

· 标准与讨论 ·

多发性骨髓瘤骨病诊治指南

中华医学会血液学分会

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 骨病是 MM 患者的特征性临床表现之一,约 90% 的患者在疾病的进程中出现 MM 骨病,包括全身性骨质疏松、溶骨性破坏以及病理性骨折。但 MM 骨病长期以来没有得到临床医师的足够重视,同时国内也缺乏 MM 骨病的诊治指南,导致 MM 骨病诊治的不规范。本指南的目的就是建立国内相对统一和规范的 MM 骨病的诊断标准、治疗原则,提高我国 MM 骨病的诊治水平。

一、MM 骨病概述

MM 是骨病发生最高的疾病之一,其发生率可达 70% ~ 95%。其发病的主要机制是瘤细胞释放 RANKL、TNF、SDF-1、IL-6 等破骨细胞活化因子和 Dkk-1、IL-3、TGF- β 和肝细胞生长因子 (HGF) 等成骨细胞抑制因子,引起破骨细胞过度活化而成骨细胞生长受抑,导致骨吸收和骨形成这一骨重塑过程的失衡。

MM 骨病常导致患者骨疼痛和多种骨并发症,其中包括骨相关事件 (skeletal related events, SRE)。SRE 是指骨损害所致的病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症、为缓解骨疼痛进行放射治疗、为预防或治疗脊髓压迫或病理性骨折而进行的骨外科手术等。骨损害所致的骨骼病变及 SRE,不仅严重影响患者自主活动能力和生活质量,而且还威胁患者的生存。MM 患者的主要临床特征为骨痛,1/2 ~ 2/3 的 MM 患者因骨痛而就诊。

二、MM 骨病患者的临床表现

MM 骨病患者的临床特征为骨痛,常为疾病的首发症状和患者就医的主要原因之一,部位以腰骶部痛最为常见 (70%)。早期疼痛较轻,可为游走性或间歇性;后期疼痛较剧烈。有些患者早期可无骨痛症状,仅在骨骼 X 线摄片时发现骨质破坏,但骨质破坏可发生在疾病的整个病程中。骨髓瘤细胞骨髓浸润明显时还可致局部骨性隆起,形成肿块,引起骨骼变形。骨质疏松、溶骨性破坏严重时可发生病理性骨折。

三、MM 骨病诊断

对诊断为活动性的 MM 患者,推荐选择以下检查以明确骨病的诊断:

(一) 影像学检查

MM 骨病的影像学评价方法包括 X 线摄片、CT、放射性核素骨扫描 (ECT)、核磁共振 (MRI)、PET-CT 骨扫描等,其

中诊断评估骨病的常规标准检查是全身 X 线摄片。这些检查各有其优缺点:

1. X 线摄片:在普通 X 线检查中 MM 骨病既可表现为局部的溶骨改变,也可为广泛的骨质疏松。确切的诊断依据是多发性溶骨改变和 (或) 伴有骨折的严重骨质疏松。通过普通 X 线检查难以发现早期病变,约 20% 普通 X 线检查阴性的患者,通过其他检查可发现 MM 活动的证据。颅骨、肋骨和四肢长骨病变通常 X 线平片即可诊断。

2. CT 扫描:通过 CT 扫描不仅可发现早期骨质破坏,而且可发现病程中出现的溶骨病变。但 CT 扫描不能区分陈旧性骨质破坏病变部位是否存在 MM 的活动。

3. ECT 检查:ECT 能一次显示全身骨骼,较普通 X 线检查敏感。但其特异性不高,任何原因引起的骨质代谢增高均可导致放射线浓聚征象,需注意鉴别。

4. MRI 检查:MRI 检查能发现 MM 的骨髓浸润,尤其是脊椎骨部位。在可疑溶骨部位或骨质疏松部位的骨髓浸润的判断上,MRI 检查具有重要的诊断意义,但 MRI 主要反映的是骨髓瘤细胞的骨髓浸润,并不是直接发现骨质破坏。

5. PET 检查:PET 检查不仅可有效地检查出 MM 的活动,还可进行全身范围的扫描。因 PET 可检测 MM 的活动,CT 扫描能发现骨质破坏,PET-CT 是检测 MM 伴骨骼破坏的良好手段,如 MM 骨病恢复期 PET-CT 可作为患者预后的指标之一。但因其检查价格昂贵,仅在必要时应用。

(二) 骨组织计量学检查及骨密度测定

虽然骨组织计量学能够有效地评估单位点的骨丢失程度,但由于其为侵入性操作,且骨受累不均一,而且需熟练的病理学家对结果进行判定,因此其应用受到限制。双光子 X 射线吸收光度法 (DEXA) 进行骨密度测定能够更好地评估患者总的骨状态。

(三) 生化指标检查

骨代谢生化指标是近年探索用于肿瘤骨转移诊断及病情监测的新方法。反映溶骨性骨代谢生化指标有 I 型胶原交联羧基末端肽 (ICTP)、I 型胶原氮端肽 (NTX)、I 型胶原碳端肽 (CTX)、骨唾液酸糖蛋白 (BSP) 等。反映成骨性骨代谢生化指标有骨特异性碱性磷酸酶 (BALP)、总碱性磷酸酶 (ALP)、I 型前胶原氮端前肽 (PINP) 等。目前这类指标尚不能作为骨转移诊断的可靠方法。

对怀疑有 MM 骨病的患者推荐进行以下检查,以帮助明确诊断:

1. 普通 X 线摄片:对颅骨、肋骨、骨盆及四肢长骨进行普通 X 线摄片是诊断骨病的常规标准检查。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.10.023

通信作者:马军,Email:mjun@csc.org.cn;邱录贵,Email:drqiu99@medmail.com.cn

2. CT 扫描可以作为常规检查,可早期发现骨质破坏及病程中出现的溶骨改变。

3. ECT 检查:在多数患者中,骨扫描没有必要作为 MM 骨病的常规检查,但对于肋骨、椎体及胸骨的骨损害则较敏感。

4. ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (18-FDG PET):比普通 X 线摄片更敏感。

5. MRI:比普通 X 线更敏感,有助于病变定位、脊髓压迫的确诊,脊柱骨病优先推荐。

上述检查的证据级别:Ⅱ级;推荐级别:A。

四、MM 骨病的治疗原则和目标

原发病即 MM 本身的治疗是骨病治疗的基础和关键。骨病治疗的主要目标是预防和治疗 SRE;缓解疼痛,改善生活质量;控制肿瘤进展,延长患者生存期。

五、MM 骨病的治疗

原发病的规范化整体治疗和双膦酸盐的应用是 MM 骨病的基础和最重要的治疗。

(一)原发病 MM 的有效治疗(包括规范化的化疗和靶向治疗以及自体造血干细胞移植)是治疗 MM 骨病的基础和最重要的部分。通过有效的化疗和靶向治疗,可以阻断或延缓 MM 疾病的病理进程,避免骨质破坏的进一步加重,达到治疗骨病的作用。

(二)针对 MM 骨病的治疗还包括减少骨质破坏、减轻骨痛症状和治疗骨病并发症。

1. 一般治疗:除非脊柱骨折的急性期,一般不建议患者绝对卧床,否则更容易发生脱钙,应鼓励患者进行适当的活动,但应避免剧烈运动或对抗性运动。

对于 MM 骨病的治疗,建议使用双膦酸盐,也可以和止痛药、化疗、靶向治疗、放射治疗合并使用。证据级别:Ⅱ级;推荐级别:A。

2. 双膦酸盐的应用:

(1)作用原理:双膦酸盐是焦膦酸盐分子的稳定类似物。破骨细胞聚集于矿化骨基质后,通过酶水解作用而导致骨重吸收,而双膦酸盐可以抑制破骨细胞介导的骨重吸收作用,还可抑制破骨细胞的成熟,并且抑制成熟破骨细胞的功能和破骨细胞在骨质吸收部位的聚集,同时抑制肿瘤细胞扩散、浸润和黏附于骨基质。

(2)适应证:按照 NCCN 专家委员会的最新推荐,对于症状性 MM 患者,不论是否具有骨损害,均应常规应用双膦酸盐治疗;对于孤立性浆细胞瘤、无症状性 MM 及未定性单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)患者,可临床使用,尤其是进行临床试验。

(3)疗程:从 MM 骨病确诊后即开始使用,总疗程建议持续 2 年以上,直至出现明显不良反应或患者体力状态出现明显下降。

(4)双膦酸盐的选择:由于双膦酸盐化学结构中中心碳原子连接的侧链不同,因此双膦酸盐类药物的临床活性和功效亦有所不同。第一代双膦酸盐以氯膦酸二钠为代表;第

二代是含氮的双膦酸盐,以帕米膦酸、阿仑膦酸钠为代表;第三代包括具有含氮杂环结构唑来膦酸和含氮不含杂环结构的伊班膦酸。目前在 MM 上研究较多的双膦酸盐主要有氯屈膦酸盐、帕米膦酸和唑来膦酸等。唑来膦酸由于其特有的含氮杂环结构,使其在用药方法和疗效上均有优势。常用双膦酸盐的剂量和用法见表 1。

表 1 常用双膦酸盐的推荐用法

种类	用药途径	剂量	用法
氯屈膦酸	口服或静脉	1600 mg/d	口服,服药后 2 h 内不进饮食
帕米膦酸	静脉	90 mg/月	持续至少 4 h
唑来膦酸	静脉	4 mg/月	持续至少 15 min

临床研究证实唑来膦酸相较帕米膦酸及氯屈膦酸盐等双膦酸盐具有更强的疗效,且使用安全便捷;近期 Morgan 等报告的 MRC Myeloma IX 大型、多中心临床研究观察到唑来膦酸与化疗药物联用可显著改善患者无进展生存期及总生存期,更进一步证实了唑来膦酸具有抗肿瘤作用,且唑来膦酸安全性与氯屈膦酸相似,故专家委员会建议对于 MM 骨病患者,包括骨量减少的患者,首选唑来膦酸,并应尽早联合抗 MM 治疗以获得最佳疗效。

(5)安全性管理:双膦酸盐类药物常见不良反应包括感冒样症状、胃肠道症状(主要是口服制剂)、颌骨坏死、贫血、肾功能异常。其中肾脏损害和颌骨坏死尤其应引起临床医师的重视。

①肾功能损害:应用双膦酸盐药物可继发肾功能不全不良事件。推荐每次使用双膦酸盐前以及在用药过程中需要动态监测患者肾功能,尤其是在每次给药前要保持水化状态,建议所有患者均应定期(3~6个月)监测尿蛋白,如 24 h 尿蛋白 > 500 mg 应考虑停药直到患者肾功能恢复正常;在双膦酸盐使用过程中尽可能避免或减少使用可能损害肾功能的药物,如果不可避免,应在使用双膦酸盐 24 h 后使用;对于基线血清肌酐 < 30 mg/L 的患者不需调整双膦酸盐剂量;应避免滴注时间过快;对于存在肾功能不全的患者应根据肌酐清除率调整药物剂量,具体剂量调整方案参见产品说明书。

②颌骨坏死:所有含氮双膦酸盐都存在颌骨坏死的发生风险。文献报告长期使用双膦酸盐治疗的 MM 患者颌骨坏死发病率为 1.8%~12.8%,其差异较大,可能与颌骨坏死概念的普及和临床医师的重视程度有关。目前颌骨坏死发病机制未完全阐明。

颌骨坏死的发生存在相应的危险因素包括:a. 药物相关性因素主要为双膦酸盐的疗效、用量以及总疗程,静脉应用双膦酸盐的患者发生颌骨坏死的风险增加;b. 局部因素主要是牙槽外科手术:如拔牙、牙周手术、牙种植术和口腔局部感染(如牙周脓肿),这类患者发生颌骨坏死的概率亦明显增加;c. 全身性因素包括高龄、伴发癌症、诊断 MM 的同时发生骨质破坏或者骨质疏松。

颌骨坏死的临床症状包括下颌沉重、钝痛,下颌麻木或

刺痛,口腔内疼痛;体征包括颌骨面粗糙,软组织肿胀、伴分泌物或感染,口腔内骨暴露,牙周组织健康突然改变,口腔黏膜无法愈合,牙齿松动等。若出现相应症状或体征进行适当治疗后 6 周末愈,且无颌骨骨转移或放射性骨坏死证据,应考虑诊断双膦酸盐应用相关的颌骨坏死。

颌骨坏死预防原则:患者在接受双膦酸盐治疗前应进行口腔检查,去除化脓的不能修复的牙齿和受损的牙周组织,检查义齿是否合适等;在治疗过程中要保持良好的口腔卫生,所有患者均应被告知可能发生的并发症和避免有创的牙科操作,积极处理牙周感染等;开始持续的双膦酸盐治疗后,患者应定期进行口腔检查。对怀疑发生颌骨坏死的患者,无论是否存在活动性感染,抗生素治疗通常是有益的,如果佩戴了可移动的义齿,夜间应去掉,也应随时调整义齿以减少对软组织的损伤和刺激。

颌骨坏死治疗原则:对于颌骨坏死尚无统一的标准化治疗准则。抗生素、口腔清洗剂、暂时停用双膦酸盐和去除松动的坏死骨片对一些患者有一定效果,但广泛使用的坏死组织外科切除或清创术到目前为止证明是无效的,甚至是有害的。近年来欧美国家采用臭氧治疗获得了良好的临床疗效,Ripamonti 等在 35 届欧洲肿瘤内科学会(ESMO)提出臭氧治疗颌骨坏死的有效率可达到 79%。

(三)局部放疗

对化疗和双膦酸盐治疗后仍无法缓解的顽固性疼痛、椎体不稳、即将发生的病理性骨折和脊髓压迫,可采用局部放疗,可以有效迅速缓解患者骨病和软组织病变的疼痛。单次放疗(通常是 8 Gy)的作用与分次放疗作用相仿。对长骨骨折的患者来说,局部放疗可以有效控制疼痛,并有可能促进骨折愈合。

建议:放疗可用于治疗顽固性疼痛、已发生或即将发生的病理性骨折,推荐剂量为 8~10 Gy/次。

(四)手术治疗

若出现长骨骨折、脊髓压迫或椎体不稳等情况,可能需要矫形外科协助治疗。对发生骨病理性骨折的患者,可行内固定术。若由于脊椎压缩性骨折引起腰背部持续性疼痛,经化疗、放疗和双膦酸盐等保守治疗后症状缓解不明显的患者可考虑行椎骨成形术或椎体后突成形术。

(五)止痛剂的使用

若患者出现严重疼痛时需选择止痛药物。止痛药的用药剂量应作为临床治疗正式记录的一部分。这些记录可以作为疼痛治疗评估的一个半定量指标。止痛需求的减少往往意味着治疗有效。处方类止痛药的应用应遵照世界卫生组织的“止痛阶梯”原则,但尽量避免使用或要小心使用非甾体类抗炎药,因为它们有肾功能损害及胃肠道刺激等不良反应。

参加指南讨论的专家:哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);中国医学科学院血液学研究所血液病医院(王建祥、邱录贵);上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥);第二军医大学附属长征医院(侯健);中山大学附属第一医院(李娟);浙江大学医学院第一附属医院(蔡真);首都医科大学附属北京朝阳医院(陈文明);第四军医大学附属西京医院(陈协群);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫);南京医科大学附属第一医院(李建勇);四川大学华西医院(刘霆);中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚);北京大学人民医院(路瑾);中国医学科学院北京协和医院(周道斌)

主审专家:沈志祥、王建祥

(收稿日期:2011-09-15)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对图表的要求

作者投稿时,原稿中若有图(表),每幅图表应随内容排入相应段落,并另外将图集中附于文后 1 份,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠有图(表)题。说明性的文字应置于图(表)下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。线条图高宽比例以 5:7 为宜。以计算机制图者应提供激光打印图样。照片图要求有良好的清晰度和对比度;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在照片上。每幅图的背面应贴上标签,注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。电子版投稿中图片建议采用 JPG 格式。

关于表格,建议采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的 1/3 确定有效位数,统计数据要有样本数。

多发性骨髓瘤骨病诊治指南

作者: [中华医学会血液学分会](#)
作者单位:
刊名: [中华血液学杂志](#) ISTIC PKU
英文刊名: [Chinese Journal of Hematology](#)
年, 卷(期): 2011, 32(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201110023.aspx