

中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011 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(MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,骨髓中克隆性浆细胞异常增生,并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M 蛋白),导致相关器官或组织损伤(ROTI)。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全和感染等。

一、定义

MM 是浆细胞恶性增殖性疾病,骨髓中克隆性浆细胞异常增生,并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M 蛋白),导致 ROTI。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全和感染等。

二、临床表现

MM 最常见的症状是与贫血、肾功能不全、感染或骨破坏相关的症状(表 1)。

表 1 多发性骨髓瘤相关器官或组织损伤表现

血钙水平增高	校正血清钙 ^a 高于正常上限值 0.25 mmol/L (1 mg/dl) 或 >2.8 mmol/L (11.5 mg/dl)
肾功能损害	血肌酐 >176.8 μmol/L (2 mg/dl)
贫血	正细胞正色素性贫血, Hb <100 g/L 或低于正常值 20 g/L 以上
骨质破坏	溶骨性损害或严重的骨质疏松或病理性骨折
其他	有症状的高黏血症、淀粉样变、反复细菌感染(≥ 2 次/年)

注:^a 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

- 骨骼症状:骨痛,局部肿块,病理性骨折,可合并截瘫。
- 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。
- 贫血: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。
- 高钙血症:呕吐、乏力、意识模糊、多尿或便秘等。
- 肾功能损害:轻链管型肾病是导致肾衰竭的最常见原因。
- 高黏滞综合征:可有头昏、眼花、耳鸣,可突然发生意识障碍、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 成分为冷球蛋白,引起微循环障碍,出现雷诺现象。
- 其他:有淀粉样变性病变者可表现为舌肥大,腮腺肿

大,心脏扩大,腹泻或便秘,肝、脾大及周围神经病等。晚期患者可有出血倾向。

三、诊断标准、分型、分期及鉴别诊断

(一)诊断标准

有症状骨髓瘤:(1)血或尿 M 蛋白(无血、尿 M 蛋白量的限制,大多数病例 IgG >30 g/L 或 IgA >20 g/L 或 24 h 尿轻链 >1 g,但有些有症状 MM 患者低于此水平);(2)骨髓单克隆浆细胞或者浆细胞瘤(单克隆浆细胞通常 >0.10,但未设定最低阈值,因为约 5% 有症状 MM 患者骨髓浆细胞 <0.10,但诊断不分泌型骨髓瘤时需要浆细胞 ≥0.10,单克隆浆细胞需要行免疫组化等证实 κ 或 λ 轻链限制性表达);(3)出现骨髓瘤 ROTI(CRAB:高钙血症、肾功能不全、贫血、溶骨损害)。有症状 MM 最重要的标准是确定终末器官的损害,包括:贫血、高钙血症、溶骨损害、肾功能不全、高黏血症、淀粉样变性或者反复感染。

无症状(冒烟型)骨髓瘤:(1)血清 M 蛋白达到骨髓瘤水平(≥30 g/L);和(或)(2)骨髓中单克隆浆细胞 ≥0.10;(3)无骨髓瘤 ROTI(CRAB)或骨髓瘤相关症状。

(二)分型

依照增多的异常免疫球蛋白类型可分为以下 8 型:IgG 型、IgA 型、IgD 型、IgM 型、IgE 型、轻链型、双克隆型以及不分泌型。根据轻链类型分为 κ、λ 型。

(三)分期

Durie-Salmon 分期体系和国际分期体系(ISS)分别见表 2 和 3。

(四)鉴别诊断

与下列病症鉴别:反应性浆细胞增多症(RP),原发性巨

表 2 Durie-Salmon 分期体系

分期	Durie-Salmon 分期标准
I	Hb >100 g/L,血清钙 ≤3.0 mmol/L(12 mg/dl);骨骼 X 线:骨骼结构正常或孤立性骨浆细胞瘤;血清骨髓瘤蛋白产生率低:IgG <50 g/L, IgA <30 g/L,本周蛋白 <4 g/24 h,瘤细胞数 <0.6 × 10 ¹² /m ² 体表面积
II	不符合 I 和 III 期的所有患者,瘤细胞数(0.6 ~ 1.2) × 10 ¹² /m ² 体表面积
III	Hb <85 g/L,血清钙 >3.0 mmol/L(12 mg/dl);血清或尿骨髓瘤蛋白产生率非常高:IgG >70 g/L, IgA >50 g/L,本周蛋白 >12 g/24 h;骨骼检查中溶骨病损大于 3 处,瘤细胞数 >1.2 × 10 ¹² /m ² 体表面积
亚型 A	肾功能正常:血清肌酐水平 <176.8 μmol/L(2 mg/dl)
亚型 B	肾功能异常:血清肌酐水平 ≥176.8 μmol/L(2 mg/dl)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.10.028

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 100044, Email: xjhrm@medmail.com.cn

表 3 国际分期体系 (ISS)

分期	ISS 分期标准	中位生存期 (月)
I 期	β_2 微球蛋白 < 3.5 mg/L, 白蛋白 ≥ 35 g/L	62
II 期	不符合 I 期和 III 期的所有患者	44
III 期	β_2 微球蛋白 ≥ 5.5 mg/L	29

球蛋白血症 (WM), 转移性癌的溶骨性病变以及其他可以出现 M 蛋白的疾病, 如意义未明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS)、系统性轻链型 (AL) 淀粉样变性、孤立性浆细胞瘤 (骨或髓外)、浆母细胞性淋巴瘤 (PBL)、人类疱疹病毒 8 (HHV8) 阳性浆母细胞性淋巴瘤 (HHV8 PL)。

1. RP: (1) 存在原发病: 如慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移癌等; (2) 浆细胞 ≤ 0.30 且无形态异常; (3) 免疫表型: 反应性浆细胞的免疫表型为 $CD_{38}^+ CD_{56}^- CD_{19}^+$, 而 MM 为 $CD_{38}^+ CD_{56}^+ CD_{19}^-$; (4) M 蛋白鉴定: 无单克隆免疫球蛋白或其片段; (5) 细胞化学染色: 浆细胞酸性磷酸酶以及 5' 核苷酸酶反应多为阴性或弱阳性反应性, MM 患者均为阳性; (6) IgH 基因克隆性重排阴性。

2. WM: (1) 血中 IgM 型免疫球蛋白呈单克隆性增高, 同时其他免疫球蛋白正常或轻度受抑制; (2) 影像学: X 线照片较少见骨质疏松, 溶骨性病变极为罕见; (3) 浆细胞形态: 骨髓中以淋巴细胞及浆细胞样淋巴细胞多见。淋巴结、肝、脾活检提示是弥漫性分化良好的或浆细胞样淋巴细胞性淋巴瘤; (4) 免疫表型: 多为 $IgM^+, IgD^-, CD_{19}^+, CD_{20}^+, CD_{22}^+, CD_5^-, CD_{10}^-$ 及 CD_{23}^- 。

3. 转移性癌的溶骨性病变: (1) 骨痛以静止及夜间明显; (2) 血清碱性磷酸酶常升高; (3) 多伴有成骨表现, 在溶骨缺损周围有骨密度增加; (4) 骨髓涂片或活检可见成堆癌细胞; (5) 多数患者可查见原发灶, 但部分患者找不到原发灶。

4. MGUS: (1) 血中 M 蛋白 < 30 g/L; (2) 骨髓中单克隆性浆细胞 < 0.10 ; (3) 没有 ROTI、没有其他 B 细胞增殖性疾病或轻链相关的淀粉样变性以及其他轻链、重链或免疫球蛋白相关的组织损伤。

5. 系统性 AL 淀粉样变性: (1) 存在淀粉样蛋白相关的系统性症状 (如肾、肝、心、胃肠道或外周神经受累时); (2) 组织刚果红染色阳性 (如脂肪抽取物、骨髓或器官活检等); (3) 确定淀粉样蛋白为轻链相关性蛋白的证据 (可通过质谱法蛋白分析或免疫电镜检查等方法证实, 免疫组化法得出的结果可能不可靠); (4) 存在单克隆浆细胞增殖性疾病的证据 (如血尿 M 蛋白、异常游离轻链比或骨髓中克隆性浆细胞)。需注意的是, 大约 2% ~ 3% 系统性 AL 淀粉样变性患者无单克隆浆细胞增殖性疾病的证据, 这些患者的诊断应慎重。当体液中检测到 M 蛋白时, 如果组织活检刚果红染色阳性, 则诊断为 AL 淀粉样变性。如果 M 蛋白阳性同时伴有浆细胞形态和数量异常以及溶骨性损害, 则诊断为 MM。如果同时满足 MM 和 AL 淀粉样变性诊断标准, 则诊断为 MM 继发 AL 淀粉样变性。

6. 孤立性浆细胞瘤 (骨或髓外): (1) 活检证实为单个部位的单克隆性浆细胞瘤, X 线、MRI 和 (或) 氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像 (FDG-PET) 检查证实除原发灶外无阳性结果, 血清和 (或) 尿 M 蛋白阳性或水平较低; (2) 多部位骨髓穿刺涂片或骨活检浆细胞数正常, 标本经流式细胞术或 PCR 检测无克隆性增生证据; (3) 无骨髓瘤相关性 ROTI 等。而 MM 的诊断要点则是在单克隆浆细胞增生的前提下伴有相关性 ROTI。

7. PBL: (1) 常发生于 HIV 阳性或使用免疫抑制剂等导致的免疫缺陷患者; (2) 发病部位多局限于口腔等结外器官, 病情进展迅速; (3) 形态学与免疫表型与 MM 相似: 形态上表现明显的浆细胞样特征, 核分裂象易见。免疫表型多表达 $CD_{38}^+, CD_{138}^+, VS38c$ 和 $MUM1$, 不表达或弱表达 CD_{45}^+, CD_{20}^+ 和 $PAX5$, 但 Ki-67 指数常较高 ($> 90\%$); (4) 多伴 EB 病毒阳性, EB 病毒编码的 RNA (EBER) 原位杂交检测阳性, 但很少表达 LMP1; (5) 存在克隆性 IgH 基因重排; (6) 除部分可能由浆细胞瘤转化而来, 一般不存在 M 蛋白, 无骨破坏的影像学证据。

8. HHV8 PL: (1) 常由 HHV8 相关的多中心 Castleman 病进展而来, 易侵犯淋巴结和脾, 所有病例 HHV8 阳性; (2) 临床表现为免疫缺陷、淋巴结肿大和脾大, 常伴有 Kaposi 肉瘤; (3) 形态学表现为小片融合的 HHV8 潜伏期核抗原 (LANA-1) 阳性的浆母细胞膨胀性生长, 完全破坏淋巴结和脾脏结构; (4) 免疫表型: 核染色 LANA-1 阳性并限制性强表达 λ 轻链 $cIgM, CD_{20}^{+/-}, CD_{79a}^+, CD_{138}^+, CD_{38}^{+/-}, CD_{27}^-, EBER^-$; 而滤泡间浆细胞 $cIgM$ 阴性, $cIgA$ 阳性, 表达多种轻链型, LANA-1 阴性; (5) 无 IGV 基因突变。

四、疗效评判标准 (见附件 1)。

五、治疗

(一) 治疗原则

1. 无症状骨髓瘤或 Durie-Salmon I 期患者不建议化疗 (除非进行临床试验), 但至少每 3 个月复查相关指标, 直至出现症状后再治疗。

2. 有症状的 MM 患者应积极治疗。

3. 年龄 ≤ 65 岁, 适合自体干细胞移植者, 避免使用烷化剂和亚硝基脲类药物。

4. 所有适合临床试验者, 可考虑进入临床试验。

(二) 症状性骨髓瘤的治疗

1. 诱导治疗: 诱导治疗期间每个疗程复查 M 蛋白定量及相关的血液学指标; 血清游离轻链可用于早期疗效判定及非分泌型骨髓瘤疗效判定。骨骼相关事件检查每 6 个月 1 次; 如果疾病进程中出现新的骨骼相关事件, 根据需要检查。

一般在化疗 2 ~ 4 个疗程后对疾病进行疗效评价, 达到微小缓解 (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进入平台期; 不建议在治疗有效的患者变更治疗方案。未获得 MR 的患者, 应该变更治疗方案。

年龄 ≤ 65 岁或适合自体干细胞移植者: 可选以下方案之一诱导治疗 4 个疗程, 或 4 个疗程以下但已经达到部分缓

解(PR)及更好疗效者,可进行干细胞动员采集。对高危患者可预防使用抗凝治疗。具体方案:(1)BD(硼替佐米+地塞米松);(2)PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松);(3)DVD(脂质体阿霉素+长春新碱+地塞米松);(4)BTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松);(5)BCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松);(6)TAD(沙利度胺+阿霉素+地塞米松);(7)TD(沙利度胺+地塞米松);(8)VAD±T(长春新碱+阿霉素+地塞米松±沙利度胺)。方案中的阿霉素均可用脂质体阿霉素替代。

年龄>65岁或不适合自体干细胞移植者:可选以下方案之一直至获得PR及以上疗效。具体方案:(1)MPV(马法兰+泼尼松+硼替佐米);(2)MPT(马法兰+地塞米松+沙利度胺);(3)PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松);(4)MP(马法兰+泼尼松);(5)TD(沙利度胺+地塞米松);(6)DVD(脂质体阿霉素+长春新碱+地塞米松);(7)VAD(阿霉素+地塞米松±长春新碱);(8)M2(环磷酰胺+长春新碱+卡氮芥+马法兰+泼尼松)。

2. 原发耐药MM的治疗:(1)换用未用过的新方案,如能获得PR及以上疗效者,条件合适者尽快行自体干细胞移植;除以上方案外可选用DCEP(地塞米松+环磷酰胺+依托泊苷+顺铂)±硼替佐米、DT-PACE(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、大剂量环磷酰胺±硼替佐米;(2)符合临床试验者,进入临床试验。

3. MM复发的治疗:化疗后复发:(1)缓解后半年内复发,换用以前未用过的新方案;(2)缓解后半年以上复发,可以试用原诱导缓解的方案;无效者,换用以前未用过的新方案;(3)条件合适者进行干细胞移植。移植后复发:(1)异基因移植后复发:供体淋巴细胞输注;使用以前未使用的、含硼替佐米等靶向治疗的新方案;(2)自体干细胞移植后复发:使用以前未使用的、含硼替佐米等靶向治疗的新方案;可考虑异基因造血干细胞移植。

4. 巩固治疗:诱导治疗获得缓解后可考虑使用含硼替佐米的方案2~4个疗程巩固,如VTD(硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)。

5. 维持治疗: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造血重建恢复后进行。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。

6. 自体干细胞移植:(1)自体干细胞移植可提高缓解率,改善患者总生存期和无事件生存,特别是高危患者获益更明显,是适合移植患者的标准治疗;肾功能不全及老年并非移植的禁忌证;(2)尽管在复发时移植(作为挽救治疗)的总生存期与早期移植相似,但建议诱导治疗后直接进行大剂量化疗及干细胞移植,而非将干细胞移植留待挽救治疗阶段,因为接受早期移植患者可以获得更长的无症状期而得到更大的临床获益;(3)原发耐药或对诱导治疗耐药患者可将

自体干细胞移植作为挽救治疗策略;(4)如需进行双次移植,可在第一次移植后6个月内进行。

7. 异基因干细胞移植:对MM患者可以进行自体-降低预处理方案的异基因干细胞移植;降低预处理方案的异基因干细胞移植一般在自体干细胞移植后半年内进行。清髓性异基因干细胞移植可在年轻患者中进行,常用于难治复发MM患者。

8. 支持治疗:

骨病的治疗:(1)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。应用于所有活动性MM的患者。静脉制剂使用时应严格掌握输注速度。建议发病前2年每月1次静脉制剂或每日口服氯膦酸盐,2年后可每3个月1次(或根据利弊权衡)。出现了新的骨骼相关事件,重新计算使用时间。使用前注意监测肾功能,并根据肾功能调整药物剂量。帕米膦酸二钠或唑来膦酸有引起颌骨坏死的报道,双膦酸盐使用前应该进行口腔检查,使用中尽量减少口腔侵袭性操作。(2)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。(3)低剂量放疗(10~30Gy)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。

高钙血症:(1)水化、利尿:如患者尿量正常,日补液2000~3000ml;保持尿量>1500ml/d;(2)双膦酸盐;(3)糖皮质激素和(或)降钙素。

肾功能不全:(1)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;(2)有肾功能衰竭者,应积极透析;(3)避免使用非甾体消炎药(NSAIDs);(4)避免使用静脉造影剂;(5)并非移植的禁忌证;(6)血浆置换疗效有限;(7)长期接受双膦酸盐治疗的患者需监控肾功能。

贫血:可考虑使用促红细胞生成素治疗。

感染:(1)如发生反复感染,或危及生命可考虑静脉使用免疫球蛋白;(2)如果使用大剂量地塞米松,应预防卡氏肺孢子菌肺炎、疱疹和真菌感染;(3)如有条件,可以接种肺炎和流感疫苗。

高凝/血栓:以沙利度胺或雷利度胺为基础的方案可预防性抗凝治疗。

高黏血症:血浆置换可作为症状性高黏血症患者的辅助治疗。

六、预后

MM自然病程具有高度异质性,中位生存期为3~4年,有些患者可存活10年以上。影响MM的预后因素有:年龄、C反应蛋白(CRP)水平、骨髓浆细胞浸润程度及Durie-Salmon临床分期(包括肾功能)和ISS分期。初诊时血清免疫球蛋白游离轻链(rFLC)比值异常是MM不良的预后因素,rFLC联合ISS对MM预后的预测价值更大。细胞遗传学改变是决定MM疗效反应和生存期的重要因素。荧光原位杂交(FISH)检测高危MM具有t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、del(17p),中期细胞遗传学检出13q-也是高危因素之

一。另外,恶性浆细胞的增殖活性与分化程度、循环浆细胞数及血清乳酸脱氢酶(LDH)对于MM生存期的预测也均为彼此独立的预后因素;体能状态对MM生存期极可能具有很强的预测能力。

附件1 中国多发性骨髓瘤疗效标准

中国多发性骨髓瘤(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。EBMT的疗效标准分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病复发和疾病进展(PD)。IMWG分为严格意义的CR(sCR)、CR、非常好的部分缓解(VGPR)和疾病稳定。两种标准中,IMWG是新近推出的但该标准未被最后确认,目前EBMT标准应用更为普遍。

一、EBMT 疗效标准

1. 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. 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)24h尿轻链减少 $\geq 90\%$ 或降至200mg,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. 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)24h尿轻链减少50%~89%,但仍超过200mg/24h,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加重(校正后血钙 >2.8 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 $>25\%$ (升高的绝对值必须 ≥ 5 g/L);(2)24h尿轻链增加 $>25\%$ (增加的绝对值必须 ≥ 200

mg/24h);(3)骨髓穿刺涂片或骨髓活检切片浆细胞比例增高 $>25\%$ (绝对值增加至少 ≥ 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加重(校正后血钙 >2.8 mmol/L或11.5 mg/dl)。

二、IMWG 疗效标准

1. sCR:满足CR标准的同时要求游离轻链(FLC)比率正常和经免疫组化、免疫荧光证实骨髓中无克隆细胞。

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. 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/24h。

4. 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/24h);(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 >2.8 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直径乘积较前增大50%以上并至少增大1 cm²;(3)高钙血症(2.8 mmol/L或11.5 mg/dl);(4)Hb下降 ≥ 20 g/L;(5)血肌酐上升 ≥ 176.8 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、疾病进展和预后统计学数据的定义

1. PFS: 从治疗开始至疾病进展或死亡的时间。

2. 无事件生存 (EFS): 2006 年国际骨髓瘤工作小组不推荐将 EFS 作为一个常规研究终点。因为不同临床研究对“事件”的定义不同,可能会引起混淆。

3. TTP: 指开始治疗至 PD 的时间,如果患者在 PD 前死亡,并且死亡原因非 PD 而为其他的原因,此时即应作为截尾数据处理。该指标有助于评估疗效受益的持续时间。

4. DFS: 适用于 CR 患者。指从达到 CR 开始到复发的时间。目前认为该指标对 MM 疗效评价的价值不大。

5. 缓解持续时间 (DOR): 适用于至少达到 PR 的患者。指从达到 PR 或更佳疗效 (指首次观察到疗效,而非再次复查证实)起至 PD 的时间。如果患者并非因为疾病进展死亡,则应将 DOR 作为截尾数据处理。这是评估新药疗效和 (或) 新的治疗策略一个重要的研究终点。建议采用 DOR 和 TTP 作为评价疗效维持时间的研究终点。

6. 总生存期 (OS): 为受试者从进入临床研究直至各种原因导致死亡的时间。OS 是最可靠的肿瘤终点指标,在能充分评价生存期的研究中,它是最佳的终点指标,它的改善

可直接反映临床受益。OS 最大的优点是客观,不易产生测量偏差。缺点是观测时间须足够长,试验人数须足够多,才可得到足够的死亡事件,也才具有足够的鉴定力。

7. 治疗失败时间 (TTF): 是一个复合的终点指标,即随机选择某个时间直到任一原因终止此次治疗的时间 (包括因疾病进展,治疗毒性和死亡)。

中国多发性骨髓瘤工作组成员: 黄晓军 (北京大学人民医院 北京大学血液病研究所), 侯健 (第二军医大学上海长征医院血液内科), 李娟 (中山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与肿瘤科), 陈协群 (第四军医大学西京医院血液科), 沈志祥 (上海第二医科大学附属瑞金医院血液科), 刘霆 (四川大学华西医院血液内科), 赵永强 (中国医学科学院北京协和医院血液科), 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血液病研究所), 吴德沛 (苏州大学附属第一医院血液病研究所), 邱录贵 (中国医学科学院天津血液病研究所), 于力 (解放军总医院血液科), 金洁 (浙江大学医学院附属第一医院血液科), 路瑾 (北京大学人民医院 北京大学血液病研究所), 游苏宁 (中华医学会杂志社)

(收稿日期: 2011-07-15)

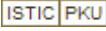
(本文编辑: 沈锡宾)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2011 年本刊可直接用缩写的常用词汇

白细胞介素 (IL)	甲型肝炎病毒 (HAV)	心脏监护病房 (CCU)
变异系数 (CV)	精制结核菌素试验 (PPD)	血管性血友病因子 (vWF)
丙氨酸转氨酶 (ALT)	磷酸盐缓冲液 (PBS)	血红蛋白 (Hb)
丙型肝炎病毒 (HCV)	酶联免疫吸附测定 (ELISA)	严重急性呼吸综合征 (SARS)
磁共振成像 (MRI)	逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)	一氧化氮 (NO)
蛋白质印迹 (Western blot)	凝血酶时间 (TT)	乙型肝炎病毒 (HBV)
低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)	凝血酶原时间 (PT)	乙型肝炎病毒 e 抗体 (抗-HBe)
动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂)	人类免疫缺陷病毒 (HIV)	乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg)
动脉血氧分压 (PaO ₂)	肾小球滤过率 (GFR)	乙型肝炎病毒表面抗体 (抗-HBs)
辅助性 T 淋巴细胞 (Th)	食品药品监督管理局 (FDA)	乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)
干扰素 (IFN)	世界卫生组织 (WHO)	乙型肝炎病毒核心抗体 (抗-HBc)
甘油三酯 (TG)	随机对照试验 (RCT)	直接胆红素 (DBil)
高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)	胎牛血清 (FBS)	肿瘤坏死因子 (TNF)
核因子-κB (NF-κB)	体重指数 (BMI)	重症监护病房 (ICU)
红细胞沉降率 (ESR)	天冬氨酸转氨酶 (AST)	自然杀伤细胞 (NK 细胞)
活化部分凝血活酶时间 (APTT)	纤维蛋白降解产物 (FDP)	总胆固醇 (TC)
获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)	纤维蛋白原 (Fb)	总胆红素 (TBil)

中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011年修订)

作者: [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](#)
作者单位:
刊名: [中华内科杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Internal Medicine](#)
年, 卷(期): 2011, 50(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhnc201110028.aspx