155
八、腰痛性疾病	156
九、骨转移瘤	156
十、其他需与 MM 鉴别的疾病与其他侵犯骨骼疾病的鉴别	156
第八章 多发性骨髓瘤的变异型	158
一、孤立性浆细胞瘤	158
二、髓外浆细胞瘤	159
三、冒烟型骨髓瘤	160
四、不分泌型骨髓瘤	160
五、骨硬化型骨髓瘤	161
六、双克隆性及多克隆性骨髓瘤	161
七、浆细胞白血病	162
第九章 多发性骨髓瘤的疗效标准及预后	165

一、疗效标准	165
二、预后评价	170
第十章 多发性骨髓瘤的化疗与放疗	176
一、治疗指征	176
二、一般治疗	177
三、化学治疗	178
四、放射治疗	195
第十一章 多发性骨髓瘤并发症的治疗	202
一、骨髓瘤骨病	202
二、高钙血症	209
三、肾脏损害	211
四、高黏滞综合征	213
五、血液系统并发症	214
六、多发性骨髓瘤的感染并发症	215
七、淀粉样变性	216
八、神经系统损害	217
第十二章 造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤	221
一、造血干细胞移植治疗骨髓瘤的特殊问题	221
二、自身造血干细胞移植治疗骨髓瘤	226
三、异基因造血干细胞移植治疗骨髓瘤	228
第十三章 多发性骨髓瘤的靶位治疗	236
一、理论基础	236
二、沙利度胺	239
三、来那度胺治疗多发性骨髓瘤	248
四、硼替佐米	252
五、砷剂	258
六、新药研制	264
第十四章 多发性骨髓瘤的免疫治疗与分子治疗	272
一、多发性骨髓瘤的免疫治疗	272
二、多发性骨髓瘤的分子靶向治疗	277



第一章 绪 论

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种血液系统常见的恶性肿瘤,由于血液中的浆细胞克隆性增生,导致体内多器官损害,患者最终出现骨质破坏、贫血、肾功能不全、高钙血症以及易感染等。MM好发于中老年人,约占血液系统恶性肿瘤的10%,占所有恶性肿瘤的1%,是继淋巴瘤之后第二多发的血液系统肿瘤(发病率高于白血病)。在美国,每年的发病率为4.3/10万,即每年有超过15000名新病例。2008年美国多发性骨髓瘤总计新增19920例,其中包括11190例男性患者和8730例女性患者,预计死亡10690例^[1]。男性患者的平均年龄是62岁(75%的患者大于70岁),女性患者的平均年龄是61岁(79%的患者大于70岁)。在英国每年约有2500名新增患者,总发病人数约为1万~1.5万。

我国的发病率低于欧美各国,年发病率约为1/10万人口,随着医学诊断水平的提高和人口的老齡化,发病率也逐年增加。据国内医院资料统计,北京朝阳医院^[2]总结648例MM,男性457例,女性191例,男性与女性之比为2.4:1,年龄范围28~82岁,平均发病年龄57.5岁,中位发病年龄56.3岁,发病年龄高峰46~57岁。北京协和医院报道^[3]125例多发性骨髓瘤,男性与女性之比为1.8:1,发病年龄范围30~83岁,平均发病年龄54.7岁,中位发病年龄52.7岁,发病年龄大于40岁者占91.5%,发病年龄高峰为45~55岁。我国多发性骨髓瘤的发病年龄与欧美比较明显提前。

一、多发性骨髓瘤的起源

多发性骨髓瘤起源于一株普通的浆细胞单克隆扩增,该病变称为未定性单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS),这是一种无症状的恶性病变前期,是多发性骨髓瘤的早期阶段,在此期无溶骨性病变,无贫血或肾功能不全等靶器官受损的表现。MGUS是最常见的浆细胞疾病,50岁以上的人群中发病率约为3%,发病率随年龄而增加,大于70岁的老年人群中超过5%,MGUS进展为MM的概率是每年1%,以此推测:一名50岁的MGUS患者在25年的随访中恶变发生率是25%。因此, MGUS患者需终生随访。目前认为,所有的MM均是由MGUS发展而来的。虽然临床上许多MM患者并未发现这种癌前病变,这是由于MGUS没有临床症状,而有MGUS病史对MM预后没有影响。

MGUS中的单克隆浆细胞有14q32位点的免疫球蛋白重链基因(IgH)原发异位^[4], IgH易位伴随的最常见的异常染色体位点和基因是:11q13(CCND1,周期素1基因)、4p16(FGFR-3和MMSET)、6p21(CCND3,周期素D3基因);16q23(c-maf)和20q11(mafB)。这

些易位是启动和保持克隆增殖的病理机制,易位的发生与感染和免疫功能失调相关且随着疾病阶段的进展而增加,在 MGUS 约为 50%,在 MM 患者中约为 55%~73%,在原发性浆细胞白血病(PCL)为 85%,在人类骨髓瘤细胞系(髓外浆细胞瘤来源,类似于肿瘤进展终末期特点)高于 90%。一项对 MGUS 细胞的研究^[3]利用 4 个染色体探针作 FISH 分析^[5],发现 61% 的患者至少有一条染色体是三体性,但用 6 个探针作第二次分析时,100% 的患者出现了染色体三体^[4],因此,核型的不稳定性起自于 MGUS,并在整个疾病的过程中存在和进展。

近年来,人们通过基因表达谱(GEP)技术对 MM、MGUS 以及正常骨髓浆细胞进行研究,发现 MM 细胞与 MGUS 细胞无基因差别,也就是说通过 GEP 可以把多发性骨髓瘤细胞与正常骨髓浆细胞区别开来,但无法区别 MM 细胞与 MGUS 细胞^[6]。研究还表明,包括多发性骨髓瘤在内的所有肿瘤细胞的生长都部分地依赖非肿瘤辅助细胞,这些细胞为它们提供生长、转化、存活因子,并为肿瘤细胞逃避化疗提供庇护所。我们已经认识了高纯度 MM 细胞以及相关同种细胞的分子学标记,但 MM 骨髓微环境基质成分的标记以及这些标记在疾病中是否发生了质的改变,目前仍未可知。这些研究具有很大的临床意义,人们已经认识到靶位治疗 MM 有赖于对 MM 细胞微环境基质的深入了解与认识(骨髓微环境调控 MM 细胞的生长、生存、迁移与耐药)。通过沙利度胺(反应停)和其第二代类似物能较有效地治疗 MM,已经证明微环境基质的重要性,微环境改变与疾病的进展高度相关。MGUS 细胞与 MM 细胞在基因表达上没有区别,MGUS 很少转化成为显性的 MM,但是一旦 MGUS 患者出现了有利于 MM 细胞生长的骨髓微环境,即可导致 MGUS 向 MM 细胞转化。为此目的,人们已经检测了 MM、MGUS 和正常供者骨髓微环境的 GEP,研究了数百个 MM 细胞、MGUS 细胞和正常供者浆细胞,初步找到了微环境变化的基因,这些基因已明确为微环境相关基因(MAG)。对多发性骨髓瘤的研究既要研究瘤变的细胞,也要关注和研究其密切相关的非肿瘤细胞以及所处的微环境,包括各种细胞介质与细胞因子的变化,这些对于诊断与治疗骨髓瘤至关重要。

疾病的进展与浆细胞所处的骨髓微环境的变化相关密切,这些变化包括:血管新生、免疫调节的紊乱、细胞因子(IL-6 和 VEGF 等)失调。同实体瘤一样,从 MGUS 转化为 MM 需要新生的血管形成,研究显示;新生血管的出现是骨髓瘤进展的预测因子,是疾病进展的机制之一。MM 中的新生血管增加与浆细胞的增殖、浸润、疾病的进展相关,而这种增加也是肿瘤生长的旁分泌刺激作用诱导的。从 MGUS 到无症状骨髓瘤(SMM),新诊断的骨髓瘤(NMM),复发性骨髓瘤(RMM),骨髓血管的新生程度呈阶梯样增加,在一项 400 名患者参加的临床研究中,对照组中位血管密度(MVD)为 1.3,淀粉样病变组为 1.7, MGUS 组为 3, SMM 组为 4, NMM 组为 11, RMM 组为 20。血管新生在实体瘤中的作用引发了抗血管新生治疗的兴起,研究发现接受传统剂量或大剂量化疗后的 MM,已经升高的 MVD 不会恢复,但接受抗血管新生药沙利度胺后,有反应的患者可以观察到 MVD 恢复。据此,目前正在研究应用抗血管新生药物抑制 SMM 的血管新生,延迟疾病的进展。

目前还不清楚哪些 MGUS 将进展为 MM。在对 MGUS 的一项大样本的研究中,认真分析了潜在的转化为 MM 的危险因子,查找最为重要的危险因素,发现 M 蛋白的量和类型最为重要。在 1148 例患者中研究基础水平的血清游离轻链(FLC)时发现,比率异常是进展为恶性疾病的高危因素,FLC 比率异常的 MGUS 进展的危险明显高于 FLC 比率正常者。FLC 比率异常的 MGUS 患者 10 年内进展为 MM 等恶性浆细胞病的比例为 17%,而比率正常者进展的比例低于 5%,这可能是由于恶性浆细胞克隆化,致使重链和轻链过多所致。经

过大规模的研究,预测 MGUS 进展的三个危险因子为:血清 FLC 的比率、血清 M 蛋白量和免疫球蛋白的类型。血清 FLC 比率异常,非 IgG 型 MGUS、血清 M 蛋白水平高($\geq 1.5\text{g/dl}$)的患者在 20 年内进展为 MM 的比例为 58%^[7],这类患者属高危 MGUS,反之,进展比例仅为 5%,为低危 MGUS。对于高危的 MGUS 应密切监测病情的变化,在临床方面认真研究防止病情进展的措施,阻止 MGUS 转化为 MM,也是延长患者生存期的重要组成部分。

多发性骨髓瘤是一种浆细胞恶性疾病,其特征是骨髓被恶性浆细胞取代,骨质被破坏和异常免疫球蛋白大量生成,并通过多种机制产生临床症状与体征。骨髓被恶性浆细胞取代后,正常骨髓细胞受到抑制,正常造血受到破坏,可引起贫血,进而骨髓全面衰竭,骨质破坏引起骨痛、骨硬化、溶骨性改变和病理性骨折与骨瘤。高钙血症可见于部分患者,可能与破骨细胞活化因子(osteoclast activating factor, OAF)或其他类似淋巴因子的作用有关。恶性浆细胞形成的肿瘤(浆细胞瘤)可引起脊髓压迫。恶性浆细胞分泌的异型单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)可独立引起症状,这些蛋白显著增高能引起高黏滞综合征。MM 肾脏损害包括管型肾病、单克隆免疫球蛋白轻链沉积病、轻链淀粉样变性、冷球蛋白肾病和增生性肾小球肾炎等^[8],其中管型肾病约占 40%~63%;轻链沉积病占 19%~26%。高钙血症常使肾病加重,产生多种全身症状。骨髓瘤患者易反复发生感染,免疫系统受到严重破坏而发生紊乱,中性粒细胞减少和功能受损,以及放化疗、免疫抑制等多种因素,均是引发重症感染的主要因素。

二、多发性骨髓瘤的临床特点

1. 根据 NCCN(美国国家综合癌症协作网络)的分类(表 1-1),多发性骨髓瘤相关疾病的临床类型包括:意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)、孤立性浆细胞瘤、冒烟型(无症状性或 Durie-Salmon I 期)骨髓瘤和活动型(症状性或 II 期/III 期)骨髓瘤。孤立性浆细胞瘤有骨内孤立性浆细胞瘤和骨外孤立性浆细胞瘤。

表 1-1 多发性骨髓瘤临床类型及表现

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)

血清 M 蛋白 $\leq 30\text{g/L}$

骨髓克隆性浆细胞 $< 10\%$

无其他 B 细胞增殖性疾病的证据

无骨髓瘤相关器官或组织损害(无靶器官损害包括骨损害)

冒烟型骨髓瘤

血清 M 蛋白 $\geq 30\text{g/L}$ 和(或)

骨髓克隆性浆细胞 $\geq 10\%$

无骨髓瘤相关器官或组织损害(无靶器官损害,包括骨损害)

活动性(有症状)多发性骨髓瘤*

血清和(或)尿中出现 M 蛋白,血清 M 蛋白 $\geq 30\text{g/L}$

骨髓(克隆性)浆细胞增多 $\geq 10\%$

骨髓瘤相关器官或组织损害(靶器官损害,包括骨损害)

骨孤立性浆细胞瘤

血清和(或)尿中无 M 蛋白

由克隆性浆细胞引起的单个区域骨质破坏

骨髓表现与多发性骨髓瘤不同
骨骼检查正常(如果做要包括脊柱和盆腔 MRI)
无骨髓瘤相关器官或组织损害(除孤立性骨损害外无靶器官损害)

注: * 靶器官损害符合下述至少一项:

- (1) 钙水平升高(>11.5g/dl)
- (2) 肾功能不全(肌酐>2mg/dl)
- (3) 贫血[血红蛋白<10g/dl 或是低于正常(2g/dl)]
- (4) 骨病(溶骨或骨质减少)
- (5) 活动性骨髓瘤的其他表现:重复感染、继发性淀粉样变、高黏滞血症或低丙种球蛋白血症

2. 典型的多发性骨髓瘤诊断并不困难。国内的诊断标准主要依据以下 3 点:

- (1) 骨髓中浆细胞>15%, 并有异常浆细胞(骨髓瘤细胞)或组织活检证实为浆细胞瘤。
- (2) 血液中出现大量单克隆免疫球蛋白(M 蛋白): IgG>35g/L、IgA>20g/L、IgD>2.0g/L、IgE>2.0g/L、IgM>15g/L, 或尿中单克隆免疫球蛋白轻链(本周蛋白)>1.0g/24h。少数病例出现双克隆或三克隆性免疫球蛋白。
- (3) 无其他原因的溶骨性病变或广泛性骨质疏松。

第一项为必备条件。诊断 IgM 型骨髓瘤必须有溶骨性改变;如果诊断非分泌型骨髓瘤,则必须要除外骨髓转移瘤。

所有疑似多发性骨髓瘤的初诊检查项目应该包括病史和体格检查(H&P)以及下面的基线检测:全血细胞计数(CBC)和血小板计数;血尿素氮(BUN);血清肌酐和血清电解质;血清钙;白蛋白;乳酸脱氢酶(LDH);β₂ 微球蛋白。血尿素氮和肌酐的升高提示肾功能的减退,而 LDH 水平可以帮助评估骨髓瘤中肿瘤细胞的负荷。β₂ 微球蛋白反映了肿瘤数量,现在已作为肿瘤负担的一种标准测量方法。血清蛋白电泳(SPEP),免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE)水平测定和血清免疫固定电泳(SIFE)以获得更多的关于异常抗体类型的信息。尿分析包括评价 24 小时尿总蛋白、尿蛋白电泳(UPEP)和尿免疫固定电泳(UIFE)。其他检查包括骨骼测量、骨髓穿刺和活检以及染色体分析,在一些病例中骨髓免疫组织化学测定对于确定单克隆浆细胞的存在有作用,而骨髓流式细胞学能够帮助详细了解疾病。

在有条件的医疗单位应当检查包括磁共振(MRI),CT 或者 PET/CT 扫描。活组织检查对于证实浆细胞瘤的存在可能也是必需的。推荐将血清游离轻链检测(FLCs)和上述的项目结合。FLCs 检测提高了血清游离轻链测量的敏感性,从而发现肿瘤初期的变化,对于诊断和监控浆细胞疾病很有帮助,特别是非分泌型骨髓瘤和 AL 淀粉样变性病^[9]。C 反应蛋白是替代白细胞介素 6(IL-6)的一种标记物。IL-6 是骨髓瘤细胞生长的最初刺激物^[10]。

骨髓穿刺涂片细胞学检查以及骨髓组织活检,对诊断本病最为重要。由于本病常有不同程度的骨髓破坏,骨髓液黏滞性高,有部分患者骨髓穿刺呈现“干抽”或易造成骨髓稀释,应以骨髓组织活检辅以诊断。骨髓瘤细胞呈弥散性分布,亦可能呈灶性团片状分布,骨髓细胞分布不均匀,有些患者仅凭一个部位骨髓穿刺难以结论。应多部位骨穿以明确诊断。多发性骨髓瘤细胞的异质性很强,根据核质比例、核染色质和核仁分为 4 种形态:原浆细胞、幼浆细胞、过渡型浆细胞和浆细胞,其中原、幼浆细胞比例愈高,恶性程度愈高,预后愈差。

血与尿液中单克隆免疫球蛋白的检测对诊断与评价病情极为重要,目前临床常用的方法包括血清蛋白电泳、微量免疫电泳和免疫固定电泳。应用血清蛋白电泳进行检测时,在

α_2 至 γ 区出现基底部狭窄的单克隆球蛋白高峰(图 1-1),此检测方法简便易行,常用于筛选病例;微量免疫球蛋白电泳是鉴定免疫球蛋白的常规方法,其实际上是琼脂糖电泳加上免疫扩散,即先将抗原液(待测标本)放在琼脂上进行电泳,在一定的电场中,根据蛋白质分子的不同大小与不同的正负电荷,将抗原分离出各种成分,然后加入特异的免疫血清于电泳槽中,将此琼脂板置 37℃ 温室内 24 小时,抗原泳动可见沉淀弧(图 1-2)。

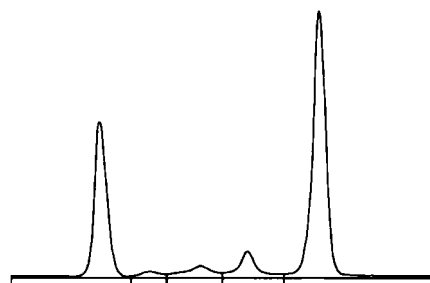


图 1-1 血清蛋白电泳检测单克隆免疫球蛋白

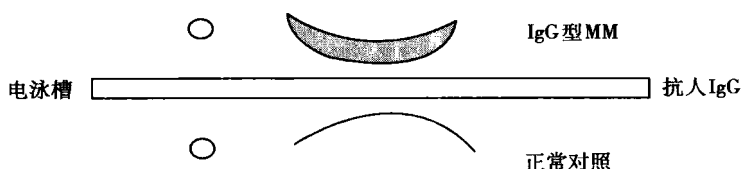


图 1-2 微量免疫球蛋白电泳鉴定免疫球蛋白

与正常人对照,阳性标本可出现沉淀弧增厚、成分致密、高抗原量的“船形弧”。免疫固定电泳用于 M 蛋白成分已被检出的病例,是进一步对成分定性的方法。首先将待测标本在琼脂糖凝胶板上走电泳,然后分别加用单克隆抗血清(IgG、IgA、IgD、IgM、轻链 κ 、 λ),最后孵育固定蛋白成分。此方法快速、准确,已逐步替代免疫电泳应用于 M 成分的鉴定,基层医疗单位应对可疑 MM 患者进行血清蛋白电泳及微量免疫电泳检测。而有条件的大型医院应开展免疫固定电泳检测,以减少 MM 的误诊与漏诊。通过检测血清中单克隆免疫球蛋白,可将多发性骨髓瘤分为 IgG、IgA、IgD、IgM、IgE、轻链型、双克隆型、不分泌型 8 个临床类型。

骨髓穿刺活检获得的浆细胞进行传统的染色体组型分析(细胞遗传学)和荧光原位杂交(FISH)。细胞遗传学和 FISH 可以检测到染色体异常,通常包括免疫球蛋白重链基因的移位。已经证明特异的染色体异常包括染色体 13 的缺失突变[del(13)]和染色体 4 与 14 [t(4;14)]的移位突变,这两种突变都和预后差有关^[11]。染色体 11 和 14 的移位突变与生存率高、预后较好有关^[12]。其他的染色体异常包括染色体 17 的缺失突变[del(17)]等的临床意义需进一步研究。

溶骨性损害是多发性骨髓瘤所特有的骨破坏表现,主要发生在颅骨、髌骨、肋骨、椎骨、锁骨、肩胛骨、骨盆。X 线损害表现为多发性骨穿凿样损伤、严重的骨质疏松及病理性骨折。X 线对本病所致的溶骨性损害有较高的检出率,对于疑似病例亦可进一步作 CT 或磁共振影像检查,以明确骨病破坏的程度。由于本病骨代谢的特点是破骨细胞活跃而新骨形成减少,放射性核素骨扫描对溶骨性损害的检出率不及 X 线、CT 与磁共振影像检查。

三、多发性骨髓瘤治疗的进展

1. 当前仍认为 MM 是一种不可治愈的疾病,诊断后传统的治疗中位生存时间大约 3 年,当患者对现有治疗表现为难治耐药,最终死亡。在最近的十年间,MM 的治疗取得长足

的进步,监控流行病学和最终结果数据库中报道的5年生存率已经从1975年的25%升至2003年的34%,近几年更有明显提高,这归功于更新和更多有效治疗方法的出现^[13]。治疗缓解的评价是骨髓瘤治疗的一个关键性决定因素,国际最常应用的两套不同的疗效标准,一个是欧洲骨髓移植组(EBMT)制定的,而另一个是国际骨髓瘤工作组(IWGM)制定的(参阅相关章节)。EBMT标准把疗效分为完全缓解、部分缓解、最小缓解、复发和疾病进展,此标准已经被广泛的采用。IWGM标准是最近才发展起来的,正逐步用于临床,该疗效标准^[14]阐述了完全缓解(CR,即骨髓正常和血/尿免疫固定电泳阴性),并引入严格意义的CR(sCR,即CR+游离轻链正常和免疫组化、流式细胞学检测骨髓正常)以及VGPR(血清蛋白电泳正常但血尿免疫固定电泳阳性或M蛋白水平降低 $\geq 90\%$)。获得CR或VGPR的患者与仅获得部分缓解(PR)的患者相比总生存期与无疾病进展期(PSF)明显延长,因此初始治疗MM的目标是尽量提高患者的缓解率。靶位治疗新药沙利度胺、硼替佐米和来那度胺联合传统的化疗方案获得明显好的疗效,其CR率与大剂量化疗联合自体造血干细胞移植(ASCT)相似。

无症状的冒烟型骨髓瘤或Durie-Salmon I期骨髓瘤都有多年不治疗而无进展的间期。这些患者M蛋白浓度轻度升高,没有贫血、肾功能衰竭、高钙血症以及骨损害等靶器官损伤,患者无须治疗,他们在疾病进展前可以保持数月至数年稳定,但根据NCCN的推荐应该每3~6周随访一次。如果疾病进展,患者表现为活动性(有症状的)骨髓瘤应及时给予化疗为主相应治疗。

应当指出,多数患者初次诊断时病情已至中晚期,出现明显的贫血、80%的患者有骨痛骨折、33%的患者有肾功能不全以及其他并发症如高钙血症、高黏滞血症和凝血/栓塞等,因此初诊断患者给予支持治疗是非常必要的。

2. 对于初治的MM患者适合进行ASCT者,应用靶位治疗新药治疗加ASCT可以获得更佳的疗效,移植前的诱导治疗加入新药可以明显减少患者的瘤负荷:沙利度胺联合地塞米松反应率超过70%,来那度胺联合地塞米松(Len/Dex)反应率达到91%^[15],以硼替佐米为基础的联合化疗也有相似的反应率。既然来那度胺不会导致周围神经病变,VRD联合方案(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)在初诊患者结果更是令人鼓舞,治疗反应率几乎达95%。这些诱导治疗方案不仅反应率高而且毒副作用小,已开始用于临床。在ASCT前患者获得CR/VGPR比ASCT后获得CR/VGPR预后会更好^[16],这样可以把ASCT视为一种巩固治疗。对于适合移植但准备复发难治时进行ASCT的患者,应该在疾病的早期采集干细胞并进行活性冷冻保存,之后可应用包括MP方案(美法仑、泼尼松)在内的多种方案治疗以达到最佳疗效,临床试验显示:早期行ASCT(平均诱导治疗4周期)与晚期行ASCT(复发时作为挽救性治疗)总生存时间无明显差异,而诱导治疗无效的患者通过ASCT获益最明显。

异基因移植不存在移植物被肿瘤细胞污染的问题,并且有移植物抗MM效应,然而因为年龄、有无HLA匹配的同胞供者、脏器功能是否正常等多种条件的限制仅有5%~10%的患者可能进行,且移植相关死亡率(TRM)高使得绝大部分MM患者无法接受。先进行单次或双次ASCT(使瘤负荷降至最低),继之行非清髓预处理方案的小移植,疗效尚佳,然而,仍存在急慢性移植物抗宿主病(GVHD)的高风险,此种治疗方法仍需进行大规模临床实践和长期随访才能得出正确疗效评价。

因为年龄、体能状态及存在合并症等多种原因不适于ASCT的患者占MM患者的大多数,美法仑、泼尼松联合沙利度胺(MPT)是初始治疗的适宜选择,总反应率达80%,中位生存时间超过53个月,且口服用药方便易行。西班牙的一项临床试验结果显示^[17]:硼替佐米

联合 MP 方案(MPV)获得 CR 和 CR/VGPR 分别是 35%和 45%,达到 PR 或更好缓解比例的患者达 71%,这种高 CR 率部分是由于硼替佐米对伴有预后不良细胞遗传学特征[包括 del(13)和 t(4;14)]患者疗效显著。另一项的临床试验中来那度胺联合大剂量地塞米松总的 CR/VGPR 率为 52%,联合小剂量地塞米松总的 CR/VGPR 率 42%^[18]。来那度胺联合 MP 方案获得的疗效与 MPV 相似。

3. 多发性骨髓瘤的预后评估与危险分层治疗 近年来,新的靶位治疗药物(沙利度胺、硼替佐米、来那度胺、砷剂等)治疗多发性骨髓瘤(MM)已经取得突破性进展,明显改善了 MM 患者的缓解率、缓解程度和缓解持续时间,延长了生存期。不同的患者对治疗方案的反应差异很大,这是由其生物特征(包括遗传学特征)所决定的,国际研究小组把中位生存期小于 2 年的约四分之一的患者定义为高危 MM,而其他患者定义为标危 MM,正确地识别早期死亡的高危患者,制定合理的治疗手段是提高缓解率延长生存期的关键,标危 MM 应选择毒性小的低剂量治疗方案,避免过度治疗。因此,正确的评估 MM 的预后,根据预后的不同危险程度制订合理的治疗方案极为重要。

评估预后使用较为广泛的是 Greipp 等^[19]提出的国际分期标准(ISS)。这是根据血清白蛋白和 β_2 微球蛋白水平进行分期,通过对全球 11000 余名 MM 患者进行多元分析后,确认 ISS 分期是一种较为准确、简便的分期系统,I 期患者的中位生存期为 62 个月,II 期为 44 个月,III 期为 29 个月。为了研究年龄对 ISS 分期的影响,以 65 岁为界将患者分为两组进行比较研究,结果发现 ISS 分期仍然适用,不受年龄的影响。无论对接受大剂量化疗联合造血干细胞移植,还是对使用常规剂量化疗的患者,ISS 分期均为 MM 患者提供了准确的预后分析,是危险分层的依据之一。ISS 分期的局限性在于 β_2 微球蛋白不但反映了肿瘤负荷而且是肾功能的指标,而血清白蛋白与肝肾功能关系密切,当肝、肾功能不全均影响 ISS 分期,高 ISS 患者早期死亡率高应给予更新更强的治疗方案,但考虑到肝肾功能异常可能反而减少剂量。

在评价 MM 患者的预后方面,有人提出更全面的区分方法,采用血清白蛋白、 β_2 微球蛋白以及外周血中的浆细胞数来评价肿瘤负荷,有资料表明^[20],每 50000 个血液循环单个核细胞中表达 $CD38^+ CD45^-$ 的浆细胞数是一个独立的预后因素,据此把 MM 患者分期,中位生存期自高危的 13 个月至低危的 79 个月不等,而浆细胞标记指数 PCLI 升高和 Ki67 阳性细胞(处于增殖周期的细胞)比例增加,均提示预后不良。

多发性骨髓瘤患者无论是行常规化疗还是行造血干细胞移植,其检测的常规染色体分型与荧光原位杂交(FISH)分析所出现细胞遗传学异常均直接影响 MM 的预后。Konigsberg 等研究证实在接受以美法仑为主要基础的多药组合方案治疗的 MM 患者中,染色体 13q14 和 17p13 缺失对诱导治疗反应差,其中位总生存期(OS)较其他患者短,而 11q 染色体异常的患者中位 OS 更短^[21]。另一项研究发现 MM 患者接受 M2 方案(长春新碱、卡莫司汀、美法仑、环磷酰胺和泼尼松),t(4;14)的患者中位 OS 为 26 个月,对照组为 45 个月,del 17p13 的 MM 患者中位 OS 为 23 个月^[22],del 13p14 患者为 35 个月,据此研究提出 MM 细胞遗传学危险分层分为预后良好、中等、不良三组。

t(4;14)患者常高度表达成纤维细胞生长因子受体 FGFR-3,有报道表明此类患者接受造血干细胞移植术后,平均 8 个月病情出现进展^[23],这说明非移植途径更适合此类患者,新研制的药物特异性靶向 FGFR-3 酪氨酸激酶,临床试验表明具有较高活性,并进入临床应用。伴有 t(4;14)的 MM 患者即使无 FGFR-3 的表达,其预后也是不良,而 MP 方案联合 FGFR-3 抑制剂治疗,是此类患者有效合理的最佳靶向治疗的方法。

13 号染色体缺失的 MM 患者常预示不良预后,可以采用蛋白酶体抑制剂硼替佐米或以此为基础的联合方案。I~III 期的临床试验证实硼替佐米可以有效地治疗伴有 13 号染色体缺失的复发/难治的 MM,疗效与对照组相同^[24]。13 号染色体缺乏的 MM 接受地塞米松治疗生存期短,而加用硼替佐米可以克服 MM 患者因为 13 号染色体缺乏而带来的不良效应^[25]。13 号染色体缺失导致的不良预后的分子机制可能是视网膜细胞瘤 (PRb) 抑制基因。由于细胞 G₁ 期向 S 期过渡期失控,导致 PRb 基因突变,造成细胞周期失调。蛋白酶体抑制剂导致 CDK 抑制蛋白 P21 和 P27 的积累,从而阻碍细胞周期由 G₁ 期向 S 期过渡,进而消除了 13 号染色体缺失造成的影响,正因为如此,有人联合硼替佐米与 MP(VMP) 治疗 60 例 65 岁以上的 MM 患者^[26],结果显示 VMP 的总缓解率为 89%,其中有 32% 的患者达到 CR,另外 11% 的患者几乎完全缓解(nCR)。VMP 方案在 16 个月的无事故生存率(EFS)和总生存率(OS)分别为 83%和 90%,而对照的 MP 方案组只有 51%和 62%。重要的是其中所有的 13 号染色体缺失的 13 例 MM 患者都至少达到 PR。

通过荧光原位杂交(FISH)可以检测到细胞分裂间期中特有的遗传学改变。靶向探针 17P(p53)、t(11;14)(IgH,cyclin D₁)、t(4;14)(IgH,FGFR3)和 13q14(Rb-1)常用于诊断与判断预后。大量的试验证实 FISH 检测 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)和 del(13q34)提示总生存期短,而 t(11;14)与预后好有关^[27]。

根据遗传学特征,结合患者独特的临床病理特征和对治疗的反应以及不同的预后,即可对疾病进行明确的分类。尽管遗传学分类不能包括所有的 MM 亚型,但可以包括多达 80% 以上的患者,以最高层面上讲,可把 MM 明确分为两个亚型:伴低频 IgH 基因易位的超二倍体 MM(H-MM)和伴高频 IgH 基因易位的非超二倍体 MM(NH-MM)。根据染色体特征性易位,NH-MM 进一步分类为:t(11;14)(q13;q32)、t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)以及 17p13 缺失等少见类型,此类患者属高危遗传学分类。此外亚二倍体和 13 号染色体缺失,高增殖率患者(PCLI>3%)均预后不良,这类高危 MM 约占患者的 25%,而其他患者属标危 MM 患者,约占 75%,常见的染色异常有 t(11;14)、t(6;14)等。对于标危患者,大剂量化疗联合造血干细胞移植是个好的治疗手段^[28],而对于高危患者,早期应用硼替佐米等新药很重要。Mateo 等发现不论有无 FISH 测定的 13 号染色体缺失和 IgH 易位,MP 方案加入硼替佐米均会产生很高的缓解率。一项大规模的国标性三期研究(VISTA 试验)已完成,全球 22 个月国家的 151 家中心共选入 682 例初治的 MM 患者,分别接受 VMP 与 MP 方案治疗,VMP 的治疗方案中总反应率 ORR 为 71%,CR 为 30%,而 MP 的 ORR 为 35%而 CR 为 4%。法国的一项研究表明,应用包括硼替佐米方案的大剂量化疗联合造血干细胞移植可以获得更高质量的缓解和更好的预后。

IFM(法国骨髓瘤协作组)的 Decaux 等^[29]对 182 名新诊断的 MM 患者瘤细胞进行了基因表达谱的研究,确认为 15 个基因与长期生存有关,这项研究将患者分为高危组与低危组,将高表达细胞周期进展相关基因的分为高危组,将表达超二倍体标记分为低危组,这一结果经 853 个 MM 患者得到了证实,低危组与高危组的 3 年总生存率分别是 91%和 47%,这一结果与传统的预后因素无关,正在深入研究。

4. 维持治疗 通过化疗不能治愈 MM,而维持治疗的意义就是使用低剂量的一种或多种有效药物来延长缓解期和总生存期。已经开展移植后 MM 患者应用干扰素、激素以及免疫调节药物维持治疗的研究。Schaar 等发现干扰素的使用延长了 PFS,但没有明显

延长 OS,而且 1/3 的患者因为药物的毒副作用而中断用药,干扰素- α 用于 MM 的维持治疗价值有限。泼尼松可用于维持治疗,泼尼松 50mg 与 10mg 隔日口服,两者的无进展生存(分别为 14 个月和 5 个月)及总生存期(分别为 37 个月和 26 个月)相比,前者均明显好于后者。沙利度胺联合帕米膦酸二钠进行维持治疗改善了 PSF,但总生存期尚无显著差异。在 ASCT 之后给予新药强化治疗可以进一步提高疗效,强化治疗后应用沙利度胺维持治疗,中位 PSF 可延长 4 年以上^[30]。多发性骨髓瘤患者经过多种药物的联合化疗、放疗、造血干细胞移植以及靶位治疗,缓解率很高,大部分患者可获得较长时间的缓解,但最终还会复发,主要是体内仍存在微小残留病变(MRD)。包括免疫治疗在内的多种维持治疗是消除微小残留病变的有效方法,在延长无病生存期的基础上有可能治愈多发性骨髓瘤(图 1-3)。

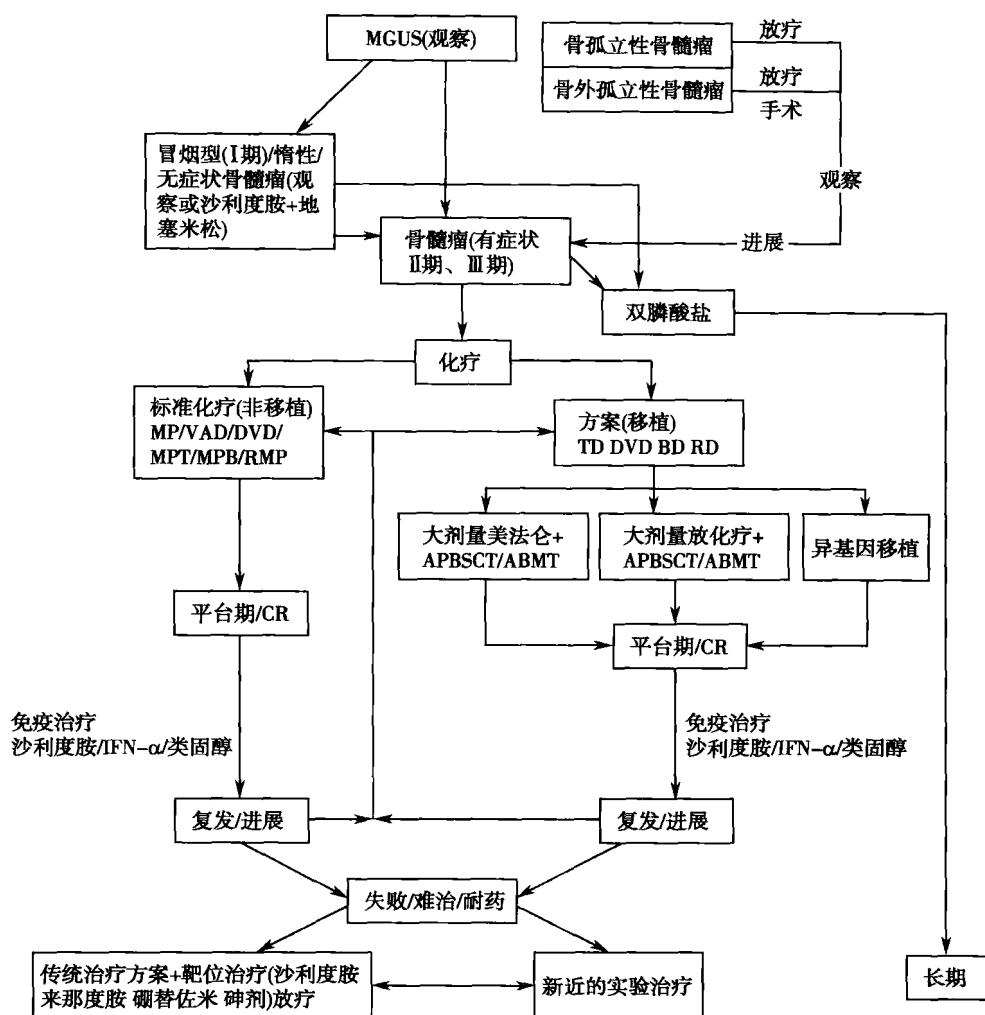


图 1-3 多发性骨髓瘤临床流程图

MGUS:未定性单克隆免疫球蛋白血症;V-长春新碱;A-多柔比星;D-地塞米松;M-美法仑;T-沙利度胺;P-泼尼松;B-硼替佐米;R-来那度胺;IFN- α : α 干扰素;APBSCT/ABMT:自体外周血干细胞移植/自体骨髓移植;DVD:脂质体多柔比星、长春新碱、地塞米松;CR:完全缓解

当患者达到缓解时采用干扰素和(或)激素的维持治疗已经应用了很多年,两个大规模的 meta 分析显示,接受干扰素维持治疗的患者,其 PFS 和 OS 的中位延长期为 4~8 个月。然而,由于这个方案的不良反应较大,而生存优势较小,故已不再使用。

靶位治疗新药(特别是那些口服药物,如沙利度胺和雷利度胺)的应用,已经更新了维持的概念,其目的在于延长缓解持续的时间。法国骨髓瘤协作组第一个报道了两次移植术后应用沙利度胺作为维持治疗对缓解持续期的影响^[31],780 名患者在第二次骨髓移植术后 2 个月随机分为三组:应用沙利度胺作为维持治疗组、不进行维持治疗组及帕米膦酸二钠单独治疗组,中位随访 29 个月,结果表明:沙利度胺组与无治疗组及单独应用帕米膦酸二钠组相比,无事件生存率(EFS)明显提高(52% vs 36% vs 37%; $P=0.002$)。此外,沙利度胺组的患者与另外两组患者相比,总生存率(OS)也显著提高(87% vs 77% vs 74%; $P=0.04$)。而那些至少达到非常好的部分缓解的患者却并没有从沙利度胺中受益($P=0.4$)。澳大利亚工作组将沙利度胺(用药 12 个月)加上泼尼松(用药至疾病进展)治疗方案与单独应用泼尼松进行治疗的方案进行比较,得到了相似的结果。但是也有些临床试验并未从沙利度胺维持治疗中得到益处,因此目前尚不能在临床工作中作为常规推荐维持治疗。澳大利亚的实验提示只进行 1 年的维持治疗并不会对复发后的治疗产生负面的影响,但是两个研究建议长期使用沙利度胺可能会导致复发后更为耐药。

沙利度胺维持治疗对于具有不良细胞遗传学改变的效果尚不确定。法国工作组发现具有 13 号染色体长臂缺失突变的患者并不能从沙利度胺维持治疗中获益,MMRC 发现,沙利度胺治疗对于 17 号染色体短臂缺失突变的患者会产生负面的影响,而 TT2 方案(总体治疗方案)在诱导治疗中加入了沙利度胺^[32],同时应用沙利度胺进行巩固和维持治疗,与未接受沙利度胺的患者相比,此方案在 CR(62% vs 43%)和 5 年 EFS 率(56% vs 45%)均达到了显著的升高,虽然,两组患者在 8 年 OS 上没有明显的差异,但在具有细胞遗传学异常改变的患者中,应用沙利度胺的患者表现出了明显的生存优势(46% vs 27%),随机分配到接受沙利度胺治疗的患者与对照组患者相比,其总的复发后生存时间缩短了,而在具有异常细胞遗传学改变的患者接受沙利度胺治疗后具有生存优势。综合考虑所有的信息,目前推荐沙利度胺的维持治疗时间应小于 12 个月。雷利度胺由于其毒性较小,成为一种较理想的维持治疗用药,一些针对雷利度胺的临床试验正在进行中,将连续给予雷利度胺维持治疗直至复发的方案与不进行维持治疗及只在 ASCT 后进行短期雷利度胺治疗的方案进行比较。

硼替佐米在一项大型的 III 期随机试验中已经被用于干细胞移植术后的维持治疗,这个研究随机将病人分为长春新碱、多柔比星和地塞米松(VAD)方案,或者硼替佐米、多柔比星和地塞米松(PAD)方案。干细胞移植术后的维持治疗中,VAD 组应用沙利度胺(50mg/d),PAD 组应用硼替佐米(2 次/月)。PAD 组的缓解率显著升高。近来的一些研究如 Richardson 等人开展的应用硼替佐米、雷利度胺和地塞米松的 I/II 期临床试验,以及 Kumar 等人开展的应用硼替佐米、雷利度胺、环磷酰胺和地塞米松的 I/II 期研究,均在 8 个疗程的治疗后使用每周硼替佐米维持治疗方案,这将有助于认识硼替佐米在维持治疗中的地位。

(陈世伦)