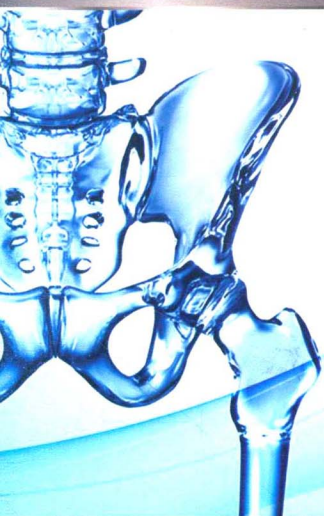


多发性骨髓瘤骨病 诊治指南



(2014 版)



中华医学会血液学分会



北京大学医学出版社

多发性骨髓瘤骨病诊治指南 (2014 版)

中华医学会血液学分会

北京大学医学出版社

DUOFAXING GUSUILIU GUBING

ZHENZHI ZHINAN

图书在版编目 (CIP) 数据

多发性骨髓瘤骨病诊治指南: 2014 版/中华医学会血液学分会主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2014. 7

ISBN 978-7-5659-0875-0

I. ①多… II. ①中… III. ①多发性骨髓瘤-
诊疗-指南 IV. ①R733. 3 - 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 134468 号

多发性骨髓瘤骨病诊治指南 (2014 版)

主 编: 中华医学会血液学分会

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802495)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号
北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 奋 责任校对: 金彤文 责任印制: 罗德刚

开 本: 787mm×1092mm 1/32 印张: 1 字数: 11 千字

版 次: 2014 年 7 月 2014 版 2014 年 7 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0875-0

定 价: 9.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

主 编

- 马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
黄晓军 北京大学人民医院血液病研究所
沈志祥 上海交通大学医学院附属瑞金医院

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

- 蔡 真 浙江大学医学院附属第一医院
陈文明 首都医科大学附属北京朝阳医院
侯 健 上海长征医院 (中国人民解放军第二军医大学第二附属医院)
侯 明 山东大学齐鲁医院
胡 豫 华中科技大学同济医学院附属协和医院
胡建达 福建协和医院
黄晓军 北京大学人民医院
江 明 新疆医科大学第一附属医院
李 娟 中山大学附属第一医院
李建勇 江苏省人民医院
刘 霆 四川大学华西医院
马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
邱录贵 中国医学科学院血液病医院血液学研究所
沈志祥 上海交通大学医学院附属瑞金医院
吴德沛 苏州大学附属第一医院

审稿人

- 蔡 真 浙江大学医学院附属第一医院
陈文明 首都医科大学附属北京朝阳医院
侯 健 上海长征医院 (中国人民解放军第二军医大学第二附属医院)
李 娟 中山大学附属第一医院
邱录贵 中国医学科学院血液病医院血液学研究所

目 录

一、序言	1
二、多发性骨髓瘤骨病概述	1
三、多发性骨髓瘤骨病的临床表现	3
四、多发性骨髓瘤骨病的诊断	3
五、多发性骨髓瘤骨病的治疗原则和目标	7
六、多发性骨髓瘤骨病的治疗	7
参考文献	18

一、序言

骨病是多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 的特征性临床表现之一, 70%~95% 的患者可在病程中出现多发性骨髓瘤性骨病, 包括全身性骨质疏松、骨痛、溶骨性破坏以及病理性骨折, 严重影响着患者的生存和生活质量。为建立相对规范的骨髓瘤骨病诊断标准及治疗原则, 提高我国骨髓瘤骨病的诊治水平, 中华医学会血液学分会于 2011 年制订了《多发性骨髓瘤骨病诊治指南 (2011 版)》。近年来, 随着多发性骨髓瘤骨病研究的深入以及双膦酸盐治疗地位的提升, 优化了多发性骨髓瘤骨病的治疗。为此, 我们对原指南的相应内容进行了更新, 以更好地指导多发性骨髓瘤骨病的临床实践。

二、多发性骨髓瘤骨病概述

多发性骨髓瘤骨病发生机制的关键在于: 骨髓瘤细胞及基质细胞分泌破骨细胞活化因子 (OAFs) 激活破骨细胞的同时, 抑制成骨细胞活性, 最终导致骨代谢失衡。参与破骨细胞激活的

机制包括：①骨髓瘤细胞直接分泌一些细胞因子，如 NF- κ B 受体激活蛋白配体 (RANKL)、巨噬细胞炎症因子蛋白 (MIP1- α 和 MIP-1 β)、基质衍生因子-1 α (SDF-1 α) 等；②骨髓瘤细胞通过黏附分子与基质细胞紧密结合，刺激 RANKL 的表达，进而促进基质细胞产生多种 OAFs (如 IL-1、IL-3、IL-6、IL-11、TNF 等)；③骨髓瘤细胞抑制骨保护蛋白的产生，使骨代谢平衡倾向骨质破坏，最终造成 RANKL/RANK/OPG 系统失衡，破骨细胞激活。成骨细胞受抑的参与机制包括：①骨髓瘤细胞产生细胞因子 (如 IL-6、TNF、IL-3 等) 直接作用；②骨髓瘤细胞通过产生 DKK-1、sFRP 等阻止 Wnt 信号途径的激活，促进成骨细胞前体的凋亡，抑制成骨细胞的分化及成熟，并减少骨保护素 (OPG) 的产生，最终导致成骨受抑，骨代谢失衡。

多发性骨髓瘤骨病可引发骨相关事件 (skeletal related events, SREs)。骨相关事件是指骨侵犯、骨破坏所致的病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症，为缓解骨疼痛需要进行放射治疗，为预防或治疗脊髓压迫或病理性骨折需进行的骨外科手术等。骨髓瘤所致的骨骼病变及骨相关事件，不仅严重影响患者的生活能力和生活质量，甚至影响患者

的生存。

三、多发性骨髓瘤骨病的临床表现

多发性骨髓瘤骨病的最常见表现是骨痛，常为疾病的首发症状和患者就医的主要原因之一。骨痛部位以腰骶部痛最为常见（70%），其次是胸背痛（20%），余为其他部位疼痛（10%）。早期疼痛较轻，常被误认为腰肌劳损和椎间盘突出；可为游走性或间歇性，有时常被误认为“风湿痛”、神经痛；后期疼痛较剧烈，活动、负重或咳嗽时加重，常规治疗效果不佳。早期骨病变可无骨痛，仅在骨骼 X 线摄片时发现有骨质破坏，骨质破坏可发生在疾病的整个病程中。骨髓瘤骨骼浸润明显时还可致局部骨性隆起，形成肿块（骨浆细胞瘤）。骨质疏松、溶骨性破坏严重时可发生病理性骨折。肋骨和胸椎的病理性骨折可导致胸廓畸形。胸椎、腰椎骨折可导致患者“身高变矮”和脊髓压迫症状。

四、多发性骨髓瘤骨病的诊断

对诊断为症状性的多发性骨髓瘤患者，推荐选择以下检查以明确骨病的诊断：

（一）影像学检查

多发性骨髓瘤骨病的影像学评价方法包括 X 光摄片、CT 扫描、磁共振成像（MRI）、PET-CT 骨扫描等，这些检查各有其优缺点：

1. X 线摄片：既可表现为局部的溶骨改变，也可广泛的骨质疏松。典型的表现为多发“穿凿样”溶骨改变和病理性骨折。X 线对头颅、骨盆和四肢的骨病的检查较敏感，而对肋骨及脊柱骨病检测的敏感性较差。

2. CT 扫描：CT 扫描可发现早期骨质破坏及病程中新发的溶骨病变及浆细胞瘤，但不能区分陈旧骨质破坏病变部位是否存在着骨髓瘤的活动。CT 检查主要用于肋骨三维成像，检查肋骨病变及不能行 MRI 检测患者的脊柱检查。

3. MRI 检查：MRI 检查不仅能确定骨髓瘤的骨髓增殖活性，还可用于脊柱（颈椎、胸椎、腰椎及骨盆）骨病变及浆细胞瘤的检测。尤其是椎骨部位。在可疑溶骨部位或骨质疏松部位的骨髓浸润的判断上，MRI 具有重要的诊断意义。MRI 主要反映的是骨髓瘤的骨髓浸润，而且能客观反映脊柱的骨破坏情况。

4. PET-CT 检查：PET 检查不仅可有效地发

现骨髓瘤骨病及浆细胞瘤，还可以进行全身范围的扫描。CT 扫描能对病变部位进行定位。PET-CT 是检测多发性骨髓瘤伴骨骼破坏的良好手段，如骨髓瘤骨病恢复期 PET-CT 不仅是检测 MM 骨病的良好手段，也可作为疗效判断有效的指标之一。

5. ECT 检查：不建议将 ECT 用于骨髓瘤骨病的诊断与监测。

(二) 骨组织计量学检查及骨密度测定

虽然骨组织计量学能够有效地评估单位点的骨丢失程度，但由于其为侵入性操作，且骨受累不均一，而且需熟练的病理学家对结果进行判定，因此其应用受到了限制。双光子 X 射线吸收光度法 (DEXA) 进行骨密度测定能够更好地评估患者的总的骨状态。但由于其敏感性问题已很少使用。

(三) 生化指标检查

反映溶骨性骨代谢生化指标包括：I 型胶原交联羧基末端肽 (ICTP)、I 型胶原氮端肽 (NTX)、尿 NTX、I 型胶原碳端肽 (CTX)、骨唾液酸糖蛋白 (BSP) 等。反映成骨性骨代谢生化指标包括：骨特异性碱性磷酸酶 (BALP)、总碱

性磷酸酶 (ALP)、I 型前胶原氮端前肽 (PINP) 等。骨代谢标志物对骨病变的严重程度及疗效监测有一定意义。

多发性骨髓瘤骨病的诊断

对多发性骨髓瘤的患者推荐进行以下的检查,以帮助明确诊断:

1. 普通 X 线摄片:是诊断颅骨、骨盆及四肢长骨骨病的常规检查。

2. CT 扫描:可以作为常规检查,可早期发现骨质破坏及病程中出现的溶骨改变,尤其适用于肋骨病变的检测。

3. ^{18}F -脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (^{18}F -FDG PET):用于全身骨代谢检查;还可用于疗效的监测。

4. MRI:比普通 X 线更敏感,特别有助于脊柱病变定位、脊髓压迫和髓内浆细胞瘤的确诊。脊柱骨病优先推荐。

上述检查的证据级别: II 推荐级别: A

有条件的单位可以开展骨吸收和骨形成的标记以及骨密度的检测。

五、多发性骨髓瘤骨病的治疗原则和目标

1. 治疗和预防骨相关事件（SREs）；
2. 缓解疼痛，改善生活质量；
3. 控制肿瘤进展，延长生存期。

六、多发性骨髓瘤骨病的治疗

MM 原发病的规范化整体治疗和双膦酸盐的应用是多发性骨髓瘤骨病的基础和最重要的治疗。

1. 多发性骨髓瘤的有效治疗（包括规范化的化疗和靶向治疗以及自体造血干细胞移植）是治疗多发性骨髓瘤骨病的基础和最重要的部分。通过有效的化疗和靶向治疗，可以阻断或延缓多发性骨髓瘤疾病的病理进程，避免骨质破坏的进一步加重，起到治疗骨病的作用。

2. 针对骨髓瘤骨病的治疗还包括减少骨质破坏、减轻骨痛症状和治疗骨病并发症。

2.1 一般治疗

除非脊柱骨折的急性期，一般不建议患者绝对卧床，否则更容易发生脱钙，应鼓励患者进行适当的活动，但应避免剧烈运动或负重。有脊柱

病变的患者应睡加有软垫的硬板床，预防脊柱骨折导致的脊髓压迫。

治疗多发性骨髓瘤骨病

对于多发性骨髓瘤骨病，建议使用双膦酸盐，也可以化疗、靶向治疗、放射治疗合并使用。尽量少用或不用非甾体类抗炎药止痛。

证据级别：Ⅱ，推荐级别：A

2.2 双膦酸盐治疗

2.2.1 作用原理：双膦酸盐是焦膦酸盐分子的稳定类似物。破骨细胞聚集于矿化骨基质后，通过酶水解作用而导致骨重吸收，而双膦酸盐可以抑制破骨细胞的成熟及在骨损伤部位的聚集，抑制成熟破骨细胞的功能，降低破骨细胞介导的骨重吸收，同时抑制肿瘤细胞浸润和黏附于骨基质。最新研究发现，由于双膦酸盐在骨病变局部部位的高浓度聚集而有一定的抗骨髓瘤作用。

2.2.2 适应证：按照国际骨髓瘤工作组（IMWG）的最新推荐，所有接受抗骨髓瘤治疗的

多发性骨髓瘤患者，无论是否存在骨病变，均应常规接受双膦酸盐治疗。

2.2.3 疗程：多发性骨髓瘤患者在接受初始治疗的同时即应开始使用双膦酸盐。常规疗程为 2 年。2 年后获得 CR/VGPR 的患者可停用双膦酸盐类药物；对于未获得 CR/VGPR 的患者，应持续给药直至出现明显不良反应或患者不能耐受。对于停药后疾病复发或出现新的骨病的患者，推荐再次给予双膦酸盐治疗。

2.2.4 双膦酸盐的选择：由于双膦酸盐的化学结构中为中心碳原子连接的侧链不同，因此双膦酸盐类药物的临床活性和功效亦有所不同。第一代双膦酸盐以氯膦酸二钠为代表；第二代是含氮的双膦酸盐，以帕米膦酸二钠为代表；第三代是含氮杂环结构的双膦酸盐，代表为唑来膦酸。目前在多发性骨髓瘤上研究较多的双膦酸盐主要有氯屈膦酸、帕米膦酸和唑来膦酸等。伊班膦酸对预防骨髓瘤骨病疗效欠佳。唑来膦酸由于其特有的含氮杂环结构，使得其在疗效上有优势。常用双膦酸盐的剂量和用法见表 1。

表 1 常用双膦酸盐的推荐用法

种类	用法	剂量	滴注时间
氯屈膦酸	口服或静脉	1600mg/d	口服，服药后 2 小时内不进饮食
帕米膦酸	静脉	90mg/m	持续至少 4 小时
唑来膦酸	静脉	4mg/m	持续至少 15 分钟

MRC IX 试验中，唑来膦酸相较于氯屈膦酸表现出显著的生存获益，唑来膦酸是在前瞻性研究整体人群中显示出生存获益的唯一双膦酸盐。因此，推荐将唑来膦酸作为多发性骨髓瘤患者的首选双膦酸盐，帕米膦酸次之。氯屈膦酸主要适用于不能使用唑来膦酸或帕米膦酸的患者。

2.2.5 安全管理：双膦酸盐类药物的常见副作用包括感冒样症状、胃肠道症状（主要是口服制剂）、颌骨坏死、贫血、肾功能异常。其中颌骨坏死和肾损害尤其应引起临床医师的重视。

肾功能损害：应用双膦酸盐药物可发生肾功能不全不良事件。推荐每次使用双膦酸盐前以及在使用药过程中动态监测肾功能，尤其是在每次给药前、后要保持水化状态，建议所有患者均应定期（3~6 个月）监测尿蛋白，如出现不明原因的尿蛋白 $>500\text{mg}$ （24 小时）应考虑停药，直到患者的

肾功能恢复正常；在双膦酸盐使用过程中尽可能避免或减少使用非甾体类药物等可能损害肾功能的药物，如果不可避免，应在使用双膦酸盐 24 小时后使用；双膦酸盐应避免滴注速度过快；推荐每个月监测患者的肌酐清除率（CrCl），根据 CrCl 调整药物剂量（表 2）。

表 2 不同水平肌酐清除率患者双膦酸盐的用法用量

肌酐清除率（ml/min）	唑来膦酸推荐剂量（mg）
>60	4.0
50~60	3.5
40~49	3.3
30~39	3.0
<30	不推荐
肌酐清除率（ml/min）	帕米膦酸 90mg 的推荐输注时间
>60	2~4 小时
30~60	>4 小时
<30	不推荐
肌酐清除率（ml/min）	氯屈膦酸注射液的推荐剂量(1600mg)
>80	100%
50~80	75%
12~50	50%~75%
<12	50%或停药

具体剂量调整方案参见产品说明书

颌骨坏死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ): 所有含氮双膦酸盐都存在 ONJ 的发生风险。文献报告长期使用双膦酸盐治疗的多发性骨髓瘤患者的 ONJ 发病率为 1.8%~12.8%, 其差异较大, 可能与 ONJ 概念的普及和预防与否有关。

目前 ONJ 的发病机制未完全阐明, 双膦酸盐作为破骨细胞抑制剂, 抑制骨骼重塑, 从而影响新骨形成, 并且双膦酸盐具有抗血管生成作用, 改变骨内血供, 可能是导致骨坏死发生的机制, 更有研究认为 ONJ 的发生与基因易感性有关。

与 ONJ 发生相关的危险因素包括:

1) 药物相关性因素, 主要是指: 双膦酸盐的种类、用量以及总疗程。在众多的危险因素中, 药物相关性因素是至关重要的。静脉应用双膦酸盐的患者发生 ONJ 的风险增加。

2) 局部因素, 包括: ①牙槽外科手术: 如拔牙、牙周手术以及牙种植术; ②口腔局部感染: 如牙周脓肿。这类患者发生 ONJ 的概率明显增加。

3) 全身性因素: ①高龄; ②局部发生浆细胞瘤; ③局部发生骨质破坏或严重骨质疏松。

ONJ 的临床症状包括下颌沉重、发麻、钝痛或刺痛, 口腔颌骨溃疡、窦道形成及流脓, 反复发作并长期不愈合。体征包括颌骨面软组织肿胀、