

多发性骨髓瘤诊断及治疗研究现状

马冰洁 宁熙 周涛*

昆明医科大学第二附属医院 云南省昆明市 650106

【摘要】多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 是血液系统第二常见的恶性肿瘤, 疾病初期通常无明显症状, 随病情进展可能演变为复发、难治的情况。随着对 MM 生物学特性及临床研究的不断深入, 其治疗方式越来越多样及个体化。随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体、嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法及新药物的研发, MM 患者的生存期及预后发生了显著改善。本文结合美国国立综合癌症网 (NCCN) 更新的 2023 年第 3 版 MM 的诊治指南对本病的诊断及治疗内容进行综述。

【关键词】多发性骨髓瘤; NCCN; 诊断; 治疗

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 以克隆性浆细胞在骨髓中增殖为特征, 是第二常见的血液系统恶性肿瘤, 随病情进展可导致高钙血症、肾功能不全、贫血和溶骨性病变。近年来, MM 的发病率不断升高。2017 年美国 MM 新发病例占所有恶性肿瘤的 1.79%, 约占血液系统恶性肿瘤的 17.51%^[1], 而在 2023 年分别增长到 1.82% 和 19.34%^[2]。MM 好发于老年患者, 中位年龄 69 岁。随着检测方法的发展和新药的研发, MM 的诊断和治疗日趋完善, 但是仍然不可治愈。本文将对本病诊断及治疗内容进行综述。

1 诊断

1.1 诊断方法^[3]

所有患者的初始筛查性检查包括病史和体检。异常增生的未成熟浆细胞是 MM 的特征, 伴随单克隆 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: 全血细胞计数及分类、外周血涂片、电解质、肝功能检查、白蛋白、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ 微球蛋白、NT-proBNP/BNP、血清尿素氮/肌酐、肌酐清除率、血清尿酸、血清定量免疫球蛋白、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、24 小时尿总蛋白、尿蛋白电泳、尿免疫固定电泳、血清游离轻链 (FLC) 测定、骨髓评估包括全身低剂量 CT 扫描或 FOP PET/CT、单侧骨髓穿刺和活检 [免疫组织化学 (IHC) 和/或多参数流式细胞术, 骨髓中期细胞遗传学、骨髓浆细胞荧光原位杂交技术 (FISH) [del (13)、del (17p13)、t (4; 14)、t (11; 14)、t (14; 16)、t (14; 20)、1q21 增益/1q21 扩增、1p 缺失]。

在某些情况下可以完成其他备选检查项目: 组织活检以证实疑似浆细胞瘤、浆细胞增殖程度、血清粘度测定、人白细胞抗原 (HLA) 分型、乙肝和丙肝检测及 HIV 筛查、超声心动图、轻链淀粉样变性评估、骨髓单核苷酸多态性 (SNP) 阵列和/或骨髓二代测序 (NGS) 检测、循环浆细胞评估等。考虑基线克隆鉴定和抽吸样本的储存, 以备将来通过 NGS 进行微小残留病 (MRD) 检测。

1.2 定义

对于 MM 的定义具体如下:

1.2.1 冒烟型骨髓瘤: 血清单克隆蛋白 $\geq 3\text{g/dL}$ 或本周蛋白 $\geq 500\text{mg/24h}$ 和/或克隆骨髓浆细胞 (BMPCs) 为 10%–59%, 同时没有骨髓瘤定义事件或淀粉样变, 如果骨骼检查阴性, 可通过全身 MRI、FDG PET/CT 或低剂量 CT 扫描评估骨骼疾病。

1.2.2 活动型 (症状性) 骨髓瘤: 克隆性 BMPCs $\geq 10\%$ 或活检证实的骨或髓外浆细胞瘤和以下任何一项或多项骨髓瘤定义事件: 传统的 CRAB 事件; 克隆性骨髓浆细胞 $\geq 60\%$; 累及/未累及的 FLC 比值 ≥ 100 , 且累及的 FLC 水平 $> 100\text{mg/dl}$ 或更高; 骨骼 MRI 检查显示有 > 1 个局灶性病变 $\geq 5\text{mm}$ 。

1.3 分期与风险分层系统

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。2023 年 NCCN 指南在该部分新增了危险分层表, 见表 2。

表 1 ISS 和 R-ISS

分期	ISS	R-ISS
I	血清 $\beta 2$ 微球蛋白 $< 3.5\text{mg/L}$, 血清白蛋白 $\geq 3.5\text{g/dl}$	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 $\beta 2$ 微球蛋白 $\geq 5.5\text{mg/L}$	ISS III 期及有 FISH 发现的高危染色体异常或血清 LDH $>$ 正常值上限

注: LDH: 乳酸脱氢酶; 标危: 无高危染色体异常; 高危: 存在 del (17p) 和/或 t (4; 14) 和/或 t (14; 16) 易位

表 2 危险分层系统

MM 的高风险因素		
细胞遗传学异常	t (4; 14)	MYC 易位
	t (14; 16)	TP53 突变[伴 del (17p)]
	Del (17p) /17 号染色体单体	四体性
	1q21 增益/1q21 扩增	复杂核型 (完成时) 或核型 del (13)
其他危险因素	高危基因表达	肾衰竭
	髓外疾病	血小板减少症
	循环浆细胞	高血清 FLC
	高浆细胞增殖	淋巴细胞减少
	虚弱	免疫缺陷
		乳酸脱氢酶升高

注: 循环中存在 $\geq 5\%$ 的浆细胞被定义为浆细胞白血病。

2 治疗

2.1 孤立性浆细胞瘤 (骨或骨外)

首选局部放射治疗, 且放射治疗已被证明对孤立性浆细胞瘤提供了极好的局部控制。如果结构不稳定或存在占位效应导致的神经损害, 可考虑手术治疗。每 3-6 个月进行随访一次, 并连续监测 M 蛋白, 以确认疾病的敏感性。

2023 年 NCCN 指南中提出, 根据临床情况, 对于进展风险高的患者, 可考虑全身治疗。此外, 影像学检查应在放疗至少 3 个月后重新评估, 因为如果更早进行扫描, 影像学评估的结果可能不准确。全身 MRI (或 PET/CT^[41]) 是孤立性骨浆细胞瘤初步评估的首选。建议每年进行一次影像学检查, 最好使用诊断时使用的相同技术, 且至少持续 5 年。

2.2 冒烟型骨髓瘤

此类患者主要治疗方法是密切观察, 因为经历数月甚至数年才有可能发生疾病进

展, 此时进行任何治疗都为时尚早, 但是需要每 3-6 个月进行动态评估或随访。然而, 最近有越来越多的证据^[5, 6]表明, 那些具有高风险特征的人可能会从早期干预中受益。同时, NCCN 专家强烈建议符合资格的 SMM 患者参加临床实验。骨髓穿刺活检结合 FISH、SNP 阵列、NGS 或多参数流式细胞术^[7]对冒烟型骨髓瘤 SMM 患者的个体化随访及监测有一定价值。GONSALVES^[7]等人发现通过多参数流式细胞术对循环克隆性浆细胞进行定量可以识别出在 2 年内进展为 MM 的风险非常高的 SMM 患者, 并且需要在更大规模的研究中进行确认。

2.3 活动型骨髓瘤

2023 年 NCCN 指南指出, 表现为活动性骨髓瘤的患者首先接受初始治疗, 初治后对符合移植条件的患者进行高剂量化疗联合自体造血干细胞移植 (Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, ASCT)。MM 的首选治疗是三联方案 (2 类药物及甾体类药物), 其次是 ASCT。在开始治疗后应评估患者是否适合移植, 并根据阶段治疗后患者身体状况的改善情况对是否能接受移植重新进行评估。评估初诊 MM 患者的第一步是根据年龄和合并症确定他们是否为高剂量治疗和移植的候选者。但需要注意的是, 高龄和肾功能不全并不是移植的绝对禁忌证。因此, 转诊到

HCT 中心来评估患者是否有资格获得 HCT 是很重要的。2023 年指南将“造血干细胞移植候选者评估”内容转移至“初始治疗”中。这说明对患者的移植评估与准备应早期启动, 并与其他初始治疗同步进行, 若适用, 在采集造血干细胞时应酌情考虑两次移植。根据初始治疗后的反应以确定下一步治疗方案, 即 ASCT、继续骨髓瘤治疗或维持治疗、在某些情况下行序贯自体或异基因造血干细胞移植。

2.3.1 初始治疗

适合移植的患者首选三联方案, 包括 BRD (硼替佐米/来那度胺/地塞米松) 和 KRd (卡非佐米/来那度胺/地塞米松)。维持治疗首选来那度胺。对于高危 MM 推荐卡非佐米/来那度胺双重维持治疗。非移植候选者的初始治疗则首选 BRD 或达雷妥尤单抗/来那度胺/地塞米松。但对于老年或虚弱的患者首选两药方案。对于急性肾功能不全或无法使用 BRD 的患者, 首选硼替佐米/磷酰酰胺/地塞米松治疗, 在肾功能改善后改用 BRD。维持治疗首选来那度胺, 其他还包括硼替佐米、伊莎佐米, 对于高危 MM 推荐硼替佐米/来那度胺双重维持治疗。高龄和肾功能不全并不是移植的绝对禁忌证。因此, 转诊到 HCT 中心评估患者是否有资格获得 HCT 是很重要的。

对于经治 MM 患者, 除原有治疗方案外, 对于硼替佐米耐药和来那度胺耐药, 增加了以下方案: 卡非佐米/泊马度胺/地塞米松; 经过 1 次来那度胺和蛋白酶体抑制剂治疗的患者可用达雷妥尤单抗/泊马度胺/地塞米松。在晚期复发患者 (既往治疗 > 3 次) 的治疗方案中增加了以下方案: 苯达莫司汀/卡非佐米/地塞米松。

虽然硼替佐米适宜的剂量方案为每周一次和每周两次, 但首选每周一次给药。NCCN 专家小组指出, 皮下给药是硼替佐米的首选给药途径, 这是基于 MMY-3021 试验^[8]的结果而得出的结论。

2.3.2 复发后治疗

2023 年 NCCN 指南首次将嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 治疗作为难治复发患者的治疗建议, 同时指出, 在打算接受 CAR-T 细胞治疗的患者中, 应谨慎使用苯达莫司汀, 因为它可能会影响患者 T 细胞采集。

若 MM 患者在初始治疗后出现疾病复发或进展, 应根据情况决定下一步治疗方案。积极推荐符合条件的患者加入临床实验。此外还可以继续之前的抗骨髓瘤治疗、ASCT、异基因造血干细胞移植, 以及考虑进行

CAR-T 细胞治疗、姑息治疗, 通过共享决策过程讨论患者的偏好和护理目标。如果可以, 异基因造血干细胞移植应优先在试验的背景下进行, 对异基因造血干细胞移植术后复发患者可考虑供者淋巴细胞输注。

对晚期复发(既往治疗>3次)患者的治疗(经过至少4次治疗, 包括1次抗CD38单克隆抗体、1次蛋白酶体抑制剂和1次免疫调节药物)中新增苯达莫司汀, 主要方案有苯达莫司汀、地塞米松联合硼替佐米、卡非佐米或来那度胺; 高剂量或分次环磷酰胺。贝兰他单抗莫福汀已在某些情况下有用(如果可以通过救助用药计划获得)。

2.3.3 支持治疗

(1) 骨病: 所有接受初始骨髓瘤治疗的患者均应给予骨靶向治疗(双膦酸盐或地诺单抗), 并行基线牙科检查。使用双膦酸盐治疗同时监测颌骨骨坏死、肾功能水平, 地诺单抗是肾功能不全患者的首选治疗。因骨病接受狄诺塞麦并随后停止治疗的患者应每6个月给予维持狄诺塞麦或单剂量双膦酸盐以减轻反跳性骨质疏松的风险。2023年NCCN指南增加了评估维生素D状态。对于即将发生或已经发生的长骨骨折或脊髓/脊柱不稳的骨性压迫, 应寻求骨科会诊; 有临床症状的椎体压缩性骨折应考虑椎体成形术或椎体后凸成形术治疗。(2) 高钙血症: 推荐使用水化、双膦酸盐(首选唑来膦酸)、狄诺塞麦、类固醇和/或降钙素治疗。(3) 高粘滞血症: 有症状者建议采用血浆置换作为辅助治疗。(4) 贫血: 对于贫血患者首先考虑使用促红细胞生成素治疗。(5) 感染: 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。在反复严重感染和/或低丙种球蛋白血症(IgG \leq 400 mg/dL)的情况下, 应考虑静脉输注丙种球蛋白治疗。NCCN指南建议若接受类固醇治疗, 应给予肺炎球菌肺炎预防, 在接种肺炎球菌结合疫苗一年后应继以肺炎球菌多糖疫苗接种。对于接受ASCT的患者, 应接种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、抗真菌预防治疗。考虑在初次诊断MM时给予每日500mg左氧氟沙星治疗12周。对所有接受蛋白酶体抑制剂、达雷妥单抗、艾萨妥昔单抗或埃罗妥单抗治疗的患者进行带状疱疹预防治疗。(6) 肾功能不全: 肾功能不全的患者应加强水化避免发生肾功能衰竭, 根据肌酐浓度调整来那度胺的剂量。(7) 血栓: 骨髓瘤危险因素的风险分层对低剂量或高剂量地塞米松给出具体剂量为小于或大于160mg/月。有研究表明^[9], 使用来那度胺或沙利度胺及在自体HCT围移植期的患者更易发生深静脉血栓, 对于此类患者建议行抗凝治疗。

3. 展望

综上所述, 目前MM的诊断仍依赖于全身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、FISH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、SNP、NGS及全身MRI等, 也更加强调了FISH在MM诊断中的作用。新增的高危因素分层将患者分层以优化后期的个性化治疗。在治疗方面, 新指南对各治疗阶段的治疗及用药方面进行了优化, 给出了更具针对性的治疗建议。随着MM研究的迅速进展, 有部分二线药物或治疗方案上升至一线, 以后可能会有更多的新药发挥更大的作用, 使更多的患者从

中受益。

参考文献:

- [1]SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J/OL]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017, 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- [2]SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J/OL]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [3]COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review[J/OL]. JAMA, 2022, 327(5): 464. DOI: 10.1001/jama.2022.0003.
- [4]CAVO M, TERPOS E, NANNI C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group[J/OL]. The Lancet Oncology, 2017, 18(4): e206-e217. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
- [5]SATHE S, SELENE I I, JOSE J, et al. A systematic review on smoldering multiple myeloma: Whether treatment is beneficial.[J/OL]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(16_suppl): e20029-e20029. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e20029.
- [6]THORSTEINSDÓTTIR S, GÍSLASON G K, ASPELUND T, et al. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening[J/OL]. Nature Medicine, 2023, 29(2): 467-472. DOI: 10.1038/s41591-022-02183-6.
- [7]GONSALVES W I, RAJKUMAR S V, DISPENZIERI A, et al. Quantification of Circulating Clonal Plasma Cells via Multiparametric Flow Cytometry Identifies Patients with Smoldering Multiple Myeloma at High Risk of Progression[J/OL]. Leukemia, 2017, 31(1): 130-135. DOI: 10.1038/leu.2016.205.
- [8]MOREAU P, PYLYPENKO H, GROSICKI S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study[J/OL]. The Lancet Oncology, 2011, 12(5): 431-440. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X.
- [9]BARLOGIE B, TRICOT G, ANAÏSSIE E, et al. Thalidomide and Hematopoietic-Cell Transplantation for Multiple Myeloma[J/OL]. New England Journal of Medicine, 2006, 354(10): 1021-1030. DOI: 10.1056/NEJMoa053583.
- [10]COVUT F, PINTO R, PARK M, et al. Venous thromboembolism (VTE) in multiple myeloma (MM) patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation (HCT).[J/OL]. Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(15_suppl): e19503-e19503. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e19503.