

· 标准与讨论 ·

中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)

中国医师协会血液科医师分会 中华医学会血液学分会

中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会

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,是血液系统第2位常见恶性肿瘤,多发于老年人,目前仍无法治愈。随着新药不断问世及检测手段的提高,MM的诊断和治疗得以不断改进和完善,因此每两年一次的中国MM诊治指南的更新对于提高我国MM的诊治水平具有重要意义。

一、临床表现

MM常见症状包括骨髓瘤相关器官功能损害的表现,即“CRAB”症状(血钙增高,肾功能损害,贫血,骨病,具体指标详见诊断标准),以及淀粉样变性等靶器官损害相关表现。

二、诊断标准、分型、分期

(一)检测项目(表1)

对于临床疑似MM的患者,针对MM疾病要完成必需项目的检测^[1],有条件者可进行对诊断病情及判断预后具有重要价值的项目检测。

(二)诊断标准

综合参考WHO、美国国立综合癌症网络(NCCN)及国际骨髓瘤工作组(IMWG)的指南^[2-5],诊断有症状骨髓瘤(活动性骨髓瘤)和无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)的标准见表2和表3。

(三)分型

依照异常增殖的免疫球蛋白类型分为:IgG型、IgA型、IgD型、IgM型、IgE型、轻链型、双克隆型以及不分泌型。每一种又可以根据轻链类型分为κ型和λ型。

(四)分期

按照传统的Durie-Salmon(DS)分期体系和国际分期体系(ISS)进行分期(表4,5)^[6-8]。

三、鉴别诊断

MM需与可出现M蛋白的下列疾病鉴别:意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、华氏巨球蛋白血症(WM)、冒烟型WM及IgM型MGUS、AL型淀粉样变性、孤立性浆细胞瘤(骨或骨外)、POMES综合征、反应性浆细胞增多症(RP)、转移性癌的溶骨性病变、浆母细胞性淋巴瘤(PBL)等。

四、MM的预后判断

MM在生物学及临床上都具有明显的异质性,这使得其

疗效及预后方面差异极大。预后因素主要可以归为宿主因素和肿瘤特征两个大类,单一因素通常并不足以决定预后,需要多因素联合应用对患者进行分期和危险分层,尚有许多在探索中的其他预后因素^[9-11]。

MM预后分期各体系中,Durie-Salmon分期主要反映肿瘤负荷;ISS主要用于判断预后;R-ISS是新修订的用于预后判断的分期系统,其中细胞遗传学^[12-14]以及乳酸脱氢酶是独立于ISS之外的预后因素,因此R-ISS具有更好的预后判断能力,对MM患者的预后区分更加清晰有效。此外,Mayo骨髓瘤分层及风险调适治疗(Mayo Stratification of Myeloma And Risk-adapted Therapy, mSMART)分层系统也较为广泛使用,它是Mayo诊所最初在2007年提出,以细胞遗传学检测为基础,希望有助于治疗方式的选择,目前已更新至2013版(表6)^[15]。2014年IMWG共识中联合应用ISS和荧光原位杂交(FISH)结果对患者进行危险分层(表7)^[16]。

除某些特殊情况外,目前仍无确切证据显示可以根据危险分层调整治疗。随着治疗选择的增多,未来的情况将更加复杂,在临床实践及研究中应用标准化、统一的分期分层体系,并使之进一步优化,才能最终达到个体化治疗。

五、疗效评判标准

IMWG疗效标准分为完全缓解(CR)、严格意义的CR(sCR)、免疫表型CR(ICR)、分子学CR(MCR)、部分缓解(PR)、非常好的PR(VGPR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)^[17]。在治疗期间需每隔30~60d进行疗效评估。

1. CR:血清和尿免疫固定电泳阴性,软组织浆细胞瘤消失,骨髓中浆细胞<5%;对仅依靠血清游离轻链(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的比率恢复正常(0.26~1.65)。以上指标均需连续两次评估。

2. sCR:满足CR标准的基础上要求FLC比率正常以及经免疫组化或2~4色的流式细胞术检测证实骨髓中无克隆性浆细胞。以上指标均需连续两次评估。

3. ICR:满足sCR标准的基础上,要求经多参数流式细胞术(至少4色)检测 10^6 个骨髓细胞,证实无表型异常的浆细胞(克隆性)。

4. MCR:满足CR标准基础上要求等位基因特异性寡核苷酸杂交PCR(ASO-PCR)检测阴性(敏感度为 10^{-5})。

5. PR:(1)血清M蛋白减少 $\geq 50\%$,24h尿M蛋白减少 $\geq 90\%$ 或降至 $< 200\text{ mg/24 h}$;(2)若血清和尿中M蛋白无法

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.020

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院 北京大学血液病研究所, 100044

Email:xjhm@medmail.com

表 1 多发性骨髓瘤的检测项目

项目	具体内容
必检项目	血液检查 血常规、肝肾功能(包括白蛋白、乳酸脱氢酶)、电解质(包括钙离子)、凝血功能、血清蛋白电泳(包括 M 蛋白含量)、免疫固定电泳(加做 IgD ^[1])、 β_2 -MG、CRP、外周血涂片(浆细胞百分数)、血清免疫球蛋白定量 尿液检查 尿常规、24 h 尿轻链、尿免疫固定电泳 骨髓检查 骨髓细胞学涂片分类、骨髓活检 + 免疫组化(骨髓免疫组化建议应包括针对如下分子的抗体:CD ₅ 、CD ₁₉ 、CD ₂₃ 、CD ₂₅ 、CD ₂₀ 、CD ₃₈ 、CD ₅₆ 、CD ₁₃₈ 、 κ 轻链、 λ 轻链) 影像学检查 全身 X 线平片(包括头颅、骨盆、股骨、肋骨、胸椎、腰椎、颈椎) 其他检查 胸部 CT、心电图、腹部 B 超
对诊断或判断预后有价值的项目	血液检查 sFLC 心功能不全及怀疑合并心脏淀粉样变性或者轻链沉积病患者,检测心肌酶谱、肌钙蛋白、BNP、NT-proBNP 尿液检查 24 h 尿蛋白谱(多发性骨髓瘤肾病及怀疑淀粉样变者) 骨髓检查 流式细胞术(建议抗体标记采用 4 色以上,应包括针对如下分子的抗体:CD ₁₉ 、CD ₃₈ 、CD ₄₅ 、CD ₅₆ 、CD ₂₀ 、CD ₁₃₈ 、 κ 轻链、 λ 轻链;有条件的单位加做 CD ₂₇ 、CD ₂₈ 、CD ₈₁ 、CD ₁₁₇ 、CD ₂₀₀ 等的抗体,建议临床研究时开展) FISH(建议 CD ₁₃₈ ⁺ 磁珠分选骨髓瘤细胞或同时行胞质免疫球蛋白染色以区别浆细胞),检测位点建议包括:IgH 重排、17p-(p53 缺失)、13q14 缺失、1q21 扩增;若 FISH 检测 IgH 重排阳性,则进一步检测 t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)、t(14;20)等 影像学检查 CT、MRI(局部或者全身)、PET-CT 其他检查 怀疑淀粉样变性者,需行腹部皮下脂肪、骨髓或受累器官、部位活检,并行刚果红染色。怀疑心功能不全及怀疑合并心脏淀粉样变性者,需行超声心动图检查

注: β_2 -MG: β_2 微球蛋白;CRP:C 反应蛋白;sFLC:血清游离轻链;BNP:B 型利钠肽;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽原;FISH:荧光原位杂交

检测,则要求受累与非受累 FLC 之间的差值缩小 $\geq 50\%$;
(3)若血清和尿中 M 蛋白以及血清 FLC 都不可测定,并且基线骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$ 时,则要求骨髓内浆细胞数目减少 $\geq 50\%$;(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 $\geq 50\%$ 。以上指标均需连续两次评估。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。

6. 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 $\geq 90\%$ 且尿 M 蛋白 < 100 mg/24h;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 $> 90\%$ 。以上指标均需连续两次评估。

7. MR:血清 M 蛋白减少 25% ~ 49%,24 h 尿轻链减少 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%;溶骨性病变量和大小没有增加(可允许压缩性骨折的发生)。

8. 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。

9. PD:诊断至少应符合以下 1 项(以下数据均为与获得的最低数值相比):(1)血清 M 蛋白升高 $\geq 25\%$ (升高绝对值须 ≥ 5 g/L),若基线血清 M 蛋白 ≥ 50 g/L, M 蛋白增加 ≥ 10 g/L 即可;(2)尿 M 蛋白升高 $\geq 25\%$ (升高绝对值须 ≥ 200 mg/24h);(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 $\geq 25\%$ (增加绝对值须 > 100 mg/L);(4)骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$ (增加绝对值 $\geq 10\%$);(5)原有骨病变或软组织浆细胞瘤增大 $\geq 25\%$,或出现新溶骨性病变或软组织浆细胞瘤;(6)出现与浆细胞

异常增殖相关的高钙血症(校正后血钙 > 2.8 mmol/L 或 11.5 mg/dl)。在开始新治疗前必须进行连续两次疗效评估。

除以上外,有条件的单位还可开展 PET-CT、新一代流式细胞术等新技术的检测。

六、治疗与监测

(一) 治疗原则

1. 对有症状的 MM 应采用系统治疗,包括诱导、巩固治疗(含干细胞移植)及维持治疗,达到 SD 及以上疗效时可用原方案继续治疗,直到获得最大程度缓解;不建议在治疗有效患者变更治疗方案;未获得 MR 的患者应变更治疗方案。

2. 对适合自体移植的患者,应尽量采用含新药的诱导治疗 + 干细胞移植;诱导治疗中避免使用干细胞毒性药物(避免使用烷化剂以及亚硝脲类药物,来那度胺使用不超过 4 个周期)。

3. 所有适合临床试验的患者,可考虑进入临床试验。

(二) 治疗

1. 无症状骨髓瘤:暂不推荐治疗,高危无症状骨髓瘤可根据患者意愿进行综合考虑或进入临床试验。

2. 孤立性浆细胞瘤的治疗:骨型浆细胞瘤对受累野进行放疗(45 Gy 或更大剂量)。骨外型浆细胞瘤先对受累野进行放疗(45 Gy 或更大剂量),如有必要则行手术治疗。疾病进展为 MM 者,按 MM 治疗。

3. 有症状骨髓瘤的初始治疗:

(1)诱导治疗:患者的年龄(原则上 ≤ 65 岁)、体能及共存疾病状况决定其造血干细胞移植条件的适合性。

移植候选患者诱导治疗不宜长于 4 ~ 6 个疗程,以免损伤造血干细胞并影响其动员采集,硼替佐米皮下使用可减少

表 2 活动性(有症状)多发性骨髓瘤诊断标准
(需满足第 1 条及第 2 条,加上第 3 条中任何 1 项)

1. 骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ 和/或组织活检证明有浆细胞瘤
2. 血清和/或尿出现单克隆 M 蛋白 ^a
3. 骨髓瘤引起的相关表现
(1) 靶器官损害表现(CRAB) ^b
• [C] 校正血清钙 $> 2.75 \text{ mmol/L}$ ^c
• [R] 肾功能损害(肌酐清除率 $< 40 \text{ ml/min}$ 或肌酐 $> 177 \mu\text{mol/L}$)
• [A] 贫血(血红蛋白低于正常下限 20 g/L 或 $< 100 \text{ g/L}$)
• [B] 溶骨性破坏,通过影像学检查(X 线片、CT 或 PET-CT)显示 1 处或多处溶骨性病变
(2) 无靶器官损害表现,但出现以下 1 项或多项指标异常(SLiM)
• [S] 骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 60\%$ ^d
• [Li] 受累/非受累血清游离轻链比 ≥ 100 ^e
• [M] MRI 检查出现 > 1 处 5 mm 以上局灶性骨质破坏

注:^a 无血、尿 M 蛋白量的限制,如未检测出 M 蛋白(诊断不分泌型 MM),则需骨髓瘤单克隆浆细胞 $\geq 30\%$ 或活检为浆细胞瘤并需要行免疫组化等证实 κ 或 λ 轻链限制性表达;^b 其他类型的终末器官损害也偶有发生,且需要治疗,若证实这些脏器的损害与骨髓瘤相关,可进一步支持诊断和分类;^c 校正血清钙(mmol/L) = 血清总钙(mmol/L) - $0.025 \times$ 血清白蛋白浓度(g/L) + 1.0 (mmol/L),或校正血清钙(mg/dl) = 血清总钙(mg/dl) - 血清白蛋白浓度(g/L) + 4.0 (mg/dl);^d 浆细胞单克隆性可通过流式细胞学、免疫组化、免疫荧光的方法鉴定其轻链 κ 、 λ 限制性表达,骨髓浆细胞比例优先于骨髓细胞涂片和骨髓活检方法,在穿刺和活检比例不一致时,选用浆细胞比例高的数值;^e 建议使用英国 The Binding Site Group (Birmingham, UK) 的检测技术,需要受累轻链数值至少 $\geq 100 \text{ mg/L}$

表 3 无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)诊断标准
(需满足第 3 条,加上第 1 条和/或第 2 条)

1. 血清单克隆 M 蛋白 $\geq 30 \text{ g/L}$ 或 24 h 尿轻链 $\geq 1 \text{ g}$
2. 骨髓单克隆浆细胞比例 $10\% \sim 60\%$ [2-3]
3. 无相关器官及组织的损害(无 SLiM、CRAB 等终末器官损害表现,包括溶骨改变)

注:SLiM、CRAB 表现的具体内容参见表 2

周围神经病变发生率。初始治疗可选下述方案:

- 硼替佐米/地塞米松(VD) [18]
- 来那度胺/地塞米松(Rd)
- 硼替佐米/阿霉素/地塞米松(PAD)
- 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松(VCD) [19]
- 硼替佐米/沙利度胺/地塞米松(VTD) [20-21]
- 沙利度胺/阿霉素/地塞米松(TAD)
- 沙利度胺/地塞米松(TD)
- 沙利度胺/环磷酰胺/地塞米松(TCD)
- 长春新碱/阿霉素/地塞米松(VAD)

不适合移植患者的初始诱导方案,除以上方案外尚可选用以下方案:

- 马法兰/泼尼松/硼替佐米(VMP)
- 马法兰/泼尼松/沙利度胺(MPT)
- 马法兰/泼尼松/来那度胺(MPR)

表 4 Durie-Salmon 分期体系 [6]

分期	分期标准
I 期	满足以下所有条件: 1. 血红蛋白 $> 100 \text{ g/L}$; 2. 血清钙 $\leq 2.65 \text{ mmol/L}$ (11.5 mg/dl); 3. 骨骼 X 线片:骨骼结构正常或骨型孤立性浆细胞瘤; 4. 血清骨髓瘤蛋白产生率低:(1) IgG $< 50 \text{ g/L}$;(2) IgA $< 30 \text{ g/L}$;(3) 本周蛋白 $< 4 \text{ g/24 h}$
II 期	不符合 I 和 III 期的所有患者
III 期	满足以下 1 个或多个条件: 1. 血红蛋白 $< 85 \text{ g/L}$; 2. 血清钙 $> 2.65 \text{ mmol/L}$ (11.5 mg/dl); 3. 骨骼检查中溶骨病变大于 3 处; 4. 血清或尿骨髓瘤蛋白产生率高:(1) IgG $> 70 \text{ g/L}$;(2) IgA $> 50 \text{ g/L}$;(3) 本周蛋白 $> 12 \text{ g/24 h}$
亚型	
A 亚型	肾功能正常[肌酐清除率 $> 40 \text{ ml/min}$ 或血清肌酐水平 $< 177 \mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/dl)]
B 亚型	肾功能不全[肌酐清除率 $\leq 40 \text{ ml/min}$ 或血清肌酐水平 $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/dl)]

表 5 国际分期体系(ISS) [7] 及修改的国际分期体系(R-ISS) [8]

分期	ISS 的标准	R-ISS 的标准
I 期	$\beta_2\text{-MG} < 3.5 \text{ mg/L}$ 和白蛋白 $\geq 35 \text{ g/L}$	ISS I 期和细胞遗传学标危患者同时 LDH 正常水平
II 期	不符合 I 和 III 期的所有患者	不符合 R-ISS I 和 III 期的所有患者
III 期	$\beta_2\text{-MG} \geq 5.5 \text{ mg/L}$	ISS III 期同时细胞遗传学高危患者 ^a 或 LDH 高于正常水平

注: $\beta_2\text{-MG}$: β_2 微球蛋白;^a 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), 标危即未出现此类异常

表 6 mSMART 的危险分层 [15]

危险分层	分层标准
高危	FISH:del(17p), t(14;16), t(14;20) GEP: 高危标志
中危	FISH:t(4;14) 常规细胞遗传学 del(13) 亚二倍体 浆细胞 $\geq 3\%$
低危	包括所有其他及 FISH:t(11;14), t(6;14)

注:mSMART; Mayo 骨髓瘤分层及风险调适治疗; FISH: 荧光原位杂交; GEP: 基因表达谱

- 来那度胺/低剂量地塞米松(Rd)
- 马法兰/泼尼松(MP)
- 长春新碱/卡莫司汀/马法兰/环磷酰胺/泼尼松(M2)

(2) 自体造血干细胞移植(ASCT): 肾功能不全及老年并非移植禁忌证。相比于晚期移植, 早期移植者无事件生存期更长。对于原发耐药患者, ASCT 可作为挽救治疗措施。对于移植候选者, 建议采集足够 2 次移植所需的干细胞量。若首次移植后获得 CR 或 VGPR, 则暂不考虑第 2 次移植; 若

表 7 国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 的多发性骨髓瘤危险分层^[15]

危险分层	分层标准	患者比例 (%)	中位总生存期 (年)
低危	ISS I/II 期, 无 t(4;14)、17p13 缺失和 1q21 扩增, 年龄 <55 岁	20	>10
中危	所有不符合低危和高危者	60	7
高危	ISS II/III 期和 t(4;14)/17p13 缺失	20	2

注:ISS:国际分期体系

首次移植后未达 VGPR,可序贯行第 2 次移植。第 2 次移植一般在首次移植后 6 个月内进行^[22-23]。

(3)巩固治疗:为进一步提高疗效反应深度,以强化疾病控制,对于诱导治疗或 ASCT 后获最大疗效的患者,可采用原诱导方案短期巩固治疗 2~4 个疗程^[24]。

(4)维持治疗:长期维持治疗(毒副作用轻微)通过延长疗效反应的持续时间与无进展生存期,最终可改善患者总生存。可选用来那度胺或沙利度胺单药、硼替佐米联合沙利度胺或泼尼松。

(5)异基因造血干细胞移植:年轻、高危、复发难治患者可考虑异基因造血干细胞移植。

(6)原发耐药 MM 的治疗:换用未用过的新方案,如能获得 PR 及以上疗效者,条件合适者应尽快行 ASCT;符合临床试验条件者,进入临床试验。有以下方案可供选择:

- 来那度胺/地塞米松 (Rd)^[25]
- 来那度胺/硼替佐米/地塞米松 (RVD)
- 来那度胺/泼尼松/马法兰 (MPR)
- 来那度胺/环磷酰胺/地塞米松 (RCD)
- 来那度胺/阿霉素/地塞米松 (RAD)
- 地塞米松/环磷酰胺/依托泊苷/顺铂 ± 硼替佐米 (DCEP ± B)
- 地塞米松/沙利度胺/顺铂/阿霉素/环磷酰胺/依托泊苷 ± 硼替佐米 (DT-PACE ± V)
- 大剂量环磷酰胺 (HD-CTX)
- 低剂量环磷酰胺/醋酸泼尼松 (CP)^[26]

(7)MM 复发患者的治疗:复发患者的异质性较大,需要对复发患者进行个体化评估以决定治疗的时间。对于仅有 M 蛋白升高而没有 SLiM、CRAB 表现的“生化复发”的患者,不需要立即治疗,但需每 2~3 个月随访、复查相关指标。对于伴有 CRAB 表现或快速生化复发的患者,需要立即启动治疗。对于复发的 MM 患者,优先推荐进入临床试验。6 个月以内复发的患者,可换用其他作用机制的药物联合方案;6~12 个月复发的患者,首选换用其他作用机制的药物联合方案,也可使用原药物再治疗;12 个月以上复发的患者,可使用原方案再诱导治疗,也可换用其他作用机制的药物方案。

化疗后复发:缓解后半年以内复发,换用以前未用过的新方案;缓解后半年以上复发,可以试用原诱导缓解的方案或换用以前未用过的新方案(参照原发耐药中的方案);条件合适者进行自体或异基因干细胞移植;硼替佐米、来那度

胺、沙利度胺是治疗复发 MM 的关键药物,常与在功能上具有相加或协调作用的药物(如蒽环类、烷化剂、激素)联合使用。对于复发的 MM 患者,再诱导的疗程数为 6~9 个,尽管某些患者在 1~2 个疗程时就已经获得较深程度的缓解。

移植后复发:如果有冻存的干细胞,且首次 ASCT 后缓解时间超过 2 年,可以考虑行第 2 次 ASCT;使用以前未使用的、含新药的方案;年轻患者有同胞相合供者时可考虑行异基因造血干细胞移植。

(8)支持治疗:

①骨病的治疗:口服或静脉使用双膦酸盐:包括氯屈膦酸、帕米膦酸二钠和唑来膦酸。双膦酸盐适用于所有活动性 MM 患者。无症状性骨髓瘤不建议使用双膦酸盐,除非进行临床试验。静脉制剂使用时应严格掌握输注速度。静脉使用双膦酸盐建议 MM 诊断后前 2 年每月 1 次,2 年之后每 3 个月 1 次或医生根据利弊权衡。口服双膦酸盐可以长期使用。若出现了新的骨相关事件,则重新开始至少 2 年的治疗。使用前后注意监测肾功能,并根据肾功能调整药物剂量。唑来膦酸和帕米膦酸二钠有引起颌骨坏死的报道,尤以唑来膦酸为多,双膦酸盐使用前应该进行口腔检查,使用中避免口腔侵袭性操作。如需进行口腔侵袭性操作,需前后停用双膦酸盐 3 个月,并加强抗感染治疗。有长骨病理性骨折、脊柱骨折压迫脊髓或脊柱不稳者可行外科手术治疗;低剂量放疗(10~30 Gy)可以作为姑息治疗,用于不能控制的疼痛、即将发生的病理性骨折或即将发生的脊髓压迫;在干细胞采集前,避免全身放疗。

②高钙血症:水化、碱化、利尿,如患者尿量正常,则日补液 2 000~3 000 ml;保持尿量 >1 500 ml/d;使用双膦酸盐;糖皮质激素和/或降钙素。

③肾功能不全:水化、利尿,以避免肾功能不全;减少尿酸形成和促进尿酸排泄;有肾功能衰竭者,应积极透析;避免使用非甾体消炎药(NSAIDs);避免使用静脉造影剂;长期接受双膦酸盐治疗的患者需监测肾功能。

④贫血:可考虑使用促红细胞生成素治疗。

⑤感染:如反复发生感染或出现威胁生命的感染,可考虑静脉使用免疫球蛋白;若使用大剂量地塞米松方案,应考虑预防卡氏肺孢子菌肺炎和真菌感染;如果有条件,可以接种肺炎和流感疫苗;使用硼替佐米的患者应该预防性使用抗病毒药物;HBV 携带者应预防性使用抑制病毒复制的药物,并注意监测病毒载量^[27]。

⑥凝血/血栓:对接受以沙利度胺或来那度胺为基础的方案的患者,建议预防性抗凝治疗。

⑦高黏滞血症:血浆置换可作为症状性高黏滞血症患者的辅助治疗。

(三)随访监测

1. 无症状骨髓瘤:每 3 个月复查相关指标。包括肌酐、白蛋白、乳酸脱氢酶、血清钙、 β_2 -MG、血清免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳及血免疫固定电泳、24 h 尿总蛋白、尿蛋白电泳及尿免疫固定电泳。血清 FLC 有助于判断疾病进展。

骨骼检查每年进行 1 次或在有临床症状时进行。

2. 孤立性浆细胞瘤:孤立性浆细胞瘤分为骨型或骨外型,需排除 MM。随访和监测开始时每 4 周进行 1 次;若浆细胞瘤治疗后 M 蛋白完全消失,则每 3~6 个月进行 1 次,或在有临床症状时进行相关检查;如 M 蛋白持续存在,则继续每 4 周 1 次的监测。每 6~12 个月进行 1 次影像学检查。

3. 有症状骨髓瘤:诱导治疗期间每 2~3 个疗程进行 1 次疗效评估;不分泌型骨髓瘤的疗效评估需行骨髓检查;血清 FLC 有助于疗效评估,尤其是不分泌型骨髓瘤的疗效评估;骨骼检查每 6 个月进行 1 次,或根据临床症状进行。

参与指南编写的专家名单:黄晓军、路瑾(北京大学人民医院 北京大学血液病研究所);侯健(上海长征医院);李娟(中山大学附属第一医院);陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院);陈协群(第四军医大学西京医院);李军民(上海交通大学医学院附属瑞金医院);刘霆(四川大学华西医院);周道斌(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院);马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所);胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院);吴德沛(苏州大学附属第一医院);邱录贵(中国医学科学院天津血液学研究所);金洁、蔡真(浙江大学医学院附属第一医院)

参 考 文 献

- [1] Lu J, Lu J, Chen W, et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis[J]. Blood Cancer J, 2014, 4:e239.
- [2] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group[J]. Br J Haematol, 2003, 121(5):749-757.
- [3] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2013, 88(3):226-235.
- [4] Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5):474-475.
- [5] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12):e538-e548.
- [6] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival[J]. Cancer, 1975, 36(3):842-854.
- [7] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15):3412-3420.
- [8] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2863-2869.
- [9] Qin Y, Lu J, Bao L, et al. Bortezomib improves progression-free survival in multiple myeloma patients overexpressing preferentially expressed antigen of melanoma[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(9):1666-1671.
- [10] Bao L, Lai Y, Liu Y, et al. CXCR4 is a good survival prognostic indicator in multiple myeloma patients[J]. Leuk Res, 2013, 37(9):1083-1088.
- [11] Zhang Y, Bao L, Lu J, et al. The clinical value of the quantitative detection of four cancer-testis antigen genes in multiple myeloma[J]. Mol Cancer, 2014, 13:25.
- [12] He J, Yang L, Meng X, et al. A retrospective analysis of cytogenetic and clinical characteristics in patients with multiple myeloma[J]. Am J Med Sci, 2013, 345(2):88-93.
- [13] He H, Fu W, Jiang H, et al. The clinical characteristics and prognosis of IGH deletion in multiple myeloma[J]. Leuk Res, 2015, 39(5):515-519.
- [14] Zhuang J, Da Y, Li H, et al. Cytogenetic and clinical risk factors for assessment of ultra high-risk multiple myeloma[J]. Leuk Res, 2014, 38(2):188-193.
- [15] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013[J]. Mayo ClinProc, 2013, 88(4):360-376.
- [16] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2014, 28(2):269-277.
- [17] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6):587-600.
- [18] Yuan ZG, Jin J, Huang XJ, et al. Different dose combinations of bortezomib and dexamethasone in the treatment of relapsed or refractory myeloma: an open-label, observational, multi-center study in China[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(19):2969-2974.
- [19] He J, Yang L, Han X, et al. The choice of regimens based on bortezomib for patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. PLoS One, 2014, 9(6):e99174.
- [20] Zheng W, Wei G, Ye X, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone and subsequent thalidomide for newly-diagnosed multiple myeloma: a Chinese experience[J]. Leuk Res, 2009, 33(12):1615-1618.
- [21] Huang H, Zhou L, Peng L, et al. Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials[J]. Leuk Res, 2014, 38(9):1048-1054.
- [22] Fu C, Wang J, Xin X, et al. Therapeutic effects of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma patients[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(4):977-982.
- [23] Li J, Shen KN, Huang WR, et al. Autologous stem cell transplant can overcome poor prognosis in patients with multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(7):1687-1690.
- [24] Gao W, Geng C, Zhang L, et al. Comparable outcome of stem cell transplant versus bortezomib-based consolidation in myeloma patients after major response to induction[J]. Hematology, 2013, 18(6):341-347.
- [25] Hou J, Du X, Jin J, et al. A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: the MM-021 trial[J]. J Hematol Oncol, 2013, 6:41.
- [26] Zhou F, Ling C, Guo L, et al. Continuous low-dose cyclophosphamide and prednisone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with severe heart failure[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(10):2271-2276.
- [27] Li J, Huang B, Li Y, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma receiving bortezomib-containing regimens followed by autologous stem cell transplant[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(6):1710-1717.

(收稿日期:2015-10-16)

(本文编辑:沈志伟)