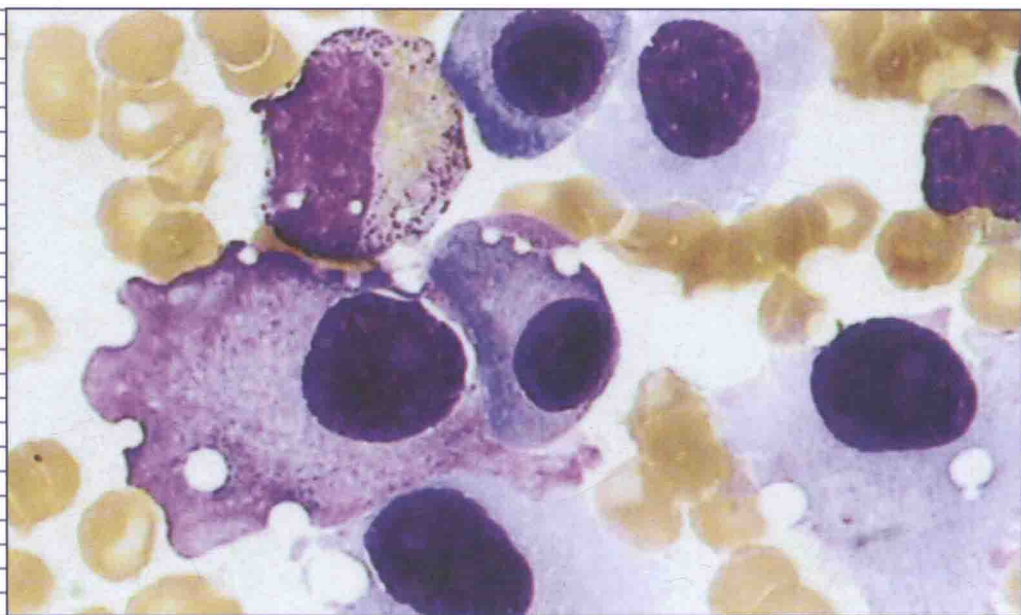


多发性骨髓瘤

Multiple Myeloma

第3版



主编 陈世伦 武永吉

多发性骨髓瘤

Multiple Myeloma

第3版

主 编 陈世伦 武永吉
编 者 (按姓氏笔画排序)

庄俊玲	中国医学科学院北京协和医院
刘 霆	四川大学附属华西医院
江 滨	北京大学人民医院血液病研究所
克晓燕	北京大学第三临床医院
杜心如	首都医科大学附属北京朝阳医院
李 新	首都医科大学附属北京朝阳医院
李燕郴	首都医科大学附属北京朝阳医院
吴 垠	首都医科大学附属北京朝阳医院
张卫方	北京大学第三临床医院
陆敏秋	北京积水潭医院
陈世伦	首都医科大学附属北京朝阳医院
武永吉	中国医学科学院北京协和医院
胡 影	北京航天中心医院
钟玉萍	首都医科大学附属北京朝阳医院
侯 健	上海第二军医大学长征医院
黄仲夏	首都医科大学附属北京朝阳医院
景红梅	北京大学第三临床医院
鲍 立	北京积水潭医院
熊 红	上海市徐汇区中心医院 / 中科院上海临床研究中心
编委秘书 钟玉萍	李燕郴

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, 武永吉主编. —3 版. —北京:
人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22974-6

I. ①多… II. ①陈…②武… 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 (2016) 第 169039 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

多发性骨髓瘤

第 3 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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23 插页: 12

字 数: 560 千字

版 次: 2004 年 4 月第 1 版 2016 年 8 月第 3 版

2016 年 8 月第 3 版第 1 次印刷 (总第 3 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-22974-6/R · 22975

定 价: 78.00 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)

第 1 版序言

这是一部较全面地介绍多发性骨髓瘤基础研究和临床新进展的专著。陈世伦教授所工作的首都医科大学附属北京朝阳医院自 20 世纪 70 年代以来,独树一帜地开展了多发性骨髓瘤的临床与基础研究,成功地诊治了大量骨髓瘤患者。现在,多发性骨髓瘤已成为该院的特色诊疗项目。

多年以来,陈世伦教授和其他几位血液病学同道们经过不断学习和努力实践,在多发性骨髓瘤的基础研究和临床诊断、治疗方面有着深厚的理论基础和临床经验。他们在汲取国内外先进医学成果的同时,又在各自的临床道路上不断摸索、总结经验,编写完成了《多发性骨髓瘤》一书。

多发性骨髓瘤是中、老年人群的疾病。在当代社会,随着医学科学的迅速发展,人类寿命不断延长,本病的发病率也不断上升,成为血液系统常见的恶性肿瘤。近十年来,医学工作者和科研人员应用细胞遗传学、分子生物学以及分子免疫学技术对本病进行了大量研究。在浆细胞的发育、分化调控、骨髓瘤细胞的起源与骨髓微环境、骨髓瘤的细胞遗传学与分子生物学特征,以及骨髓瘤的免疫学异常等方面的研究取得了长足的进步。但是,这些研究的广度和深度尚有待提高。在临床治疗方面也有了可喜的进展,包括联合化疗、放疗、造血干细胞移植技术、沙利度胺、蛋白酶体抑制剂、砷剂、免疫治疗等多种方法的综合治疗,使患者的治疗缓解率明显提高,生存期明显延长。

陈世伦教授和武永吉教授主编的《多发性骨髓瘤》一书,是在 21 世纪初总结当代新的医学成果,结合本单位、本地区的实验室研究和临床工作的成功经验,展望今后发展方向的一部专著。该书知识内容先进,实用性强,是各级血液科医师的一部有参考价值的专著。



中国工程院院士
中华医学会副会长
北京大学血液病研究所所长
2003 年 12 月 10 日于北京

第3版前言

多发性骨髓瘤是血液系统三大恶性肿瘤之一,好发于中老年人,发病率次于淋巴瘤,而高于白血病。近年来随着人口老龄化的加剧,该病的发病率不断上升。该病隐匿,缺乏特征性临床表现,容易被临床医生忽视,造成误诊或漏诊。该病可以造成人体多个器官系统损害,严重危害中老年人的健康,可导致死亡,应引起我们高度重视。如何指导临床医生正确、高效地诊断和处理骨髓瘤患者,成为一项必须解决的迫切问题。

《多发性骨髓瘤》一书全面介绍了本疾病基础及临床的研究成果,是国内血液学领域较受欢迎的专著。自2004年4月第1版及2010年5月第2版发行以来受到广大医务工作者和读者的好评与厚爱。这首先应该感谢本书编著者们。他们工作在我国防治骨髓瘤岗位的前沿,在汲取国内外先进医学成果的同时又在各自的临床道路上不断探索和总结,去粗取精,去伪存真,学风谨慎严实,在编写过程中倾尽心力,采撷精华,最终汇集成了这部著作。

《多发性骨髓瘤》一书自第1版发行已经十余年了。在这十年中,骨髓瘤的基础和临床领域发生了深刻变革。新的治疗药物大量出现,骨髓瘤患者的治疗目标已经不仅仅停留在延长生存的层面,而是向追求更深层次骨髓瘤疾病的缓解,乃至治愈肿瘤的方向发展。当前我们已经逐步认识到骨髓瘤起病发展的主要病理生理学机制,已经找到了部分骨髓瘤耐药或预后不良的基因改变,探索出骨髓瘤诱导缓解、造血干细胞移植、巩固治疗、维持治疗,以及进展复发后治疗的初步策略。随着医学的快速发展,骨髓瘤的诊断日益精细化、标准化;分层治疗、个体化精准治疗呼之欲出;患者的生存时间显著延长,生活质量显著提高;相关并发症显著减少,部分患者可以长期生存。

骨髓瘤领域的新热点、新进展、新观念已经彻底改变了旧的、传统的治疗体系,因此有必要在第1、2版的基础上,对《多发性骨髓瘤》一书进行修订和扩充。不可否认,在骨髓瘤的诊断和治疗领域,目前仍有诸多我们尚未发现和认识的问题。同时也囿于编者有限的经验,书中难免存在一些不足甚至错误,望广大医务工作者及各位者批评指正。

人民卫生出版社对此书再版也深感必要,并做了大量艰苦细致的幕后工作。医学前辈陆道培教授非常关心本书的编写,曾为《多发性骨髓瘤》第一版及《多发性骨髓瘤诊疗常规》作序,在此一并深表谢意。

陈世伦 武永吉

2016年5月

目 录

第一章 绪论	1
一、多发性骨髓瘤的衍变	1
二、精确诊断多发性骨髓瘤	3
三、规范化治疗多发性骨髓瘤	6
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	46
四、细胞培养实验可以将记忆 B 细胞分化为原浆细胞和浆细胞	46
第三章 多发性骨髓瘤的病因学和发病机制	56
一、多发性骨髓瘤的流行病学	56
二、多发性骨髓瘤的病因学	62
三、多发性骨髓瘤的发病机制	69
第四章 多发性骨髓瘤的临床表现	104
一、贫血	104
二、肾脏损害	105
三、骨痛和病理性骨折	106
四、高钙	108
五、浆细胞瘤	108
六、感染	109
七、出、凝血异常	110
八、高黏滞综合征	110
九、淀粉样变性	111
十、神经系统损害	112
十一、肝、脾、淋巴结肿大	112
十二、高尿酸血症	112

十三、POEMS 综合征	113
第五章 实验室与其他检查	117
一、血象和血细胞分类	117
二、骨髓检查	118
三、血液生化检查	121
四、血 M 蛋白鉴定	122
五、尿蛋白及血、尿轻链的检测	129
六、影像学检查	130
七、浆细胞免疫表型	140
八、浆细胞标记指数	143
九、染色体测定	143
十、基因异常	145
十一、微小残留病监测	148
十二、白细胞介素 -6	150
十三、其他	151
第六章 多发性骨髓瘤的诊断	159
一、诊断标准	160
二、分型	165
三、临床分期	166
第七章 多发性骨髓瘤的鉴别诊断	170
一、反应性浆细胞增多症	170
二、意义未明单克隆免疫球蛋白血症	170
三、肾病	172
四、原发性巨球蛋白血症(WM)/淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)	172
五、原发性系统性淀粉样变性	173
六、POEMS 综合征	173
七、重链病	173
八、伴发于非浆细胞病的单克隆免疫球蛋白增多	174
九、腰痛性疾病	174
十、骨转移瘤	175
十一、其他需与 MM 鉴别的疾病与其他侵犯骨骼疾病的鉴别	175
第八章 多发性骨髓瘤的变异型	177
一、孤立性浆细胞瘤	177
二、髓外浆细胞瘤	178
三、冒烟型骨髓瘤	179

四、不分泌型骨髓瘤	179
五、骨硬化型骨髓瘤	180
六、双克隆性及多克隆性骨髓瘤	180
七、浆细胞白血病	181
第九章 多发性骨髓瘤的疗效标准及预后	185
一、疗效标准	185
二、预后评价	190
第十章 多发性骨髓瘤的治疗原则	198
一、治疗指征	198
二、治疗方法	200
第十一章 多发性骨髓瘤的化学治疗	213
一、传统化疗	213
二、沙利度胺	220
三、来那度胺	227
四、硼替佐米	232
五、砷剂	239
六、维持治疗	245
七、临床试验中的抗多发性骨髓瘤新药	251
第十二章 造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤	271
一、新药时代初始诱导化疗方案的选择	271
二、多发性骨髓瘤造血干细胞移植的程序	274
三、自身造血干细胞移植治疗骨髓瘤	277
四、异基因造血干细胞移植治疗骨髓瘤	280
五、结论与展望	283
第十三章 多发性骨髓瘤并发症的治疗	288
一、骨髓瘤骨病	288
二、高钙血症	295
三、高黏滞综合征	297
四、淀粉样变性	298
五、神经系统损害	300
六、肾损害	302
七、髓外浆细胞瘤	303
八、感染	305
九、贫血	305

十、出血及血栓并发症·····	306
第十四章 多发性骨髓瘤骨病外科治疗 ·····	311
一、多发性骨髓瘤骨病的外科治疗·····	312
二、多发性骨髓瘤骨病外科治疗的预后因素·····	317
三、多发性骨髓瘤骨病手术切口愈合·····	320
第十五章 多发性骨髓瘤的免疫治疗与放射治疗 ·····	325
一、免疫治疗·····	325
二、放射治疗·····	331
附录 1 多发性骨髓瘤常用化疗方案 ·····	338
附录 2 多发性骨髓瘤常用药物简表 ·····	344
附录 3 缩略语英中文对照 ·····	350
附录 4 2016 年 NCCN(美国国家综合癌症网络)指南(第 2 版) ·····	353

第一章 绪 论

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是发病率居第二位的血液系统肿瘤,好发于中、老年人,发病率为所有人类肿瘤的1%,血液系统恶性肿瘤的10%。在美国,初诊中位年龄为70岁,其中65%患者在65岁以上,37%患者年龄>75岁,美国高加索人的发病率为4.1/10万,非洲裔美国人为9.1/10万,发病率最低的为日裔美国人和华裔美国人的后代,分别为1.7/10万和2.3/10万。人口平均寿命延长意味着老年MM患者也随之增多。随着我国医学诊断水平的提高和人口老龄化,发病率也逐年增加。据国内医院资料统计,北京朝阳医院总结648例MM,男性457例,女性191例,男性与女性之比为2.4:1,年龄28~82岁,平均发病年龄57.5岁,中位发病年龄56.3岁。北京协和医院报道125例MM,男性与女性之比为1.8:1,发病年龄30~83岁,平均发病年龄54.7岁,中位发病年龄52.7岁。过去10年里,MM的治疗方案不断优化,疗效已经得到显著提升。对于年龄较轻患者的治疗包括基于新药的诱导治疗、自体移植及基于新药的巩固治疗和维持治疗。这样的治疗策略使5年生存率达到80%,并且使部分具备良好预后因素患者获得更长的生存期并力争治愈。而对年龄超过65岁的老年患者的疗效提高较缓慢。由于人口平均寿命的延长和新的抗骨髓瘤药物的出现,未来MM患者的数量将显著增加。

一、多发性骨髓瘤的衍变

近期研究显示,所有MM患者均要经历一个前期阶段,即意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)以及冒烟型骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)。MGUS与SMM这两种骨髓瘤前期状态,分别是Kyle在1978年与Greipp在1980年最先提出,特点是血清单克隆免疫球蛋白水平明显增高和(或)骨髓浆细胞过度增生,而同时又缺乏MM或其他淋巴浆细胞疾病临床表现的异常状态。对MGUS与SMM的研究将有助于深刻认识前期疾病向MM转化的过程,寻找“早期骨髓瘤”的最佳治疗策略。

MGUS是起源于一株普通的浆细胞单克隆扩增,是一种无症状的恶性病变的早期阶段,也称MM的前期。实际上,MGUS分为两类:淋巴细胞性(或淋巴浆细胞性)MGUS与浆细胞性MGUS。15%~20%的MGUS存在IgM的异常分泌,其中具有淋巴样或淋巴浆细胞样表型。相反,大多数非IgM(IgG>IgA>轻链型>IgD>IgE)MGUS具有浆细胞表型。一般而言,浆细胞性MGUS易进展为MM或其他浆细胞疾病,而淋巴细胞性MGUS可进展为原发性(Waldenström)巨球蛋白血症、淋巴瘤或其他恶性淋巴细胞疾病。这两类MGUS的分子起

源和发病机制并不相同,说明二者实质上是两种不同的疾病。与 MGUS 相比,SMM 患者骨髓中单克隆浆细胞负荷更高,同时不具有相应终末器官损害(无溶骨性病变、无高钙血症、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:1 例 50 岁的 MGUS 患者在 25 年的随访中恶变发生率是 25%。

经过临床与基础的研究证实 MM 是由其前期状态 MGUS 进展而来,MGUS 具有高风险发展为 MM 及其相关疾病。几乎所有 MM 病例均在之前有 MGUS 阶段。MGUS 和 MM 之间的中间阶段是 SMM,其特征是更高的 M 蛋白水平和骨髓浆细胞比例,且没有终末器官损害。从生物学观点看,SMM 是一种异质性疾病,包括不断进展的 MGUS 样患者和早期无症状 MM 患者。最近报道显示:几乎所有具有 60% 或更高比例骨髓浆细胞的 SMM 患者都在 2 年内进展为症状性骨髓瘤,这些患者在诊断时应当考虑给予相应治疗。对于 SMM 向 MM 进展的危险开始 5 年是 10%,之后 5 年是 3%,这与 MGUS 不同。高危 SMM 的鉴别是十分重要(表 1-1),因为这些患者发生终末器官损害风险高,易进展为症状性骨髓瘤。

表 1-1 高危冒烟型骨髓瘤(SMM)

骨髓克隆性浆细胞≥10%和伴以下 1 条或多条:
血 M 蛋白水平≥30g/L
IgA 型 SMM
免疫麻痹,伴 2 个未受累免疫球蛋白类型的减少
血清受累 / 未受累游离轻链(FLC)比值≥8(但 <100)
M 蛋白水平(SMM 中受累的类型)显著增加*
骨髓克隆性浆细胞 50%~60%
异常浆细胞免疫表型(骨髓浆细胞≥95% 是克隆性的),并且 1 种或多种免疫球蛋白亚型减少
t(4;14)或 del 17p 或 1q 扩增
循环浆细胞数量增多
MRI 示弥漫性异常或 1 处病变
PET-CT 示摄取增加的局灶损害,但无溶骨性骨破坏

注:SMM 不包括无终末器官损害但满足 MM 修订后诊断标准的部分患者,即骨髓克隆性浆细胞≥60%、血受累 / 未受累 FLC 比值≥100(受累 FLC 水平需≥100mg/L)或 MRI 检查 >1 处病灶。表中列举的危险因素并非治疗指征;它们与 SMM 疾病高风险进展相关,并且可鉴别出需要密切随访和考虑临床治疗的患者。*6 个月内连续两次评估血单克隆免疫球蛋白增加≥25%

对于 MGUS/SMM 向 MM 的转化过程,传统学说认为骨髓瘤细胞的形成需要经历初始打击以及后续的二次打击(如杂合性缺失、基因扩增、基因突变、表观遗传学改变等)。依照此传统学说的观点,是这些后续的基因打击解除了对骨髓瘤成瘤细胞的调控,导致 MM 的发生。然而,在新技术的支持下,越来越多的证据显示 MM 与其前期疾病的遗传学基础是极其复杂的。一般检测技术只能反映占主导地位的细胞克隆,而无法鉴别瘤内的亚克隆异质性。通过单核苷酸多态性对 MGUS、SMM 与 MM 进行分析显示,三者间的异常拷贝数是逐级递增的(平均每例中分别存在 5、7.5 和 12 种基因异常, $P=0.006$)。染色体 1q、3p、6p、9p、11q、19p、19q 和 21q 的扩增以及染色体 1p、16q 和 22q 的缺失在 MGUS 中的发生率明显少于 MM。尽管 MM 中的拷贝数异常与杂合性缺失要明显多于 MGUS,但 MGUS 与 MM 同样

存在着遗传学异常,并且现今研究结果显示,MGUS 向 MM 的转变过程中并不存在特定的染色体变异,而是 MGUS 既有异常克隆的扩增。

骨髓微环境在 MGUS、SMM 的发生和进展中也起到重要作用。尽管骨髓微环境一贯被认为是非肿瘤组成部分,但实质上,骨髓微环境是包含多种细胞与细胞因子相互作用的复杂网络。骨髓微环境包括 3 种成分:细胞成分(造血与非造血细胞,包括微血管)、胞外基质成分(纤维蛋白、蛋白聚糖、黏多糖、小整合素结合配体 N 端联结糖蛋白等),以及可溶性成分(细胞因子、生长因子、黏附分子和其他因子等)。这三种成分间可通过多重反馈环进行复杂作用。骨髓的多种细胞之间(如基质细胞、破骨细胞、成骨细胞、T 细胞和树突细胞等免疫细胞、其他造血细胞及其前体细胞、血管内皮细胞等)的正反馈与负反馈调节受到多种黏附分子、细胞因子和受体的调节。在 MGUS/SMM 中,异常浆细胞与骨髓微环境的相互作用对多种生物学过程产生了影响,包括归巢过程、随血流到达次级骨髓位点、旁分泌因子(如 IL-6)的生成、破骨细胞生成、成骨过程的抑制、体液与细胞免疫的改变、血管新生等。骨髓微环境与细胞的这些相互作用过程在正常浆细胞和骨髓瘤细胞中都是相似的,然而在 MGUS/SMM 中,骨髓微环境组分发生了变化,导致骨髓微环境对 MGUS/SMM 细胞发生异常反应。对于这二者间的因果关系,是异常浆细胞导致了骨髓微环境组分的改变,还是异常的骨髓微环境促进了异常浆细胞的增殖,或是二者间互相促进彼此消长,目前尚无定论。

二、精确诊断多发性骨髓瘤

2003 年,国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group,IMWG)达成了对 MGUS、SMM 和 MM 定义的初次共识,将 MGUS 定义为血清 M 蛋白 $<3\text{g/dl}$ 且骨髓单克隆浆细胞 $<10\%$;SMM 定义为血清 M 蛋白 $\geq 3\text{g/dl}$ 和(或)骨髓单克隆浆细胞 $\geq 10\%$ 。与这些依赖实验室检查的疾病定义不同的是,MM 的诊断需在 M 蛋白和(或)单克隆浆细胞存在的基础上合并 MM 相关的终末器官损害,终末器官损害包括经典 CRAB 症状以及附加诊断标准,其中 CRAB 症状包括高钙血症(血清钙 $>11.5\text{mg/dl}$)、肾损害(肌酐 $>1.95\text{mg/dl}$,并除外其他原因)、贫血(血红蛋白 $<10\text{g/dl}$)和骨质破坏(溶骨性病变、骨质疏松、病理性骨折或脊髓压迫)。附加诊断标准包括反复出现的细菌感染(12 个月中发生次数 >2)、淀粉样变性与症状性高黏滞血症。IMWG 在 2010 年版的诊断标准中,CRAB 标准稍有调整,包括高钙血症(血清钙 $>11.5\text{mg/dl}$)、肾功能不全(肌酐 $>2.0\text{mg/dl}$ 或肌酐清除率 $<40\text{ml/min}$)、正细胞正色素性贫血(血红蛋白 $<10\text{g/dl}$ 或低于正常值下限 2g/dl 以上),以及骨质破坏(溶骨性病变、严重的骨质减少以及病理性骨折)。

根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)2009 年分类,MM 的相关临床类型包括 MGUS、孤立性浆细胞瘤、SMM(无症状性或 Durie-Salmon I 期)和活动型骨髓瘤(症状性或 II、III 期)。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 1-2)。

表 1-2 多发性骨髓瘤诊断标准 (NCCN 2009)

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS)
血清 M 蛋白水平 $\leq 30\text{g/L}$
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 蛋白水平 $\geq 30\text{g/L}$ 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 蛋白水平 $\geq 30\text{g/L}$
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 (活动性骨髓瘤 *) 符合下述至少一项: 钙水平升高 ($>11.5\text{g/dl}$); 肾功能不全 (肌酐 $>2\text{mg/dl}$); 贫血 (血红蛋白水平 $<10\text{g/dl}$ 或是低于正常 2g/dl); 骨病 (溶骨或骨质减少)。活动性骨髓瘤的其他表现: 重复感染、继发性淀粉样变、高黏血症或低免疫球蛋白血症

2014 年 IMWG 更新了 MM 诊断标准 (表 1-3), 将特异性生物学标志物纳入诊断标准, 以下 3 个生物学标志物被认为是骨髓瘤相关事件 (MDEs): 骨髓克隆性浆细胞 $\geq 60\%$, 受累与未受累血清游离轻链 (free light chain, FLC) 比值 ≥ 100 (受累 FLC 水平必须 $\geq 100\text{mg/L}$), MRI 检查示 >1 处病灶。无 CRAB 症状但有特异性生物学标志物也可进行疾病诊断。此外, 新的诊断标准纳入了现代成像方法, 如计算机断层扫描 (CT) 和正电子发射断层扫描 -CT (PET-CT) 对 MM 的诊断。这些变化使高危患者得以早期诊断, 以便早期有效治疗以防止严重终末器官损害的发生。

表 1-3 多发性骨髓瘤及相关疾病诊断标准更新内容 (IMWG 2014)

1. MM 定义的更新
除 CRAB, 以下 MDEs 也被认为是 MM:
骨髓克隆性浆细胞 $\geq 60\%$
受累与未受累血清 FLC 比值 ≥ 100 (受累 FLC 水平必须 $\geq 100\text{mg/L}$)
MRI 检查示 >1 处病灶, 大小 $\geq 5\text{mm}$
可用 CT 和 PET-CT 检测溶骨性骨病变
除了血肌酐, 肌酐清除率 $<40\text{ml/min}$ 可作为肾衰竭的临界值
仅怀疑或活检证实为轻链型管型肾病才被视为肾脏 MDE
M 蛋白不是骨髓瘤的诊断所必需的, 但可据此将骨髓瘤分为分泌型和非分泌型
骨质疏松、压缩性骨折、感染、高黏滞血症和周围神经炎不属于 MDEs 范畴

2. SMM 定义的更新

血清 M 蛋白 $\geq 3\text{g/dl}$ 、或尿 M 蛋白 $\geq 500\text{mg/24h}$ 、和(或)BMPC $\geq 10\%$ 且无 MDE 或 AL 淀粉样变性

3. MGUS 分类的更新

3 种类型:非 IgM、IgM 和轻链型 MGUS

4. 孤立浆细胞瘤定义和分类的更新

2 种类型孤立浆细胞瘤的定义:孤立性浆细胞瘤(无克隆性 BMPC)和伴有微小浸润的孤立性浆细胞瘤(骨髓克隆性 BMPC 比例 $<10\%$)

5. MGUS 诊断

低危 MGUS 患者可推迟行骨髓活检

6. SMM 诊断和随访建议

怀疑 SMM 的患者应行 MRI(全身或脊柱)、全身 CT 或 PET-CT

如果 MRI 显示不清,应 3~6 个月后复查

7. BMPC 估计

骨髓穿刺或活检均可用于检测 BMPCs

如果针吸和活检结果不一致,取高值

不推荐使用流式细胞术检测 BMPC%

注:BMPC:骨髓浆细胞;MDEs:骨髓瘤相关事件

血清游离轻链的研究使 MM 的诊断更加精确,新的抗体的出现使我们能检测到轻链的表位,这些表位在与重链结合时即被隐藏起来,而未与重链结合的游离轻链表位可以通过抗体检测到。血清游离轻链(FLC)测定包括游离轻链 κ 、 λ 含量与 κ/λ 值,而比值异常较含量异常更重要。一些良性疾病如自身免疫病及肾功能不全者 FLC 浓度可能异常,但 κ/λ 值异常仅出现在单克隆免疫球蛋白增高的浆细胞病中。此项检测特别适用于 AL 淀粉样变性、寡分泌或非分泌型骨髓瘤、MM 合并肾功能不全、轻链型 MM 等类型的浆细胞疾病的确诊。临床中不少患者最初诊断为非分泌类型而 FLC 检测后发现单克隆免疫球蛋白而明确诊断。但是 FLC 检查只可以补充不能替代 24 小时尿单克隆免疫球蛋白的测定。FLC 也为评价 MM 的瘤负荷提供了一种新方法尤其是轻链型 MM,并且通过 FLC 改变可以监测病情变化及对治疗药物的反应。对于 MGUS、SMM 患者血清游离轻链 κ/λ 值明显异常预示有可能进展为 MM。

骨髓中浸润性浆细胞的比例与形态是诊断 MM 的重要依据,也是区分 MGUS、SMM 与 MM 主要参考条件。MM 患者骨髓中的浆细胞分布不均匀且黏滞性较高,形态学方面原始浆细胞较其他类型浆细胞更具有侵袭性。浆细胞膜表面免疫表型可鉴别正常浆细胞与异常浆细胞(骨髓瘤细胞),正常浆细胞的表达:CD38⁺⁺⁺、CD56⁻、CD45⁺、CD20⁻、CD28⁻、CD33⁻ 与 CD117。一组研究表明:联合应用表面标记 CD38、CD56、CD19、CD45 可以区分正常浆细胞与残留的骨髓瘤细胞(骨髓瘤细胞 CD38 表达减少,CD56 过表达,以及 CD19、CD45 不表达),准确率达 90%,可检测治疗后微小残留克隆性浆细胞。

具有诊断意义的异常染色体贯穿于疾病的整个过程,通过分裂间期荧光原位杂交(iFISH)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。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,可对疾病进行明确的分类。尽管遗传学分类不能包括所有 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)。超二倍体核型及 t(11;14)、t(6;14)易位患者对治疗的反应较佳,总体生存(OS)较好,属标危 MM 患者;NH-MM 进一步分类为:t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)以及 17p13 缺失、1q 的获得与 p1 的丢失等少见类型,此类患者约占 25%,属高危遗传学分类,易耐药且生存期短。13q 染色体缺失的意义仍不明确,在 MGUS 患者中也发现此异常,其与转化为 MM 的关系尚不明确。值得注意的是靶位治疗的新药硼替佐米、来那度胺可以克服与某些染色体异常相关的不良预后。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,而对于高危患者,早期应用硼替佐米等新药治疗很重要。

三、规范化治疗多发性骨髓瘤

根据 IMWG 2010 指南,除临床试验外,MGUS 与 SMM 患者不需要接受治疗,MGUS 患者较健康,且其中大部分患者终生进展风险均较低;SMM 患者进展风险较高,故需对其进行密切随访。初治 MM 患者的启动治疗原则是存在终末器官损害的证据,即 CRAB(高钙血症、肾损害、贫血以及骨质破坏)。但是越来越多的证据显示其他参数例如骨髓浆细胞大于 60%、血清游离轻链(FLC)比值 ≥ 100 (κ 型)或 <0.01 (λ 型)、MRI 或 PET-CT 检查发现 MM 侵袭的局部病灶,均应及时给予治疗。而对于复发性 MM 患者国际骨髓瘤工作组给出的启动治疗指南:患者在间隔 2 个月的连续 2 次检测出现 M 蛋白量加倍或尿 M 蛋白增加 500mg/24h,或受累游离轻链增加 200mg/dl(FLC 比值异常),即使没有 CARB 也可以启动复发患者的治疗。

治疗 MM 的目标是延长无病生存期(DFS)和总生存期(OS),同时延长无治疗间歇(treatment-free intervals)和提高生活质量依然很重要。大量临床结果显示达到完全缓解(CR)能够明显改善 DFS 及 OS。长期以来关于骨髓瘤 CR 的定义与理想中的最佳缓解相差甚远,因为传统的定义只是基于免疫固定电泳检测单克隆免疫球蛋白消失和骨髓中浆细胞比例小于 5%。加入的新标准规定了严格意义的 CR(SCR):正常游离轻链比例及通过免疫组织化学方法明确克隆性浆细胞消失,这对评价病情前进了一大步。当前有学者提出更敏感的检测方法,包括应用多参数流式细胞仪和 RT-PCR 技术检测以求获得免疫表型缓解及分子学缓解,患者可以有更好的 DFS 与 OS。

1. 年轻骨髓瘤患者的治疗 近 10 年来有了突破性进展,这主要归功于自体造血干细胞移植(ASCT)和新药的合理应用。年轻骨髓瘤患者是指年龄小于 65 岁且身体状况较好(无严重合并症)能承受强烈化疗,治疗的最终目标是争取长生存(大于 10 年或 20 年)且生活质量良好。多个临床中心提出“最佳的治疗策略”包括:前期诱导治疗有效地降低恶性浆细胞负荷和增加缓解深度、良好的预处理方案改善 ASCT 的疗效、选择更适合于患者的巩固治疗与维持治疗来延长缓解期。

治疗的首要目标是达到 CR 或接近 CR(nCR),多个大型临床试验已经探索了新的靶向治疗药物的联合应用(硼替佐米+沙利度胺、硼替佐米+来那度胺)及并用地塞米松、细胞

毒药物的疗效。意大利研究小组比较了硼替佐米联合沙利度胺、地塞米松(VTD)和沙利度胺联合地塞米松(TD)的疗效,证实了VTD组无论在ASCT前(总反应率ORR:94% vs 79%, CR/nCR:32% vs 12%)还是ASCT后(CR/nCR:55% vs 32%, $P<0.001$)均疗效最显著,并且2年的无疾病进展期(PFS)明显延长(VTD组为90%,TD组为80%, $P<0.009$)。最近进行的硼替佐米联合来那度胺、地塞米松的临床试验,68例初治患者入选,所有患者均达到缓解,包括74%的患者达到良好的部分缓解(VGPR),其中CR/nCR为44%,且缓解率与细胞遗传学不良无关,仅有3%患者发生3级以上周围神经病变及静脉血栓形成,这些不良反应均可控制。国内四家大型医院联合进行的硼替佐米联合沙利度胺的临床试验,共有30例初治MM参加,ORR为92%,完成8个周期治疗并进行疗效评价的总共26例,总的有效率达100%,CR率为52%。中位随访12个月,无疾病进展率(TTP)为62%,12个月的持续缓解率(DOR)为62%。

法国和英国的骨髓瘤研究小组进行的前瞻性随机临床试验:高剂量化疗(HDT,美法仑, $200\text{mg}/\text{m}^2$)随后行ASCT与标准剂量化疗(SDT)相比较,结果提示前者OS得到延长,并且有部分MM患者生存期超过了10年。值得注意的是,在引入新药(沙利度胺、硼替佐米、来那度胺)之后,ASCT的作用发生了些变化:首先新药已经成功地整合到诱导治疗中,增加了ASCT前的缓解率;新药也用于巩固与维持治疗延长PSF和OS,这些治疗方案已经显著提高了MM的预后。随着今后下一代新药和单克隆抗体进入临床成功地治疗MM以及ASCT大剂量烷化剂特别是美法仑的毒性或并发症,不少学者质疑是否所有候选患者均要进行一线ASCT治疗?初始治疗获得高质量缓解的患者是否可将ASCT作为疾病进展时的挽救治疗。尽管如此,当前仍认为ASCT是年轻MM患者的标准治疗方法。

异基因移植给患者提供了治愈的可能,但同时也伴随着高的移植相关死亡率(TRM)(30%~50%)和患病率(慢性移植植物抗宿主病),因此异基因移植目前仅用于临床试验中。

2. 初治老年MM患者 首先需要考虑的是老年患者是异质群体,除了生物学年龄外,他们的身体功能较差,部分患者存在多种共存疾病,如糖尿病、肾功能不全、心脏病,或者合并致残性疾病,如关节炎、痴呆等。此外,患者对治疗的耐受性也应认真考虑。因此,在老年患者接受治疗之前需做好3项准备:①评价患者年龄、共存疾病、身体耐受情况和残疾情况;②根据功能障碍分度,选择最佳治疗方案,必要时调整用药剂量;③加强支持治疗,如双膦酸盐、抗生素、抗病毒、预防性抗凝治疗、成分输血及生长因子的使用、缓解疼痛等。

硼替佐米是最常用于治疗老年MM患者的新药,在美国硼替佐米联合烷化剂(如环磷酰胺)或硼替佐米联合类固醇激素是最常用的治疗方案。但除美国以外其他国家的医生大多会选择硼替佐米联合MP(美法仑、泼尼松)为主的药物。沙利度胺是最常用的免疫调节剂,多与MP或环磷酰胺联合应用。但在美国更常应用免疫调节剂来那度胺(Len)。对无共存疾病和残疾的老年患者,建议使用3药联合方案:

老年患者的治疗需个体化,推荐顺序:非烷化剂为主的诱导治疗如硼替佐米为主联合或不联合免疫抑制剂;其次是烷化剂为基础的方案。对于65~75岁无基础病及残疾的患者,有临床试验应用硼替佐米+脂质体多柔比星+地塞米松(PAD)诱导治疗后,对于身体条件较好可行移植的患者以美法仑($100\text{mg}/\text{m}^2$)化疗后行干细胞移植;然后行来那度胺/地塞米松巩固治疗和来那度胺维持治疗。来那度胺/地塞米松和来那度胺巩固、维持治疗后CR率为53%,中位PFS为48个月,5年生存率为83%。对于不适用上述方案治疗的老年患者调整

用药剂量,推荐硼替佐米使用每周1次皮下注射,可以根据情况联合低剂量类固醇激素(泼尼松较地塞米松更易耐受)、低剂量美法仑或环磷酰胺。虚弱患者使用口服制剂会更便利。来那度胺可以给予标准量联合低剂量地塞米松。每个治疗周期均需要评估疗效和药物毒性,避免过度治疗和未知药物不良反应,保证患者最大限度获益。

选择治疗方案的同时还要注意:既往有血栓栓塞事件(thromboembolic events, TEE)的患者建议予以血栓发生率较低的硼替佐米为主的治疗方案。但是,使用来那度胺或沙利度胺为基础的方案同时进行预防性抗凝治疗能使 TEE 发生率降低至 3%。既往有神经病变的患者,推荐给予神经病变发生率低的方案,如 MPR、Rd 或苯达莫司汀 + 泼尼松。肾功能不全的患者,硼替佐米、沙利度胺和苯达莫司汀可以应用至标准用量,来那度胺需要根据肌酐清除率调整用量。通过染色体等综合分析,高危患者采用 MPV 方案较好,而标危患者则应选择 MPT 更为合适。

双膦酸盐可抑制破骨细胞介导的溶骨病变,是 MM 患者合并骨病时的标准治疗药物。数个大型随机对照研究都清楚显示使用双膦酸盐的 MM 患者骨相关事件(skeletal-related events, SREs)的发生率降低。临床前期数据显示,更有效的氨基双膦酸盐唑来膦酸和帕米膦酸二钠可诱导骨髓瘤细胞凋亡、改变骨髓微环境,从而抑制骨髓瘤细胞生长,并可作为免疫调节剂介导抗骨髓瘤活性。最近 30 年来,预防性使用双膦酸盐已成为 MM 的标准治疗。与安慰剂相比,氯膦酸盐和帕米膦酸盐都被证实能够显著降低骨骼相关事件的发生,并且也可获得更好的生存质量。2003 年第一次报道了双膦酸盐引起的下颌骨坏死,这就导致了治疗指南修改为:双膦酸盐只常规用于 2 年内的初治骨髓瘤患者中。基于 2 项随机试验的结果均显示双膦酸盐不影响疾病进展时间,因此双膦酸盐不推荐用于不需要系统性治疗的无骨病的 MM 患者。

3. 复发/难治性 MM “复发”和“难治”的概念常互换使用并造成混淆。国际骨髓瘤工作组给出了统一的定义:“复发”是患者在获得明确的疗效且停止相关治疗后出现疾病反复,它要求血清或尿的单克隆球蛋白至少增加 25%,或出现新的浆细胞瘤或高钙血症;“复发/难治”指的是患者在获得初治疗效后,还在治疗期间(或者在完成治疗 60 天内)复发;“原发难治”则是指没有获得治疗应答的患者。

复发和难治性 MM 患者的治疗近年来有了长足的进步,很多患者通过治疗获得长时间的缓解,此类患者复发可分为三种情况,第一种是指初次治疗缓解后没再进行任何治疗,病情得到较好的控制,若干时间后出现生物化学指标的复发(界定为血清和尿中 M 蛋白增加 25% 以上),患者由生化指标复发到临床症状的出现会有一段时间(数周至数月不等),此时不需要额外的强烈化疗,除密切观察外可给予适当的处理,此类复发较多见;第二种是患者经过某些化疗或完成某项治疗 60 天内病情明显恶化,这多数与患者体内产生特定药物抗性有关,对硼替佐米耐药的患者使用来那度胺依然有效,反之亦然;第三种情况是患者接受诱导治疗后没有任何效果,属原发难治性(顽固性)疾病常拥有高风险特征染色体:t(4;14)、t(14;16)、del 17p,通常采用多药联合化疗。要深入了解复发患者的相关特征,复发前缓解期短于 6 个月者的疗效远不如缓解期 12 个月以上者,快速恶化复发患者的预后远不如缓慢渐进复发者。

大剂量传统药物化疗是常见的针对复发性 MM 的治疗措施,联合应用地塞米松、环磷酰胺、依托泊苷和顺铂(DECp)或地塞米松、沙利度胺、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷和顺铂