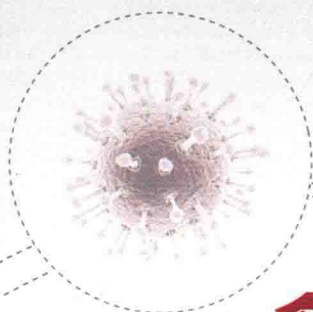
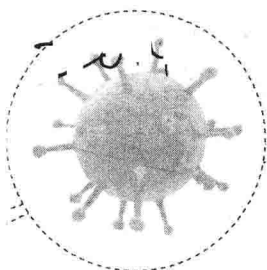




多发性骨髓瘤 简明诊疗策略

主编 王树叶 王巍

血·液·病·简·明·诊·疗·策·略·系·列·书



多发性骨髓瘤 简明诊疗策略

主 编 王树叶 王 巍

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 巍 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

王连杰 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

王树叶 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

田垚垚 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

李晓霞 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

何婉婷 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

张 秋 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

陈亚凤 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

陈圆圆 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

翟晓菲 (哈尔滨医科大学附属第一医院)



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

多发性骨髓瘤简明诊疗策略/王树叶,王巍主编. —北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-18660-5

I. ①多… II. ①王…②王… 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 (2014) 第 030786 号

人卫社官网	www. pmph. com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www. ipmph. com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

多发性骨髓瘤简明诊疗策略

主 编: 王树叶 王 巍

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 7 插页: 12

字 数: 181 千字

版 次: 2014 年 4 月第 1 版 2014 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18660-5/R · 18661

定 价: 39.00 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市场营销中心联系退换)

序

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是好发于老年人的恶性浆细胞疾病,是血液系统第二位最常见的肿瘤。随着我国人口的老齡化,该病有逐年增多的趋势。近年来,新型靶向药物的应用以及自体造血干细胞移植技术的开展,显著地提高了该病治疗效果,延长了患者的生存期。但总体而言,该病仍然是一种不能治愈的疾病,大多数患者最终难免复发。因此,一方面迫切需要加快基础医学和转化医学的研究,探索 MM 新的治疗靶点和新的治疗策略。另一方面在临床工作中应该强调对患者采用规范化的诊疗措施,使患者获得及时、准确的诊断和规范化治疗,以达到获得高质量缓解,最大程度延长生存期和提高生活质量的目的。

由王树叶教授等编写的《多发性骨髓瘤简明诊疗策略》一书,在总结国内、外多发性骨髓瘤最新研究成果的基础上,详细阐述了浆细胞的发育过程、浆细胞的正常生理功能、多发性骨髓瘤发生的病因及机制、实验室诊断及鉴别诊断,以及支持治疗、靶向治疗、造血干细胞移植、双膦酸盐药物的应用等内容。该书除重点介绍了多发性骨髓瘤研究现状及发病机制、分型、分期、临床表现、诊断标准、多发性骨髓瘤干细胞移植、药物治疗等与临床密切相关的内容外,还包括一些新药、诊断和预后等领域的国际最新进展。我有幸拜读该书初稿,深感这是一本科学性好、实用性强的专著,它有助于临床医师充分了解本病的最佳临床

证据,并结合患者的个体特点,来制定合理的诊治方案。对于临床血液科、肿瘤科医生及相关研究人员,该书也是一本很有价值的参考用书,遂欣然为序。

侯健

2014年2月于上海

前 言

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是发生于 B 淋巴细胞的恶性浆细胞肿瘤。在西方国家,它是血液系统第二位最常见的恶性肿瘤,其中位发病年龄在 65 岁以上。尽管我国患者的中位发病年龄稍低于西方国家,但随着人口的老龄化,MM 的发病人数不断增加,是威胁老年人健康的重要疾病之一,对人民生命和生活质量构成越来越严重的威胁。因此,国内外同行越来越关注多发性骨髓瘤及相关的浆细胞病,且在基础和临床研究领域取得了许多丰硕的成果,为此已成为临床血液肿瘤学工作者必须掌握的内容。

在临床上尤其是青年专科医生对多发性骨髓瘤的诊断及治疗感到颇为棘手,大学生及研究生对其基础和临床研究的学习也深感困难。为此我们编写了《多发性骨髓瘤简明诊疗策略》,系统介绍了浆细胞的发育过程、浆细胞的正常生理功能、多发性骨髓瘤的病因及发病机制、实验室诊断及鉴别诊断,以及支持治疗、靶向治疗、造血干细胞移植、双膦酸盐药物的应用。本书还加入了国际最新的骨髓瘤发病机制和临床治疗进展,将国际方面最新动态呈现给读者,为广大医务工作者提供方便易行的实用手册。

本书适合于从事血液专业、肿瘤专业及其他相关专业的各级临床医师、相关研究人员及医科大学师生。由于 MM 领域研究发展迅猛,编写者掌握的知识有限,本书的内容中一定会遗漏

某些最新的研究成果,不足之处在所难免,希望广大读者和专家予以批评指正。

王树叶 王 巍

2014 年 2 月

目 录

第一章 浆细胞与骨髓瘤细胞概述	1
第一节 浆细胞	1
第二节 骨髓瘤细胞	9
第二章 多发性骨髓瘤的概述	14
第三章 多发性骨髓瘤发病机制及研究进展	19
第一节 多发性骨髓瘤的病因	19
第二节 多发性骨髓瘤的分子机制	22
第三节 多发性骨髓瘤研究最新进展	30
第四章 多发性骨髓瘤的临床表现	36
第一节 骨痛	36
第二节 贫血	44
第三节 凝血异常	47
第四节 高黏滞综合征	49
第五节 高钙血症及高尿酸血症	50
第六节 感染	51
第七节 多发性骨髓瘤肾病	52
第八节 神经系统损害	57
第九节 淀粉样变性	59
第十节 其他少见临床表现	60
第十一节 特殊类型骨髓瘤的临床表现	61

第五章 多发性骨髓瘤的实验室检查	65
第一节 血象	65
第二节 骨髓细胞学和病理学检查	65
第三节 生化检查	67
第四节 尿常规	67
第五节 异常蛋白	67
第六节 免疫球蛋白重链(IgH)基因重排	68
第七节 浆细胞免疫学检查	70
第八节 多发性骨髓瘤骨病标志物	70
第六章 多发性骨髓瘤的诊断	73
第一节 多发性骨髓瘤的诊断	73
第二节 多发性骨髓瘤的分期	78
第三节 多发性骨髓瘤的预后因素及危险分层	84
第七章 多发性骨髓瘤的鉴别诊断	85
第一节 意义未明单克隆丙种球蛋白病	85
第二节 反应性浆细胞增多症	87
第三节 重链病	89
第四节 原发性巨球蛋白血症	92
第五节 其他产生 M 蛋白的疾病	94
第六节 POEMS 综合征	96
第七节 原发性系统性淀粉样变性	100
第八节 浆细胞白血病	102
第九节 肾病	104
第十节 骨转移癌	105
第十一节 腰痛性疾病	106

第八章 多发性骨髓瘤的化疗	107
第一节 总论	107
第二节 多发性骨髓瘤的诱导化疗方案	110
第三节 多发性骨髓瘤的维持治疗	113
第四节 复发难治性多发性骨髓瘤的治疗	116
第九章 多发性骨髓瘤的靶向治疗及其进展	125
第一节 蛋白酶体抑制剂	125
第二节 抗血管新生药	130
第三节 其他靶向治疗	132
第十章 多发性骨髓瘤的免疫治疗	134
第一节 树突状细胞介导的免疫治疗	134
第二节 基因治疗	144
第三节 MM 的非免疫性基因治疗	147
第十一章 多发性骨髓瘤的支持治疗	150
第一节 一般治疗	150
第二节 并发症的治疗	151
第十二章 双膦酸盐药物(BPs)应用	160
第一节 双膦酸盐的理化性质	160
第二节 双膦酸盐治疗多发性骨髓瘤骨病的 专家共识	163
第三节 双膦酸盐的主要不良反应	164
第四节 常见双膦酸盐药物介绍	168

第十三章 造血干细胞移植	171
第一节 自体干细胞移植	171
第二节 非清髓性异基因造血干细胞移植	177
第三节 清髓性异基因造血干细胞移植	182
第十四章 多发性骨髓瘤的预后	188
参考文献	196
附录	201
附录一 多发性骨髓瘤常用化疗方案	201
附录二 国际骨髓瘤工作组(IMWG)国际统一 疗效标准	204
附录三 多发性骨髓瘤分期	205
附录四 NCCN2013 多发性骨髓瘤诊治指南	206
附录五 多发性骨髓瘤的影像学	215
附录六 多发性骨髓瘤的细胞形态学彩图	229
附录七 单克隆免疫球蛋白的蛋白电泳图	236

第一章

浆细胞与骨髓瘤细胞概述

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种恶性浆细胞肿瘤, 是 B 细胞淋巴瘤的一种。目前 WHO 将浆细胞肿瘤分为如下五类:

1. 意义未明的单克隆免疫球蛋白病 (MGUS)
2. 浆细胞骨髓瘤, 也即多发性骨髓瘤 (MM) 包括:
 - (1) 有症状的浆细胞骨髓瘤
 - (2) 无症状 (冒烟型) 的浆细胞骨髓瘤
 - (3) 浆细胞白血病 (PCL)
3. 骨孤立性浆细胞肿瘤
4. 骨外浆细胞肿瘤
5. 单克隆免疫球蛋白沉积病 (MIDD)

本书主要介绍的是多发性骨髓瘤, 本章重点论述与多发性骨髓瘤相关的浆细胞的发育及分化等内容。

第一节 浆 细 胞

一、浆细胞的发育及分化

浆细胞 (plasma cell) 是 B 淋巴细胞在抗原刺激下分化增殖而形成的一种不再具有分化增殖能力的终末细胞。

B 细胞由原始造血干细胞到成熟 B 细胞, 需经历多个连续、

特征性变化阶段。从早期 B 细胞分化为浆细胞要经历 3 个 B 细胞特有的 DNA 重塑过程完成免疫球蛋白(Ig)基因的修饰,即 VDJ 重排、Ig 体细胞突变和 Ig 类型转换,重组前体 B 细胞的 Ig 基因重排形成 B 细胞受体发生在骨髓,而抗原识别、选择、体细胞高频突变和类型转换重组发生在淋巴结的生发中心。大多数 B 细胞肿瘤(包括 MM)涉及生发中心(GC)或生发中心后 B 细胞,生发中心后 B 细胞可产生浆母细胞,后者在归巢至骨髓前已完成体细胞高频突变、抗原选择和免疫球蛋白重链(IgH)转换,最终分化为浆细胞。

(一) 从造血祖细胞到成熟 B 淋巴细胞

抗原非依赖阶段:造血早期祖细胞发育分化为成熟 B 淋巴细胞,是在中枢免疫器官骨髓中进行,它不依赖于抗原的刺激,称为抗原非依赖阶段。该阶段由早期的 B 祖细胞、晚期的 B 祖细胞、前 B 细胞、不成熟的 B 细胞和成熟的 B 细胞组成。

1. B 祖细胞(Progenitor B cell, Pro-B) 又称原 B 细胞,该阶段必须直接与骨髓基质细胞接触且有 IL-3 和 IL-7 参与才能增殖分化,此阶段 Ig 分子尚未合成,仅凭特异表面标记识别。原 B 细胞表面标记为 RAG-1(重组激活基因-1)+、RAG-2+、Vpre- λ 5+、IL-7R+、c-kit+、CD43⁺、TdT+。B 祖细胞可分为早期和晚期两个阶段。早期 B 祖细胞免疫表型为 CD45(B220)⁻;晚期 B 祖细胞免疫表型为 B220⁺。早期的 B 祖细胞主要通过 c-kit 与干细胞因子结合而黏附于基质表面,获得进一步增殖和分化信号。晚期的 B 祖细胞则在基质细胞分泌的 IL-7 作用下增殖、分化为前 B 细胞。

2. 前 B 细胞(Precursor of B cell, Pre-B) 可分为大细胞性和小细胞性两个阶段,与原 B 细胞一样,前 B 细胞也必须直接与骨髓基质细胞接触及 IL-3 和 IL-7 参与才能增殖并表达新的表面抗原。早期前 B 细胞为大淋巴细胞(或称 Pre-B I),具有增殖能力,它可进一步发育分化为小淋巴细胞(或称 Pre-B II),失去增殖活性。前 B 细胞胞浆中可检测到 IgM 的重链 μ 链,但

无轻链,也无膜表面 Ig 的表达,因此缺乏对抗原的反应能力。末端脱氧核苷酸转移酶 (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT) 以及共同型急性淋巴母细胞白血病抗原 (common acute lymphoblastic leukaemia antigen, CALLA) 即 CD10 可表达在前 B 细胞,进入非成熟 B 细胞后这两种标志即消失,因此 TdT 和 CD10 对于区分前 B 细胞与 B 细胞其他发育阶段非常有用。CD19、CD20 和 MHC II 类抗原在此阶段开始表达。前 B 细胞对抗原无应答能力。当前 B 细胞表达成熟的表面 IgM 时,标志着前 B 细胞分化为 B 细胞。

3. B 细胞 开始表达 mIgM (膜结合型免疫球蛋白),但如与抗原结合,则产生负应答,使 B 细胞转变为受抑制状态,不能继续分化为成熟的 B 细胞,这是形成自身免疫耐受的机制之一。不成熟 B 细胞 CD19、CD20 和 MHC II 类抗原表达量增加,并可开始表达 CD21 抗原。

B 细胞阶段分为不成熟 B 细胞和成熟 B 细胞。不成熟 B 细胞进一步发育,进入骨髓毛细血管窦,并定居于外周淋巴器官,成为成熟 B 细胞。只有未受抗原刺激的不成熟 B 细胞才能进一步发育、分化为成熟 B 细胞,换言之,如与抗原 (包括自身抗原) 结合,则产生负应答,使 B 细胞转变为受抑制状态,不能继续分化为成熟的 B 细胞,这是形成自身免疫耐受的机制之一。当这些细胞与自身抗原反应不能终止为成熟状态时,则有可能导致自身免疫病的发生。不成熟 B 细胞 CD19、CD20 和 MHC II 类抗原表达量增加,并可开始表达 CD21 抗原。成熟 B 细胞膜表面同时表达 mIgM 和 mIgD, mIgD 的表达防止了 B 细胞与抗原结合后所引起的免疫耐受。成熟 B 细胞表达补体受体 1 (CR1)、致有丝分裂原受体以及多种细胞因子受体。

(二) 从活化 B 细胞到浆细胞

抗原依赖期:成熟 B 细胞可释放至周围淋巴细胞,构成 B 细胞库,在抗原刺激后,成熟 B 细胞可继续分化为合成和分泌抗体的浆细胞,即进入抗原依赖期。

成熟 B 细胞的 3 种分化可能:具有表面 IgM 和 IgD 的成熟 B 细胞呈 CD19⁺、CD20⁺,其离开骨髓后,随血液循环进入次级淋巴器官(脾脏、淋巴结和黏膜相关淋巴组织)。在淋巴结中定位于淋巴结的初级滤泡和皮质内,经抗原刺激后,B 细胞有 3 种可能的命运:由于低亲和力或自身反应特性导致凋亡而被清除;突变后亲和力加强,分化成记忆性 B 细胞;终末分化成能分泌抗体的浆细胞。浆细胞处于 B 细胞分化的终末阶段,产生大量胞质 Ig,而细胞表面 Ig 和大多数 B 细胞抗原(CD19、CD20)等丢失。初次接触抗原发生的浆细胞反应主要位于二级淋巴器官原位,形成表达 IgM 的浆细胞;再次接触抗原的浆细胞反应则在浆细胞分化之前的前浆细胞阶段迁移到骨髓,形成表达 IgG 和 IgA 的浆细胞。

成熟 B 细胞一方面不断被灭活,一方面不断从骨髓中得到补充,保持成熟 B 细胞池数目的相对稳定。在髓质,成熟 B 淋巴细胞受抗原刺激,直接分化成免疫母细胞,细胞体积大,胞质丰富,嗜碱性,核大而圆,有一居中的核仁。免疫母细胞经浆母细胞和前浆细胞再随血液循环至骨髓,进一步分化成浆细胞或淋巴样浆细胞。

在生发中心里,活化 B 细胞如果不与表面 Ig 交联或无 CD40 信号刺激就会发生凋亡。活化的细胞在 IL-5 协同作用下合成 DNA,细胞增殖,胞体增大,形成 B 母细胞,初级滤泡成为生发中心。B 母细胞在 IL-6 作用下进一步发展为仅有少量嗜碱性胞质及核圆、核仁位于边缘的中心母细胞,中心母细胞继续分化,形成核不规则或有裂,核仁小而不明显的中心细胞,中心细胞可在 IL-6 作用下分化为浆细胞,但主要形成记忆 B 细胞。浆细胞在生发中心免疫应答过程中的任何异常都有可能启动其恶变的进程。

二、浆细胞的形态

浆细胞来源于 B 细胞,又称效应 B 细胞,是免疫系统中释

放大量抗体的细胞,即由小 B 淋巴细胞在抗原刺激及 T 细胞的辅助作用下发育分化而来,由静息的淋巴细胞发育为原浆细胞、幼浆细胞直至成熟浆细胞,细胞历经数次连续的有丝分裂。大多见于消化管和呼吸道固有膜的结缔组织内。浆细胞系统包括原始浆细胞、幼浆细胞、Russell 小体、Dutcher 小体和火焰状细胞等部分。

1. 原浆细胞 胞体直径 $14 \sim 20\mu\text{m}$;核较大,约占细胞的 $2/3$,圆形或椭圆形,偏位或轻度偏位,常偏于一侧;染色质细致、呈颗粒状,均匀分散或呈细网状。核仁 $2 \sim 5$ 个,淡蓝色,不显著。胞浆较其他原始细胞为多,深蓝而不透明,近核处着色较浅,无颗粒,偶可见到空泡。原始浆细胞在正常骨髓中极少见到,只有在多发性骨髓瘤和浆细胞白血病时才可大量存在,并有形态变异。

2. 幼浆细胞 胞体直径 $12 \sim 20\mu\text{m}$,外形可呈不规则状;胞核圆形或椭圆形,约占细胞 $1/2$,明显偏位,核染色质有浓集现象,核仁隐约或不见;胞质丰富、嗜碱性强或呈嗜多色性,常呈泡沫状。

3. 浆细胞 细胞较小,圆形或卵圆形,胞体直径 $8 \sim 15\mu\text{m}$;胞核小,约占细胞 $1/2$ 或者 $1/2$ 以上,圆形或者椭圆形,明显偏位,偶可见双核;核染色质粗而密集,沿核膜呈辐射状排列成车轮状,聚集成堆、常染成紫丁香色、不均匀,间有空隙,在近核处一边常伸出半月状淡染区,一部分似车轮状;核仁不明显。胞质丰富,深蓝色,灰蓝色或嗜多色性,偶见有空泡或有泡沫感。电镜下可见细胞质内含大量密集的粗面内质网,浅染区是高尔基复合体所在的部位。

浆细胞具有核偏位和浆/核比高的形态学特征,通过吉姆萨染色可鉴别。经胞质 Ig 和表面 CD138 免疫组化检测,则能进一步确认浆细胞。临床上利用浆细胞强表达 CD38、弱表达或不表达 CD45 的特性,采用 CD138/CD45 双标记检测外周血和骨髓标本,以协助准确划分浆细胞群。然而,免疫球蛋白试验(ELISPOT

试验)发现,只有部分早期 $CD138^+$ 细胞能分泌 Ig,因此,“浆细胞”指有功能、能分泌 Ig 的浆细胞,而“浆细胞样细胞”指 $CD138^+$ 浆细胞样细胞,细胞内表达大量 Ig,但无 Ig 分泌功能。

三、浆细胞的功能

浆细胞是由 B 细胞对于 $CD4^+$ 淋巴细胞的刺激异化而来,因此也称浆 B 细胞(Plasma B cell)。抗原入侵后,B 细胞起到一个 APC(抗原呈递细胞)的作用,吞噬了相应的抗原。此抗原被 B 细胞的吞噬作用(phagocytosis)吸收后,在吞噬体(phagosomes)中因和溶酶体(lysosomes)结合而分解,释放出附着在抗原上的蛋白酶。此酶分解抗原后,抗原的碎片就附着在 MHC II(主要组织相容性复合体 II)分子上,并出现在其外表面。一旦出现在 MHC II 分子外表面, $CD4^+$ 辅助型 T 细胞就和 MHC II/抗原分子结合,并激活 B 细胞。该激活过程包括 B 细胞异化为浆细胞以及紧接下来的抗体生成过程以消灭抗原。B 细胞产生浆细胞和记忆细胞,浆细胞具有合成、贮存抗体即免疫球蛋白(immunoglobulin)的功能,参与体液免疫反应,即以 B 细胞产生抗体来达到保护目的的免疫机制。体液免疫的抗原多为相对分子质量在 10 000 以上的蛋白质和多糖大分子,病毒颗粒和细菌表面都带有不同的抗原,所以都能引起体液免疫。体液免疫的两个关键:①产生高效而短命的浆细胞,由浆细胞分泌抗体清除抗原。②B 细胞产生寿命长的记忆细胞,发生二次反应立即消灭再次入侵的同样抗原。免疫球蛋白主要在粗面内质网池内形成,用免疫荧光技术已证实注射一种抗原到机体后,相应的抗体首先在浆细胞的细胞质中出现。浆细胞一般停留在淋巴结中。每一个浆细胞每秒钟能产生 2000 个抗体,它们寿命很短,经几天大量产生抗体之后就死去,而抗体则进入血液循环发挥生理作用。

四、存在位置

在血液中 B 细胞约占淋巴细胞总数的 15%。固定在 B 细