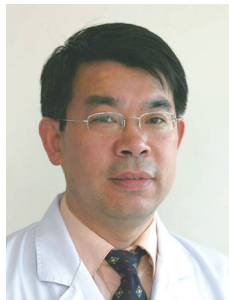


2015 中国多发性骨髓瘤诊治指南发布

复发 / 难治性多发性骨髓瘤，突出个体化治疗，从而制定最佳方案

▲ 首都医科大学附属北京朝阳医院血液科 陈文明



陈文明 教授

在经过系统的诱导（含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂）、巩固（含干细胞移植）及维持治疗后，多发性骨髓瘤（MM）患者的缓解时间及生存期逐渐延长，但是患者终将复发进展。复发 / 难治 MM 不仅是治疗的难点，也是历次会议讨论的焦点。《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2015 年修订）》于近日发表在《中华内科杂志》。

复发 / 难治性 MM 分 3 类

完全缓解后复发

指血中或尿中重新出现 M 蛋白；骨髓中克隆性浆细胞超过 5%；出现新的 MM 症状（溶骨性损害、浆细胞瘤、高钙血症或贫血等）。满足以上任何 1 条即可。

未达完全缓解患者，常定义为疾病进展

指血清 M 蛋白、24 h 尿轻链或骨髓浆细胞 3 者至少 1 项增加 25% 以上，以及新出现 MM 相关症状或原有症状进一步加剧。

难治 MM

指对现有治疗无反应或在前次治疗结束 60 d 内疾病进展者。

复发分为生化复发和临床复发

生化复发（符合下列任 1 条）：M 蛋白 < 0.5 g/dl，在 2 月内 M 蛋白增加 1 倍以上；在 2 月内 M 蛋白升高 ≥ 1 g/dl；24 h 尿 M 蛋白 ≥ 500 mg；异常游离轻链（FLC）≥ 20 mg/dl 或增加超过 25%。但无贫血、高钙血症、肾功能损害、骨破坏以及淀粉样变性等骨髓瘤相关器官功能损害。

临床复发（至少符合以下 1 项）：出现新的骨病变或者软组织浆细胞瘤；已存在的骨病变或者软组织浆细胞瘤增大 50% 以上并在 1 cm 以上；高钙血症；贫血；肌酐再次升高或出现新的肾功能不全；需要治疗的高黏滞综合征。

中国指南仍参照国际骨髓瘤工作组（IMWG）的指南定义复发 / 难治 MM，分为：完全缓解（CR）后复发、疾病进展（PD）、难治 MM。

生化复发患者，临床

上往往不需要治疗，但需每 2~3 个月复发相关指标，直到出现临床症状再治疗。而临床复发患者，需给予抗骨髓瘤治疗。

需要强调的是，细胞遗传学异常及 M 蛋白上升

的幅度并不是治疗与否的指征。生化复发患者，即使伴有高危细胞遗传学异常，临床上也不需治疗。

遗传学异常与预后判断有关，如果新诊断时是遗传学高危患者，其不良

预后往往伴随患者终生，复发后往往不需要再次行细胞遗传学检测；如果发病时是遗传学标危的患者，则在复发时可能发生新的克隆异常，需要再次行细胞遗传学检查。

治疗原则：含新药的 3 药联合方案为主

目前硼替佐米、来那度胺、沙利度胺仍是复发 / 难治 MM 治疗的关键药物，常与在疗效上具有相加或协调作用的药物，如蒽环类、烷化剂、糖皮质激素联合使用。

临床上仍以含新药的 3 药联合的方案治疗为主，2 药联合方案的疗效不如 3 药联合的方案；4 药联合方案尽管可以提高近期缓解率，但是不良反应相当较大，对复发患者的耐受性差，一般用于年轻伴有高危细胞遗传学异常的患

者。对于复发的 MM 患者，再诱导的疗程数为 6~9 个，即使是患者在 1~2 疗程的再诱导治疗就获得较深程度的缓解。

复发 MM 患者治疗方案选择 选择继续使用一线诱导化疗的方案再治疗还是换用含其他新药的方案治疗，需要根据一线诱导治疗缓解的深度、缓解的时间及毒副作用确定。

中国指南以缓解时间是否超过 6 个月作为再治疗的时间点，国际上也要

以 12 个月或预期的 PFS 作为截点。尽早变更治疗方案可能减少耐药克隆出现的风险，所以如果患者缓解的时间短于预期的无治疗期间或中位 PFS，就应该变更更新的治疗方案。

年龄 < 65 岁复发 / 难治 MM 患者 自体干细胞移植也是治疗的选择。需要再诱导达到缓解后再行移植治疗，如果患者没有获得缓解即行干细胞移植，往往疗效不佳。清髓性异基因干细胞移植由于移植的相关死亡率较高而

很少使用。序贯自体 - 非清髓性异基因干细胞移植也是治疗的选择，主要用于自体移植后复发或伴有高危细胞遗传学异常、髓外浆细胞瘤的患者。

硼替佐米及来那度胺双耐药患者 其仍是治疗难点。国外指南建议使用新一代的蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂或单克隆抗体，但是在中国这些药物尚没有上市。可考虑含蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂的多药的联合治疗。

治疗选择：个体化方案

“生化复发”患者

临床上不需要治疗，如果患者要求治疗，可以先适当增加维持治疗药物的剂量，比如将沙利度胺由 100 mg/d 增加至 150~200 mg/d；来那度胺由 10 mg/d 增加至 25 mg/d；硼替佐米由每周 1 次增加为每周 2 次，疾病往往就可得到控制；如果不能得到控制，可在此基础上加用糖皮质激素；如果仍不能得到有效控制，疾病持续进展，再加用烷化剂或蒽环类药物。

伴有浆细胞瘤复发患者

应该先对患者给予全身化疗，达到缓解后再对浆细胞瘤处行局部放疗。如果是孤立的浆细胞瘤形式复发，仅局部放疗即可。如果是多发的浆细胞瘤形式复发，应该先进行全身化疗，达到缓解后再局部放疗并决定是否行干细胞移植。

复发 / 难治的 MM 患者

沙利度胺、来那度胺、硼替佐米的疗效已得到大量的临床证据验证。近年来，FDA 相继批准了新一代的蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、单克隆抗体用于复发、难治 MM 的治疗，但在中国短期内难以上市。如果有临床试验的单位，建议患者优先参加临床试验。

不论是国内还是国外，对复发 / 难治 MM 尚无标准的治疗策略可以借鉴。需要进行多中心、大样本、

前瞻性随机对照研究探讨不同治疗方案的疗效及不良反应，制定复发 / 难治 MM 的最佳治疗策略。

新闻速递

超重和身高太高青少年易患非霍奇金淋巴瘤

近日，以色列一项研究结果显示，青少年时期超重或肥胖的青少年，患非霍奇金淋巴瘤（NHL）的风险增加 25%；相比中等高度的青少年而言，身高较高的青少年 NHL 风险增加 28%。（Cancer.2016 年 2 月 22 日在线版）

既往研究表明，体质指数（BMI）较高，可能增加 NHL 的风险，但并无科学依据。该研究旨在调查个体体型与 NHL

的关系，共 235 万例 16~19 岁的青少年参与研究，其中 4021 例患 NHL。

研究者认为，NHL 和机体免疫系统功能密切相关。营养不良和营养过剩都可对机体免疫系统产生负面影响，增加淋巴瘤的风险。

对于身高太高增加 NHL 风险，研究者解释，身高受遗传因素影响，这可能说明基因或许在 NHL 病因中发挥一定的作用。