

2019 年美国国立综合癌症网多发性骨髓瘤诊治的指南更新解读

罗子怡 周芙玲

[关键词] 多发性骨髓瘤; 诊断; 治疗

多发性骨髓瘤(MM)是骨髓浆细胞恶性增殖性疾病,可破坏骨骼和肾脏及机体的造血功能。MM 发病率在很多国家居血液肿瘤第 2 位,最常见于 65~74 岁的人群。随着检测方法的发展和研发,MM 的诊断和治疗日趋完善。2018 年 11 月,美国国立综合癌症网(NCCN)更新了 2019 年 MM 的诊治指南,本文将围绕 NCCN 最新指南,结合多方 MM 指南对本病诊治的最新相关内容进行解读。

一、MM 的诊断^[1-3]

1. 确诊检查^[4]:异常增生的未成熟浆细胞是 MM 的特征,伴单克隆 M 蛋白过度产生或 MM 性骨质病变。对于临床疑似 MM 的患者,应完成基本检查项目以明确诊断:外周血涂片、全血细胞计数及分类、血清尿素氮/肌酐、肌酐清除率、血清尿酸、血生化、 β_2 微球蛋白、血清蛋白及尿蛋白免疫检查全套、血清游离轻链(FLC)、骨髓评估包括全身低剂量 CT 扫描、单侧骨髓穿刺+活检[骨髓免疫组化和(或)骨髓流式细胞术,骨髓中期细胞遗传学]、浆细胞荧光原位杂交技术(FISH)[del13、del17p13、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)、t(14;20)和 1q21 扩增、1p 异常]。

其他备选检查包括:全身或骨骼 MRI 或全身正电子发射计算机断层显像(PET-CT)扫描、浆细胞增殖程度、轻链淀粉样变性评估、血粘度、人白细胞抗原(HLA)分型等,骨髓组织活检以鉴别孤立性浆细胞瘤骨型或骨外型。2019 年 NCCN 指南更新将全身氟代脱氧葡萄糖(FDG)纳入 PET/CT 检查中,同时指出如已完成 FDG PET/CT,则无需进行骨骼检查,而进行静脉造影 MRI。

2. 诊断标准:NCCN 指南强调,如果骨骼检查为阴性,需进行额外全身或骨骼 MRI 或全身 FDG PET/CT 扫描检查鉴别活动型骨髓瘤与冒烟型骨髓瘤。具体诊断标准如下:

(1)冒烟型(无症状性)骨髓瘤:血清单克隆蛋白 ≥ 3 g/dl 或本周蛋白 ≥ 500 mg/24 h 和(或)骨髓克隆性浆细胞占比为 10%~59%(2019 年 NCCN 指南更正);没有靶器官损害表现或淀粉样变性的骨髓瘤。如果骨骼检查呈阴性,使用全身 MRI、FDG PET/CT 或低剂量 CT 扫描检查评估骨病。

(2)活动型(症状性)骨髓瘤:国际骨髓瘤工作组(IMWG)诊断的新标准包括:涉及/未涉及的血清游离轻链比值 ≥ 100 ,且涉及的血清游离轻链水平 > 100 mg/dl 或更高;克隆性骨髓浆

细胞 $\geq 60\%$;骨骼 MRI 检查显示有两个或多个局灶性病变^[5]。

3. 分期:目前 NCCN 指南均推荐采用 IMWG 标准制定的国际分期系统(ISS)和修订后的 ISS(R-ISS)分期系统。见表 1。

表 1 ISS 和 R-ISS

分期	ISS	R-ISS
I	血清 β_2 微球蛋白 < 3.5 mg/L,血清白蛋白 ≥ 3.5 g/dl	ISS I 期且有 FISH 发现的标危染色体异常及血清 LDH \leq 正常上限
II	非 ISS I 或 III 期	非 R-ISS I 或 III 期
III	血清 β_2 微球蛋白 > 5.5 mg/L	ISS III 期且有 FISH 发现的高危染色体异常存在[del(17p)和(或)t(4;14)易位和(或)t(14;16)易位]或血清 LDH $>$ 正常上限

注:LDH:乳酸脱氢酶;标危:无高危染色体异常

二、MM 治疗与支持治疗^[1,3,6]

1. 冒烟型骨髓瘤^[7]:疾病随时间进展才可能转变为症状性骨髓瘤,开始任何抗骨髓瘤的治疗都为时过早,因此,只需进行每 3~6 个月评估的动态监测及随访,或推荐高风险冒烟型骨髓瘤患者参加临床试验。FISH 活检术及多参数流式细胞术对冒烟型骨髓瘤患者的个体化随访及监测有一定价值。

2. 孤立性浆细胞瘤(骨和骨外):建议首选局部放疗,如果存在结构性损害或神经压迫问题造成的神经损害,考虑手术治疗。每 3~6 个月动态评估 1 次,不断检测 M 蛋白水平以确认疾病的敏感性。

对比 2018 年 NCCN 指南,在 2019 年版中新增放射治疗原则,一般治疗信息/剂量如下:(1)孤立性骨型:对受累野放疗(40~50 Gy,1.8~2.0 Gy/次);(2)孤立性骨外型:对受累野放疗(40~50 Gy,1.8~2.0 Gy/次);(3)姑息治疗:①有无法控制的疼痛,或将发生病理性骨折,或将发生脊髓压迫时可采用小剂量放疗(8 Gy 1 次或 10~30 Gy,2.0~3.0 Gy/次);②应只对受累野进行放疗,以免影响干细胞采集或影响潜在的后续治疗。

3. 活动型骨髓瘤:NCCN 指南对于活动型骨髓瘤的治疗主要包括 3 个部分:骨髓瘤治疗、骨病预防及支持治疗。MM 的首选治疗是双药或三药联合化疗,其次是自体干细胞移植(ASCT)^[4]。多种药物的联合作用能提高药物活性和患者对药效的反应^[8]。骨髓瘤相关骨病和其他干预措施的辅助治疗也提高了患者的生存率。

(1)初始治疗方案:适宜移植者的治疗方案无更新,一线药物依然是硼替佐米和来那度胺。皮下注射是硼替佐米的首选给药方式。非移植候选者除原有方案外,急性肾功能不全时应首选硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松治疗,在肾功能得到改善后

建议改用硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案化疗。对于经治 MM, 新增埃罗妥珠单抗/泊马度胺/地塞米松作为 2A 类推荐。硼替佐米和地塞米松与环磷酰胺、沙利度胺、来那度胺联合使用是复发性 MM 的高效治疗方案^[8]。对于 ASCT 后未获得完全缓解 (CR) 以上疗效者, 为进一步提高疗效反应深度和强化疾病控制, 可采用原诱导方案行 2~4 个疗程的短期巩固治疗。年轻、高危患者可考虑异基因造血干细胞移植。

(2) MM 的免疫治疗: 目前常用的药物包括免疫调节剂 (IMiDs)、蛋白酶体抑制剂 (PIs) 和单克隆抗体 (mAbs), 如埃罗妥珠单抗用于经治 MM, 已有临床报道证明埃罗妥珠单抗/来那度胺/地塞米松联合治疗能提高患者的反应性和无病生存期^[9]。PIs 仍是 MM 常规治疗方案的决定性药物, 尤其是对有高危复发风险和肾脏损害的患者^[8]。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 作为一种新型的细胞免疫治疗, 其在临床上已成功用于多种血液系统肿瘤的治疗, 用于复发 MM 的治疗也有多例临床报道^[10]。但也有研究报道同种异基因 CAR-T 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 回输后早期有临床反应, 但疗效不能维持, 可能与同种异基因 CAR-T 在体内扩增少和持续时间短有关^[11]。

(3) 骨病的预防和治疗: 根据最新的 IMWG 指南, 双膦酸盐治疗应该在所有有症状的 MM 患者及抗骨髓瘤治疗者中进行, 无论有无溶骨性骨病变^[12]。使用双膦酸盐治疗时应监测肾功能水平, 地诺单抗是肾功能不全患者的首选治疗。使用双膦酸盐应同时监测颌骨坏死情况而决定停止治疗的时机。有临床症状的椎体压缩性骨折患者建议手术治疗。以内科治疗为主, 辅助外科治疗可显著改善患者的生存质量, 或减轻并发症^[13]。

(4) 支持对症治疗: ①高钙血症: 建议充分补充水分, 采用双膦酸盐 (首选唑来膦酸)、地诺单抗、类固醇和 (或) 降钙素治疗。②高粘滞血症: 有症状者建议采用血浆置换作为辅助治疗。③贫血: 造血功能受损时应首先考虑使用促红细胞生成素促进造血。使用达雷木单抗 (daratumumab) 前建议测定 MM 类型和靶向基因筛查。④感染^[4-5]: 应用蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂易产生感染的风险, 应采取适当的预防措施, 并在必要时调整 MM 的治疗方案。存在反复的严重感染时, 应考虑静脉注射免疫球蛋白治疗。对于接受 ASCT 的患者, 应接种肺炎球菌结合疫苗、流感嗜血杆菌疫苗和流感病毒疫苗。如接受高剂量地塞米松方案治疗者, 应给予抗卡氏肺囊虫肺炎 (PJP)、抗疱疹病毒及抗真菌预防治疗。NCCN 指南建议所有接受蛋白酶体抑制剂或 daratumumab 的治疗者进行带状疱疹预防。⑤肾功能不全: 加强水化以免发生肾功能衰竭, 避免使用非甾体类抗炎药物, 避免静脉注射造影剂。根据估算的肾小球滤过率 (eGFR) 水平调整唑来膦酸的用量, 唑来膦酸的积聚可导致肾损害^[12]。长期使用双膦酸盐类药物者应动态评估肾功能, 进行血浆置换 (2B 类推荐)。如有肾功能不全的临床指征, 考虑行肾脏病理组织检查诊断患者肾损害的水平。⑥凝血/血栓: 新增阿司匹林 (81~325 mg) 用于免疫调节剂治疗患者的抗凝治疗。对于

血栓高危患者建议进行抗凝治疗。已有研究证明, 年龄 > 70 岁或 BMI < 18.5 kg/m² 是血栓形成的危险因素, 并证明了抗凝药物对于预防血栓形成有价值^[14]。

(5) 随访/监测: 当有临床指征时, 考虑使用初始检查期间采用的相同的成像检查方式进行随访, 评估活动型骨髓瘤的进展。根据 IMWG 标准评估疾病的缓解、预后及分层危险因素。

综上所述, 目前 MM 的诊断仍依赖于全身的体格检查及辅助检查, 重点是骨髓检查, 包括骨髓活检、流式细胞术和免疫蛋白的定量定性检查, 还可做附加的诊断检查, 如进行轻链淀粉样变性评估及全身 MRI 等, 也更加强调了 FISH 在 MM 诊断中的作用。在治疗方面, 更新了孤立性骨髓瘤的放疗原则, 而对于化疗药物则无太大变动, 主要药物仍为硼替佐米和来那度胺。治疗 MM 时, 不但要治疗 MM 本身, 还要兼顾 MM 相关事件的支持治疗, 是一个综合性的治疗, 对于治疗的细节尚需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 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. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (11): 866-870.
- [2] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. The Lancet Oncology, 2014, 15 (12): e538-e548.
- [3] Kumar SK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ©) Multiple Myeloma [Z]. 2019.
- [4] Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment [J]. Am Fam Physician, 2017, 95 (6): 373-383.
- [5] Mikhael J, Ismail N, Cheung MC, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (14): 1228-1263.
- [6] 汪英颖, 刘尚勤. 多发性骨髓瘤诊治指南解读 (2018 年) [J]. 临床内科杂志, 2018, 35 (7): 503-504.
- [7] Landgren O. Shall we treat smoldering multiple myeloma in the near future? [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017 (1): 194-204.
- [8] Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2017, 92 (4): 578-598.
- [9] Gleason C, Catamero DD. Immunotherapy in Multiple Myeloma [J]. Seminars in Oncology Nursing, 2017, 33 (3): 292-298.
- [10] 张芳荣, 李昕, 刘竞. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发难治性多发性骨髓瘤的最新研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (4): 1316-1320.
- [11] Yan LZ, Shang JJ, Shi XL, et al. Allogeneic CAR-T for treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: four cases report and literatures review [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2019, 8 (40): 650-655.
- [12] Kanellias N, Gavriatopoulou M, Terpos E, et al. Management of multiple myeloma bone disease: impact of treatment on renal function [J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11 (11): 881-888.
- [13] 刘巍峰, 王涛, 李远, 等. 多发性骨髓瘤骨病的外科治疗及预后因素 [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38 (14): 841-850.
- [14] Takaishi K, Tsukamoto S, Ohwada C, et al. Low incidence of thromboembolism in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory drugs: a retrospective single-institution analysis [J]. J Thromb Thrombolysis, 2019, 48 (1): 141-148.

(收稿日期: 2019-06-27)

(本文编辑: 余晓曼)