

中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 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

The guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2017 revision)

Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology, Chinese Myeloma Committee-Chinese Hematology Association

Corresponding author: Huang Xiaojun, Department of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: xjhrm@medmail.com

【Summary】 Multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell malignancy, mainly in elderly people and still incurable at present. In the era of novel agents and sensitive laboratory exams, the diagnosis and treatment of MM have been significantly improved. Chinese MM guidelines for the diagnosis and treatment were updated every two years according to the progression of international and domestic research and clinical studies. In this version, we updated the response criteria and new combination regimens in newly diagnosed patients. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) was added as a new part of differential diagnosis, meanwhile, relapsed/refractory MM patients should be treated as long as possible.

【Key words】 Practice guideline; Multiple myeloma; Diagnosis; Treatment

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,在很多国家是血液系统第 2 位常见恶性肿瘤,多发于老年,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,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。

临床表现

MM 常见的症状包括骨髓瘤相关器官功能损伤的表现,即“CRAB”症状[血钙增高(calcium elevation),肾功能损害(renal insufficiency),贫血(anemia),骨病(bone disease),详见诊断标准],以及淀粉样变性等靶器官损害等相关表现。

诊断标准、分型、分期

一、诊断所需的检测项目(表 1)^[1-2]

对于临床疑似 MM 的患者,针对 MM 疾病要完成基本检查项目的检测,有条件者可进行对诊断病情及预后分层具有重要价值的项目检测。

二、诊断标准

参考美国国立综合癌症网络(NCCN)及国际骨髓瘤工作组(IMWG)的指南^[3],诊断无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)和有症状骨髓瘤(活动性骨髓瘤)的标准见表 2、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。进一步可根据轻链类型分为 κ 型和 λ 型。

四、分期

按照传统的 Durie-Salmon (DS)分期体系^[4]和修订的国际分期体系(R-ISS)^[5]进行分期(表 4、5)。

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)、POEMS 综合征、反应性浆细胞增多症(RP)、浆母细胞性淋巴瘤(PBL)、单克隆免疫球蛋白相关肾损害(MGRS)^[6],骨损害需与转移性癌的溶骨性病变等鉴别。其中,MGRS 是由于单克隆免疫球蛋白或其片段导致的肾脏损害,其血液学改变更接近 MGUS,但出现肾功能损害,需要肾脏活检证明是 M 蛋白沉积等病变所致。

MM 的预后评估与危险分层

MM 在生物学及临床上都具有明显的异质性,建议进行预后分层。MM 的精准预后分层仍然在研究探索中^[7-8]。

MM 的预后因素主要可以归为宿主因素、肿瘤特征和治疗方式及对治疗的反应 3 个大类,单一因素常并不足以决定预后。宿主因素中,年龄、体能状态和老年人身心健康评估(geriatric assessment,GA)评分可用于评估预后。肿瘤因素中,Durie-Salmon 分期主要反映肿瘤负荷与临床进程;R-ISS 主要用于预后判断(表 5)。此外,Mayo 骨髓瘤分层及风险调整治疗(Mayo Stratification of Myeloma And Risk-adapted Therapy, mSMART)分层系统也较为广泛使用,以此提出基于危险分层的治疗(表 6)。治疗反应的深度和微小残留病(MRD)水平对 MM 预后有明显影响。

表 1 多发性骨髓瘤的检测项目

项目		具体内容
基本检查项目	血液检查	血常规、肝肾功能(包括白蛋白、乳酸脱氢酶 ^[1])、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(在轻链型加做 IgD ^[2])、β ₂ -MG、C 反应蛋白、外周血涂片(浆细胞百分数)、血清免疫球蛋白定量(包括轻链)
	尿液检查	尿常规、蛋白电泳、尿免疫固定电泳、24 h 尿轻链
	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 ₁₉ 、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、肱骨、胸椎、腰椎、颈椎)
	其他检查	胸部 CT、心电图、腹部 B 超
对诊断或预后分层有价值的项目	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 、胞质 κ 轻链、胞质 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浆免疫球蛋白染色以区别浆细胞),检测位点建议包括:IgH 易位、17p-(p53 缺失)、13q14 缺失、1q21 扩增;若 FISH 检测 IgH 易位阳性,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(局部或全身低剂量)或 MRI(全身或局部包括颈椎、胸椎、腰椎、椎体、头颅)、PET-CT
	其他检查	怀疑淀粉样变性者,需行腹壁皮下脂肪、骨髓或受累器官活检,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:β₂-MG 为 β₂ 微球蛋白;sFLC 为血清游离轻链;BNP 为 B 型利钠肽;NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽原;FISH 为荧光原位杂交

表 2 无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)诊断标准
(需满足第 3 条+第 1 条/第 2 条)

1. 血清单克隆 M 蛋白≥30 g/L,或 24 h 尿轻链≥0.5 g
2. 骨髓单克隆浆细胞比例 10%~60%
3. 无相关器官及组织损害(无 SLiM、CRAB 等终末器官损害表现)

注:SLiM、CRAB 表现的具体内容参见表 3

疗效评判标准

参考 2016 年 IMWG 疗效标准^[9],分为传统的疗效标准和 MRD 疗效标准,建议仅在有条件单位开展 MRD 检查进行疗效评价。

传统疗效标准包括严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。MRD 疗效评价标准包括持续 MRD 阴性、流式 MRD 阴性、测序 MRD 阴性和原有影像学阳性的 MRD 阴性。MRD 检测在 CR 的基础上进行。下文各疗效评判标准中,“连续两次检测”是指在开始新的治疗方案之前的任意时间点进行的两次检测。

一、传统的 IMWG 疗效标准

1. sCR(严格意义的完全缓解):满足 CR 标准的基础上加上血清游离轻链(FLC)比值正常以及经免疫组化证实骨髓中无克隆性浆细胞。骨髓克隆性浆细胞的定义为应用免疫组化方法检测连续两次 κ/λ>4:1 或<1:2(分别针对 κ 型和 λ 型患者,计数≥100 个浆细胞)。
2. CR(完全缓解):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 FLC 水平作为可测量病变者,除了满足以上 CR 标准外,还要求血清 FLC 的比值连续两次评估均恢复正常(0.26~1.65)。
3. VGPR(非常好的部分缓解):血清蛋白电泳检测不到

M 蛋白,但血清和尿免疫固定电泳仍阳性;或 M 蛋白降低≥90%且尿 M 蛋白<100 mg/24 h;在仅依靠血清 FLC 作为可测量病变的患者,除满足以上 VGPR 的标准外,还要求连续两次受累和未受累血清 FLC 之间的差值缩小>90%。

4. PR(部分缓解):(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)如果血清和尿中 M 蛋白无法检测,则要求受累与未非受累血清 FLC 之间的差值缩小≥50%,以替代 M 蛋白标准;(3)如果血清和尿中 M 蛋白以及血清 FLC 都不可测定,并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)除了上述标准外,如果基线存在软组织浆细胞瘤,则要求可测量病变 SPD(最大垂直径乘积之和)缩小≥50%。以上指标均需连续两次评估,同时应无新的骨质病变发生或原有骨质病变进展的证据。

5. MR(微小缓解)(仅用于难治/复发 MM 的评价):血清 M 蛋白减少 25%~49%并且 24 h 尿轻链减少 50%~89%。如果基线存在软组织浆细胞瘤,则要求可测量病变 SPD 缩小 25%~49%。溶骨性病变的数量和大小没有增加(可允许压缩性骨折的发生)。

6. SD(疾病稳定):不符合 CR、VGPR、PR、MR 及 PD 标准,同时无新的骨质病变或原有骨质病变进展的证据。

7. PD(疾病进展):符合以下 1 项即可(以下所有数据均与获得的最低数值相比):(1)血清 M 蛋白升高≥25%(升高绝对值≥5 g/L)或 M 蛋白增加≥10 g/L(基线血清 M 蛋白≥50 g/L 时);(2)尿 M 蛋白升高≥25%(升高绝对值≥200 mg/24 h);(3)如果血清和尿 M 蛋白无法检出,则要求受累与非受累血清 FLC 之间的差值增加≥25%(增加绝对值>100 mg/L);(4)如果血清和尿中 M 蛋白以及血清 FLC 都不

表 3 有症状(活动性)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≥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 mmol/L ^c
• [R] 肾功能损害(肌酐清除率 < 40 ml/min 或肌酐 > 177 μmol/L)
• [A] 贫血(血红蛋白低于正常下限 20 g/L 或 < 100 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≥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≥30% 或活检为浆细胞瘤;^b 其他类型的终末器官损害也偶有发生,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 × 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 的检测技术,需要受累轻链数值至少 ≥ 100 mg/L

表 4 Durie-Salmon 分期体系^[4]

分期	分期标准
I 期	满足以下所有条件: 1. 血红蛋白 > 100 g/L 2. 血清钙 ≤ 2.65 mmol/L (11.5 mg/dl) 3. 骨骼 X 线片:骨骼结构正常或孤立性骨浆细胞瘤 4. 血清或尿骨髓瘤蛋白产生率低:(1) IgG < 50 g/L; (2) IgA < 30 g/L;(3) 本周蛋白 < 4 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 g/L 2. 血清钙 > 2.65 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 g/L; (2) IgA > 50 g/L;(3) 本周蛋白 > 12 g/24 h
亚型	
A 亚型	肾功能正常[肌酐清除率 > 40 ml/min 或血清肌酐水平 < 177 μmol/L (2.0 mg/dl)]
B 亚型	肾功能不全[肌酐清除率 ≤ 40 ml/min 或血清肌酐水平 ≥ 177 μmol/L (2.0 mg/dl)]

可测定,则要求骨髓浆细胞比例升高 ≥ 25% (增加绝对值 ≥ 10%);(5) 出现新的软组织浆细胞瘤病变;原有 1 个以上的可测量病变 SPD 从最低点增加 ≥ 50%,或原有的 ≥ 1 cm 的病变其长轴增加 ≥ 50%;(6) 循环浆细胞增加 ≥ 50% (在仅有循环中浆细胞作为可测量病变时应用,绝对值要求至少为 200 个细胞/μl)。

8. 临床复发 (clinical relapse): 符合以下 1 项或多项:

表 5 国际分期体系(ISS)^[7] 及修订的国际分期体系(R-ISS)^[5]

分期	ISS 的标准	R-ISS 的标准
I 期	β ₂ -MG < 3.5 mg/L 和白蛋白 ≥ 35 g/L	ISS I 期和非细胞遗传学高危患者同时 LDH 水平正常
II 期	不符合 ISS 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	β ₂ -MG ≥ 5.5 mg/L	ISS III 期同时细胞遗传学高危患者 ^a 或者 LDH 高于正常水平

注:β₂-MG 为 β₂ 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)

表 6 mSMART 的危险分层

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) 常规核型分析技术检出 del(13) 亚二倍体 浆细胞标记指数 ≥ 3%
低危	其他异常包括 FISH 检出 t(11;14), t(6;14)

注:mSMART 为 Mayo 骨髓瘤分层及风险调整治疗;FISH 为荧光原位杂交;GEP 为基因表达谱

(1) 出现新的骨病变或者软组织浆细胞瘤(骨质疏松性骨折除外);(2) 明确的(可测量病变 SPD 增加 50% 且绝对值 ≥ 1 cm)已有的浆细胞瘤或骨病变增加;(3) 高钙血症;(4) Hb 下降 ≥ 20 g/L (与治疗或非 MM 因素无关);(5) 从 MM 治疗开始血肌酐上升 ≥ 176.8 μmol/L (2 mg/dl) 并且与 MM 相关;(6) 血清 M 蛋白相关的高黏滞血症。

9. CR 后复发 (relapse from complete response): 符合以下 1 项之一:(1) 免疫固定电泳证实血或尿 M 蛋白再次出现;(2) 骨髓浆细胞比例 ≥ 5%;(3) 出现 PD 的任何其他表现。

二、IMWG MRD 疗效标准
(以下疗效评估标准目前国内大多数单位尚无法开展)

1. 持续 MRD 阴性 (sustained MRD-negative): 新一代流式 (new generation flow, NGF) 或新一代测序 (new generation sequencing, NGS) 检测骨髓 MRD 阴性并且影像学检测阴性,至少间隔 1 年两次检测均为阴性。进一步的评估用 MRD 阴性持续时间描述,例如“5 年 MRD 阴性”。

2. 流式 MRD 阴性 (flow MRD-negative): NGF 检测显示骨髓无表型异常的克隆性浆细胞,流式采用 EuroFlow 标准操作规程(或者应用经过验证的等效方法),最低检测敏感度为 10⁵ 个有核细胞中可检测出 1 个克隆性浆细胞。

3. 测序 MRD 阴性 (sequencing MRD-negative): NGS 检测显示骨髓无克隆性浆细胞,克隆定义为应用 LymphoSIGHT 平台(或者经过验证的等效方法)进行 DNA 测序,未发现有两个相同的序列。最低检测敏感度为 10⁵ 个有核细胞中可检测出 1 个克隆性浆细胞。

4. 原有影像学阳性的 MRD 阴性 (imaging-positive MRD-negative): 要求 NGF 或 NGS 检测 MRD 阴性,并且原有 PET-

CT 上所有高代谢病灶消失,或者病灶标准摄取值(SUV)低于纵隔血池,或者低于周围正常组织的 SUV 值。

5. MRD 阴性后复发(relapse from MRD negative):失去 MRD 阴性状态(NGF 或者 NGS 证实存在克隆性浆细胞,或影像学提示 MM 复发);固定电泳或蛋白电泳检测血清或尿中 M 蛋白再现;骨髓中克隆浆细胞 $\geq 5\%$;出现任何其他疾病进展情况(例如新的浆细胞瘤、溶骨性破坏或高钙血症)。

MM 的治疗与随访监测

一、MM 的初始治疗

(一)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。

(二)孤立性浆细胞瘤的治疗

无论是骨型还是骨外型浆细胞瘤首选对受累野进行放疗(≥ 45 Gy),如有必要则行手术治疗。疾病进展至 MM 者,按 MM 治疗。

(三)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)、体能及伴随疾病状况决定其造血干细胞移植条件的适合性。移植候选患者应注意尽量不选用损伤造血干细胞并影响其动员采集的方案,硼替佐米皮下使用可减少周围神经病变发生率。

适于移植患者的诱导治疗可选下述方案:

- 硼替佐米/地塞米松(VD)
- 来那度胺/地塞米松(Rd)^[10]
- 来那度胺/硼替佐米/地塞米松(RVd)
- 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)
- 硼替佐米/沙利度胺/地塞米松(VTD)
- 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/醋酸泼尼松/硼替佐米(VMP)
- 马法兰/醋酸泼尼松/沙利度胺(MPT)
- 马法兰/醋酸泼尼松/来那度胺(MPR)
- 马法兰/醋酸泼尼松(MP)

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。若第 1 次移植后获得 CR 或 VGPR 者,可不考虑序贯第 2 次移植;若首次移植后未达 VGPR,可序贯第 2 次移植。高危患者可能更能获益于双次移植。序贯第 2 次移植一般在首次移植后 6 个月内进行。

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 ASCT 后未获得 CR 以上疗效者,可采用原诱导方案短期巩固治疗 2~4 个疗程。

4. 维持治疗:维持治疗可延长疗效持续时间以及无进展生存时间。可选用来那度胺、硼替佐米或沙利度胺单药,或联合糖皮质激素。

5. 异基因造血干细胞移植:年轻、高危患者可考虑异基因造血干细胞移植。

二、复发 MM 的治疗

随着新药的广泛应用,MM 患者的缓解深度及缓解持续时间越来越好,但是患者最终仍将复发或进展。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机及药物。针对复发 MM 的治疗开始之前,通过包括完善病史、体检、细胞遗传学检测以及针对“SLiM-CRAB”相关检查,来明确是仅有生化复发还是临床复发或活动性复发。仅有生化复发的患者不需要立即治疗,这些患者如果出现单克隆球蛋白增速加快(如 3 个月或更短时间增加 1 倍)时,才应该开始治疗。对于无症状的生化复发患者,受累免疫球蛋白上升速度缓慢,仅需观察,建议 3 个月随访 1 次。对于伴有 SLiM-CRAB 的临床复发患者,需要尽快启动治疗。

对于 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;对 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;对于 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。如果从未使用过某一类(种)新型作用机制的药物,首选包含这类(种)药物的方案。对于复发的 MM 患者,应尽可能延长患者的治疗时间。

治疗方案:

- 首先推荐进入适合的临床试验。
- 伊沙佐米/来那度胺/地塞米松(IRd)^[11]。
- 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同作用的药物(如恩环类、烷化剂、糖皮质激素)联合使用,具体参见初治方案。
- 条件合适者进行自体或异基因造血干细胞移植。
- 对于对硼替佐米、来那度胺双耐药的患者,可以考虑 DCEP $\pm$ V、DT-PACE $\pm$ V 方案(其中沙利度胺可用来那度胺代替)。

三、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,条件合适者应尽快行 ASCT;符合临床试验者进入临床试验。除以上方案外,有以下方案可供选择:

- 地塞米松/环磷酰胺/依托泊苷/顺铂 $\pm$ 硼替佐米(DCEP $\pm$ V)
- 地塞米松/沙利度胺/顺铂/阿霉素/环磷酰胺/依托泊苷 $\pm$ 硼替佐米(DT-PACE $\pm$ V)
- 大剂量环磷酰胺(HD-CTX)
- 低剂量环磷酰胺/醋酸泼尼松(CP)

四、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需要治疗的有症状 MM 患者。无症状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在 MM 诊断后前 2 年每月 1 次、2 年之后每 3 个月 1 次持续使用。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。使用前注意监测肾功能,并根据肾功能调整药物剂量。如果在原发病治疗有效的基础上出现肾功能恶化,应停用双膦酸盐,直至肌酐清除率恢复到基线值 $\pm 10\%$ 。唑来膦酸和帕米膦酸二钠有引起下颌骨坏死的报道,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,需在操作前后停用双膦酸盐 3 个月,并加强抗感染治疗。对即将发生或已有长骨病理性骨折、脊椎骨折压迫脊髓或脊柱不稳者可行外科手术治疗。低剂量的放射治疗(10~30 Gy)可用于缓解药物不能控制的骨痛。在干细胞采集前,避免全身放疗。

2. 高钙血症:水化、碱化,如尿量正常,则日补液 2 000~3 000 ml;补液同时合理使用利尿剂以保持尿量 $> 1\,500\text{ ml/d}$;药物治疗包括大剂量糖皮质激素、降钙素以及双膦酸盐;应用作用较快的针对原发病治疗的方案如含硼替佐米的方案可快速纠正高钙血症;合并肾功能不全时可行血液或腹膜透析。

3. 肾功能不全:水化、碱化、利尿,以避免肾功能不全;有肾功能衰竭者,应积极透析;避免使用非甾体消炎药(NSAIDs)等肾毒性药物;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:可考虑促红细胞生成素治疗;在用促红细胞生成素的同时,酌情补充铁剂、叶酸、维生素 B_{12} 等造血原料。

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;使用硼替佐米和接受造血干细胞移植(包括自体 and 异基因造血干细胞移植)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。

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。

五、随访监测

1. 无症状骨髓瘤:每 3 个月复查相关指标。包括血肌酐、白蛋白、乳酸脱氢酶、血清钙、 $\beta_2\text{-MG}$ 、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和骨外型,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。有症状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。

参与指南修订专家名单:黄晓军、路瑾、常英军(北京大学人民医院 北京大学血液病研究所);侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院);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(空军军医大学西京医院);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、傅璋珍、陈苏宁(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] Huang B, Lu J, Wang X, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase in Chinese patients with newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(7): 1740-1742. DOI:10.1080/10428194.2016.1252975.
- [2] 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. DOI:10.1038/bcj.2014.55.
- [3] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI:10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [6] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(4): 698-711. DOI:10.1038/ki.2014.408.
- [7] Li Y, Liu J, Huang B, et al. Application of PET/CT in treatment response evaluation and recurrence prediction in patients with newly-diagnosed multiple myeloma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25637-25649. DOI:10.18632/oncotarget.11418.
- [8] Huang B, Li J, Zhou Z, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(2): 270-274. DOI:10.3109/10428194.2011.610013.
- [9] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [10] Lu J, Lee JH, Huang SY, et al. Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(5): 743-749. DOI:10.1111/bjh.14465.
- [11] Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China continuation study [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 137. DOI:10.1186/s13045-017-0501-4.

(收稿日期:2017-09-01)

(本文编辑:沈志伟)