

中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022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

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院血液科 北京大学血液病研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044,Email:xjhrm@medmail.com.cn

【摘要】 多发性骨髓瘤(MM)是一种克隆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。本次指南修订中在诊断部分删除了活动性骨髓瘤诊断必须血/尿免疫固定电泳阳性,增加了少见类型骨髓瘤的描述;对危险分层部分进行了细化;对于难治愈患者治疗增加了包含卡非佐米、泊马度胺、塞利尼索方案的推荐,仍强调自体造血干细胞移植对于适合移植患者仍然具有不可替代的地位。支持治疗部分增加了血栓预防的推荐以及地舒单抗在骨髓瘤骨病中的应用。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 指南; 诊断; 治疗

Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2022 revision)

Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology

Corresponding author: Huang Xiaojun, Department of Hematology, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: xjhrm@medmail.com.cn

【Summary】 Multiple myeloma (MM) is an incurable clonal plasma cell dysplasia, the second most hematological malignancy which mainly develops in elderly population. With the emerging novel agents and laboratory methods, the diagnosis and treatment of MM have been significantly improved. In this update version, the rare subtypes of MM were supplemented to the diagnosis part, and blood or urine M protein was not mandatory as diagnostic criteria for active myeloma. In the risk stratification part, more accurate standards were added. As novel agents including carfilzomib, pomalidomide and selinexor have been approved by CFDA, more alternative combination regimens were available for relapse and refractory patients. Overwhelmingly, autologous stem cell transplantation (ASCT) still plays an irreplaceable role in MM treatment. In the supportive treatment section, the administration of thromboprophylaxis and denosumab were added.

【Key words】 Multiple myeloma; Guidelines; Diagnosis; Treatment

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种克隆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^[1-2],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2~3年1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)]以及继发淀粉样变性等相关表现。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220309-00165

收稿日期 2022-03-09 本文编辑 刘雪松

引用本文:中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J].中华内科杂志,2022,61(5):480-487. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220309-00165.



二、诊断标准、分型、分期

(一)诊断所需的检测项目(表1)

对于临床疑似MM的患者,应完成基本检查项目。在此基础上,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

综合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^[4],意义未明单克

隆免疫球蛋白增多症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)、冒烟型骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)和活性MM(active multiple myeloma, aMM)的诊断标准如表2。如无特殊标注,下文简称的MM是指需要治疗的aMM。其中高危SMM是指SMM中符合以下3条中2条及以上:血清单克隆M蛋白 ≥ 20 g/L;骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 20\%$;受累/非受累血清游离轻链

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,尿酸)、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(必要时加做IgD ^[3])、 β_2 -微球蛋白、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、24h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:CD19、CD20、CD38、CD56、CD138、 κ 轻链、 λ 轻链)
	影像学检查 全身X线平片,包括头颅、骨盆、四肢骨,全脊柱(包括胸椎、腰骶椎、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 血清游离轻链 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、B型钠尿肽或N末端B型利钠肽原
	尿液检查 24h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:CD19、CD38、CD45、CD56、CD20、CD138、 κ 轻链、 λ 轻链;有条件的单位加做CD27、CD28、CD81、CD117、CD200、CD269等的抗体,建议临床研究时开展) 荧光原位杂交(建议CD ₁₃₈ 磁珠分选骨髓瘤细胞或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 局部或全身低剂量CT或全身或局部MRI(包括颈椎、胸椎、腰骶椎、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,有条件可行心脏核磁共振检查

注:PET-CT为正电子发射计算机断层显像;MRI为磁共振成像

表2 MGUS、SMM和aMM诊断标准

诊断	标准
MGUS	血清M蛋白 < 30 g/L或24h尿轻链 < 0.5 g或骨髓单克隆浆细胞比例 $< 10\%$;且无SLiM CRAB
SMM	血清M蛋白 ≥ 30 g/L或24h尿轻链 ≥ 0.5 g或骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ 和/或组织活检证明为浆细胞瘤;且无SLiM CRAB
aMM ^a	骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ ^b 和/或组织活检证明为浆细胞瘤 ^c ;且有SLiM CRAB特征之一 ^d

注:MGUS为意义未明单克隆免疫球蛋白增多症;SMM为冒烟型骨髓瘤;aMM为活动性多发性骨髓瘤;^a由于克隆性浆细胞合成及分泌免疫球蛋白能力的差异,有1%~2%的骨髓瘤患者M蛋白鉴定阴性,骨髓浆细胞 $\geq 10\%$,诊断为“不分泌型MM”,但M蛋白鉴定仍是判断浆细胞克隆性的重要方法,也是评估疗效的重要手段,应在“基本检查项目”中常规进行。^b浆细胞单克隆性可通过流式细胞术、免疫组化,及免疫荧光的方法鉴定其轻链 κ/λ 限制性表达。判断浆细胞比例应采用骨髓细胞涂片和活检方法而非流式细胞术计数。由于骨髓瘤浆细胞具有灶性分布的特点,若骨髓涂片的浆细胞比例低于10%,不仅需要多部位穿刺,而且骨髓活检病理切片通常发现更高比例的浆细胞。在多部位穿刺骨髓中克隆性浆细胞 $< 10\%$ 的患者,要关注到一种特殊类型的骨髓瘤“巨灶型骨髓瘤(macroc focal multiple myeloma)”是指单处或多处骨破坏病灶,单发病灶常伴周围软组织或淋巴结累及。^c组织活检证明为单克隆浆细胞瘤是指骨相关或者髓外组织病灶的病理结果。^d骨髓、肾脏等终末器官损害也偶有发生,若证实这些脏器的损害由于克隆浆细胞所致,可进一步支持诊断和分类。CRAB:[C]校正血清钙 > 2.75 mmol/L[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)];[R]肾功能损害(肌酐清除率 < 40 ml/min或血清肌酐 > 177 μ mol/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、MRI或PET-CT)显示1处或多处溶骨性病变。SLiM:[S]骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 60\%$;[Li]受累/非受累血清游离轻链比 ≥ 100 (受累轻链数值至少 ≥ 100 mg/L);[M]MRI检测有 > 1 处5 mm以上局灶性骨质破坏

比 ≥ 20 者^[5]。

(三)分型

依照 M 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 M 蛋白的轻链型别分为 kappa(κ)型和 lamda(λ)型。其中部分罕见类型临床特点如下:

1. IgD 型骨髓瘤: 1%~8%, 我国患者发病率略高于国外报道, 具有发病年龄轻、起病重, 合并髓外浸润、肾功能不全、淀粉样变性等临床特征, 95% 为 IgD lamda 型。常规免疫固定电泳鉴定为轻链型时需警惕 IgD 型, 疗效评估需要依赖 IgD 定量检测及血清游离轻链。

2. IgM 型骨髓瘤: 占 MM 不到 0.5%, 中位年龄为 65 岁。临床症状与非 IgM 骨髓瘤类似, 常伴高黏滞血症、获得性血管性血友病。需与华氏巨球蛋白血症(WM)及其他可分泌 IgM 的淋巴瘤鉴别。常见的染色体细胞遗传学表现为 t(11; 14), 常有 cyclin D1 的表达, 无 MYD88 L265P 基因突变。

3. IgE 型 MM: 极罕见类型。IgE kappa 型多见, 常伴 t(11; 14), 常转化为浆细胞白血病, 预后较差。

4. 双克隆型骨髓瘤: 较为罕见, 仅占 <1%, 表现出两种不同的单克隆蛋白, 包括不同的重链、不同轻链等表现。

5. 不分泌型骨髓瘤: 血清和尿液免疫固定电泳单克隆免疫球蛋白呈阴性, 但克隆性骨髓浆细胞比例 $\geq 10\%$ 。常以骨破坏起病。

6. 寡分泌型 MM: 血尿中 M 蛋白鉴定阳性, 但是 M 蛋白量小于可测量范围[血清 M 蛋白量 <10 g/L、尿轻链 <200 mg/24h、受累血清游离轻链 (FLC) <100 mg/L]。

(四)分期

按照传统的 Durie-Salmon (DS) 分期体系^[6]和修订的国际分期体系 (R-ISS)^[7]进行分期(表 3、4)。

三、鉴别诊断

MM 需与可出现 M 蛋白的下列疾病鉴别: MGUS、WM、AL 型淀粉样变性、孤立性浆细胞瘤(骨或骨外)、POEMS 综合征。此外, 还需与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)、单克隆免疫球蛋白相关肾损害(MGRS)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 蛋白或其片段通过直接或间接作用所致。

四、MM 的预后评估与危险分层

MM 是一组生物学行为和临床表现呈显著异质性的疾病, 精确的预后评估与危险分层对于 MM 的精准治疗至关重要。MM 患者可供评估的预后因素包括宿主因素、MM 的生物学特征、治疗反应等, 单一因素常并不足以准确评估预后。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

表 3 Durie-Salmon 分期体系

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/24h
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/24h
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 μ mol/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 μ mol/L (2.0 mg/dl)]

表 4 国际分期体系 (ISS) 及修订的国际分期体系 (R-ISS)^[7]

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 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	β_2 -MG ≥ 5.5 mg/L	ISS III 期同时细胞遗传学高危患者* 或者 LDH 高于正常水平

注: β_2 -MG 为 β_2 微球蛋白; * 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)



Durie-Salmon 分期主要反映肿瘤负荷与临床进程; ISS、R-ISS 是主要用于预后判断(表 4)。细胞遗传学特点是决定 MM 预后的关键因素之一。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(表 5)也较为广泛使用,以此提出基于危险分层的治疗。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。此外,是否伴有髓外软组织浸润,外周血出现 $\geq 2\%$ 浆细胞,缓解时间短,多种染色体异常均会导致预后变差。所有的危险分层都是基于一定的治疗模式下进行判断。

表 5 Mayo 骨髓瘤分层及风险调整治疗分层系统

高危	标危 ^a
存在下列高危细胞遗传学异常 ^{a,b} 之一	
t(4;14)	
t(14;16)	
t(14;20)	所有其他类型,包括:
del(17p)	三倍体
p53 突变	t(11;14) ^d
1q 扩增	t(6;14)
R-ISS 分期为 III 期	
S 期(增殖期)浆细胞高比例 ^e	
GEP: 基因表达谱: 高危标志	

注:^a三倍体可能提示预后良好;^b应用 FISH 或者其他等效检验手段检出;^c界值根据各中心定义;^dt(11;14)可能与浆细胞白血病有关;双打击 MM: 存在任意 2 个高危细胞遗传学异常;三打击 MM: 存在任意 ≥ 3 个高危细胞遗传学异常

FISH 检测 MM 常见细胞遗传学异常易受到检测环境、探针、流程、人员等因素的影响,阳性阈值可有所不同,建议各细胞遗传学检测实验室应建立稳定的实验室质量控制体系,并选择一定数量阳性和阴性样本,建立每一种异常的判断阈值,并积极参加室间质控。

五、MM 的疗效评估

该疗效标准参考 2016 IMWG^[8]疗效标准,分为传统的疗效标准和 MRD 疗效标准,在治疗中先进行传统的疗效评估,在临床研究中当患者进入完全缓解后再进行 MRD 疗效评估。

其中微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)仅用于难治复发或临床试验患者中的疗效评估。MRD 检测在完全缓解(CR)的基础上进行。“连续 2 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 2 次检测。

(一)传统的 IMWG 疗效标准

1. 严格意义的完全缓解(sCR): 满足 CR 标准的

基础上加上血清 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 $\kappa/\lambda > 4:1$ 或 $< 1:2$ (分别针对 κ 型和 λ 型患者,计数 ≥ 100 个浆细胞)。无骨髓病理,可以用敏感性达到 10^{-4} 的多色流式细胞术监测骨髓标本无克隆浆细胞代替。

2. 完全缓解(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 $< 5\%$;在对仅依靠血清 FLC 水平作为可测量病变的患者,除了满足以上 CR 的标准外,还要求血清 FLC 的比值连续 2 次评估均恢复正常。注意达雷妥尤单抗的使用可能会干扰 IgG kappa 型 CR 的判定。

3. 非常好的部分缓解(VGPR): 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 $\geq 90\%$ 且尿 M 蛋白 < 100 mg/24h;在仅依靠血清 FLC 作为可测量病变的患者,除了满足以上 VGPR 的标准外,还要求连续 2 次受累和未受累血清 FLC 之间的差值缩小 $> 90\%$ 。

4. 部分缓解(PR): (1)血清 M 蛋白减少 $\geq 50\%$, 24h 尿 M 蛋白减少 $\geq 90\%$ 或降至 < 200 mg/24h; (2)如果血清和尿中 M 蛋白无法检测,要求受累与未受累血清 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 $\geq 30\%$ 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,则要求可测量病变最大垂直径乘积之和缩小 $\geq 50\%$ 。以上血清学和尿 M 蛋白指标均需连续 2 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. 微小缓解(MR)(仅用于难治/复发 MM 的评价): 血清 M 蛋白减少 25%~49% 并且 24h 尿轻链减少 50%~89%。如果基线存在软组织浆细胞瘤,则要求可测量病变最大垂直径乘积之和缩小 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. 疾病稳定(SD): 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. 疾病进展(PD): 符合以下一项即可(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 $\geq 25\%$ (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 $\geq 25\%$ (升高绝对值 ≥ 200 mg/24h); (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 $\geq 25\%$,且绝对值增加 >100 mg/L;(4)如果血清和尿中 M 蛋白以及血清 FLC 都不可测定,则要求骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$ 且绝对值增加 $\geq 10\%$;(5)出现新的软组织浆细胞瘤病变:原有一个以上的可测量病变最大垂直径乘积之和从最低点增加 $\geq 50\%$;或原有的 ≥ 1 cm 的病变其长轴增加 $\geq 50\%$;(6)循环浆细胞增加 $\geq 50\%$ (在仅有循环中浆细胞作为可测量病变时应用,绝对值要求至少每微升 200 个细胞)。

8. 临床复发(clinical relapse):符合以下一项或多项:(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(可测量病变最大垂直径乘积之和增加 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(>2.75 mmol/L);(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 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl)并且与 MM 相关;(6)血清 M 蛋白相关的高粘滞血症。

9. CR 后复发(relapse from complete response):符合以下一项之一:(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 $\geq 5\%$;(3)出现以上 PD 的标准之一。

(二)IMWG MRD 疗效标准

1. 持续 MRD 阴性(sustained MRD-negative):二代流式(new generation flow, NGF)或二代测序(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 2 次检测均为阴性。以后的评估用来描述 MRD 阴性的持续时间(如 5 年的 MRD 阴性)。

2. 二代流式 MRD 阴性(NGF MRD-negative):应用 NGF 检测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),最低检测灵敏度为 10^5 个有核细胞中可检测出一个克隆性浆细胞。八色流式抗原组合为 $\text{cy}\kappa$ 、 $\text{cy}\lambda$ 、CD19、CD27、CD138、CD45、CD56、CD38,最低灵敏度为 10^5 。

3. 二代测序 MRD 阴性(NGS MRD-negative):采用巢式 PCR 扩增结合 NGS 深度测序方法(LymphoSIGHT 平台或经过验证的等效方法)检测患者全骨髓细胞中肿瘤浆细胞 IGH(VDJH)、IGH(DJH)或 IG-kappa(IGK)克隆性重排为阴性。最低检测灵敏度为 10^5 个有核细胞中可检测出一个克隆性浆细胞。

4. 原有影像学阳性的 MRD 阴性

(imaing-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 SUV 值低于纵隔血池,或者低于周围正常组织的 SUV 值。

5. MRD 阴性后复发(relapse from MRD negative):连续监测失去 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的情况(例如新的浆细胞瘤、溶骨性破坏或者高钙血症)。

六、新诊断多发性骨髓瘤的治疗

1. SMM:暂不推荐治疗,高危冒烟型骨髓瘤可根据患者意愿进行综合考虑或进入临床试验。

2. 多发性骨髓瘤如有 CRAB 或 SLiM 表现需要启动治疗。如年龄 ≤ 70 岁,体能状况好,或虽 > 70 岁,但经全身体能状态评分良好的患者,经有效的诱导治疗后应将自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)作为首选。对于年龄在 65~70 岁的患者,应在经验丰富的治疗团队进行仔细的体能状态评估后再进行 ASCT^[9]。拟行 ASCT 的患者,在选择诱导治疗方案时需避免选择对造血干细胞有毒性的药物,含来那度胺的疗程数应 ≤ 4 个疗程,尽可能避免使用烷化剂,以免随后的干细胞动员采集失败和/或造血重建延迟。目前诱导多以蛋白酶体抑制剂联合免疫调节剂及地塞米松的三药联合方案为主,三药联合优于二药联合方案,为达到更好的诱导后疗效尤其 MRD 转阴率,可考虑加入达雷妥尤单抗的四药联合方案,但目前在中国尚未批准为初诊适于移植 MM 患者的一线治疗。硼替佐米皮下使用可减少周围神经病发生率。

3. 诱导后主张早期序贯 ASCT,对中高危的患者早期序贯 ASCT 意义更为重要。ASCT 前需进行干细胞的动员,动员方案可用大剂量 CTX 联合粒细胞集落刺激因子或 CXCR4 的拮抗剂,每次 ASCT 所需 CD34⁺细胞数建议 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$,理想细胞数是 $5 \times 10^6/\text{kg}$,建议采集可行 2 次移植所需的细胞数供双次或挽救性第 2 次移植所需。预处理常用方案马法兰 140~200 mg/m²。对于高危的 MM 患者,可考虑在第 1 次移植后 6 个月内行 2 次移植。移植后是否需巩固治疗尚存争议,建议在 ASCT 后进行再分



层,对于高危患者使用巩固治疗,采用巩固治疗一般再用有效的诱导方案2~4个疗程,随后进入维持治疗。对于不行巩固治疗的患者,良好造血重建后需进行维持治疗。对于年轻的具有高危预后因素且有合适供者的患者,可考虑异基因造血干细胞移植(Allo-SCT)。

4. 不适合接受ASCT的患者如诱导方案有效,建议继续使用有效方案至最大疗效,随后进入维持阶段治疗。适合移植的诱导方案均适用于不适合移植的患者,除以上方案外尚可选用以下方案。三药方案的疗效优于两药,但也需注意,不适合ASCT的患者中有很一部分为老年衰弱的患者,选择治疗时可先予两药,待一般情况改善后可考虑给予三药联合。

5. 维持治疗可选择来那度胺、硼替佐米、伊沙佐米、沙利度胺等,对于有高危因素的患者,主张用联合蛋白酶体抑制剂的方案进行维持治疗2年或以上。高危患者不可单独使用沙利度胺。来那度胺的维持治疗对细胞遗传学标危及中危患者获益更多。

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)
- 来那度胺/硼替佐米/地塞米松(RVd)
- 硼替佐米/阿霉素/地塞米松(VAd)
- 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/环磷酰胺/地塞米松(TCd)
- 来那度胺/环磷酰胺/地塞米松(RCd)

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)
- 达雷妥尤单抗/马法兰/醋酸泼尼松/硼替佐米(Dara-VMP)
- 达雷妥尤单抗/来那度胺/地塞米松(DRd)

七、复发多发性骨髓瘤的治疗

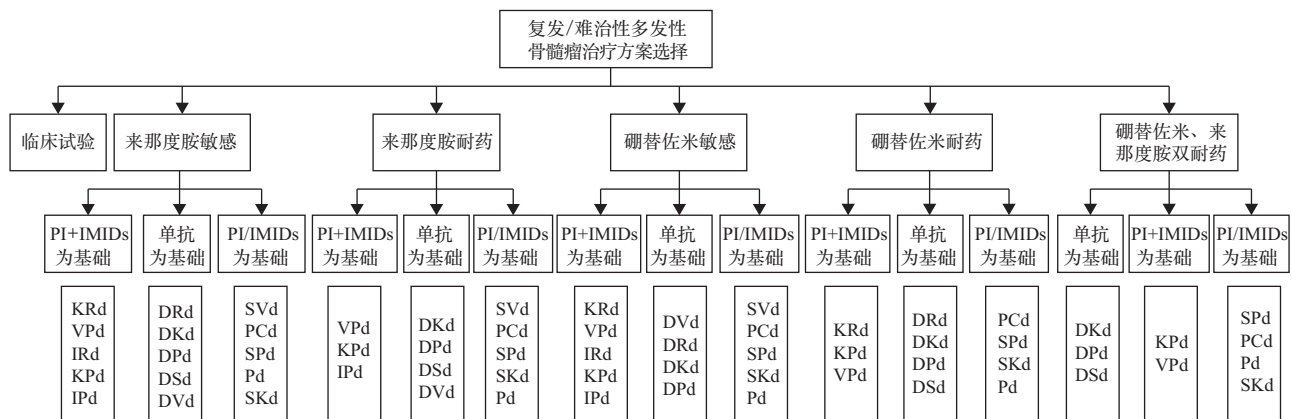
(一)治疗原则

1. 首次复发:治疗目标是获得最大程度的缓解,延长无进展生存(PFS)期。尽可能选用含蛋白酶体抑制剂(卡非佐米、伊沙佐米、硼替佐米)、免疫调节剂(泊马度胺、来那度胺)、达雷妥尤单抗以及核输出蛋白抑制剂(塞利尼索)等的3~4药联合化疗。再次获得PR及以上疗效且有冻存自体干细胞者,可进行挽救性ASCT。

2. 多线复发:以提高患者的生活质量为主要治疗目标,在此基础上尽可能获得最大程度缓解。应考虑使用含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、达雷妥尤单抗以及核输出蛋白抑制剂、细胞毒药物等的2~4药联合化疗。

3. 侵袭/症状性复发与生化复发:侵袭性复发及症状性复发的患者应该启动治疗。对于无症状的生化复发患者,受累球蛋白上升速度缓慢,仅需观察,建议3个月随访1次;这些患者如果出现单克隆球蛋白增速加快(如3个月内增加1倍)时,才开始治疗。

4. 复发后再诱导治疗方案选择原则见图1,建议换用不同作用机制的药物、或者新一代药物联合化疗。临床上应根据患者对来那度胺或硼替佐米



注:PI为蛋白酶体抑制剂;IMiDs为免疫调节剂;K为卡非佐米;d为地塞米松;R为来那度胺;V为硼替佐米;P为泊马度胺;I为伊沙佐米;D为达雷妥尤单抗,S为塞利尼索;C为环磷酰胺

图1 复发后再诱导治疗方案选择原则流程图

的耐药性选择合适的联合化疗方案。对于伴有浆细胞瘤的复发患者,使用含细胞毒药物的多药联合方案。选择含达雷妥单抗治疗方案的患者,用药前应完成血型检测;与输血科充分沟通;输血科备案患者信息,如患者输血,需使用专用试剂配血。

5.再诱导治疗后,如果有效,建议持续治疗直至疾病进展或不可耐受的毒副作用。

(二)复发患者可使用的方案

首先推荐进入适合的临床试验,其余新药方案详见流程图(图1),尚可选用以下方案:

1.嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)^[10-11](临床试验、研究者发起的研究)。

2.地塞米松/环磷酰胺/依托泊苷/顺铂±硼替佐米(dCEP±V)。

3.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)。

4.条件合适者进行自体或异基因造血干细胞移植。

八、原发耐药MM的治疗

换用未使用过的新的多药联合方案治疗。如能获得PR及以上疗效,条件合适者应尽快行ASCT或者Allo-SCT;符合临床试验条件者,进入临床试验。

九、支持治疗

1.骨病的治疗:静脉使用双膦酸盐(包括帕米膦酸二钠、唑来膦酸等)或皮下注射地舒单抗。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。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±10%。肾功能不全患者优先推荐使用地舒单抗。骨靶向治疗药物建议在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。若出现了新的骨相关事件,则重新开始至少2年的治疗。帕米膦酸二钠、唑来膦酸和地舒单抗均有引起下颌骨坏死的报道,尤以唑来膦酸为多,双膦酸盐和地舒单抗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或地舒单抗3个月,并加强抗感染治疗。地舒单抗使用后可能发生严重而持久的低钙血症,使用后注意监测血钙水平。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)可以作为姑息治疗,用于缓解药物不能控制的骨痛,也可用于预防即将发生的病理性骨折或脊髓压迫。以受累部位的局部放疗为主,以减轻放疗对干细胞采集和化疗的影响。

2.高钙血症:地舒单抗和双膦酸盐是治疗骨髓瘤高钙血症的理想选择,同时需要水化、利尿、补液2 000~3 000 ml。

3.肾功能不全:水化、碱化、利尿,以避免肾功能不全;减少尿酸形成和促进尿酸排泄;必要时透析;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:持续存在症状性贫血的患者可考虑使用促红细胞生成素治疗;酌情补充铁剂、叶酸、维生素B₁₂等造血原料。达雷妥单抗与红细胞表面CD38结合,干扰输血相容性检测,在开始使用达雷妥单抗之前应对患者进行血型鉴定和抗体筛查。

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;使用蛋白酶体抑制剂、达雷妥单抗的患者应该预防性使用抗病毒药物,推荐使用阿昔洛韦进行带状疱疹病毒的预防。对于HBV注意监测病毒载量,特别是联合达雷妥单抗治疗的患者。

6.凝血/血栓:静脉血栓栓塞症是MM的主要的并发症之一,患者相关因素、疾病相关因素和治疗相关因素都可能引起静脉血栓形成。对接受以沙利度胺、来那度胺或泊马度胺等免疫调节剂为基础方案的患者,应进行静脉血栓栓塞风险评估,并根据发生血栓栓塞的危险因素给予分层预防性抗凝或抗血栓治疗。建议低危患者给予阿司匹林,高危患者根据危险程度给予预防或治疗剂量华法林、低分子肝素或口服抗凝剂。

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。

十、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、β₂微球蛋白、血清免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳及血免疫固定电泳、24h尿总蛋白、尿蛋白电泳及尿免疫固定电泳。血清游离轻链有助于判断疾病进展。骨骼检查每年进行一次或在有临床症状时进行。

2.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

进行骨髓检查;血清游离轻链有助于疗效评估,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(按姓氏拼音排序):蔡真(浙江大学医学院附属第一医院血液科);常英军(北京大学人民医院血液科 北京大学血液病研究所);陈苏宁(苏州大学附属第一医院血液科);陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院血液科);杜鹃(上海长征医院血液科);傅琤琤(苏州大学附属第一医院血液科);侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院血液科);胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科);黄晓军(北京大学人民医院血液科 北京大学血液病研究所);金洁(浙江大学医学院附属第一医院血液科);李娟(中山大学附属第一医院血液科);刘俊茹(中山大学附属第一医院血液科);刘霆(四川大学华西医院血液科);路瑾(北京大学人民医院血液科 北京大学血液病研究所);马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所);李军民(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科);邱录贵(中国医学科学院天津血液学研究所);孙春艳(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科);吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科);周道斌(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang S, Xu L, Feng J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1513. DOI: 10.3389/fonc.2019.01513.
- [2] Liu W, Liu J, Song Y, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 22. DOI: 10.1186/s13045-019-0706-9.
- [3] 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(8): e239. DOI: 10.1038/bcj.2014.55.
- [4] 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.
- [5] Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(6): 59. DOI: 10.1038/s41408-018-0077-4.
- [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. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(5): 353-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.05.001.
- [10] Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10): e521-e529. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30115-2.
- [11] Xu J, Chen LJ, Yang SS, et al. Exploratory trial of a bipeptopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(19): 9543-9551. DOI: 10.1073/pnas.1819745116.

· 消息 ·

第六届全国健康体检质量控制大会通知

由中华医学会《中华健康管理学杂志》编辑委员会主办、青岛大学附属医院承办、中华医学会健康管理学分会学术支持、中国健康促进基金会特别支持的第六届全国健康体检质量控制大会将于2022年在青岛召开。会议旨在规范健康管理(体检)机构医学服务,促进健康管理(体检)行业有序、可持续发展,是健康管理(体检)行业的年度品牌盛会。会议将邀请全国知名健康管理学专家就以下内容进行讲座:一、国家政策解读;二、专家共识行业指南解读;三、省市级质控中心和机构质控实践经验分享交流;四、新技术应用规范与质控。欢迎广大健康管理(体检)从业者积极参会交流。

请关注“中华健康管理学杂志”微信公众号,了解相关学术活动最新动态。