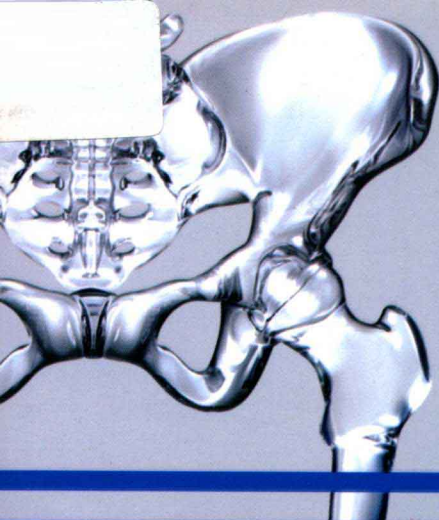




多发性骨髓瘤骨病 诊治指南

(2011版)

中华医学会血液学分会/主编



北京大学医学出版社

多发性骨髓瘤骨病 诊治指南

(2011 版)

中华医学会血液学分会/主编



北京协和医学院出版社

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: 2011 版 / 中华医学会
血液学分会编写. —北京: 北京大学医学出版社,
2011. 9

ISBN 978-7-5659-0273-4

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 (2011) 第 189532 号

多发性骨髓瘤骨病诊治指南 (2011 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: 010-82802230)

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.pumppress.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: 张京生

开 本: 889mm×1194mm 1/32 印张: 1 字数: 21 千字

版 次: 2011 年 9 月第 1 版 2011 年 9 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0273-4

定 价: 10.00 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)

前 言

骨骼是晚期恶性肿瘤最常见的转移部位，随着抗癌治疗方法的不断改进，晚期癌症患者生存时间的不断延长，患者出现骨转移及骨骼并发症的风险也随之明显增加。其中，多发性骨髓瘤累及骨骼所致的骨病发生率为70%~95%，包括全身性骨质疏松、骨痛、溶骨性破坏以及病理性骨折等。

骨转移所致的骨骼病变及骨相关事件，不仅严重影响患者的自主活动能力和生活质量，而且还威胁患者的生命。然而，骨髓瘤骨病长期以来未得到我国临床医师的足够重视，同时国内也缺乏骨髓瘤骨病的诊治指南，导致其诊治的不规范。本指南旨在运用循证医学的方法，基于目前相关的研究进展和临床证据，建立国内相对统一和规范的骨髓瘤骨病诊断标准及治疗原则，以提高我国骨髓瘤骨病的诊治水平。

马军

2011年8月

目 录

一、绪言	1
二、多发性骨髓瘤骨病概述	2
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	4
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	8
参考文献	16



一、绪言

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 骨病是多发性骨髓瘤的特征性临床表现之一, 70%~95% 的患者可在病程中出现骨髓瘤性骨病, 包括全身性骨质疏松、骨痛、溶骨性破坏以及病理性骨折。但骨髓瘤骨病长期以来没有得到临床医师的足够重视, 同时国内也缺乏骨髓瘤骨病的诊治指南, 导致其诊治的不规范。本指南旨在建立国内相对统一和规范的骨髓瘤骨病诊断标准及治疗原则, 以提高我国骨髓瘤骨病的诊治水平。

参照相关指南的制定, 本指南的产生将遵循以下原则:

- 多学科的专家参与: 血液科、肿瘤科、放射科及同位素室、生物统计、医药界代表等。
- 通过回顾公开发表的文献 (到 2010 年 12 月为止) 和药厂提供的处方资料起草。
- 根据文献或资料的可信等级确定本指南。
- 对现有资料不足但临床意义较大的问题, 采用“专家指南”的方法解决。



二、多发性骨髓瘤骨病概述

骨病发生的最常见病因之一为多发性骨髓瘤，发生率可达 70%~95%。其发生机制的关键在于：骨髓瘤细胞激活破骨细胞的同时，抑制成骨细胞的活性，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破骨细胞活化因子 (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，并减少骨保护素的产生，最终导致成骨受抑，骨代谢失衡。

多发性骨髓瘤骨病的主要临床特征为骨痛，一半到三分之二的多发性骨髓瘤患者因骨痛而就诊。此外，骨髓瘤还可导致多种骨并发症，其中包括骨相关事件 (skeletal related events, SREs)。骨相关事件是指骨侵犯、骨破坏或骨损伤所致的病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症，为缓解骨疼痛需要进行的放射治疗，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自主活动能力和生活质量，甚至还威胁患者的生命。



三、多发性骨髓瘤骨病的临床表现

多发性骨髓瘤骨病的临床特征为骨痛，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%），其余为其他部位疼痛（10%）。早期疼痛较轻，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，休息或经治疗后减轻。有些患者早期可无骨痛症状，仅在骨骼 X 线摄片时发现骨质破坏，但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，引起骨骼变形。骨质疏松、溶骨性破坏严重时可发生病理性骨折，肋骨、胸骨和胸椎的病理性骨折常导致胸廓畸形，胸、腰椎脊柱压缩性骨折常引起患者“身高变矮”和脊髓压迫症状。



四、多发性骨髓瘤骨病的诊断

对诊断为活动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 线片、CT、MRI、PET-CT 骨扫描等，其中全身 X 线片为诊断和评估骨病的常规标准检查。这些检查各有其优、缺点。

1. X 线片

在普通 X 线检查中，多发性骨髓瘤既可表现为局部的溶骨改变，也可为广泛的骨质疏松。确切的诊断依据是多发溶骨改变和（或）伴有骨折的严重骨质疏松。普通 X 线检查难以发现早期病变，约 20% 普通 X 线检查阴性的患者，通过其他检查可发现骨髓瘤活动的证据。X 线对头颅、骨盆和四肢骨病的检查较敏感。

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，但不能区分陈旧的骨质破坏病变部位是否存在骨髓瘤的活动。CT 肋骨三维成像有助于发现肋骨病变。

3. MRI 检查

MRI 检查能发现骨髓瘤的骨髓浸润，尤其是脊椎骨部位。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，但 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 检查

PET 检查不仅可有效地早期发现骨髓瘤的活动，另一优点是其全身范围的扫描。因 PET 可检测骨髓瘤的活动，CT 扫



描能发现骨质破坏的部位，故 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 可作为疗效判断最有效的指标之一。但因其价格昂贵，仅在必要时应用。

（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，并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 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。

（三）生化指标检查

骨代谢生化指标是近年探索用于骨转移诊断及病情监测的新方法。反映溶骨性骨代谢的生化指标包括：I 型胶原 C 端肽（ICTP）、I 型胶原 N 端肽（NTX）、I 型胶原 C 端肽（CTX）、骨唾液酸糖蛋白（BSP）等。反映成骨性骨代谢的生化指标包括：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。研究显示，尿 NTX 等骨代谢标志物对骨转移诊断及病情监测有一定的应用前景，但是目前该类指标尚不能作为骨转移诊断的可靠方法。



多发性骨髓瘤骨病的诊断

对怀疑有多发性骨髓瘤骨病的患者，推荐进行以下检查，以帮助明确诊断：

1. 普通 X 线摄片：对颅骨、肋骨、脊柱、骨盆及四肢长骨进行普通 X 线摄片是诊断骨病的常规标准检查。

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）：比普通 X 线更敏感。可以有效发现早期骨病变。

4. （核）磁共振（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与骨形成的标记以及骨密度检测。



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

标准化、规范化的化疗、靶向治疗和双膦酸盐治疗是治疗多发性骨髓瘤骨病的基础和最重要的部分。通过联合治疗，可延缓多发性骨髓瘤的疾病进程和减少新的骨病发生，避免骨质破坏的进一步加重，达到预防和治疗骨病的作用。许多患者在接受化疗、靶向治疗及双膦酸盐治疗后，骨痛可以明显减轻。此外，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。

1. 原发病多发性骨髓瘤的有效治疗（包括规范化的化疗、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，达到治疗骨病的作用。许多患者在接受化疗和靶向治疗后，骨痛可以明显减轻。

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，如步行和游泳等，但应避免剧烈运动或对抗性运动。有脊柱病变的患者应卧加有软垫的硬板床，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，也可以与止痛药（非甾体类）、化疗、靶向治疗、放射治疗合并使用。

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，同时抑制肿瘤细胞扩散、浸润和黏附于骨基质。

2.2.2 适应证

专家委员会推荐，对于症状性多发性骨髓瘤患者，不论是否具有骨损害，均应常规应用双膦酸盐治疗；对于孤立性浆细胞瘤、无症状性多发性骨髓瘤及未定性单克隆丙种球蛋白血症（MGUS），可临床使用，尤其是进行临床试验。

2.2.3 疗程

从多发性骨髓瘤骨病确诊后就开始使用，总疗程建议持续2年以上，直至出现明显副作用或患者体力状态出现明显下降。

2.2.4 双膦酸盐的选择

由于双膦酸盐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、阿仑膦酸钠为代表；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盐、帕米膦酸和唑来膦酸等。唑来膦酸由于其特有的含氮杂环结构，使得其在用药方法和疗效上均有优势。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

临床研究证实，唑来膦酸较帕米膦酸及氯屈膦酸盐等双膦酸盐具有更强的疗效，且使用安全、便捷。近期 Morgan. GJ 公布的大型、多中心临床研究 MRC Myeloma IX 试验观察到唑来膦酸与化疗药物联用可显著改善无进展生存期及总生存期，更进一步证实了唑来膦酸具有抗肿瘤作用，且唑来膦酸的安全性及氯屈膦酸相似。故专家委员会建议对于多发性骨髓瘤骨病患者，包括骨量减少的患者，应首选唑来膦酸；并应尽早联合抗骨髓瘤治疗以得到最佳疗效。目前已有国内外临床文献报道，硼替佐米+地塞米松+唑来膦酸（VDZ 方案）治疗多发性骨髓瘤患者取得良好疗效，且安全性可耐受。临床需要更多的使用经验和进一步的试验数据来评估此方案的疗效。

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 1 次）监测尿蛋白，如出现不明原因的 24 小时尿蛋白>500mg 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；应避免滴注时间过快；根据肌酐清除率调整药物剂量（表 2）。



口服氯屈膦酸用于肾衰竭患者时应谨慎，不得连续使用1600mg 以上的日剂量。

表 2 不同肌酐清除率患者双膦酸盐的推荐用法

肌酐清除率 (ml/min)	唑来膦酸的推荐剂量 (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 的推荐滴注时间
>30	>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相关产品说明书	

◇ 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 概念的普及和临床医生的重视程度相关。

目前 ONJ 的发病机制尚未完全阐明，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 的发生与基因有关。



ONJ 的发生存在相应的危险因素：

1) 药物相关性因素：主要是指双膦酸盐的药效、用量以及总疗程。在众多危险因素中，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 的几率亦明显增加。

3) 全身性因素：①高龄；②伴发癌症；③诊断 MM 的同时发生骨质破坏或者骨质疏松。

ONJ 的临床症状包括下颌沉重、钝痛、下颌发麻或刺痛、口腔内疼痛；体征包括颌骨面粗糙、软组织肿胀伴分泌物感染、口腔内骨暴露、牙周组织健康突然改变、口腔黏膜无法愈合、牙齿松动等。若出现相应症状或体征并进行适当治疗后 6 周末愈，且无颌骨骨转移或放射性骨坏死的证据，应考虑诊断双膦酸盐应用相关的颌骨坏死。

根据疼痛、骨质暴露及牙龈肿胀程度、对抗生素冲洗的反应、是否应用清创术及静脉抗生素，将 ONJ 分为三期（表 3）。

表 3 颌骨坏死的临床分期

分期	临床表现
I	骨暴露，无临床症状；无软组织感染
II	骨暴露，有临床症状，如疼痛或肿胀；有或无软组织/骨感染
III	病理性骨折，骨暴露；软组织感染

◇ ONJ 的预防原则

患者在接受双膦酸盐治疗前应进行口腔检查，去除化脓的牙龈、不能修复的牙齿和受损的牙周组织，检查义齿是否合适等，在治疗过程中要保持良好的口腔卫生，所有患者均应被告知可能发生的并发症和避免有创的牙科操作，积极处理口腔感染等。一旦开始了持续的双膦酸盐治疗，患者应定期进行口腔