

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20181069

复旦大学附属中山医院多发性骨髓瘤诊疗规范(v1.2019)

刘 澎*

复旦大学附属中山医院血液科,上海 200032

[关键词] 多发性骨髓瘤;诊断治疗;临床规范

[中图分类号] R 551.3 [文献标志码] B

Practice guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma in Zhongshan Hospital, Fudan University (v1.2019)

LIU Peng*

Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] multiple myeloma; diagnosis and treatment; clinical guidelines

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病。异常浆细胞及其产物导致 MM 患者一系列靶器官功能异常和临床表现,包括骨痛及骨折、肾功能损害、贫血、高钙血症和容易罹患感染。MM 占全部恶性肿瘤的 1%,是淋巴造血系统发病率居第 2 位的肿瘤,目前美洲及欧洲 MM 的发病率约为每年(4~6)/10 万。中国当下尚缺乏确切的 MM 流行病学数据,有学者估计中国 MM 发病率约为每年(1~2.5)/10 万。过去 20 年间,MM 患者的生存获得明显提升,目前中位总生存期为 5~7 年。

近年来,针对 MM 的崭新治疗手段不断涌现。为适应未来该病治疗框架的变迁,我们更新了本中心的 MM 诊疗规范,反映我们的日常实践与思考,并与国内外同行交流。与国内外同类指南相比,本规范仅基于复旦大学附属中山医院实际应用的治疗方案。譬如,由于硼替佐米与来那度胺联用时两种药物不能全额医保报销,我们在诱导方案中略去了 VRD 方案并相应推荐了 CyBorD 和 Rd 的方案选择。治疗时间不足导致的缓解深度不够是影响中国 MM 患者疗效的关键问题。因此,本规范特别强调了足够疗程数目的重要性(如对于不适合移植

的患者,进入维持治疗前需接受至少 12 个疗程的诱导治疗)。

本文对领域内最新进展的采纳也“有快有慢”。完全缓解后微小残留病(MRD)的持续阴性是目前 MM 的最佳预后指标之一,但 MRD 检测方法及其评判标准尚有待标准化,以便使各家中心的结果可稳定地参照比较。在此之前,我们暂将该项目作为中心科研项目开展,未列入常规诊疗规范。此外,对于部分在已公布数据中显示良好疗效的药物及治疗组合,尽管国内外指南尚未及时推荐或推荐位置偏后(如维持治疗中的伊沙佐米),我们也将其纳入诊疗规范。面对同样的数据,中国的医生应该有自己的前瞻性思考,不必亦步亦趋。

1 初诊及复发首次就诊检查项目

• 血液检查:血常规,外周血涂片(浆细胞百分比),肝肾功能(含白蛋白、LDH),电解质(含 Ca^{2+}), β_2 -MG,凝血功能,血清免疫球蛋白定量,血清蛋白电泳,血清免疫固定电泳,血清游离轻链,心肌酶谱,肌钙蛋白,NT-proBNP,血清黏滞度,CRP, T-SPOT。

• 尿液检查:尿常规,24 h 尿总蛋白及轻链,尿蛋白电泳,尿免疫固定电泳。

[收稿日期] 2018-09-27

[接受日期] 2018-09-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81570123),上海市卫生系统优秀学科带头人计划(2017BR033). Supported by National Natural Science Foundation of China (81570123) and Academic Pacesetters Program of Shanghai Healthcare System (2017BR033).

[作者简介] 刘 澎,博士,教授、主任医师,博士研究生导师。现任复旦大学附属中山医院血液科主任,上海市卫生系统优秀学科带头人,兼任上海市肿瘤防治联盟淋巴瘤专委会主任委员,上海市抗癌协会血液肿瘤专委会副主任委员,中国医师协会血液科医师分会委员,中国抗癌协会血液肿瘤专委会委员。主持国家自然科学基金 3 项,荣获中华医学科技奖等科技奖励。擅长多发性骨髓瘤、淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病及淀粉样变性的规范化诊断和治疗。

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

- 影像学检查:全身 X 线平片(头颅、颈椎、胸椎、腰椎、肋骨、骨盆、股骨、肱骨)或 PET/CT。
- 骨髓检查:骨髓穿刺细胞学涂片分类,骨髓活检及免疫组化染色(含刚果红染色),流式细胞术,染色体核型。
- 荧光原位杂交(FISH):CD138 磁珠分选检测 del(17p),t(4;14),t(14;16)。
- 其他:骨密度,心电图,超声心动图。
- 可能需要:皮下脂肪/唇腺活检刚果红染色,孤立骨/髓外浆细胞瘤活检,CD138 磁珠分选 FISH 检测 1q21 扩增,del 13, t(11;14), t(14;20)。

2 疗效评估及随访检查项目

- 血液检查:血常规,肝肾功能(含白蛋白、LDH),电解质(含 Ca^{2+}), β_2 -MG,凝血功能,血清免疫球蛋白定量,血清蛋白电泳,血清免疫固定电泳,血清游离轻链,心肌酶谱,肌钙蛋白,NT-proBNP,CRP。
- 尿液检查:尿常规,24 h 尿总蛋白及轻链,尿蛋白电泳,尿免疫固定电泳。
- 影像学检查:全身 X 线平片(头颅、颈椎、胸椎、腰椎、肋骨、骨盆、股骨、肱骨)或 PET/CT(每年 1 次或出现症状时)。
- 骨髓检查:骨髓穿刺细胞学涂片分类,骨髓活检及免疫组化染色(含刚果红染色),流式细胞术

- (每 2 个疗程 1 次或需要时)。
- 初诊及病程中出现的异常指标。

3 初治患者治疗流程

本中心初治患者治疗流程见图 1。

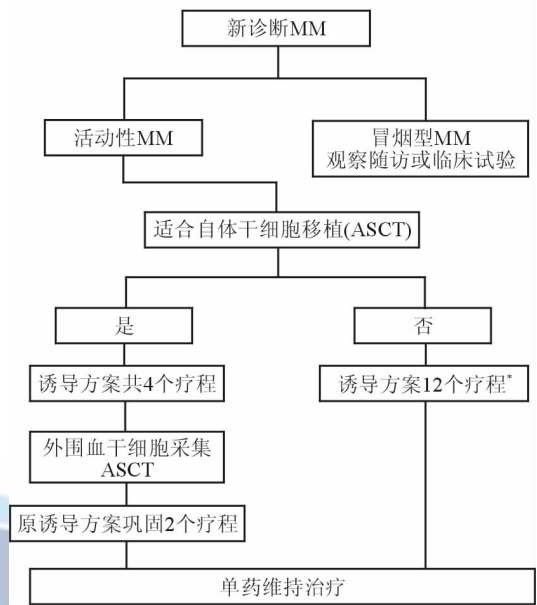


图 1 初治患者治疗流程图

* 采用 Rd 方案可应用 18 个疗程后进入维持治疗

4 诱导方案

本中心 MM 患者诱导方案见表 1。

表 1 MM 患者诱导方案

年 龄	方 案	药 物	剂量和用法
<80 岁	VCD [#] (CyBorD)	硼替佐米 环磷酰胺 地塞米松	1.3 mg/m ² ,皮下,第 1、8、15、22 天 300 mg/m ² ,口服,第 1、8、15、22 天 40 mg,口服,第 1、8、15、22 天 每 4 周一疗程
	IRd ^{# * &}	伊沙佐米 来那度胺 地塞米松	4.0 mg,口服,第 1、8、15 天 25 mg,口服,第 1~21 天 40 mg,口服,第 1、8、15、22 天 每 4 周一疗程
	Rd ^{* &}	来那度胺 地塞米松	25 mg,口服,第 1~21 天 40 mg,口服,第 1、8、15、22 天 每 4 周一疗程
>80 岁	mini Id ^{# *}	伊沙佐米 地塞米松 或泼尼松	4.0 mg,口服,第 1、8、15 天 10 mg,口服,第 1、8、15、22 天 25 mg,口服,隔日 每 4 周一疗程
	mini Rd ^{* &}	来那度胺 地塞米松 或泼尼松	10 mg,口服,第 1~21 天 10 mg,口服,第 1、8、15、22 天 25 mg,口服,隔日 每 4 周一疗程

[#] 所有接受硼替佐米或伊沙佐米治疗的患者,应服用阿昔洛韦等抗病毒药物预防带状疱疹病毒激活; * 长期应用含糖皮质激素化疗方案的患者,应预防真菌及卡氏肺囊虫感染; & 接受来那度胺治疗的患者,建议预防性应用阿司匹林(100 mg/d)或抗凝治疗

5 干细胞采集动员方案

环磷酰胺 3.0 g/m² (单次或分 2 d 给入) + G-CSF。

6 自体干细胞移植预处理方案

马法兰 (200 mg/m²), 或 Bu/Cy±VP16 方案。

7 移植后巩固方案

造血干细胞移植后 2 个月开始, 应用原诱导方案巩固 2 个疗程, 2 个月一疗程。

8 维持治疗 (任选其一)

单药伊沙佐米: 4.0 mg, 口服, 每月第 1、8、15 天, 维持 2 年或直至进展。单药来那度胺: 10 mg, 每日口服, 维持 2 年或直至进展。

9 复发及难治 MM 方案

本中心复发及难治 MM 方案详见表 2。

表 2 复发及难治 MM 方案		
方 案	药 物	剂量和用法
新药和 (或) 细胞治疗临床试验 (符合条件者倾向选择)		
前表所列诱导方案中, 初治时未应用者		
前次缓解超过 2 年者可采用原诱导方案治疗		
DCEP*	地塞米松	40 mg, 口服, 第 1~4 天
	环磷酰胺	400 mg/m ² , 静脉, 第 1~4 天
	依托泊苷	40 mg/m ² , 静脉, 第 1~4 天
	顺铂	10 mg/m ² , 静脉, 第 1~4 天
		每 4 周一疗程

* DCEP 方案推荐进行 3~4 个疗程, 进入维持治疗; 长期应用含糖皮质激素化疗方案的患者, 应预防真菌及卡氏肺囊虫感染; 需造血生长因子支持

10 随访

治疗结束后, 每 3 个月 1 次随访, 检查项目见前述。

11 辅助治疗

• 骨病
全部需要治疗的活性性 MM 患者均应接受双膦酸盐每月 1 次治疗, 维持 1 年, 之后每 3 个月 1 次, 应用期间监测肾功能。

MM 患者存在脊髓压迫, 脊柱不稳定, 长骨骨折及剧痛性病理性骨折时, 组织有骨科及放疗科参与的多学科协作小组 (MDT) 讨论, 寻求综合解决

方案。

• 肾功能不全
最关键的措施为针对 MM 的有效治疗, 推荐三药联合, 如 VCD 等方案, 并且药物剂量无需调整。其他方法包括水化和血浆置换等。避免应用非甾体类抗炎药及静脉造影剂, 暂缓应用双膦酸盐。

症状性氮质血症建议血液透析 (高截留量血液透析清除游离轻链效果佳)。

高尿酸血症患者需应用别嘌醇。
• 高钙血症
主要措施包括水化、糖皮质激素和双膦酸盐 (首选唑来膦酸)。对难治性高钙血症, 可考虑应用降钙素。

• 感染
对于反复感染的低丙种球蛋白血症患者, 予静脉注射丙种球蛋白 (0.4 g/kg)。
所有接受硼替佐米或伊沙佐米治疗的患者, 应服用阿昔洛韦等抗病毒药物预防带状疱疹病毒激活。

长期应用含糖皮质激素化疗方案的患者, 应预防真菌及卡氏肺囊虫感染。

• 高黏滞血症
考虑血浆置换。
• 血栓
对接受来那度胺治疗的患者, 建议预防性应用阿司匹林 (100 mg/d) 或抗凝治疗。

• 间质性肺炎
治疗中出现非粒细胞缺乏性发热、气促或持续咳嗽等症应及时行胸部 CT 平扫 (增强 CT 有加重间质性肺炎的风险) 及血气分析, 尽早发现并处置可能的间质性肺炎。

• 贫血
针对 MM 治疗后贫血改善不明显者, 考虑应用促红细胞生成素。

12 附 录

12.1 诊断标准 诊断标准详见表 3。
12.2 分期系统 分期系统详见表 4、表 5。
12.3 疗效标准 完全缓解 (CR): 血清和尿免疫固定电泳阴性, 无软组织浆细胞瘤, 骨髓中浆细胞比例 < 5%; 对仅依靠血清 FLC 水平作为可测量病变的患者, 除满足以上 CR 的标准外, 还要求 FLC 的

比例恢复正常(0.26~1.65)。以上指标均需连续两次评估。严格意义的 CR(sCR):满足 CR 标准的基础上要求 FLC 比例正常及骨髓中无克隆性浆细胞(免疫组化或 2~4 色的流式细胞术证实)。以上指标均需连续 2 次评估。

表 3 MM 诊断标准

类型	诊断标准
活动性骨髓瘤	同时满足以下 2 个条件: (1)骨髓克隆性浆细胞比例≥10%或组织活检证实存在(骨或髓外)浆细胞瘤。 (2)存在以下任何 1 条骨髓瘤定义事件: 1)血清钙超过正常值上限 0.25 mmol/L 或 >2.75 mmol/L; 2)肌酐清除率<40 mL/min 或血清肌酐大于 177 μmol/L; 3)血红蛋白低于正常值下限 20 g/L 以上或小于 100 g/L; 4)X 线、CT 或 PET-CT 显示 1 处或多处溶骨性骨骼损害; 5)骨髓克隆性浆细胞比例≥60%; 6)血清受累/非受累游离轻链(FLC)≥100 (受累 FLC 须≥100 mg/L); 7)MRI 检出>1 处局灶性骨骼损害(至少 5 mm 以上); 8)引发严重临床症状的反复感染、淀粉样变性及高黏滞血症。
	同时满足以下 2 个条件: (1)血清 M 蛋白(IgG 或 IgA)≥30 g/L(或尿本-周蛋白≥500 mg/24 h)和(或)骨髓克隆性浆细胞比例 10%~60%。 (2)无骨髓瘤定义事件(见本表活动性骨髓瘤诊断标准)和淀粉样变性(如全身 X 线平片阴性,建议 PET/CT 排除骨病)。
冒烟型骨髓瘤	

表 4 国际分期体系(International Staging System,ISS)

分期	标准	中位生存 t/月
I	血清 β ₂ 微球蛋白<3.5 mg/L 和白蛋白≥35 g/L	62
II	不能为 I 和 III 期纳入的患者	44
III	血清 β ₂ 微球蛋白≥5.5 mg/L	29

表 5 修正的国际分期体系
(Revised International Staging System,R-ISS)*

分期	标准	5 年生存率(%)
I	细胞遗传学标危且 LDH 正常的 ISS I 期患者	82
II	不能为 I 和 III 期纳入的患者	62
III	分子遗传学高危(FISH 检测)或 LDH 高于正常水平的 ISS III 期患者	40

* 细胞遗传学高危指间期荧光原位杂交检出 del(17p), t(4;14), t(14;16);除此之外为标危

非常好的 PR(VGPR):蛋白电泳检测不到 M 蛋白,但血清和尿免疫固定电泳阳性;或血清 M 蛋白降低≥90%且尿 M 蛋白<100 mg/24 h;在仅依

靠血清 FLC 水平作为可测量病变的患者,除满足以上 VGPR 的标准外,还要求受累和未受累 FLC 之间的差值缩小>90%。以上指标均需连续 2 次评估。

部分缓解(PR):(1)血清 M 蛋白减少≥50%,24 h 尿 M 蛋白减少≥90%或降至<200 mg/24 h;(2)若血清和尿中 M 蛋白不可测,则要求受累与非受累 FLC 之间的差值缩小≥50%;(3)若血清和尿中 M 蛋白以及血清 FLC 均不可测,并且基线骨髓浆细胞比例≥30%时,则要求骨髓内浆细胞数目减少≥50%;(4)除上述标准外,若基线存在软组织浆细胞瘤,则要求浆细胞瘤缩小≥50%;(5)如做影像学检查,则应无新的骨质病变或原有骨质病变进展的证据。以上指标均需连续 2 次评估。

微小缓解(MR):血清 M 蛋白减少 25%~49%,24 h 尿本-周蛋白减少 50%~89%;若基线存在软组织浆细胞瘤,则要求浆细胞瘤缩小 25%~49%;溶骨性骨骼损害的数量和大小没有增加(可允许压缩性骨折的发生)。

疾病稳定(SD):不符合 CR、VGPR、PR 及 PD 标准。如做影像学检查,则应无新的骨质病变或原有骨质病变进展的证据。

疾病进展(PD):至少应符合以下 1 项标准(以下百分数均为与治疗获得的相应指标最低数值相比)。(1)血清 M 蛋白升高≥25%(升高绝对值≥5 g/L),若基线血清 M 蛋白≥50 g/L,M 蛋白增加大于或等于 10 g/L 即可;(2)尿本-周蛋白升高≥25%(升高绝对值≥200 mg/24 h);(3)若血清和尿 M 蛋白无法检出,则要求血清受累与非受累 FLC 之间的差值增加≥25%(增加绝对值>100 mg/L);(4)若血清和尿中 M 蛋白以及血清 FLC 均不可测,则要求骨髓浆细胞比例升高≥25%(增加绝对值≥10%);(5)出现新骨骼损害或软组织浆细胞瘤,原有骨病变或软组织浆细胞瘤明确增大;(6)出现完全归因于 MM 的高钙血症。在开始新治疗前必须进行连续 2 次疗效评估。

参考文献及推荐阅读

[1] 复旦大学上海医学院. 实用内科学[M]. 15 版. 北京:人民卫生出版社,2017:1809-1816.
[2] LEE GOLDMAN L, SCHAFFER A I. Goldman's cecil medicine[M]. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:1273-1282.
[3] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, et

- al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(12):e538-e548.
- [4] KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON K C, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(8):e328-e346.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma[EB/OL]. 3rd ed. [2016-08-22]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma[EB/OL]. 3rd ed. [2017-11-12]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
- [7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma[EB/OL]. [2018-07-20]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
- [8] RAJKUMAR S V, KUMAR S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016,91(1):101-119.
- [9] ATTAL M, LAUWERS-CANCES V, MARIT G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (19): 1782-1791.
- [10] KUMAR S K, BERDEJA J G, NIESVIZKY R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(13):1503-1512.
- [11] LAROCCA A, PALUMBO A. How I treat fragile myeloma patients[J]. *Blood*, 2015,126(19):2179-2185.
- [12] PARK S, LEE S J, JUNG C W, et al. DCEP for relapsed or refractory multiple myeloma after therapy with novel agents[J]. *Ann Hematol*, 2014,93(1):99-105.
- [13] CHIM C S, KUMAR S K, ORLOWSKI R Z, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond[J]. *Leukemia*, 2018,32(2):252-262.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军

