

· 标准与讨论 ·

多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识(2015 年)

中国医师协会血液科医师分会多发性骨髓瘤专业委员会

周围神经病变(peripheral neuropathy, PN)在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者中发生率较高。随着对 MM 诊治水平的提高,MM 原发病及治疗相关 PN 发生率也逐渐增高,然而对于出现 PN 的患者如何更好地诊治,提高疗效及改善预后,目前国际上尚无统一的针对多发性骨髓瘤周围神经病变(MMPN)的诊疗指南可供参考。因此,我们在广泛征求国内有关专家意见的基础上,结合国际最新进展,达成以下共识。

一、MMPN 的定义、分类及流行病学

(一)定义

MMPN 是指在 MM 疾病过程中出现任何形式的 PN(如损伤、炎症或变性),临床出现感觉神经、运动神经及自主神经受损的症状或体征^[1]。

(二)分类

MMPN 按照发生的原因主要分为两大类^[2-3]:

1. 骨髓瘤疾病本身相关 PN,包括 M 蛋白及继发性代谢异常,以及肿瘤压迫、浸润所致 PN。
2. 药物治疗相关 PN,包括硼替佐米治疗相关 PN(bortezomib-induced peripheral neuropathy, BiPN)、沙利度胺治疗相关 PN(thalidomide-induced peripheral neuropathy, TiPN)、长春新碱、顺铂等药物所致 PN。

(三)流行病学

初诊骨髓瘤患者 PN 的发生率为 1%~20%;然而药物治疗相关 PN 的发生率较高,如 TiPN 的发生率为 25%~75%^[4],BiPN 的发生率为 40%~60%^[5-9],长春新碱治疗相关 2 级以上 PN 发生率为 10%~24%^[10]。

二、MMPN 发生的影响因素及发生机制

(一)影响因素

MM 患者本身发病时肿瘤压迫、M 蛋白及相关代谢性异常的复杂情况是导致 PN 的重要影响因素,而药物治疗相关 PN 是其主要影响因素。

药物治疗相关 PN 的发生主要随药物剂量累积而增加。既往研究报道显示,基线存在 PN 是导致 BiPN 发生的唯一危险因素^[5-6]。BiPN 一般在患者接受硼替佐米累积剂量为 16.3~26.0 mg/m² 时出现,剂量累积到 42~45 mg/m² 时,BiPN 的发生将达到平台期^[5-6],但个别患者例外。硼替佐米再治疗的 PN 发生率为 16%~40%,其中 3 级 PN 为

5%~9%^[7-8]。多数 BiPN 在停药后具有可逆性,VISTA 研究结果显示,79% BiPN 在降低剂量或停药后中位时间 1.9 个月时至少改善 1 个等级,60% BiPN 在降低剂量或停药后中位时间 5.7 个月时症状完全消失或缓解至基线水平^[5]。

TiPN 的影响因素尚不清楚。TiPN 的发生率和严重程度呈剂量累积效应。TiPN 通常在沙利度胺用药几个月后出现,沙利度胺维持治疗时间超过 1 年以上时 TiPN 的发生率为 75%^[11]。TiPN 是否可逆缺乏充分的数据。

MM 好发于老年群体,患者在患病时的基线情况,尤其是基线就有神经病变者发生 BiPN 的几率增加,另外高龄、糖尿病病史、血管病病史、疾病分期较晚、肥胖及肌酐清除率降低等,均为导致 MMPN 发生的促进因素和危险因素。

(二)发病机制

PN 的发病机制至今尚未完全阐明。由骨髓瘤疾病本身所致的 PN,除肿瘤直接压迫神经根外,还涉及淀粉样蛋白沉积、M 蛋白(主要是原发 IgM)作用于髓鞘相关糖蛋白导致免疫介导的神经病变、施万细胞(Schwann cell)和轴突相互作用形成糖缀合物、细胞因子介导的损伤、神经病学并发症等多个方面^[10]。

对 BiPN 发生的认识基于小鼠模型的研究结果^[12],硼替佐米累积在背根神经节细胞质中,诱导线粒体和内质网损伤,并可能损伤卫星细胞而继发神经功能障碍;同时在用药过程中因短时间内大量的信号通路阻断而造成的退行性病变,进而蛋白酶异常活化导致交感神经与疼痛纤维的异常连接,也可导致 PN 发生。除此以外,信号传导通路异常及基因的单核苷酸多态性(SNP)变化可能与 BiPN 的发生相关^[13-15]。

TiPN 的发生可能与沙利度胺抗血管新生作用相关,致使神经纤维缺血、TNF α 表达下调、NF- κ B 通路阻断,进而诱发神经纤维的损伤、促发神经细胞死亡等^[16]。其他药物,包括长春新碱相关 PN 的发生可能与药物阻滞微管蛋白的聚合有关^[10];而顺铂引起 PN 可能是其直接损伤背根神经节的结果,也可能涉及周围和中枢感觉神经元的退化^[17]。

三、MMPN 的诊断

除详细询问病史、进行症状与体征评估外,应按条件开展神经功能评分及神经电生理检测。

(一)病史

对骨髓瘤的发病情况、病程,是否存在 MM 本身所致的 PN 以及伴随其他疾病如糖尿病等情况均应进行详细询问。着重询问 PN 的发生与骨髓瘤发病、进展、用药史(类别、剂量、用药频度)以及伴随疾病(如糖尿病)等情况的时间逻辑

关系。

(二) 症状体征

MMPN 包括感觉神经病变、运动神经病变及自主神经病变,需根据美国国立癌症研究所常见不良事件标准(National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events, NCI-CTC AE)4.0 版本(表 1)^[18]对 PN 的严重程度进行分级。

1. 感觉神经病变:MM 疾病相关 PN 主要为远端对称性感觉神经病变,表现为四肢末端感觉异常、麻木、烧灼感等,症状通常较温和,但少数情况下可致残。神经根受压时可表现为不同程度的根性疼痛。

药物治疗相关 PN 中,病变多在四肢远端,脚部症状最早出现,从远端向近端扩散,呈手套和长袜样分布。长春新碱、沙利度胺和硼替佐米治疗期间,脚趾和手指的感觉减退(包括浅感觉的痛觉、温度觉及触觉,和/或深感觉的振动觉、运动觉及位置觉)、感觉异常(麻木、冷热感、针刺感、蚁走感)和痛觉过敏是最常见的症状,其中神经源性疼痛可能是锐痛,也可能是烧灼样疼痛,多位于脚趾和脚跟,但也会累及指尖和手掌。

2. 运动神经病变:MM 治疗药物较少单纯引起运动障碍。运动神经受累往往发生于已有重度周围感觉神经病变的情况下,可表现为肌肉痉挛、震颤或远端肌肉无力。

3. 自主神经病变:自主神经也称植物神经(交感、副交感神经),分布在全身各器官,自主神经病变表现包括:体温调节和出汗异常;便秘、肠梗阻等消化系统症状;排尿障碍、尿潴留等泌尿生殖系统症状;直立性低血压、晕厥等心血管系统症状。

(三) 神经系统检查

1. 筛查:通过神经系统专科检查,对肢体的痛觉、温度觉、触觉、振动觉和踝反射的情况进行筛查。

2. 神经电生理检查——神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)检查:包括运动神经传导速度(MCV)测定和感觉神经传导速度(SCV)测定。

对于初筛后高度怀疑 PN 的患者,建议评估有髓鞘粗纤维神经传导电信号的能力,通常检测正中神经、尺神经、腓总神经、胫神经及腓肠神经等。若 NCV 有 1 项或 1 项以上异常则为阳性。

3. 其他评估方法:包括神经功能评分法及定量感觉检查(quantitative sensory testing, QST)等。

(四) 诊断标准

符合以下 3 条标准:

1. 明确的 MM 病史。

2. 诊断骨髓瘤疾病时或药物治疗中及之后出现相关临床症状和体征。

3. 以下神经系统检查的 4 个方面中任何 1 项或 1 项以上异常:(1)感觉神经检查(痛觉、温度觉、触觉、振动觉等);(2)运动神经检查(肌力、踝反射、桡反射等);(3)自主神经相关检查(发汗试验、心眼试验、皮肤划痕试验等);(4)神经电生理检查中 NCV 有 1 项或 1 项以上减慢。

如在病程中出现低血压、麻痹性肠梗阻、尿潴留等,应高度警惕自主神经病变的发生,建议行自主神经相关检查。对于使用脂溶性阿霉素等药物的患者,出现手足麻木、疼痛以及感觉迟钝症状时,还需与不典型手足综合征相鉴别^[19]。

四、MMPN 的管理

目前尚无大宗病例及随机对照临床研究对 MMPN 的管理提供借鉴。因此,本共识提出针对 MM 疾病本身相关和治疗相关 PN 的基线评估、定期监测、预防及治疗几个方面的建议。

(一) 问卷调查和神经功能评估

目前尚无专门针对 MMPN 的评估工具,NCI-CTC 的 PN 评估常结合特异性神经病变调查问卷,包括常用的 FACT/GOG-NTX、EORTC QLQ-CIPN20 及 CI-PERINOMS。

所有患者应在诊断时、诱导巩固治疗每疗程后、维持治疗时每间隔 3 个月进行 1 次 PN 评估。一旦明确诊断,应根据患者 PN 的分级情况进行积极防治。

(二) 预防

由于药物治疗相关 PN 目前尚无特异性的治疗药物,预防仍是最有效的措施。

1. 预防措施包括:调整药物剂量、给药时间及给药方式,是目前降低药物治疗相关 PN 的发生率及严重程度的最好方法。

(1) 硼替佐米剂量、给药时间及给药方式的调整:BiPN 具有剂量依赖性并多数可逆的特征,因此可严格遵照药物说明书中的剂量调整方案,包括改变剂量或频率。有研究显示,在总剂量相近的情况下,每周 2 次与每周 1 次给药组间缓解率无显著差异;而每周 1 次给药可使 PN 发生率显著下降^[20-21]。另外,给药方式由静脉改为皮下注射,可显著降低 PN 的发生率及严重程度^[22-23]。

表 1 NCI-CTC AE 4.0 版本周围神经病变的分级

病变类型	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
感觉神经病变	无症状,深腱反射丧失或感觉异常	中度症状,工具性日常生活活动受限	症状严重,日常生活自理受限	危及生命,紧急处理	死亡
运动神经病变	无症状,仅临床或诊断观察,不干预	中度症状,工具性日常生活活动受限	症状严重,日常生活自理受限,辅助设备	危及生命,紧急处理	死亡
神经痛	轻度痛	中度痛,工具性日常生活活动受限	严重痛,日常生活自理受限		

注:NCI-CTC AE:美国国立癌症研究所常见不良事件标准

(2) 沙利度胺剂量调整建议: TiPN 若不及时调整剂量或停药, 会使症状加重且不可逆。当出现 1 级 PN 不伴神经性疼痛时无需调整剂量; 出现 1 级 PN 伴神经性疼痛或 2 级 PN 时, 应减少 50% 沙利度胺剂量或暂停使用, 直至 PN 恢复到 1 级或消失, 若再使用, 剂量应减至原来的 50%; 对于 2 级 PN 伴神经性疼痛或 3 级 PN 时, 需停止沙利度胺的使用, 直至 PN 恢复到 1 级或消失, 再治疗时沙利度胺剂量调整至原来的 50%; 4 级 PN 需终身停止沙利度胺的治疗^[2]。

2. 补充维生素(B₁、B₆、B₁₂、叶酸、维生素 E 等复合物)、镁钾、营养补充剂(鱼油、 ω -3 脂肪酸、月见草油、亚麻种子油)、应用阿米福汀(氨磷汀)、加强手足及四肢护理等^[10]。这些方法在 MM 患者接受化疗时就可开始使用, 若无 PN 出现, 在化疗疗程结束后可暂停使用; 若治疗过程出现 PN, 这些措施可一直使用直至 PN 症状缓解。

(三) 治疗

1. 原发病治疗: 对于 MM 导致的 PN, 关键在于对原发病的控制。

2. 对症治疗: 及时使用神经保护剂尽可能修复神经的病理变化, 减轻 PN 损伤程度。供选择药物包括: B 族维生素(B₁、B₆、B₁₂、甲钴胺、腺苷钴胺、叶酸)、神经妥乐平、神经生长因子、神经节苷脂等促进神经修复的药物, 以及谷胱甘肽抗氧化剂(α -硫辛酸)等^[1]。以上不同种类的药物可单用或联合使用。

对于神经性疼痛的处理, 在神经保护剂治疗的基础上, 建议采用以下顺序治疗^[3]: (1) 一线用药: 抗惊厥药卡马西平或普瑞巴林, 三环类抗抑郁药物如阿米替林或丙米嗪等也可选用; (2) 二线用药: 盐酸曲马多或阿片类止痛药物, 对于急性重度疼痛者也可作为一线用药; (3) 三线用药: 抗癫痫药或氯胺酮, 特殊情况下也可作为二线用药。

除此之外, 患者可着宽松衣服和鞋袜、温水足浴, 采用针灸^[24]等辅助治疗。MM 患者在病程中出现麻痹性肠梗阻应立即停用相关药物, 给予胃肠减压、保留灌肠等对症处理; 如出现尿潴留也应立即停用相关药物, 给予局部热敷、针灸、按摩、导尿等对症处理。

五、小结

MMPN 的管理是患者、血液肿瘤科医生、神经科医生及护士等多方均关注的问题。针对我国目前尚无统一的 PN 诊疗标准, 本次撰写的共识是对该领域的阶段性认识, 希望本共识能为临床医生提供帮助和指导, 使患者更多获益。本共识由多个相关单位的专家共同商议、集体修订完成。

执笔及整理者: 杜鹃(第二军医大学长征医院); 傅卫军(第二军医大学长征医院); 侯健(第二军医大学长征医院)

参与共识制订者名单(按姓氏汉语拼音排序) 陈丽娟(江苏省人民医院); 陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院); 蔡真(浙江大学医学院附属第一医院); 杜鹃(第二军医大学长征医院); 傅卫军(第二军医大学长征医院); 侯健(第二军医大学长征医院); 胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院); 金洁(浙江大学医学院附属第一医院); 路瑾(北京大学人民医院; 北京大学血液病研究所);

李娟(中山大学附属第一医院); 刘开彦(北京大学人民医院; 北京大学血液病研究所); 刘霆(四川大学华西医院); 刘卓刚(中国医科大学附属盛京医院); 牛挺(四川大学华西医院); 邱录贵(中国医学科学院血液学研究所血液病医院); 周道斌(中国医学科学院北京协和医学院; 北京协和医院)

参 考 文 献

- [1] Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1086-1095.
- [2] Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations[J]. *Haematologica*, 2010, 95(2):311-319.
- [3] Sonneveld P, Jongen JL. Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010:423-430.
- [4] Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients[J/OL]. *Hematol Oncol*, 2014[2015-06-09]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2149/epdf>. [published online ahead of print November 14, 2014].
- [5] Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(1):23-31.
- [6] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(6):895-903.
- [7] Hrusovsky I, Emmerich B, von Rohr A, et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma - results from a retrospective multicenter survey in Germany and Switzerland[J]. *Oncology*, 2010, 79(3-4):247-254.
- [8] Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(5):649-659.
- [9] Richardson PG, Xie W, Mitsiades C, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21):3518-3525.
- [10] Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2012, 26(4):595-608.
- [11] Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Neurological toxicity of long-term (> 1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 2005, 74(3):212-216.
- [12] Cavaletti G, Gilardini A, Canta A, et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat[J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(1):317-325.
- [13] Vangsted A, Klausen TW, Vogel U. Genetic variations in multiple myeloma II: association with effect of treatment[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 88(2):93-117.
- [14] Corthals SL, Kuiper R, Johnson DC, et al. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients[J]. *Haematologica*, 2011, 96(11):1728-1732.
- [15] Favis R, Sun Y, van de Velde H, et al. Genetic variation associated with bortezomib-induced peripheral neuropathy[J].

- Pharmacogenet Genomics, 2011, 21(3):121-129.
- [16] Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, et al. Thalidomide-induced neuropathy[J]. Neurology, 2002, 59(12):1872-1875.
- [17] Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, et al. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies[J]. Brain, 2007, 130(Pt 4):1076-1088.
- [18] U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [EB/OL]. 2009 (2010-06-14) [2015-06-09]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [19] Degen A, Alter M, Schenck F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2010, 8(9):652-661.
- [20] Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients[J]. Blood, 2010, 116(23):4745-4753.
- [21] Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial[J]. Blood, 2012, 120(13):2581-2588.
- [22] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5):431-440.
- [23] Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma[J]. Haematological, 2012, 97(12):1925-1928.
- [24] Bao T, Goloubeva O, Pelsner C, et al. A pilot study of acupuncture in treating bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma[J]. Integr Cancer Ther, 2014, 13(5):396-404.

(收稿日期:2015-06-09)

(本文编辑:沈志伟)

· 网上资源导航 ·

Behavioral and Brain Sciences

【网址】<http://journals.cambridge.org/action/displayJournal?jid=BBS>

【类型】专业期刊



《行为学和脑科学》(Behavioral and Brain Sciences, BBS)

创刊于 1978 年,

初期为季刊,1998 年起改为双月刊,现由剑桥期刊集团出版。

BBS 精选和发表神经科学领域内优秀原创论文,尤其欢迎有意义和有争议的文章,投稿人可为心理学、神经科学、行为生物学和认知科学领域的研究人员,每篇文章都会有各个学科的专家做出 10~25 条评论。现今,BBS 已成为行为学和脑科学各领域研究学者交流、批评、促进以及研究的论坛。覆盖范围从分子神经生物学到人工智能和心灵哲学,旨在通过讨论、争鸣的方式促进学科的进步和发展。BBS 主要栏目以开放讨论的形式组织,包括原创论文、开放评论、作者答复、继续评论等。

现今,BBS 已被 ASCA、Brain Information Service、Neurosciences Abstracts、Animal Behaviour Abstracts、Current Contents、SCI、SSCI、Lang. & Ling. Behavior Abstract、Biological Abstract、MEDLINE 等多种国际著名的数据库或索引收录。2014 年的影响因子为 20.771。

BBS 网站在线内容丰富,提供相关期刊和资源的链接,所有文章可免费获得摘要,可获取文章追溯到创刊年。

Society for Neuroscience

【网址】<http://www.sfn.org/>

【类型】专业学会



SOCIETY for
NEUROSCIENCE

神经科学学会 (Society for Neuroscience, 简称 SFN)

成立于 1969 年,是迄今世界上最大的、由医生和科学

家组成的、致力于大脑和神经科学研究非营利性组织。现今已拥有 4 万多名会员,覆盖全球 90 多个国家,下属 130 多个分会。

SFN 的主要任务包括:(1)通过汇集不同背景的科学家、促进对各生物水平的研究、并鼓励转化研究和新兴知识在疾病治疗的应用,以促进对大脑和神经系统的理解。(2)为各个阶段的神经科学研究人员提供职业发展机会、信息和教育资源,并鼓励不同文化和种族背景的科学家参与。(3)促进公共信息宣传和普遍教育发展。支持对神经科学研究和伦理学问题的积极和持续的讨论。(4)为政策制定者提供最新的神经科学进展,以及公共政策影响、社会利益等。

SFN 网站主要栏目包括:(1)SFN 年会:作为最大型的神经科学年会,每年有超过 30 000 名参与者进行科学演讲、学术交流和研讨等,栏目提供了历届会议详细信息;(2)职业和培训:包括工作信息、学习资源和课程、培训项目等;(3)学会主办《神经科学杂志》(Journal of Neuroscience)(2015 年影响因子为 6.344)。

(中国医科大学医学信息学系 隋明爽 黄亚明 整理)