

## 多发性骨髓瘤的诊治进展

黄仲夏

首都医科大学附属北京朝阳医院西区血液与肿瘤科

北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心 (北京 100043)

【摘要】多发性骨髓瘤 (MM) 是好发于中老年的恶性浆细胞病, 由于新药的应用, 近年来其生存期明显延长, 可以视为慢性病。但仍不可治愈, 终将复发进展。国际 MM 工作组在 2003 年按有无器官损害将 MM 重新定义为有症状性、无症状性 MM, 制定了诊断标准, 同时对临床上无症状性 MM 可暂观察, 发展至症状性 MM 时需要化疗, 规范了 MM 的诊断和治疗。目前, MM 的治疗主要为靶向药物沙利度胺、硼替佐米 (万珂) 及来那度胺 (lenalidomide) 与如环磷酰胺、阿霉素等传统化疗药物组成的联合化疗方案化疗, 其中以硼替佐米、环磷酰胺及地塞米松组成的化疗方案最为推崇。年轻的符合条件的 MM 患者, 可考虑行自体外周血干细胞移植治疗。对上述药物均耐药的难治复发的患者可考虑新药临床试验。基于 MM 慢性病特点, 其整体治疗策略及全程慢病管理模式非常重要, 即对于适合化疗的 MM 患者, 一线诱导化疗 4 ~ 6 或更多周期治疗有效后, 采取巩固 2 ~ 4 个疗程 (或干细胞移植治疗) 后, 转入有效维持治疗, 延缓复发及复发后再诱导治疗。

【关键词】多发性骨髓瘤; 诊断; 化疗

【中图分类号】R551.3

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.002

**Update of diagnosis and treatment for multiple myeloma** Huang Zhong-xia. Department of Hematology and Oncology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing Medical Research Center of multiple myeloma, Beijing 100043, China

【Abstract】Multiple myeloma (MM) is a plasma cell malignancy, frequently occurs in the elderly. Since the application of new drugs in recent years, their survival was significantly improved. but still incurable, disease progression and relapse is inevitable. International MM Working Group in 2003, according to the presence or absence of organ damage in patients with MM were redefined as symptomatic and asymptomatic, clinically asymptomatic available for temporary observation, when the disease has progressed to symptoms need to induction chemotherapy. Currently, the treatment mainly of MM is for chemotherapy, chemotherapy regimens are consisted of targeted drugs such as thalidomide, bortezomib (Velcade), lenalidomide and other traditional-drugs, Among them, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone is the best efficacy regimen. For qualifying MM patients of younger than 65 years should be considered for the treatment of autologous peripheral blood stem cell transplantation. For refractory relapse, or multidrug-resistant MM patients may be considered participating in clinical trials of new drugs. Overall treatment strategy and chronic disease management is very important. For MM patients who is suitable for chemotherapy can choose first-line remission induction chemotherapy 4-6 or more cycles of therapy, after effective treatment, then continue 2-4 courses consolidation chemotherapy (or stem cell transplantation), then begin to the maintenance therapy, and pay attention to periodic review of monitoring changes in condition, delaying relapse, if relapse, need re-induction therapy.

【Key words】Multiple myeloma; Diagnosis; Chemotherapy

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是好发于中老年的血液三大恶性肿瘤之一, 为发生于 B 淋巴细胞终末阶段的恶性浆细胞病。近年来, 发病率有增高及发病年龄有提前趋势, 其病因与发病机制不清楚。可能与电离辐射、卡氏肉瘤相关的病毒感染诱发 *C-MYC*、*N-RAS* 等癌基因高表达激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 及抑制因子  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) 即激活 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B 等信号通路有关<sup>[1]</sup>。

MM 早期症状、体征不典型, 基层医院误诊误治很多, 几乎 50% ~ 80% 误诊。

## 1 多发性骨髓瘤的诊断

### 1.1 MM 易误诊的一些临床表现<sup>[2-4]</sup>

1.1.1 骨髓瘤骨病 表现为骨痛、高钙血症、广泛骨质疏松、溶骨性损害、病理性骨折。可因骨痛或腰腿痛不予重视, 或就诊于骨科, 被误诊扭伤、骨折、骨结核或骨肿瘤而延误诊治。

X 线、CT、磁共振或 PET-CT 等影像学检查在本病诊断中具有重要意义。阳性病变部位主要在颅骨、骨盆、肋骨、脊椎骨, 也可见于四肢骨。典型表现为穿凿样溶骨性病变、弥漫性骨质疏松和病理性骨折, 最常见于下胸椎及上腰椎, 也见于肋骨等处。

MM 患者由于常在骨髓瘤骨病周围浸润形成软组织髓外病变, 严重影响患者的生存, 故 X 线、CT、磁共振或 PET-CT 在 MM 患者中的诊断价值逐渐增大。

1.1.2 骨髓瘤肾病 与过多的轻链的沉积导致的肾损伤 (为引起骨髓瘤肾病的主要原因)、高钙血症、淀粉样变、恶性浆细胞的肾浸润、高尿酸血症、脱水和肾毒性药物的使用等因素有关。

患者可因血尿或蛋白尿就诊于肾科或中医科, 被误诊为肾炎等而长期得不到有效治疗, 使病情进展至晚期或发展至尿毒症。

1.1.3 感染 正常免疫球蛋白减少, 异常免疫球蛋白增多但无免疫活性; 白细胞减少、贫血及放化疗等影响正常免疫功能, 故易于反复感染。

患者可以发热作为首发症状就诊, 易发生上感、肺炎等呼吸道感染或泌尿系感染。

### 1.2 多发性骨髓瘤的诊断标准

国际 MM 工作组 (IMWG) 在 2003 年按有无器官损害将 MM 重新定义为有症状性、无症状性 MM<sup>[5]</sup>。

1.2.1 症状性 MM ①血或尿中存在 M 蛋白; ②骨髓中有克隆性浆细胞或浆细胞瘤; ③相关的器官或组织损害 (终末器官损害, 包括骨损害)。

1.2.2 无症状性 MM ①M 蛋白  $\geq 30\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ; ②和 (或) 骨髓中克隆性浆细胞  $\geq 10\%$ ; ③无相关的器官或组织损害 (终末器官损害, 包括骨损害) 或无症状。

MM 相关的器官或组织损害 (ROTI, IMWG 2003 年) ①血钙水平 血清钙大于正常上限  $0.25\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  或大于  $2.75\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; ②肾功能不全 肌酐大于  $173\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; ③贫血 Hb 小于正常下限  $2\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$  或小于  $10\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$ ; ④骨损害 溶骨性骨损害或合并压缩性骨折的骨质疏松; ⑤其他 症状性高粘滞综合征、淀粉样变性、反复细菌感染 (12 个月内发作大于 2 次)。

此外, 尚需要注意与反应性浆细胞增多症 (见于结核病、伤寒、自身免疫性疾病等)、其他产生 M 蛋白的疾病 (如慢性肝病、自身免疫病、恶性肿瘤如淋巴瘤等可产生少量 M 蛋白)、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS, 血清中 M 蛋白低于  $30\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 骨髓中浆细胞低于 10%, 无 MM 相关的器官或组织损害)、骨转移癌等疾病进行鉴别诊断<sup>[2-3]</sup>。

临床上无症状性 MM 可暂观察, 发展至症状性 MM 时需要化疗, 控制病情恶化<sup>[5]</sup>。

## 2 MM 的整体治疗策略及全程慢病管理模式

尽管由于新的肿瘤靶向药物的应用, MM 的生存期已经由过去的 3 ~ 5 年, 提高至目前的平均 5 ~ 7 年, 甚至最长 10 年以上, 但 MM 仍是不可治愈的疾病, 需要长期治疗, 且停止治疗后疾病进展。治疗目的为减轻症状, 改善生活质量和延长生存, 目前国际权威组织已经公认, MM 是一种慢性疾病<sup>[6-8]</sup>。

基于 MM “慢性病” “巩固” “维持治疗” 以及 “复发后再治疗” 的理念, 我们提出 “MM

的整体治疗策略及全程慢病管理模式”，即对于适合化疗的 MM 患者，一线诱导化疗 4 ~ 6 或更多周期治疗有效后，采取巩固 2 ~ 4 个疗程（或干细胞移植治疗），再转入有效维持治疗，延缓复发。MM 的治疗一般包括诱导治疗、巩固治疗及维持治疗 3 部分，需要 1 ~ 1.5 年<sup>[6-8]</sup>。

## 2.1 诱导化疗

一线诱导方案<sup>[1, 6-10]</sup>：化疗 4 ~ 6 疗程。硼替佐米（或万珂，P 或 V）、来那度胺（L）及沙利度胺（反应停，T）等靶向药物与传统化疗药物马法兰（M）、环磷酰胺、阿霉素（A）及糖皮质激素地塞米松（D）或泼尼松（P）组成的化疗方案。

如硼替佐米或来那度胺基础的化疗方案 VD、VCD、VTD 或 PAD、LD、LAD 或 PRD（或 VRD）等。上述方案中，硼替佐米基础方案抗骨髓瘤作用迅速，以不影响肾功能且有成骨作用为特点。但需要静脉或皮下注射。来那度胺为继沙利度胺后第二代抗肿瘤血管新生及免疫调节剂，可口服给药为其优势，但抗骨髓瘤作用较慢，且用药过程中需要根据肾功能变化调节用药剂量。硼替佐米或来那度胺基础的化疗方案花费较大。

可以根据以下方面（MM 患者的预后因素）选择一线诱导方案。

2.1.1 肿瘤的生物行为（恶性程度） 基于 FISH（凝光探针技术用于检查基因）或染色体检测结果<sup>[6]</sup>：包括预后不好的基因或染色体如 T（4；14）和 P53 缺失、浆细胞增殖情况、浆细胞白血病及乳酸脱氢酶（LDH）水平。

2.1.2 肿瘤负荷（体内肿瘤细胞量）如分期（DS 分期、ISS 分期）、（软组织）髓外病灶。

2.1.3 患者身体状况 如年龄、体能状况国际 ECOG 评分及肾功能。

花费较小的化疗方案如 TAD、MPT 等也是常用的 MM 诱导缓解方案。

需要注意的是，对于患者年龄小于 65 岁，有干细胞移植意愿的 MM 患者，推荐自体外周血干细胞移植，诱导缓解化疗方案选择时避免

马法兰等影响造血干细胞的药物。

对于新诊断 MM 患者，如果经济允许，特别是合并 MM 骨病及肾功能损害者，或 T（4；14）预后不好的染色体改变者，硼替佐米基础方案治疗可逆转 T（4；14）带来的不良预后，故推荐其作为诱导缓解方案<sup>[4, 6-7]</sup>。其中 VCD 方案以其较高的完全缓解率尤为被推崇<sup>[6-8]</sup>。

合并浆细胞白血病或合并软组织髓外浆细胞瘤的 MM 患者，病情进展快，预后不良，可以选择更强的硼替佐米为主的 3 药或 4 药联合化疗<sup>[6-8]</sup>。

合并 P53 缺失的 MM 患者，对许多化疗药耐药，可以考虑选择硼替佐米和来那度胺联合的 VRD 方案化疗<sup>[6]</sup>。

MM 治疗的疗效判断主要以血或尿中的 M 蛋白水平作为疗效判断标准，一般 1 ~ 2 个疗程评价疗效。化疗后取得较深缓解度如完全缓解或分子学缓解（即聚合酶链反应或多色流式细胞学检测阴性）的 MM 患者，总体生存（OS）越长<sup>[6-10]</sup>。

## 2.2 巩固治疗<sup>[6-11]</sup>

化疗剂量可以稍大，如干细胞移植：大剂量环磷酰胺、马法兰；或诱导缓解治疗有效的方案如 VCD 或 VRD 继续化疗 1 年左右，转入维持治疗。

## 2.3 维持治疗

可用硼替佐米、来那度胺及沙利度胺等靶向药物<sup>[6-9]</sup>进行维持治疗。

## 2.4 复发后再诱导

MM 的复发难治主要指化疗取得缓解后病情进展，病情复发或进展与肿瘤细胞的克隆演变或免疫逃逸等因素有关<sup>[12]</sup>。

由于 MM 是一种复杂的多信号通路异常所致的疾病，治疗难治复发性 MM 仍需要不同作用机制的药物组成的多药联合的化疗方案<sup>[1]</sup>。而且疗程要 ≥ 9 个疗程<sup>[6-8]</sup>，仍然需要再诱导使其达到缓解，再进行巩固及维持治疗。

复发难治的 MM 患者选用再诱导方案时，除了要重新评估患者的一般状况、肿瘤侵袭性、

既往方案的有效性,更重要的是,较新诊断患者要更多考虑以往治疗的缓解持续时间及药物不良反应累积等<sup>[6-8]</sup>。

治疗有效的诱导缓解方案如果其疗效可以维持缓解达 6 个月或 1 年以上者,仍可以选用原诱导方案化疗;对于既往未用过靶向药物治疗的患者,可以选用靶向药物为基础的化疗方案;进展性复发的患者宜选择 $\geq 3$ 药化疗方案,或早期进行干细胞移植治疗;惰性复发的患者可以选用靶向药为主的 2 种或温和的 3 药诱导方案化疗<sup>[1, 6-8]</sup>。

对于既往使用过沙利度胺及干细胞移植的患者,硼替佐米再诱导仍有其治疗优势。随着疗程延长,获得最大 M 蛋白降低患者比例不断增加<sup>[13]</sup>。80% 的有效患者在 8 个疗程内获得最大疗效,仍然有 20% 患者在 8 个疗程后获得最大疗效<sup>[14]</sup>。多项研究证实,即使既往接受过硼替佐米治疗的 MM 患者,接受硼替佐米再治疗获得的缓解率仍较高<sup>[13-14]</sup>。

对于难治复发性 MM,由于患者经历了很多疗程的化疗,身体状况及脏器功能可能较差,支持治疗较新诊断的 MM 患者显得尤为重要。那些对现行的化疗或靶向治疗药物均耐药,以及疗效不好的 MM 患者,建议加入临床试验,尝试更新药物的治疗<sup>[15-17]</sup>。

总之,MM 由于临床表现不特异,诊断时容易误诊或漏诊,故对于中老年严重骨质疏松或骨折、蛋白尿、反复感染,经骨科、肾内科或呼吸科专科治疗疗效不佳,特别是合并贫血患者,应积极查找病因,特别要考虑到 MM 诊断,及时进行免疫球蛋白和血清蛋白电泳、骨髓穿刺等相关检查以明确诊断。

MM 的整体治疗策略及全程慢病管理模式,即对于适合化疗的 MM 患者,一线诱导化疗 4 ~ 6 或更多周期治疗有效后,采取巩固 2 ~ 4 个疗程(或干细胞移植治疗),再转入有效维持治疗,延缓复发及复发后再治疗。

在此模式中,除了应选择最佳一线诱导治疗方案、合适的巩固治疗方案、理想的维持治疗药物外,患者依从性管理、定期门诊复查、

早期发现复发及复发后再治疗等也至关重要。

#### 【参考文献】

- [1] Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG. Treatment Options for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17 (6): 1264-1277.
- [2] 黄仲夏. 如何避免误诊多发性骨髓瘤[J]. 中国全科医学, 2012, 15(7):21-24.
- [3] 黄仲夏, 陈文明. 多发性骨髓瘤诊断标准 // 陈文明, 黄小军, 李娟. 多发性骨髓瘤——现状与进展[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 66-74.
- [4] 王岩, 黄仲夏. 硼替佐米基础化疗方案治疗初发合并肾功能不全的多发性骨髓瘤患者的进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2011, 34(9): 335-337.
- [5] The 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.
- [6] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2013, 88: 226-235.
- [7] Anderson KC. Therapeutic Advances in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma[J]. J Natl Compr Canc Netw 2013, 11 (5 suppl): 676-679.
- [8] Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses[J]. Oncologist, 2012, 17(5): 592-606.
- [9] Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Multiple myeloma, version 1.2013[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1):11-17.
- [10] Painuly U, Kumar S. Efficacy of Bortezomib as First-Line Treatment for Patients with Multiple Myeloma[J]. Clin Med Insights Oncol, 2013, 7: 53-73.
- [11] Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients[J]. Blood, 2011, 117(11): 3025-3031.
- [12] Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(5): 335-348.
- [13] 李新, 钟玉萍, 胡影, 等. 硼替佐米联合甲泼尼龙治疗 33 例复发/难治性多发性骨髓瘤[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(4): 987-990.
- [14] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2007, 137(5): 429-435.
- [15] Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. British Journal of Haematology[J]. Br J Haematol, 2011, 154(1):76-103.
- [16] 黄仲夏, 李德津, 郭彩虹. 多发性骨髓瘤的支持治疗 // 陈世伦, 于力, 邱录贵. 多发性骨髓瘤诊疗常规[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 208-223.
- [17] 黄仲夏. 多发性骨髓瘤治疗新药的研制 // 陈世伦, 于力, 邱录贵. 多发性骨髓瘤诊疗常规[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 225-236.