

· 标准与讨论 ·

中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 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 中国多发性骨髓瘤工作组

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,其特征为骨髓中克隆性浆细胞异常增生,分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M 蛋白),并导致相关器官或组织损伤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全和感染等。

一、临床表现

MM 常见的临床表现与骨髓瘤相关组织、器官损伤有关,包括血钙增高(Calcium elevation)、肾功能损害(Renal insufficiency)、贫血(Anemia)、骨质病变(Bone disease),即 CRAB 症状,及免疫力下降导致的反复细菌感染(12 个月内发作 >2 次)、高黏滞血症等靶器官损害等。

1. 骨骼症状:骨痛、局部肿块、病理性骨折,可合并截瘫。

2. 免疫力下降:反复细菌性肺炎和(或)尿路感染,败血症;病毒感染以带状疱疹多见。

3. 贫血:常为单纯正细胞正色素性贫血;少数合并白细胞减少和(或)血小板减少。

4. 高钙血症:有呕吐、乏力、意识模糊、多尿或便秘等症状。

5. 肾功能损害:常常表现为轻链管型肾病、蛋白尿、肌酐清除率下降等。

6. 高黏滞综合征:可有头昏、眼花、耳鸣,可突发意识障碍、手指麻木、冠状动脉供血不足、慢性心力衰竭等症状。此外,部分患者的 M 蛋白成分为冷球蛋白,可引起微循环障碍,出现雷诺现象。

7. 其他:有淀粉样变性病变者可表现为舌体肥大,腮腺肿大,心脏扩大,腹泻或便秘,肝、脾大及外周神经病等;晚期患者还可有出血倾向。

二、诊断标准、分型、分期及鉴别诊断

(一)检测项目

对于临床疑似 MM 的患者,应完成必需项目检测(表 1),有条件者可行其他对诊断及预后判断具有重要价值项目的检测(表 2)。

(二)诊断标准

根据 2003 国际骨髓瘤工作组(IMWG)、2008WHO、2013 美国国立综合癌症网络(NCCN)及对 MM 的最新定义,诊断有症状骨髓瘤和无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)的标准如下。

1. 有症状骨髓瘤诊断标准(满足全部 3 条标准):

(1)骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ ^a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^b;

(3)骨髓瘤相关靶器官损害(至少一项或多项):校正血清钙^c>2.65 mmol/L,肾功能损害(肌酐>177 $\mu\text{mol/L}$),贫血(血红蛋白低于正常下限 20 g/L 或<100 g/L),溶骨性破坏,严重的骨质疏松或病理性骨折^d,其他类型的终末器官损害也偶有发生;若经过治疗,证实这些脏器的损害与骨髓瘤相关可进一步支持诊断。

^a在少数情况下,骨髓单克隆浆细胞比例<10%,但能证实 CRAB 症状由克隆浆细胞引起,也可诊断;^b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;^c校正血清钙(mmol/L)=血清钙测定值(mmol/L)+[4-血清白蛋白浓度(g/dl)] $\times 0.02$ 或校正血清钙(mg/dl)=血清钙测定值(mg/dl)+[4-血清白蛋白浓度(g/dl)] $\times 0.8$;^d若孤立的浆细胞瘤(活检证实)或者单纯弥漫的骨质疏松(无骨折)作为单独的诊断标准,则需要骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 30\%$ 。

2. 无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)的诊断标准:

(1)血清单克隆 M 蛋白 ≥ 30 g/L,和(或);

(2)骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$;

(3)无相关器官及组织的损害(无终末器官损害,包括溶骨改变)。

(三)分型

依照增多的异常免疫球蛋白重链类型可分为 IgG 型、IgA 型、IgD 型、IgM 型、IgE 型、轻链型、双克隆型以及不分泌型。每一种可再根据轻链类型分为 κ 、 λ 型,共计 14 种。

(四)分期

Durie-Salmon 分期体系以及国际分期体系(ISS)见表 3。

(五)鉴别诊断

MM 需与可出现 M 蛋白的下列疾病鉴别:

1. 意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS):血清和(或)尿液中出现 M 蛋白,骨髓中单克隆浆细胞增多但未达到 MM 诊断标准,且无组织、器官损伤的证据。即诊断需要满足以下 4 条:(1)血清单克隆 M 蛋白<30 g/L;(2)骨髓中单克隆性浆细胞<10%;(3)无浆细胞增殖所致的器官和组织损伤;(4)排除其他 B 细胞增殖性疾病。

2. 华氏巨球蛋白血症(WM):血清和(或)尿液中出现单克隆 IgM,骨髓或其他组织中有淋巴样浆细胞浸润,常无骨质破坏。荧光原位杂交(FISH)检测常无 t(11;14)等 IgH 易位,分子生物学检测常常有 MYD88 L265P 突变。

表 1 多发性骨髓瘤必需检测项目

检测项目	具体内容
血液检查	血常规、肝肾功能(包括白蛋白)、电解质(包括钙离子)、凝血、血清蛋白电泳(包括 M 蛋白百分数)、血清免疫固定电泳、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、C 反应蛋白(CRP)、外周血涂片(包括外周血浆细胞百分数)、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
影像学检查	骨骼平片(包括头颅、颈椎、胸椎、腰椎、骨盆、股骨、肱骨)
其他检查	胸部 CT、心电图、腹部 B 超

表 2 对诊断多发性骨髓瘤(MM)或判断预后有价值的项目

检测项目	具体内容
血液检查	血清游离轻链、心功能不全及怀疑合并心脏淀粉样变性患者中检测肌钙蛋白、N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)
尿液检查	24 h 尿蛋白定量、尿蛋白电泳(MM 肾病及怀疑淀粉样变性者)
骨髓检查	骨髓活检+免疫组化(骨髓免疫组化建议应包括抗体:CD ₅ 、CD ₁₉ 、CD ₂₃ 、CD ₂₅ 、CD ₂₀ 、CD ₃₈ 、CD ₅₆ 、CD ₁₃₈ 、 κ 、 λ) 流式细胞术(建议至少包括的免疫标记:CD ₄₅ 、CD ₁₃₈ 、CD ₃₈ 、CD ₅₆ 、CD ₁₉ 、 κ 、 λ ,有条件者可增加 CD ₂₈ 、CD ₂₇ 、CD ₁₁₇ 、CD ₈₁ 、CD ₂₀₀) 荧光原位杂交技术[建议 CD ₁₃₈ 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 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(平片未能提示而怀疑骨病者以及需行三维重建者) MRI(怀疑髓外病变、脊髓及脊柱损伤及神经根受压者) 正电子发射计算机断层成像 CT(PET-CT)(怀疑骨病变或髓外病变,评估病变部位增殖代谢情况)
其他检查	心脏彩色超声(心功能不全及怀疑合并心脏淀粉样变性者) 腹部皮下脂肪或受累器官、部位活检,需行刚果红染色(怀疑淀粉样变性者)

表 3 Durie-Salmon(DS)分期体系和国际分期体系(ISS)

分期	DS 分期体系	ISS 分期体系
I	满足所有条件: 1. 血红蛋白 >100 g/L 2. 血清钙水平 ≤ 2.8 mmol/L(12.0 mg/dl) 3. 骨骼 X 线:骨骼结构正常或孤立性浆细胞瘤 4. 血清骨髓瘤蛋白产生率低 ①IgG <50 g/L ②IgA <30 g/L ③本周蛋白 <4 g/24 h	β_2 微球蛋白 <3.5 mg/L 白蛋白 ≥ 35 g/L
II	不符合 I 和 III 期的所有患者	不符合 I 和 III 期的所有患者
III	满足其中一个或多个条件: 1. 血红蛋白 <85 g/L 2. 血清钙 >2.8 mmol/L(12.0 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 ①IgG >70 g/L ②IgA >50 g/L ③本周蛋白 >12 g/24 h	β_2 微球蛋白 ≥ 5.5 mg/L
亚型 A	肾功能正常[血清肌酐水平 <177 μ mol/L(2.0 mg/dl)]	
亚型 B	肾功能不全[血清肌酐水平 ≥ 177 μ mol/L(2.0 mg/dl)]	

3. AL 型淀粉样变性: AL 型淀粉样变性(light chain amyloidosis)又称原发性系统性淀粉样变性,是单克隆轻链变性、沉积造成的组织和器官的损伤,是淀粉样变性中最为常见的类型,约占所有淀粉样变性的 70%。其诊断是在确认单克隆轻链的前提下,经刚果红染色证实活检组织中有淀粉样物质的沉积。在此基础上如果达到 MM 诊断标准,则诊断为 MM 继发淀粉样变性,否则诊断为 AL 型淀粉样变性。

4. 孤立性浆细胞瘤(骨或骨外)
5. POMES 综合征

6. 反应性浆细胞增多症(RP)
7. 转移癌的溶骨性病变
8. 浆母细胞性淋巴瘤(PBL)
9. 人类疱疹病毒 8(HHV8)阳性浆母细胞性淋巴瘤(HHV8 PL)。

三、疗效评判标准

中国 MM 的疗效标准参照了欧洲骨髓移植协作组(EBMT)和国际骨髓瘤工作组(IMWG)的疗效标准。

(一)EBMT 疗效标准

1. 完全缓解(CR):须符合以下全部条件:(1)免疫固定电泳检测血清和尿中单克隆 M 蛋白消失,持续 6 周以上(存在寡克隆区带伴寡克隆免疫重建的不排除 CR);(2)骨髓穿刺涂片和(或)骨髓活检中浆细胞 <0.05 。如果 M 蛋白持续阴性达 6 周,则无需重复骨髓检测(不分泌型 MM 患者必须至少间隔 6 周后重复骨髓检测以确定 CR);(3)溶骨性病变的数目和大小没有增加(发生压缩性骨折不排除缓解);(4)软组织浆细胞瘤消失。

2. 部分缓解(PR):须符合以下全部条件:(1)血清单克隆 M 蛋白减少 $\geq 50\%$ [不分泌型 MM 患者骨髓穿刺涂片和(或)骨髓活检切片浆细胞减少 $\geq 50\%$],持续 6 周以上;(2)24 h 尿轻链减少 $\geq 90\%$ 或降至 200 mg,至少持续 6 周;(3)影像学或临床检查软组织浆细胞瘤大小减少 $\geq 50\%$;(4)溶骨性病变的数量和大小没有增加(发生压缩性骨折不排除缓解)。

3. 微小缓解(MR):须符合以下全部条件:(1)血清单克隆 M 蛋白减少 25% ~ 49% [不分泌型 MM 患者骨髓穿刺涂片和(或)骨髓活检切片浆细胞减少 25% ~ 49%],持续 6 周以上;(2)24 h 尿轻链减少 50% ~ 89%,但仍超过 200 mg/24 h,持续 6 周以上;(3)影像学或临床检查软组织浆细胞瘤大小减少 25% ~ 49%;(4)溶骨性病变的数量和大小没有增加(发生压缩性骨折不排除缓解)。

4. 无变化(NC):未达到 MR 或疾病进展(PD)的标准。

5. 平台期:各项指标稳定(判断疗效时,各指标变化在 25% 以内)。维持至少 3 个月。

6. CR 后复发须至少符合以下一项:(1)免疫固定电泳或常规电泳检查血或尿 M 蛋白再次出现(需排除寡克隆免疫重建);(2)骨髓穿刺涂片或骨髓活检切片浆细胞比例 $\geq 5\%$;(3)出现新的溶骨性病变或软组织浆细胞瘤,或残留骨病变扩大(发生压缩性骨折可能不表明疾病进展);(4)排除其他原因引起的高钙血症(校正后血钙 >2.65 mmol/L 或 11.5 mg/dl)。

7. PD(对未获得 CR 的患者):须符合下述至少一项:(1)血清单克隆 M 蛋白水平升高 $>25\%$ (升高绝对值须 ≥ 5 g/L);(2)24 h 尿轻链增加 $>25\%$ (增加绝对值须 >200 mg/24 h);(3)骨髓穿刺涂片或骨髓活检切片浆细胞比例增高 $>25\%$ (增加绝对值至少 ≥ 0.10);(4)现存骨病变或软组织浆细胞瘤增大;(5)出现新的溶骨性病变或软组织浆细胞瘤(发生压缩性骨折可能不表明疾病进展);(6)排除其他原因引起的高钙血症(校正后血钙 >2.65 mmol/L 或 11.5 mg/dl)。

(二)IMWG 疗效标准

1. 严格意义的 CR(sCR):满足 CR 标准的同时要求游离轻链(FLC)比率正常和(或)经免疫组化、免疫荧光证实骨髓中无单克隆浆细胞。

2. 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 ≤ 0.05 。

3. 非常好的 PR(VGPR):血清和尿免疫固定电泳阳性

但一般蛋白电泳检测不出,或血清 M 蛋白降低 $\geq 90\%$ 并且尿 M 蛋白 <100 mg/24 h。

4. PR:(1)血清 M 蛋白减少 $\geq 50\%$,24 h 尿 M 蛋白减少 $\geq 90\%$ 或降至 <200 mg/24 h;(2)如果血清和尿中 M 蛋白无法检测,要求受累 FLC 与非受累 FLC 之间的差值缩小 $\geq 50\%$;(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 ≥ 0.30 时,则要求骨髓内浆细胞数目减少 $\geq 50\%$;(4)除了上述标准外,如果基线存在软组织浆细胞瘤,则要求浆细胞瘤大小缩小 $\geq 50\%$ 。

5. 疾病稳定(SD):不符合 CR、VGPR、PR 及 PD 标准。SD 不再推荐作为疗效指标,最好用疾病进展时间(TTP)来评价 SD。

6. PD:包括原发性疾病进展和治疗中或治疗后的疾病进展,用于计算包括 CR 患者在内的所有患者 TTP 和无疾病进展生存(PFS)。PD 至少符合以下一项比基线值升高 $\geq 25\%$:(1)血清 M 蛋白(升高绝对值须达到 5 g/L);(2)尿 M 蛋白(升高绝对值须 ≥ 200 mg/24 h);(3)如果血清和尿 M 蛋白无法检出,血清受累 FLC 与非受累 FLC 之间的差值(增加绝对值须 >100 mg/L);(4)骨髓浆细胞比例(增加绝对值至少 ≥ 0.10);(5)出现新的溶骨性病变或软组织浆细胞瘤,或者现存骨病变或软组织浆细胞瘤增大;(6)出现仅与浆细胞异常增殖相关的高钙血症(校正后血钙 >2.65 mmol/L 或 11.5 mg/dl)。

7. 临床复发:至少符合以下一项:(1)出现新的骨病变或者软组织浆细胞瘤;(2)明确的骨病变或者软组织浆细胞瘤增大。取所有可测量病灶中增大最明显者,明确增大定义为病灶两垂径乘积较前增大 50% 以上并至少增大 1 cm²;(3)高钙血症(≥ 2.65 mmol/L 或 11.5 mg/dl);(4)Hb 下降 ≥ 20 g/L;(5)血肌酐上升 ≥ 177 μ mol/L(2 mg/dl)。临床复发为 PD 和(或)终末器官功能障碍(CRAB 特征)的直接征象;不用于计算 TTP 或 PFS,但用于临床或有选择性地进行检查。

8. CR 后复发:至少符合以下一项:(1)免疫固定电泳或常规电泳检查血或尿 M 蛋白再次出现;(2)骨髓浆细胞比例 ≥ 0.05 ;(3)出现 PD 的任何其他指征(如新出现的浆细胞瘤、溶骨性病变或高钙血症)。CR 后复发仅用于研究终点为无疾病生存(DFS)的临床研究。

(三)MM 的探索性的疗效标准

1. 免疫表型 CR(Immunophenotypic CR,ICR):多参数流式细胞术(至少 4 色)检测骨髓 10^4 个单个核细胞中有 <1 个恶性浆细胞(敏感度为 10^{-4})。

2. 分子水平缓解(Molecular CR,MCR):等位基因特异性寡核苷酸杂交 PCR(ASO-PCR)方法检测 10^5 个单个核细胞中有 <1 个肿瘤细胞为阴性(敏感度为 10^{-5})。

3. PET-CT 缓解(PET-CR):PET-CR 是指原先高的 SUV 转阴;PET-PR 是指原先增高的 SUV 值减少 20% 以上,但未完全转阴;如增加 50% 以上的局部病变或新出现的损害或新的髓外病变出现,认为是疾病复发或进展。

四、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(含造血干细胞移植)以及维持治疗,达到 MR 及以上疗效时可用原方案继续治疗,直到获得最大程度的缓解;不建议在治疗有效的病人变更治疗方案;未获得 MR 的患者,应变更治疗方案。

2. 对适合自体造血干细胞移植的患者,应尽量采用含新药的诱导治疗+造血干细胞移植;诱导治疗中避免使用干细胞毒性药物(如烷化剂和亚硝基脲类药物)。

3. 所有适合临床试验者,可考虑进入临床试验。

(二) 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、钙、 β_2 微球蛋白、血清免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳及血清免疫固定电泳、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 1 次或有临床症状时进行。

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。随访和监测开始每 4 周进行 1 次,如果浆细胞瘤治疗后 M 蛋白完全消失后每 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,继续每 4 周 1 次的监测。每 6~12 个月进行影像学检查。

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

(三) 治疗

1. 无症状骨髓瘤:不建议化疗,除非进行临床试验。

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),如有必要行手术治疗。疾病进展为 MM 者按 MM 治疗。

3. 有症状骨髓瘤的治疗:

(1) 诱导治疗:适合造血干细胞移植患者的可选以下方案之一诱导治疗 3~4 个疗程,达到 PR 及更好疗效者,进行干细胞动员。

- 硼替佐米/阿霉素/地塞米松 ± 沙利度胺 (PAD ± T)
- 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松 (BCD)
- 硼替佐米/地塞米松 ± 沙利度胺 (BD ± T)
- 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,除以上方案外还可选用以下方案:

- 马法兰/泼尼松/硼替佐米 (MPV)
- 马法兰/泼尼松/沙利度胺 (MPT)
- 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)

马法兰在血肌酐 $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ 者需根据肌酐清除率调整剂量。

(2) 自体造血干细胞移植:自体造血干细胞移植可以提高缓解率,并改善患者无事件生存期,尤其使高危患者获益明显,为适合移植患者的标准治疗。肾功能不全及老年并非移植禁忌证。早期移植无事件生存期长于晚期移植。原发耐药或对诱导治疗耐药患者自体造血干细胞移植可作为挽救治疗策略。所有适合移植的患者建议在移植前采集足够 2 次移植所需的干细胞。对于第一次造血干细胞移植后获得 CR 或 VGPR 的患者,可不进行序贯第二次移植;第一次造血干细胞移植后未达到 VGPR 的患者可行序贯移植;序贯移植一般在第一次移植后 6 个月内进行。

(3) 巩固治疗:诱导治疗或自体造血干细胞移植获得最大疗效后可考虑原方案巩固 2~4 个疗程。

(4) 维持治疗:在非移植的患者在取得最佳疗效后到达平台期再进行维持治疗;接受自体造血干细胞移植者在移植后血象恢复后进行。如果在诱导治疗或干细胞移植后行巩固治疗,维持治疗在巩固治疗后进行。可选用来那度胺、沙利度胺单独或联合硼替佐米;泼尼松单独或联合沙利度胺;干扰素等。

(5) 异基因造血干细胞移植:清髓性异基因造血干细胞移植适应于年轻高危患者、或初次自体造血干细胞移植后疾病进展患者的挽救治疗;或适用于临床试验。

自体造血干细胞移植后半年内序贯降低预处理方案的异基因造血干细胞移植,可以提高 PFS。

异基因造血干细胞移植具有移植抗骨髓瘤效应,移植后治疗无效或复发的患者可行供者淋巴细胞输注。

(6) 原发耐药 MM 的治疗:换用未用过的新的方案,如能获得 PR 及以上疗效者,条件合适者尽快行自体造血干细胞移植;符合临床试验者,进入临床试验。有以下方案可供选择:

未使用过的新方案:

- 来那度胺 + 地塞米松 (RD)
- 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 ± B)
- 大剂量环磷酰胺 (HD-CTX)

(7) MM 复发的治疗:

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造血干细胞移植。

移植后复发:异基因造血干细胞移植后复发可予供体淋巴细胞输注;使用以前未使用的、含新药的方案。自体造血干细胞移植后复发:如果有冻存的干细胞,行第二次自体造血干细胞移植;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考虑行异基因造血干细胞移植。

(8) 支持治疗:

① 骨病的治疗:

• 使用口服或静脉双膦酸盐:包括氯屈膦酸、唑来膦酸或帕米膦酸二钠。双膦酸盐适用于所有活动性 MM 的患者。无症状性骨髓瘤不建议使用双膦酸盐,除非进行临床试验。静脉制剂使用时严格掌握输注速度。静脉使用双膦酸盐建议发病前 2 年每个月 1 次,2 年之后每 3 个月 1 次或根据利弊权衡。口服双膦酸盐可以长期使用。出现了新的骨相关事件,重新计算使用时间。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:如病人尿量正常,日补液 2000 ~ 3000 ml;保持尿量 > 1500 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控肾功能。

④ 贫血:可考虑使用促红细胞生成素治疗。

⑤ 感染:

• 如反复感染,或出现威胁生命的感染可考虑静脉使用免疫球蛋白。

• 如使用大剂量地塞米松,应考虑预防肺孢子菌肺炎和真菌感染。

• 如果有条件,可接种肺炎和流感疫苗。

• 使用硼替佐米患者应该预防性使用抗病毒药物。

⑥ 凝血/血栓:对接受以沙利度胺或来那度胺为基础方案的患者建议预防性抗凝治疗。可使用阿司匹林 50 ~ 100 mg/d,对于高危患者可使用低分子肝素预防。出现血栓事件,需暂时停用沙利度胺或来那度胺,并使用治疗剂量的低分子肝素,有肝素禁忌证者可使用华法林,在血栓事件消失后可再次使用沙利度胺或来那度胺。

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。

中国多发性骨髓瘤工作组成员: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);沈志祥、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);邹萍(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 血液病研究所);于力(解放军总医院);金洁、蔡真(浙江大学医学院附属第一医院)

(收稿日期:2013-06-29)

(本文编辑:沈锡宾)

2013 年全国大内科诊疗新技术新进展高研班会议通知

经中华医学会继续教育部批准,由中华医学会电子音像出版社培训部主办的“2013 年全国大内科诊疗新技术新进展高研班”将于 2013 年 11 月 29 日—12 月 4 日在珠海市举办。参加会议的学员将授予国家级 I 类继续医学教育学分 10 分,项目编号:2013-03-10-115(国)。

报名电话:010-85158757、85158424,传真:010-65236911,Email:1193801519@qq.com,手机:15801156515,联系人:曹继霞、周彦晖。欢迎内科和相关科室的医师积极参加会议。

会议期间将安排学员到香港及澳门医院实地考察学习,有意者请提前办理港澳通行证。