



路瑾 教授

于春日里静心深耕

寄语 2020 年多发性骨髓瘤指南及第五次修订

北京大学人民医院 路瑾

自 2017 年版多发性骨髓瘤诊治指南出版后的 3 年里，除了多种新药获批外，医保政策的改变及国产仿制药品的出现都为多发性骨髓瘤的治疗带来了春天，与此同时，不断出现的新药以及嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）疗法带来了新的问题，规范化诊疗仍然有待夯实，需要我们静心深耕。

多发性骨髓瘤是浆细胞恶性肿瘤，发病率在血液系统恶性肿瘤中仅次于淋巴瘤，来自国家医保中心 2012-2016 年的数据显示，其在中国的发病率为 1.15/100 000，低于北美、澳大利亚、欧洲西部国家，与日本、韩国的发病率相若，中位发病年龄为 59 岁，低于欧美国家。在过去 10 余年里，基于对浆细胞生物学特性以及微环境的不断深入了解，治疗骨髓瘤的新药不断涌现，患者的生存状况得以不断改善。

过去 3 年中国骨髓瘤领域快速进展

政策层面 在中国多发性骨髓瘤诊治指南 2017 年版修订之后的 3 年里，又有 4 种用于多发性骨髓瘤的药物获批，包括第二代的口服蛋白酶体抑制剂、第一个用于多发性骨髓瘤的单抗类药物、自体造血干细胞移植预处理支柱药物、可用于多发性骨髓瘤干细胞动员的药物。

同时，多种药物通过国家医保谈判纳入国家基本医疗保险目录，惠及更多百姓，也使得来那度胺 + 硼替佐米 + 地塞米松（RVD）这样较为昂贵的联合方案可以应用于中国的骨髓瘤患者。

行业领域 药物可及性的增加吸引了更多的目光专注于该领域，在过去的 3 年里，在各个行业协会都有骨髓瘤学组成立，在很多省市也成立了区域性多发性骨髓瘤诊疗中心，致力于骨髓瘤的临床及基础研究，不同

的协作组之间协作模式初具规模，除国内各个中心之间的协作之外，国内的各个协作组也在尝试在国际形成协作并产生科研成果，尤其是 CAR-T 治疗的出现促进了国际多中心协作。

治疗领域 中国的 CAR-T 注册临床研究占据了全世界 CAR-T 临床研究的半壁江山，不仅在各个学术会议上独占鳌头，已经发表的结果也显示了其在多发性骨髓瘤治疗中的卓越疗效。

静心深耕 不负春日

骨髓瘤规范化诊治的实践问题以及学科快速进展后出现的新问题，都将在中国新版多发性骨髓瘤诊治指南以及相关的解读里寻找到“根”。

在 2020 年版的多发性骨髓瘤诊治指南修订中，对诊断所需的检查再次强调，重点强调了自体造血干细胞移植，去除了既往移植年龄的限制，对移植前的诱导治疗方案进行了规定，对移植所需的细胞数以及移植后的治疗进行了更为详尽的描述；在治疗方案中加入了含达雷妥尤单抗的方案，对于达雷妥尤单抗使用过程中关于输血、

完全缓解的判定以及对微小残留病检测的影响、乙型肝炎病毒活化的预防进行了规定；去除了 VAD 方案，在维持治疗中加入了伊沙佐米的维持治疗，同时对于有高危因素的患者，主张用含蛋白酶体抑制剂的方案进行维持治疗 2 年或以上。高危患者建议两药联用，不可单独使用沙利度胺。CAR-T 治疗首次进入指南，但仅限于难治复发患者的临床试验中。

期待我们在新药喷薄而出的春日里，静心深耕，在中国的骨髓瘤治疗领域里结出累累硕果。

过去 3 年规范化诊治迟滞不前

在我们和国家医保中心合作的浆细胞疾病的调查研究中，无论是多发性骨髓瘤还是孤立性浆细胞瘤，都显示东部沿海以及经济发达地区发病率高于西部地区。差别的部分原因在于诊断能力的差距，可以预见在未来我们更新的数据中多发性骨髓瘤的发病率会逐年增加。

从全国数据中还能看到诊断命名的混乱，在 ICD-9、ICD-10、ICD-O-3 编码中涉及多发性骨髓瘤的诊断有骨髓瘤病、浆细胞性骨髓瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞肉瘤，不在编码中的尚有骨髓瘤、卡勒病、骨髓癌、骨髓 ca、骨髓病。在骨髓瘤诊断所需的检查中，各个中心检测方法不一致；在单克隆免疫球蛋白检测方面，很多患者仅进行了 IgG 和 IgA 的含量检测，没有血 M 蛋白的基线数据，更没有尿 M 蛋白的基线数据，使得后期的疗效评估无法进行；在影像学方面，很多基层医院影像学的筛查不完善，可能仅有椎体或者骨折部位的影像学结果，很多基层医院仍然在使用核素骨显像来作为常规影像学筛查，这样会漏诊髓外浆细胞瘤以及不以成骨为主要表现的多发性骨髓瘤。更为重要的是，由于 60% 的骨髓瘤患者以骨病起病就

需要血液科医师熟知检测所必需项目，也需要骨科以及肾内科医师熟知检测所必需项目。

尽管多发性骨髓瘤治疗药物的可及性明显增加，药物治疗的选择也不断增加，但规范化治疗却是迟滞不前。在适于移植的多发性骨髓瘤患者中，三药诱导治疗后序贯自体造血干细胞移植是其不二选择。来自中国医师协会多发性骨髓瘤工作组未发表的调查研究显示，在全国 36 家中心，调查 8 318 例患者，其中一线治疗接受移植的占比为 16.7%（全年约 1400 例），尽管较前有缓慢上升，但是相比于欧美国家差距显著。在美国，多发性骨髓瘤是自体造血干细胞移植的最大病种，每年进行的自体造血干细胞移植数量近 1 万例。这中间固然存在马法兰在中国的可及性等问题，临床医生的认知以及宣教也是非常重要的原因。

更大的问题存在于疗效评估，在其他的血液恶性肿瘤基本都是单一疗效评估手段，而骨髓瘤是依赖于肿瘤分泌的免疫球蛋白作为疗效评估指标，同时需要兼顾骨髓状况（尤其在轻链逃逸以及不分泌型骨髓瘤）以及肿瘤大小，因此评估体系较为复杂，不易记忆。总计约有 40% 的骨髓瘤患者不能使用血清蛋白电泳中的 M 蛋白进行疗效评估而需要其他的指标，没有规范化的评估就无法进行药物以及方案之间的横向比较，无法判断是敏感复发还是耐药复发。



扫一扫

看路瑾教授解读视频

血液专栏编委会

主 编：黄晓军
执行主编：路 瑾
副 主 编：
侯 明 胡 豫 李军民
刘开彦 刘 霆 邵宗鸿
王建祥 吴德沛 周道斌
（按姓氏拼音排序）

骨髓瘤领域快速进展带来的新问题

随着新药的不断出现，给我们的临床医生不断提出新的问题：这些药物的组合以及使用顺序，如何在经济不发达地区更加有效地使用药物的组合；CAR-T 是否应该使用在高危患者的巩固治疗中；疗效提高之后有些患者是否可以追求更深的缓解即微小残留病阴性，如何追求，在中国如何实现微小残留病检测的标准

化等，都是我们需要回答的问题。

同时新药的出现也伴随其他的问题，如由于红细胞表面也表达 CD38，应用 CD38 单抗达雷妥尤单抗后，与红细胞表面的 CD38 结合，造成交叉配血过程中的间接抗人球蛋白试验假阳性，干扰配血，这种假阳性可持续到输注达雷妥尤单抗后 6 个月，需使用二硫苏糖醇方法处理患者红细胞表

面抗体，排除干扰。同时达雷妥尤单抗会影响 IgG kappa 型多发性骨髓瘤完全缓解的判断，需要使用例如 HYDRASHIFT 这种新的检测方法；也会影响流式微小残留病阴性的判定，需要使用不同的圈门方法来进行检测；这些不仅仅需要临床医生，更需要实验室检测人员不断进行知识以及技术的更新并且与临床密切沟通。

中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 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 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会
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 国家血液系统疾病临床医学研究中心 100044, Email: xjhm@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。本次指南修订中增加了达雷妥尤单抗联合治疗部分及相关注意事项，在难治复发 MM 部分增加了嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法，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。

【关键词】 多发性骨髓瘤； 指南； 诊断； 治疗
DOI: 10.3760/cma.j.issn.112138-20200304-00179