

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma)

南方医科大学第二临床学院

涂三芳 副主任医师

doctortutu@163.com

一 概念

多发性
骨髓瘤



浆细胞↑



骨骼破坏



M蛋白



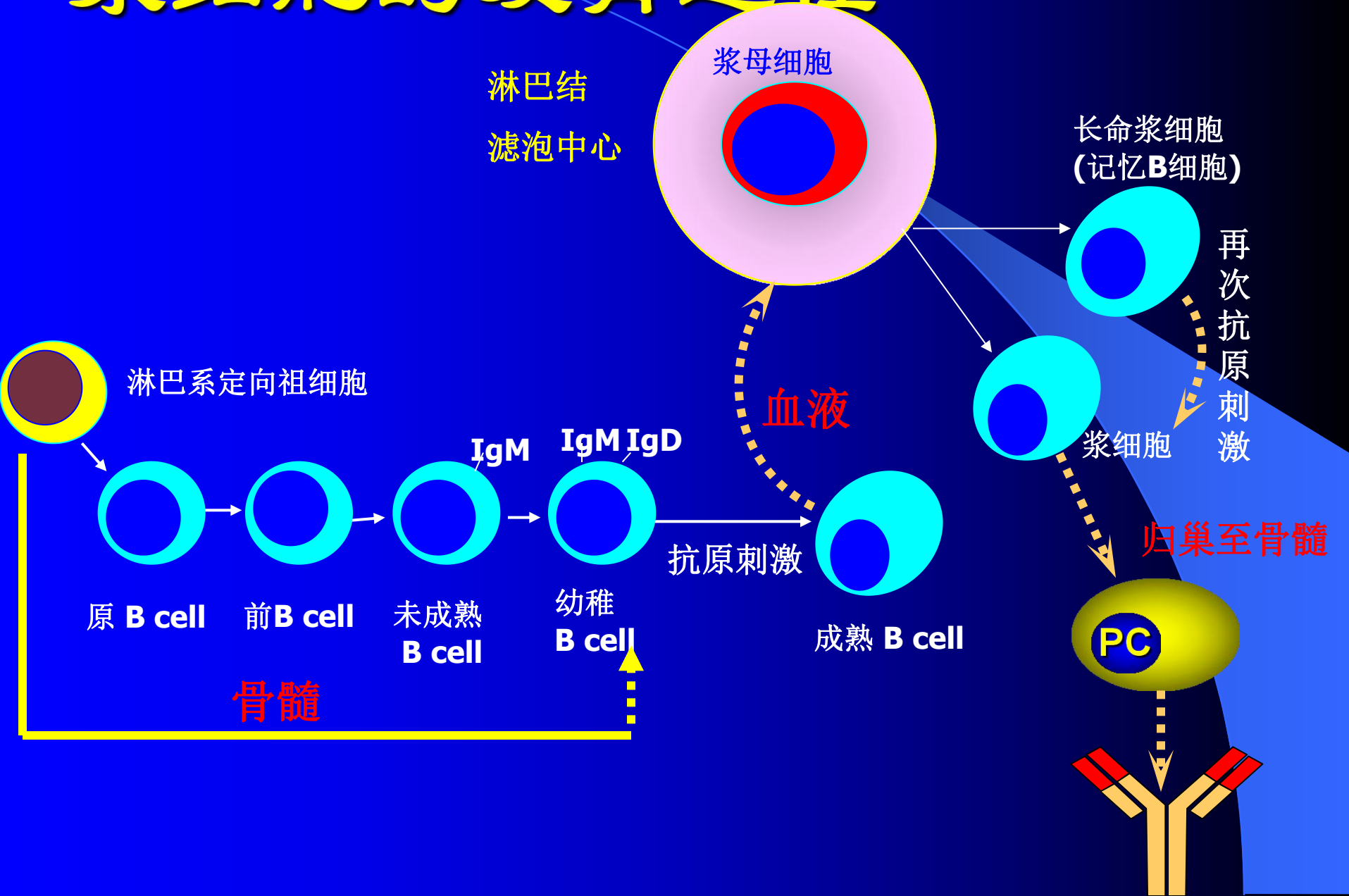
正常免疫球蛋白↓

本周蛋白尿

贫血

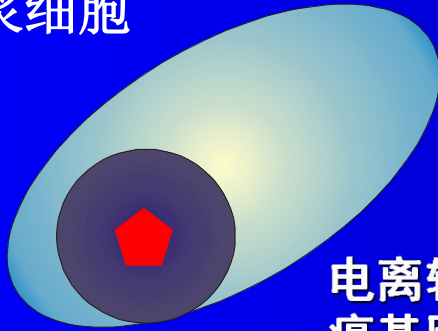
肾衰

浆细胞的发育过程



骨髓瘤细胞的发生

正常浆细胞



行使正常功能

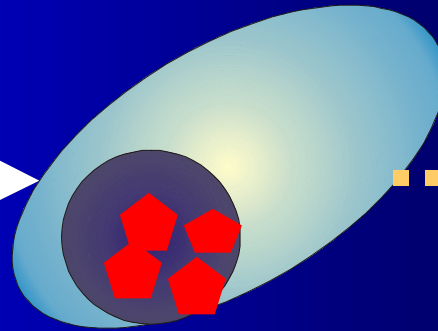
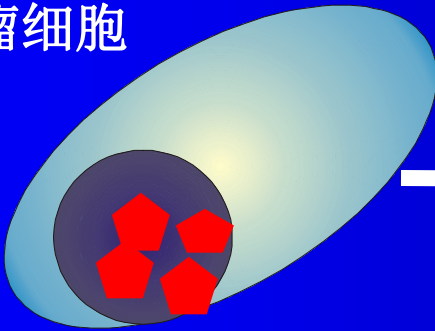


凋亡
(细胞程序化死亡)



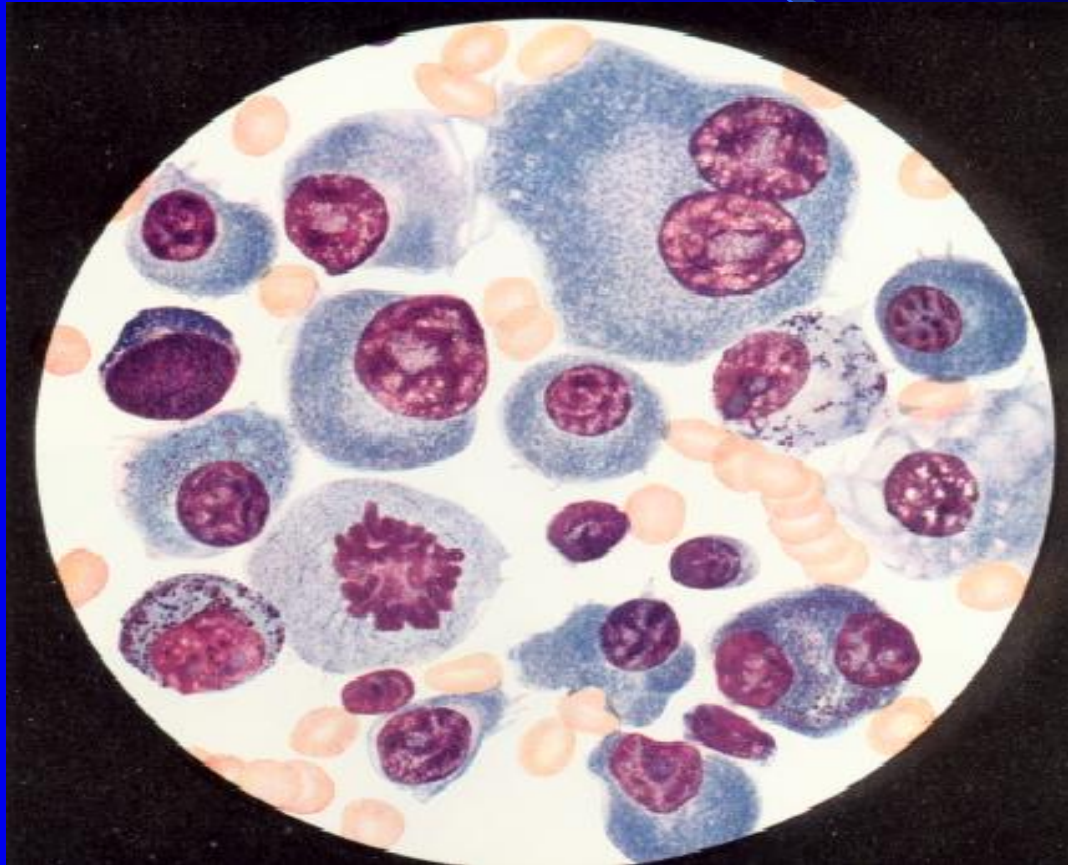
电离辐射、遗传因素、病毒感染、化学物质
癌基因、抑癌基因突变
骨髓微环境、细胞因子、粘附因子的刺激

骨髓瘤细胞

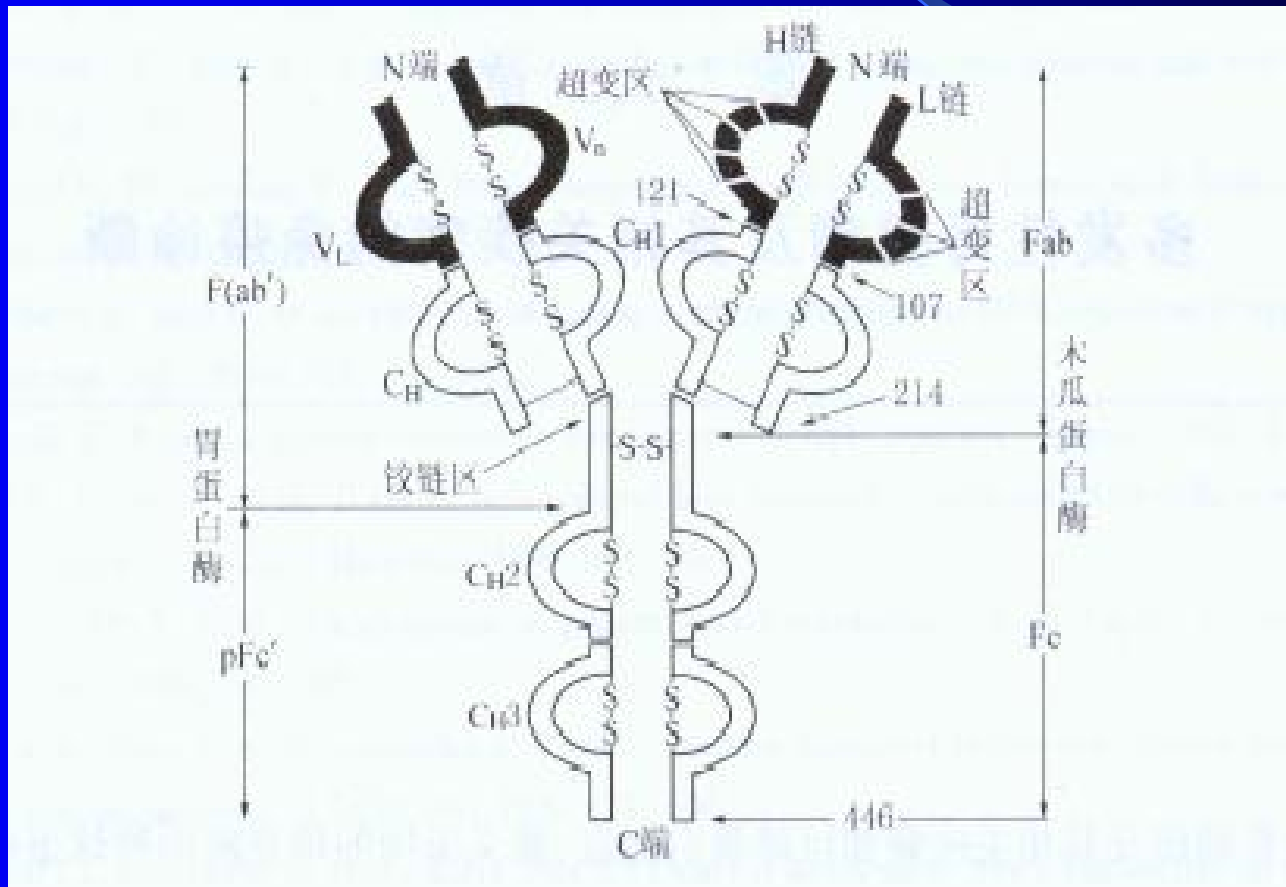


异常克隆M蛋白

多发性骨髓瘤



免疫球蛋白的结构



二 发病特点

MM在全部肿瘤中占1%、占血液学肿瘤的10%。

中、日等国发病率低有报告为0.6/10万
欧美为2—9/10万老年及男性高发。

在美国，MM已超过白血病成为仅次于淋巴瘤的第二位血液系统高发肿瘤。

平均发病年龄63岁，40岁以下较少见。

三 临床表现

(一) 骨髓瘤细胞对骨骼和其他组织器官浸润与破坏所引起的表现

(二) 血浆蛋白异常(M蛋白)引起的表现

(一) 骨髓瘤对骨骼和其他组织的器官浸润与破坏

1、骨骼破坏：

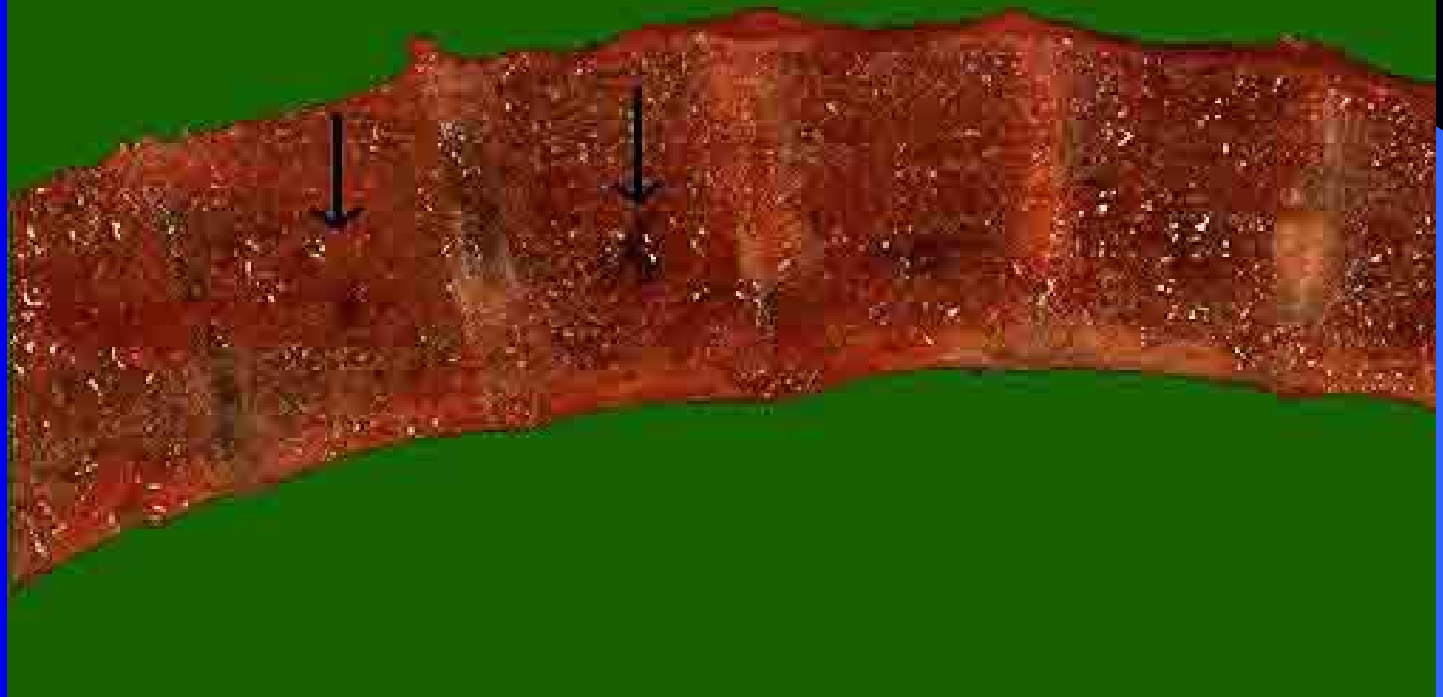
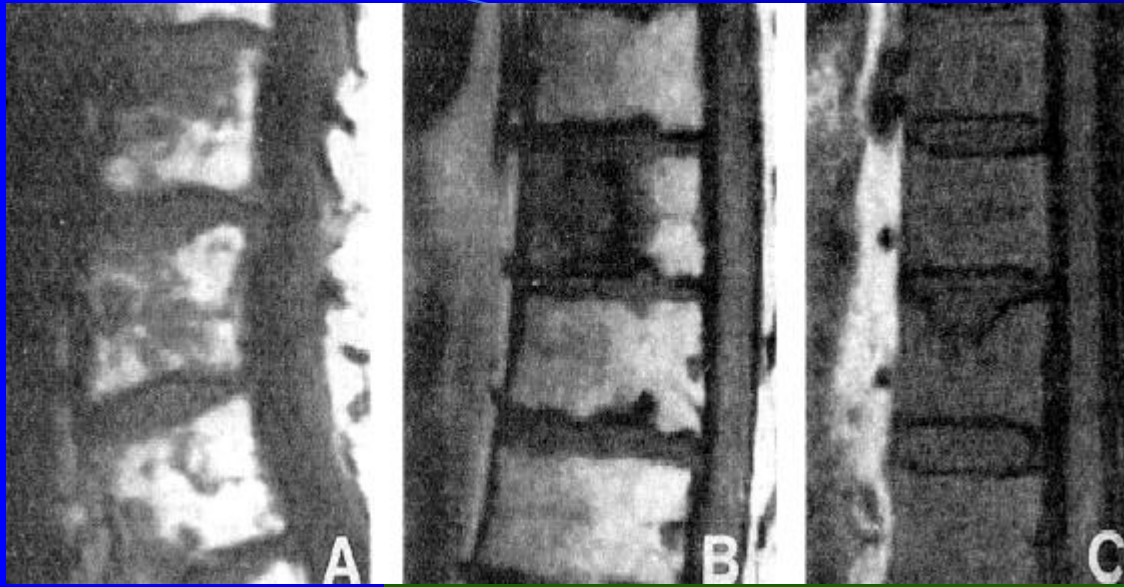
骨痛：开始一过性、轻微、短暂而局限。咳嗽负重时加重，疼痛部位与病灶部位吻合，骨折时可呈放射性束带感。

骨折：可自发的发生也可活动后诱发。

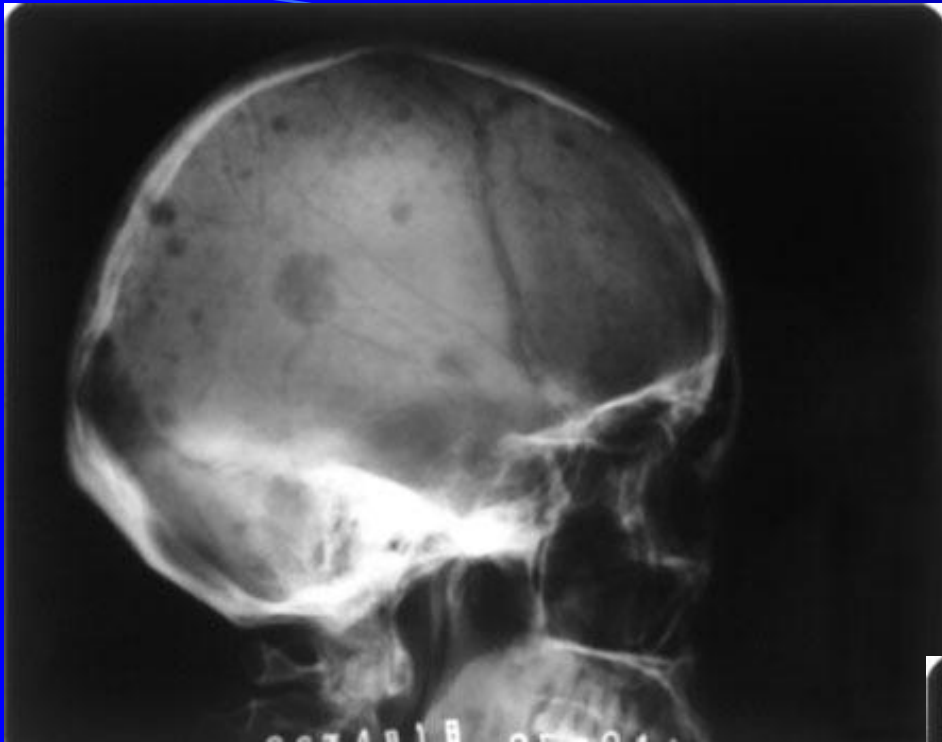
骨折压迫神经可能发生对称性的神经炎，截瘫，脊髓神经根病，肌萎缩和感觉障碍。

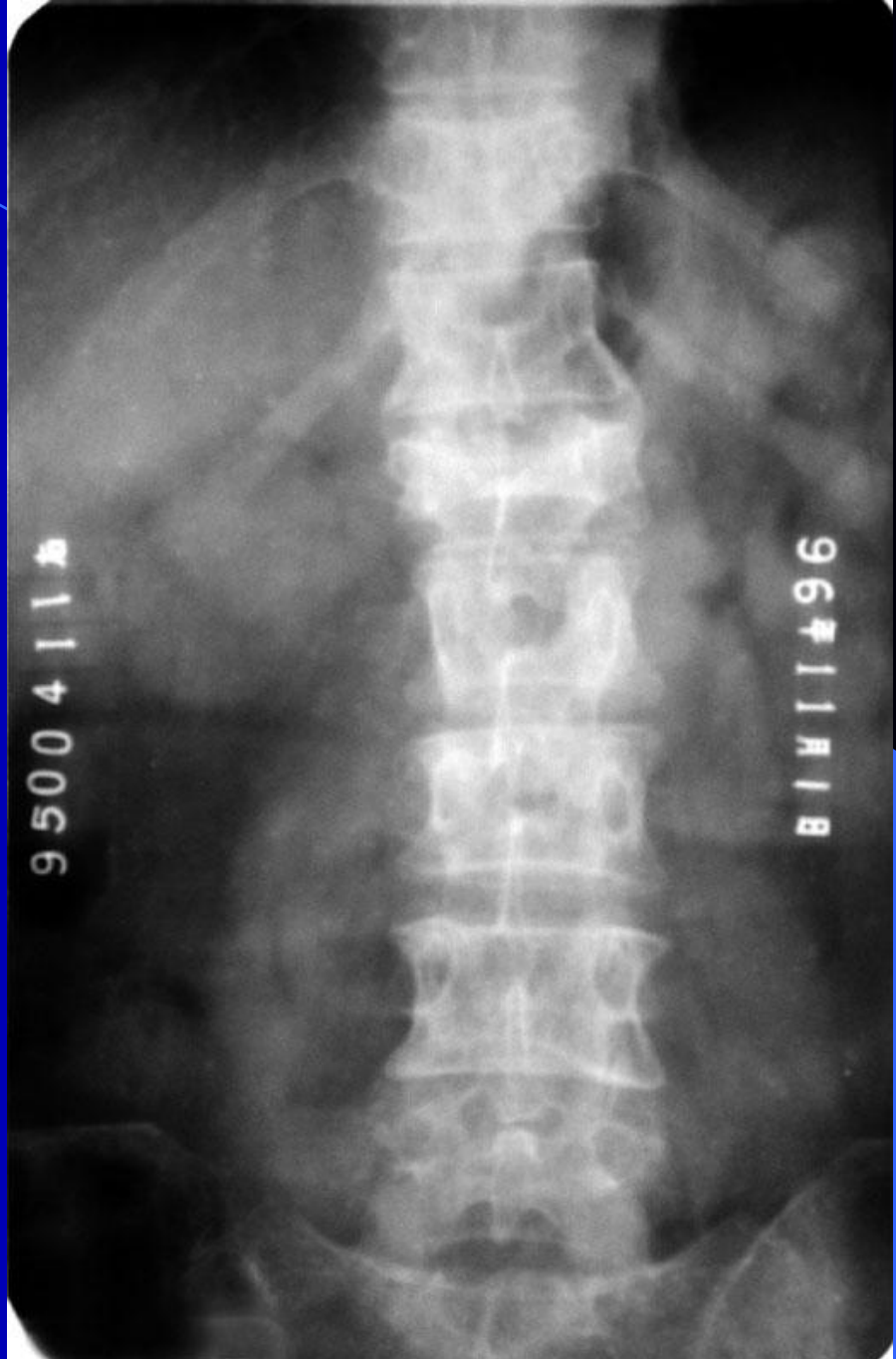
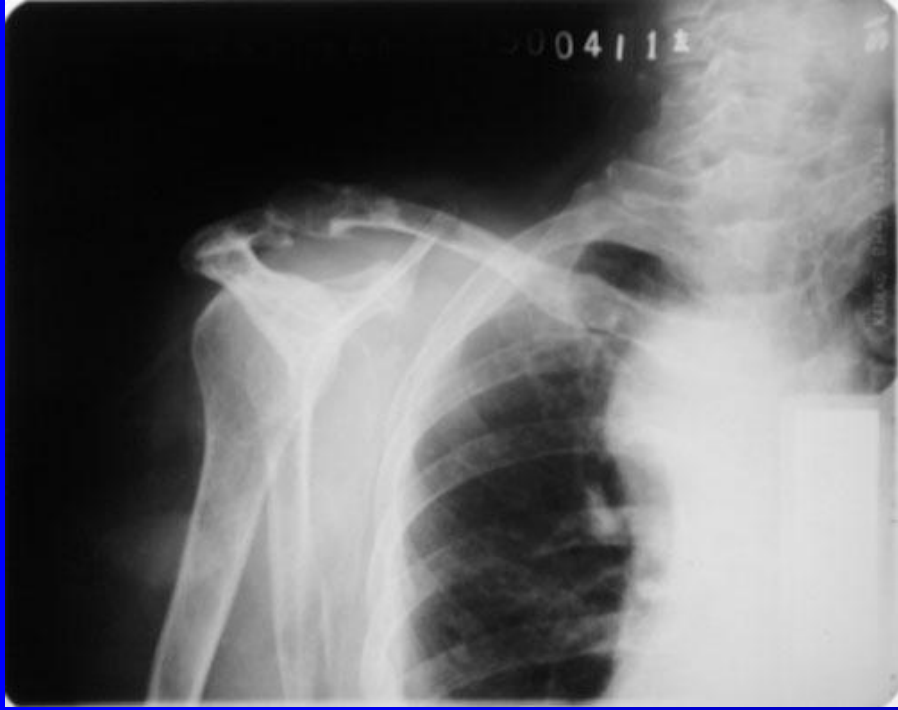
骨破坏好发部位：

头颅→椎体→肋骨→骨盆→肢体









病理性骨折



2、高钙血症(Hypercalcemia)

典型的症状

恶心、呕吐、厌食

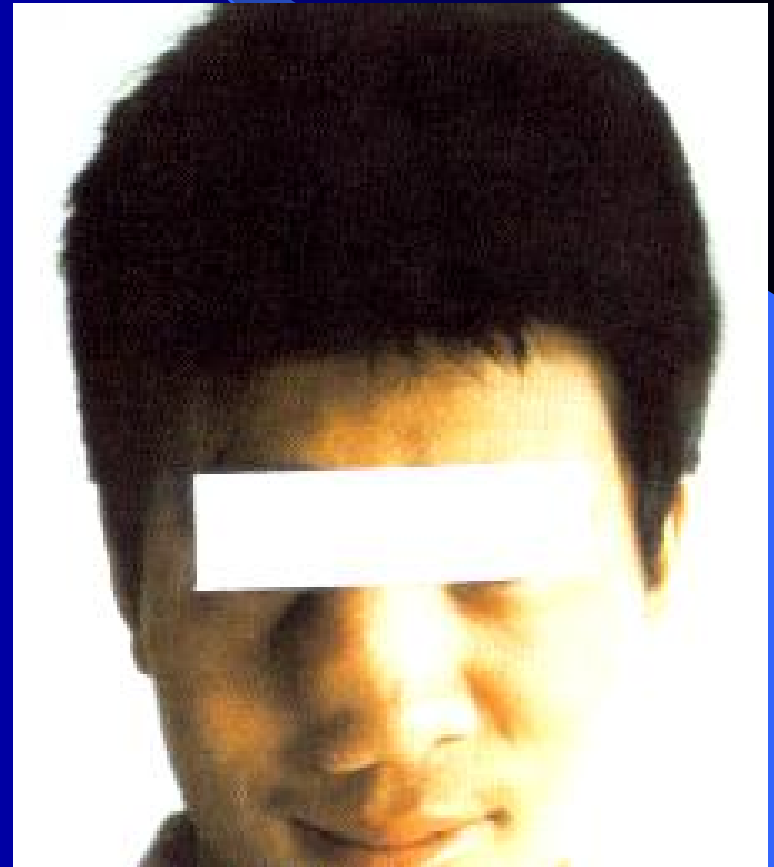
多尿、脱水

神志模糊，甚至昏迷

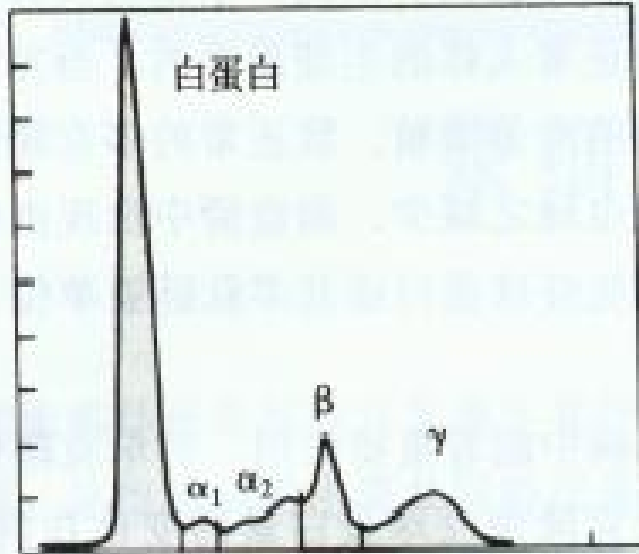
3、髓外浸润

部位：肝、脾、淋巴结、头、胸骨、锁骨多见、胸壁、椎体旁也可见。

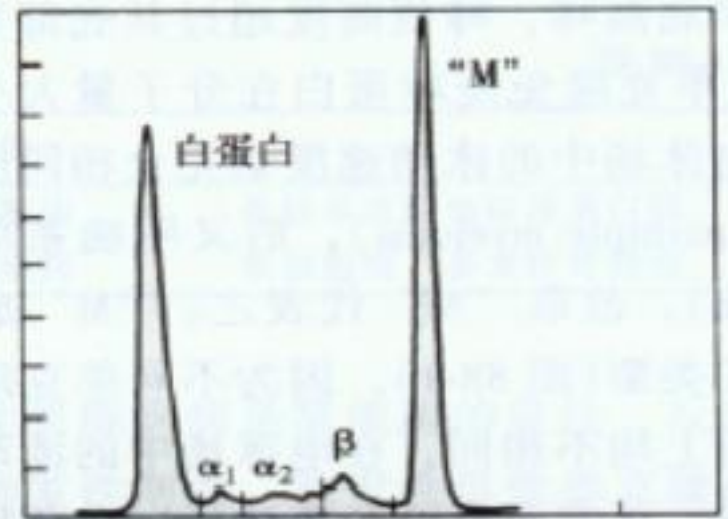
表现：1. 器官肿大；
2. 神经症状；
3. 髓外骨髓瘤；
4. 浆细胞白血病



(二) 血浆蛋白异常引起的表现



正常血清蛋白电泳及其扫描图



IgG 型 MM 血清蛋白电泳及其扫描图

1、感染(Infection)

机制：体液免疫缺陷（正常球蛋白下降，抗体减少）
细胞免疫下降（粒细胞生长受抑）

表现：

- 最多见的是肺炎，其次为尿路感染。
- 病原菌：G⁻、G⁺菌，真菌多见。如阴沟杆菌、肺炎克雷白菌、大肠艾稀菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌、白色念球菌等。

2、肾功能损害

发病机制：

游离轻链沉积病

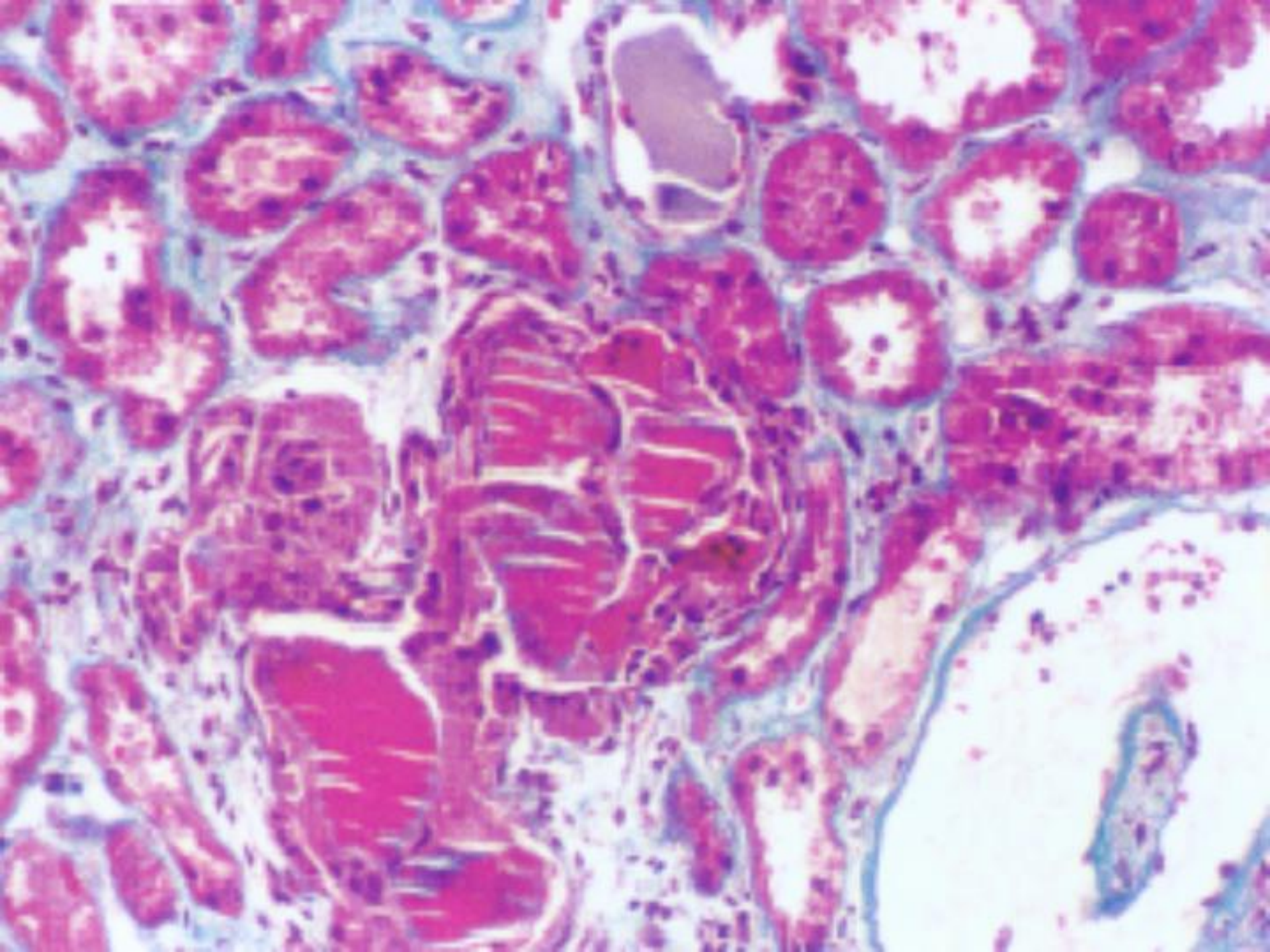
高钙血症

尿酸过多

感染

肿瘤浸润

表现蛋白尿、管型尿、急性肾功能衰竭



3、高粘滞综合征 (Hyperviscosity Syndrome)

机制：M蛋白增多，特别是IgA聚集，血流淤滞、组织缺氧

表现：

视网膜：视网膜静脉呈袋状，可渗血和出血。

中枢神经系统：头昏、眼花、视力障碍、手足麻木，严重可影响大脑功能而昏迷。

心血管系统

肾功能不全

4、出血倾向

机制：血小板减少
血小板功能降低
血液粘滞性增高

表现：鼻出血和皮肤紫癜，内脏出血

小 结

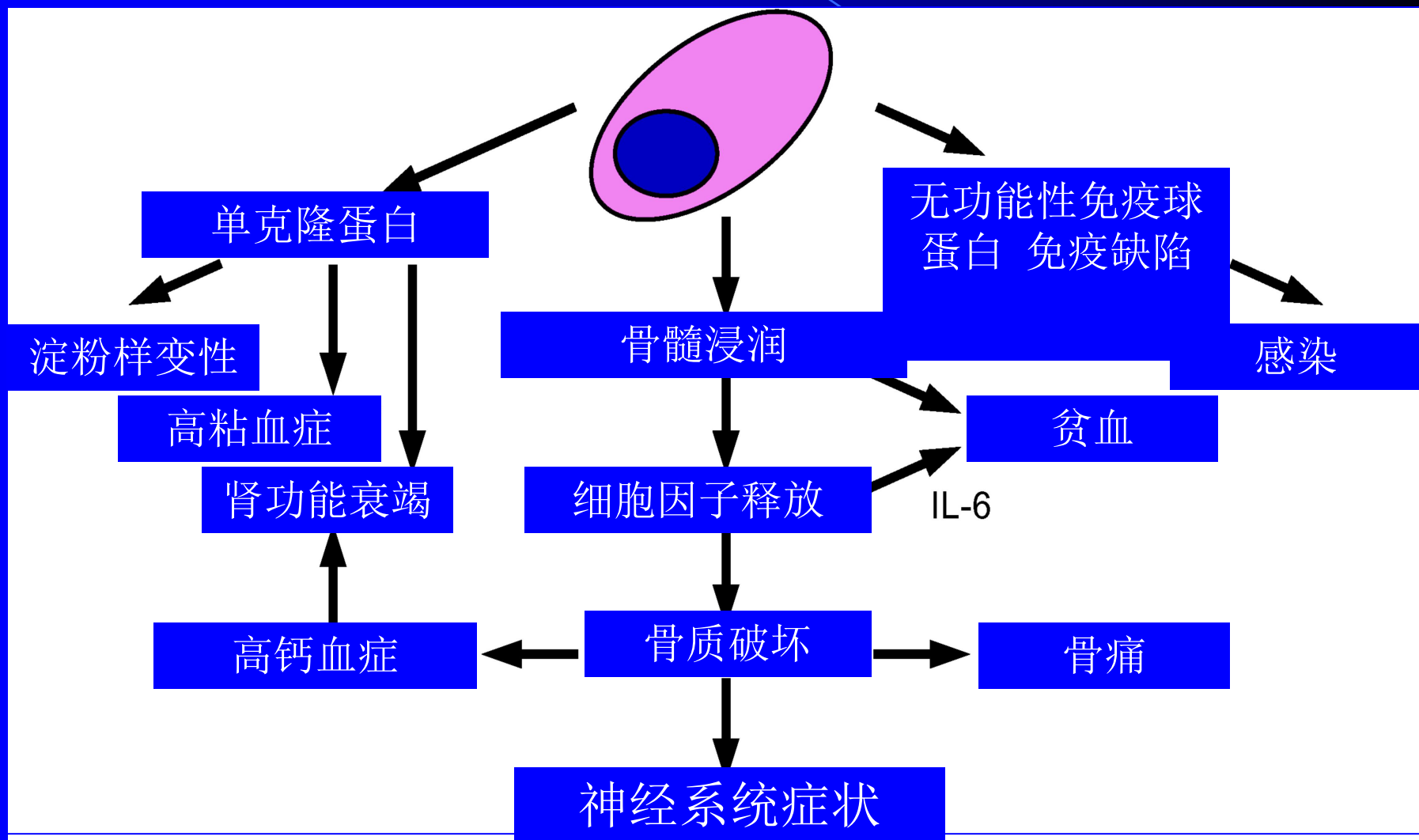
(一) 骨髓瘤细胞对组织器官浸润所引起的表现

骨骼破坏、骨痛
高钙血症
髓外浸润

(二) 血浆蛋白异常引起的表现

感染
肾功能损害
高粘滞综合征
出血倾向
贫血
红细胞缗钱状排列
血沉增快

多发性骨髓瘤的临床表现



MULTIPLE MYELOMA特点

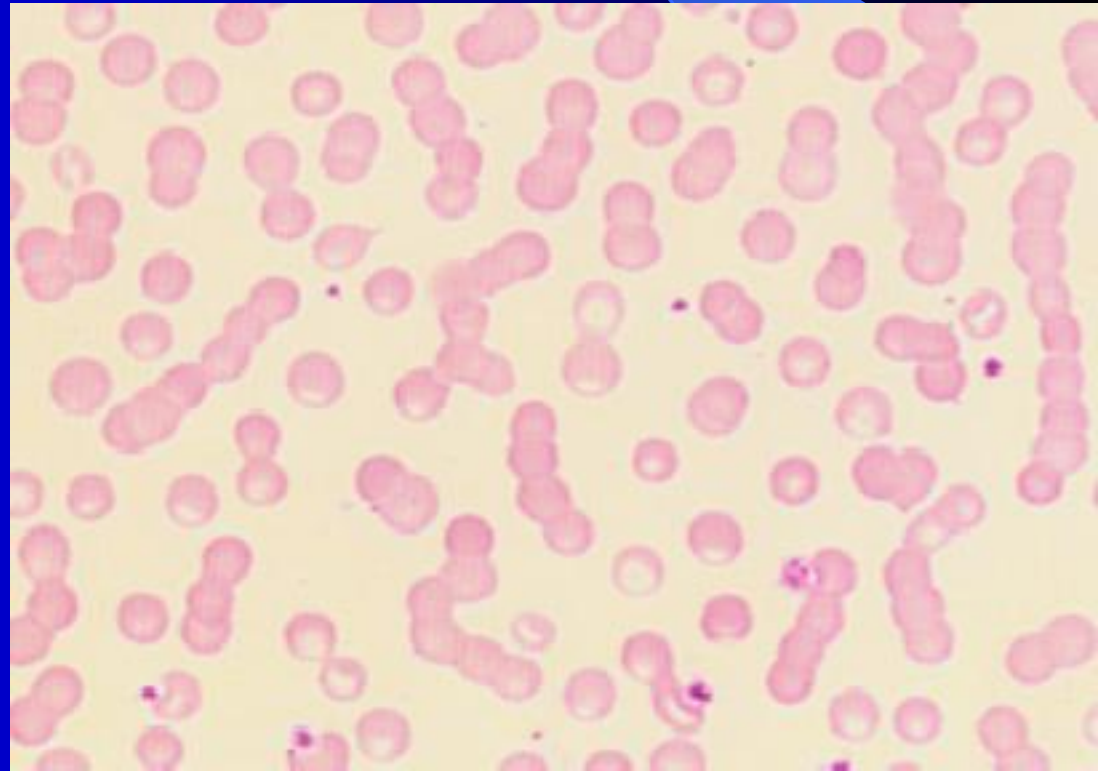
老
白
痛
肾
热

实验室检查---血 象

正细胞、正色素型**贫血**

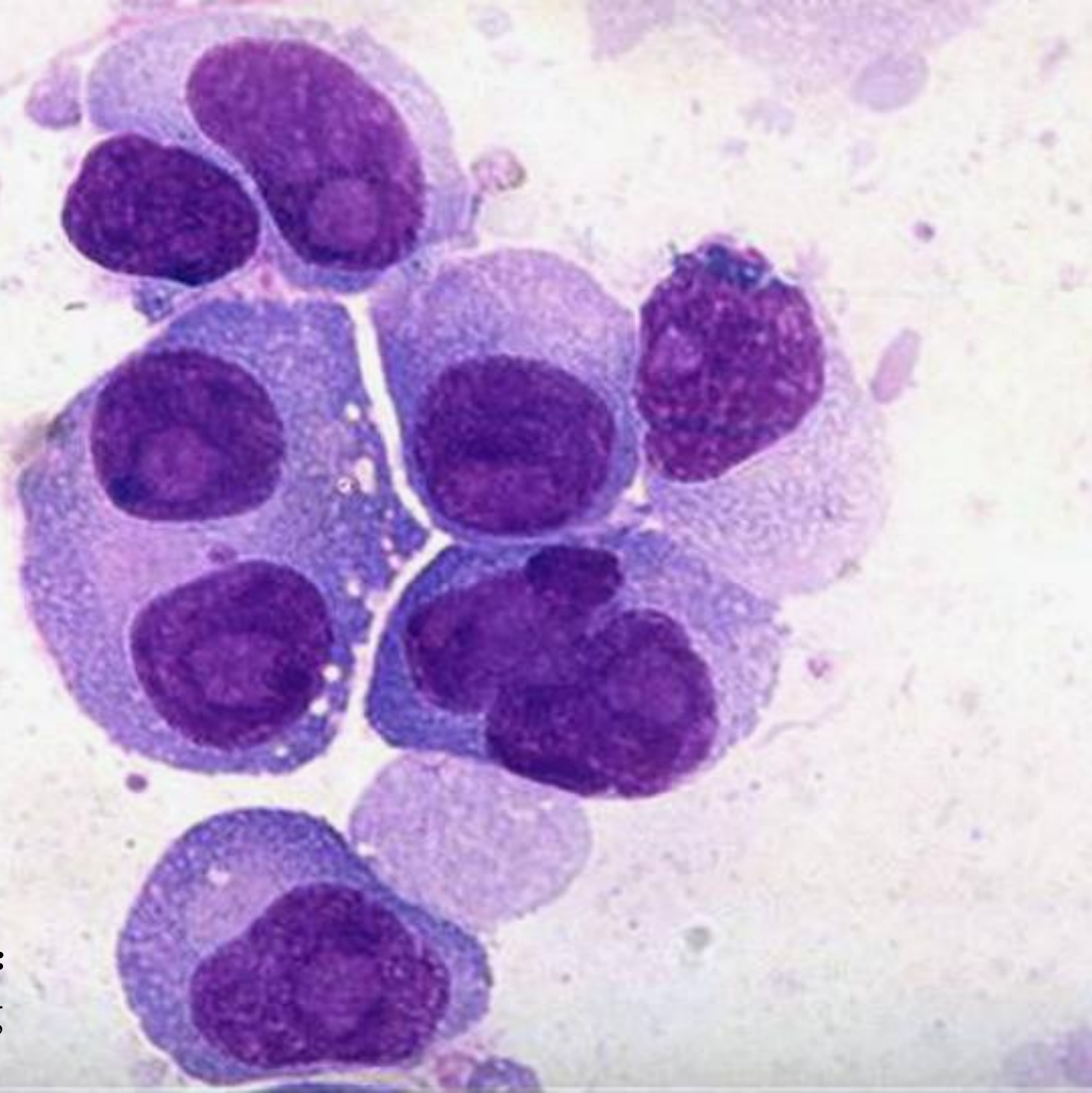
红细胞**缗钱状排列**

血沉增快

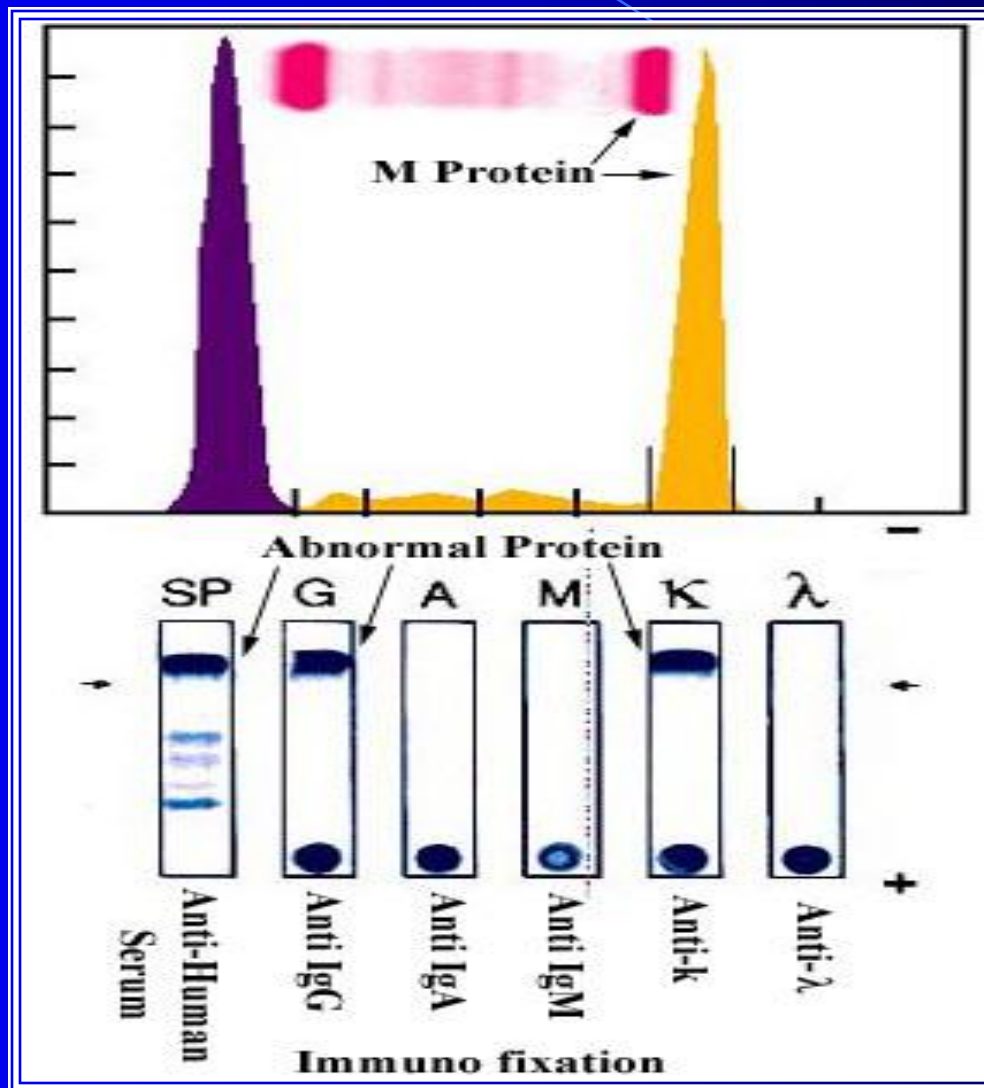


骨髓象

细胞免疫表型为：
CD38+、CD56+、Ig
H基因多重排

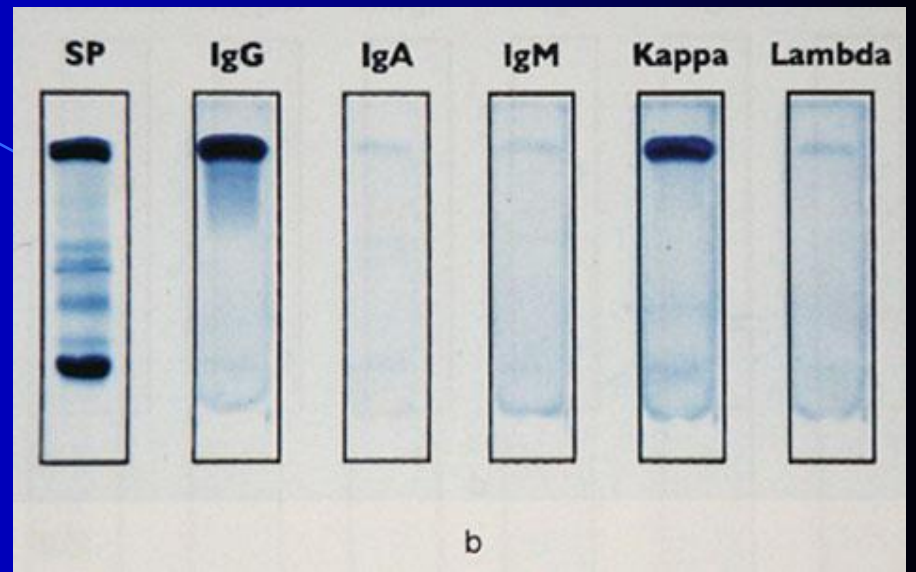
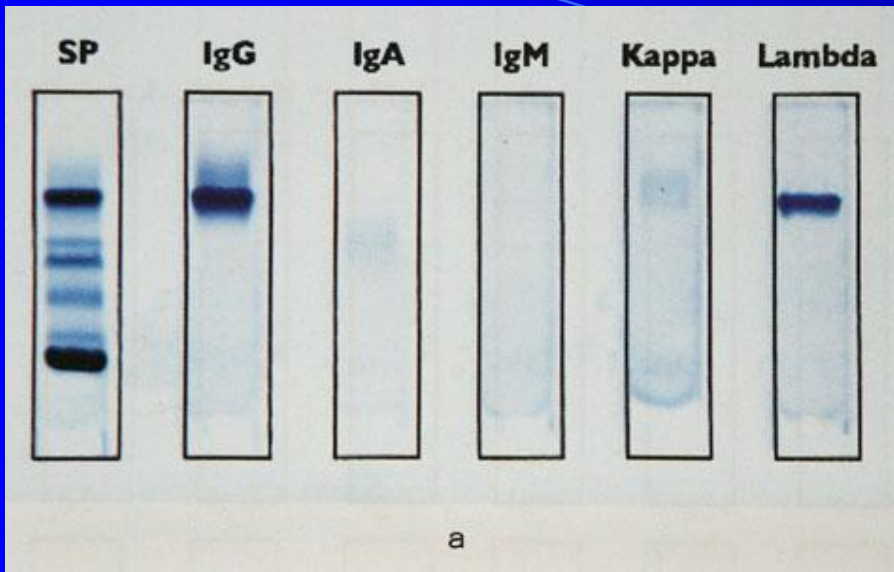


血尿M蛋白检查



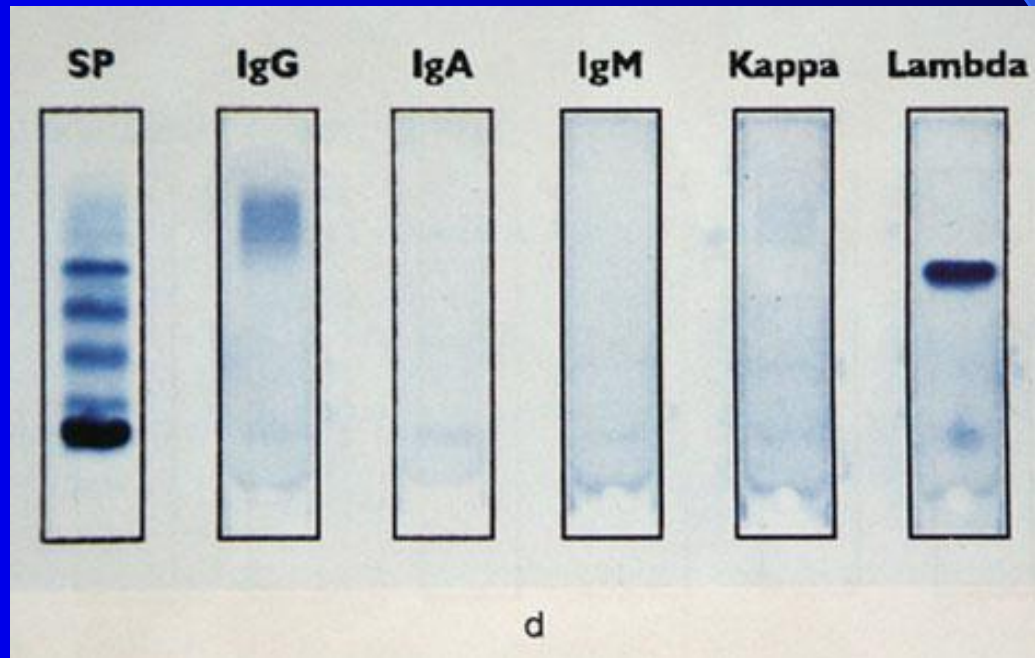
蛋白电泳

固定免疫电泳



尿和肾功能

1. 蛋白尿
2. 肌酐、尿素氮升高
3. 尿本周蛋白阳性：由轻链 κ 或 λ 构成，尿蛋白电泳出现浓集条带



其他实验室检查

☞ 血清生化检查：

—血清钙：明确有无高钙血症

—白蛋白

—血清BUN（血尿素氮）和血清肌酐— 评价肾功能

☞ 乳酸脱氢酶 (LDH)

☞ C反应蛋白

☞ β 2微球蛋白 (β 2M)

细胞遗传学

FISH可发现90%以上MM病人存在细胞遗传学异常，目前一些与预后有关的染色体改变del(13)，亚二倍体，t(4, 14) del(17p)、t(14; 16)，t(14; 20)等提示预后差。

X线检查

- 1.溶骨损害：颅骨、盆骨、脊柱骨等
- 2.病理性骨折
- 3.骨质疏松



对本病诊断的新观点：

多发性骨髓瘤早期诊断困难，极易误诊。常被误诊为骨科疾病、神经系统疾病及肾脏病等，多数病人于晚期方被确诊，失去了早期治疗的时机。

如有不明原因的乏力、贫血、血沉增快、背痛、骨质疏松或溶骨性损害或病理性骨折、免疫球蛋白异常、高钙血症、本周蛋白尿、肾病综合征或肾功能不全、反复不愈的感染、周围神经病、腕管综合征、肝大及难治性充血性心力衰竭等均应想到本病的可能。

诊断

有症状多发性骨髓瘤诊断标准

一、骨髓中单克隆浆细胞增多 $>$ 或 $=10\%$ 或组织活检证实为骨髓瘤。

二、血清或尿中存在单克隆M蛋白。

三、骨髓瘤引起的相关表现

(1) 靶器官损害表现 (CRAB)：

1 (C) 校正血钙 $>2.75\text{mmol/L}$ ，骨髓中浆细胞增多， $10\%–30\%$

2 (R) 肾功能损伤

3 (A) 贫血

4 (B) 溶骨性改变

(2) 无靶器官损害表现，但出现以下1项或多项指标异常 (SIIM)

1. (S) 骨髓单克隆细胞 $>60\%$

2 (Li) 受累/非受累血清游离轻链比 ≥ 100

3 (M) MRI检测出 >1 处 5mm 以上的局灶性骨质破坏。

确诊：满足第一、二条加第三条中的任何一条。

诊断

无症状多发性骨髓瘤诊断标准

- 一、血清单克隆M蛋白大于等于30g/L或24h尿轻链大于等于0.5g。
- 二、骨髓单克隆浆细胞比例10-60%
- 三、无相关器官及组织的损害

确诊：满足第一、二条加第三条中的任何一条。

鉴别诊断

- 1、反应性浆细胞增多症：**由慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移癌等引起。浆细胞一般不超过15%且无形态异常，无M蛋白，IgH重排阴性。
- 2、华氏巨球蛋白血症：**本病系骨髓中淋巴样浆细胞大量克隆性增生所致，M蛋白为IgM，FISH常无t（11；14）等IgH异位，无骨质破坏，分子生物检测常MYD88L265P突变。
- 3、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症：**除有M蛋白外并无临床表现，即无骨骼病变，骨髓中浆细胞增多也不明显。
- 4、AL型淀粉样变性：**又称原发性淀粉样变性，是单克隆轻链变性、沉积造成组织和器官的损伤，活检组织刚果红染色阳性。
- 5、骨转移癌、老年骨质疏松等引起骨痛或骨质破坏的疾病。**

分型：

- **分泌型骨髓瘤：** IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、轻链。

根据M蛋白的类别分型及比例：

IgG型骨髓瘤(50%~60%)

IgA型骨髓瘤(20%~25%)

轻链型骨髓瘤(*K*、*λ*) (20%)

IgD型骨髓瘤(1.5%)

IgE型骨髓瘤(0.5%)

IgM型骨髓瘤(<0.1%)

双克隆型

- **非分泌型骨髓瘤：** 不分泌型、不产生型、约占有1%。

ISS分期系统 (基于10000例病例资料)

INTERNATIONAL STAGING SYSTEM(ISS)

	β 2-微球蛋白	白蛋白	中位生存期
I期	<3.5 mg/L	≥ 3.5 g/dL	62个月
II期	介于I期和 III期之间		44个月
III期	≥ 5.5 mg/L	<3.5 g/dL	29个月

适应风险的MMM的治疗策略

mSMART: 活动性MM的分类

高危(25%)

FISH

Del 17p-

t(4;14)

t(14;16)

13号染色体缺失

亚二倍体

标准风险 (75%)

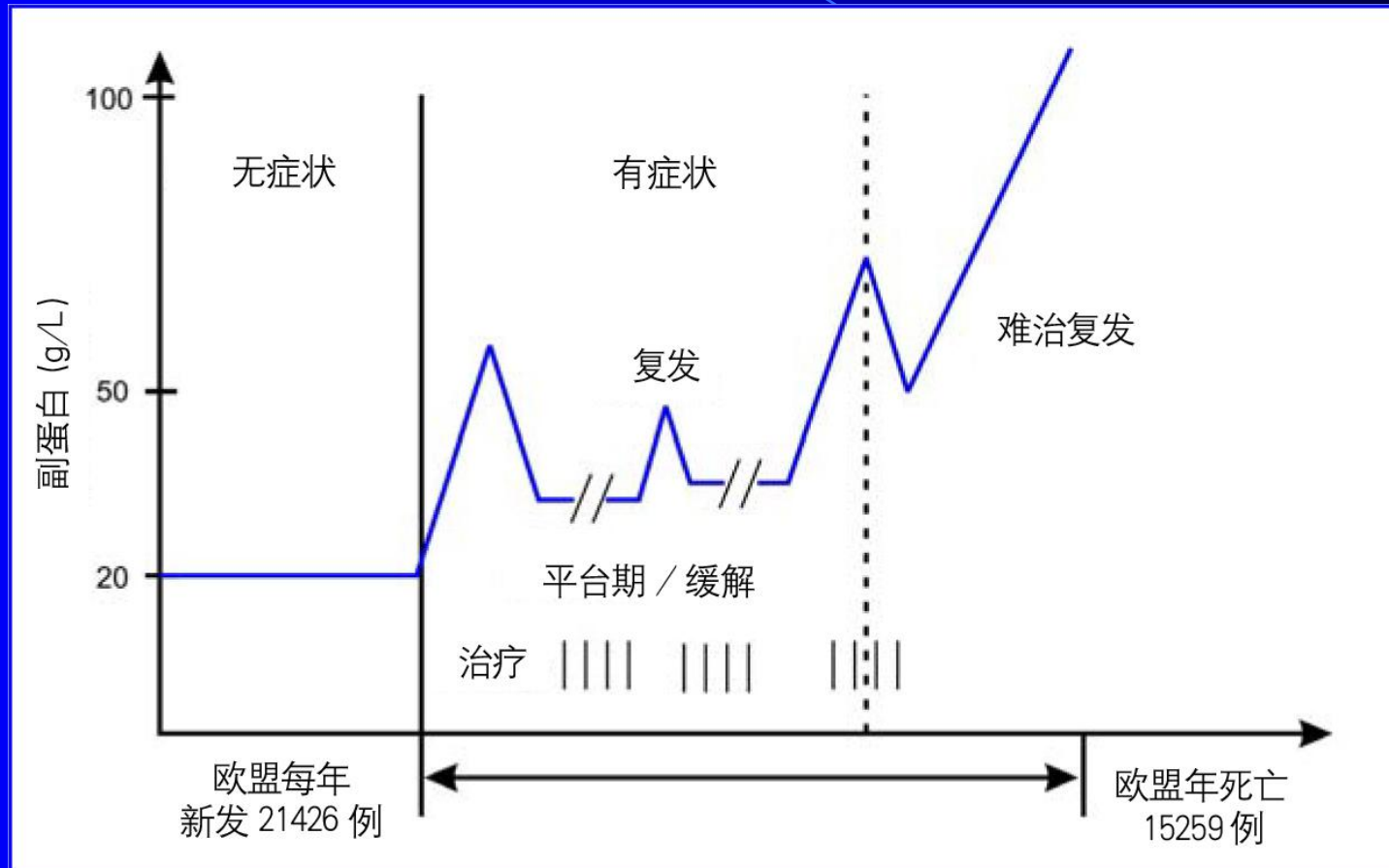
其他包括:

超二倍体

t(11;14)

t(6;14)

疾病进程与治疗



骨髓瘤的进程和治疗可以跨度许多年，有些患者可以有一个疾病惰性期，但最终进展到疾病活动期，必须要治疗。随治疗的进行，缓解时间不断缩短。

多发性骨髓瘤的治疗选择

化疗

高剂量化疗联合移植

放疗

维持治疗 (e.g. α -干扰素, 强的松)

支持治疗

- EPO 改善贫血
- 疼痛控制药物
- 双膦酸盐针对骨病变
- 生长因子
- 抗生素
- 脊柱支架
- 控制饮食
- 运动
- 急诊处理 (e.g. 血液透析, 浆细胞去除, 手术)

新的治疗方法

MM诱导方案

对于可能接受自体干细胞移植的患者应当限制使用骨髓毒性药物（包括烷化剂和亚硝基脲类），以免干细胞采集不足

适合移植患者的初治诱导方案

- 长春新碱/阿霉素/地塞米松（VAD）
- 地塞米松
- 沙利度胺/地塞米松
- 脂质体阿霉素/长春新碱/地塞米松（DVD）
- 雷利度胺/地塞米松（2B类）
- 硼替佐米/地塞米松（2B类）
- 硼替佐米/阿霉素/地塞米松（2B类）
- 硼替佐米/沙利度胺/地塞米松（2B类）

不适合移植患者的初治诱导方案

- 马法兰/强的松（MP）
- 马法兰/强的松/沙利度胺（MPT）（1类）
- 马法兰/强的松/硼替佐米（MPB）（2B类）
- 长春新碱/阿霉素/地塞米松（VAD）
- 地塞米松
- 沙利度胺/地塞米松
- 脂质体阿霉素/长春新碱/地塞米松（DVD）（2B类）

MM诱导方案

维持治疗方案

- 糖皮质激素（2B类）
- 干扰素（2B类）

挽救治疗方案

- 重复上次的常规方案（如果复发发生在停药6个月后）
- 硼替佐米（1类）
- 硼替佐米/地塞米松
- 硼替佐米/脂质体阿霉素（1类）
- 雷利度胺/地塞米松
- 雷利度胺
- 环磷酰胺-VAD
- 大剂量环磷酰胺
- 沙利度胺
- 沙利度胺/地塞米松
- 地塞米松/沙利度胺/顺铂/阿霉素/环磷酰胺/依托泊苷（DT-PACE）
- 地塞米松
- 地塞米松/环磷酰胺/依托泊苷/顺铂（DCEP）

干细胞移植

对较年轻患者是重要和有效的治疗手段

自体移植后非清髓异基因移植优于两次自体序贯移植。但不推荐单次非清髓异基因移植。 Bruno, et al. NEJM 356:11,2007

- 自体HSCT
 - 通常 < 60 岁
 - “生理”年龄和体力状况很重要
 - 可达 65-70岁
 - 以马法兰作为预处理
- 异体HSCT
 - 限于55岁以下的病人
 - 移植相关死亡发生率高
 - 以CTX + TBI作为预处理

HSCT 一线作为较年轻、低风险患者的选择

- 更多在首次缓解后进行
- 二线治疗后的解救治疗
- 部分病人接受二次移植
- 有应用更普遍的趋势

新药研发带来新的希望

万珂™ (VELCADE™) : 蛋白酶体抑制剂,
新一类抗肿瘤药

沙立度胺及其类似物

Trisenox (三氧化砷)

双膦酸盐类

Genasense (bcl-2 antisense)

Farnesyl 转移酶抑制剂

蛋白酶体抑制剂硼替佐米的作用机理

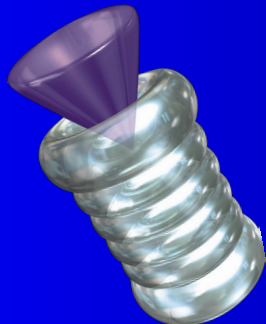


1

26S蛋白酶体是一个大的蛋白复合体，降解泛素标记的蛋白。

2

硼替佐米可逆性抑制26S蛋白酶体的糜蛋白酶样活性。

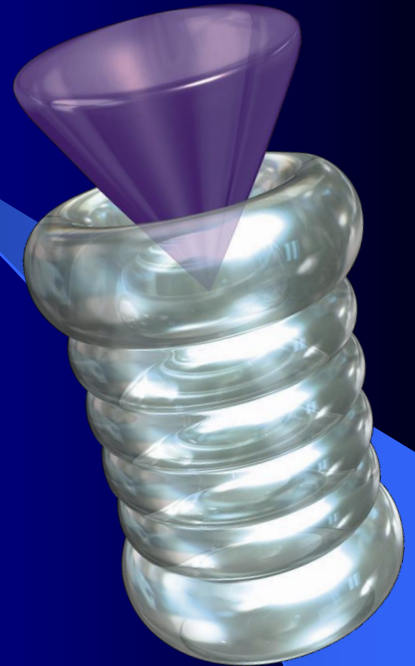


3

抑制26S蛋白酶体的活性，阻止泛素标记蛋白的降解，影响多种细胞内信号级联反应。

4

非临床研究显示硼替佐米对多种肿瘤细胞具有细胞毒作用。



治疗方案

硼替佐米1.3 mg/m² 静脉推注3—5秒钟

21天一疗程

- 第1、4、8、11天给药, 随后休息10天 (第12-21天)

最多8个疗程

- 完全缓解患者, 确认完全缓解后继续2个疗程
- 至少2疗程后出现疾病进展 (PD) 或最初4个疗程中疾病稳定 (SD), 允许加用地塞米松

第1天	第4天	第8天	第11天	10天 休息	重复疗程
万珂™ 1.3 mg/m ²	万珂™ 1.3 mg/m ²	万珂™ 1.3 mg/m ²	万珂™ 1.3 mg/m ²		

蛋白酶体抑制物 (Bortezomib)

不良反应

- 恶心
- 疲劳
- 腹泻
- 周围神经病变
- 血小板减少

病例

女性，65岁。

全身痛伴头晕、乏力3个半月。

化验Hb 75g/L，WBC $4.8 \times 10^9/L$ ，Plt $124 \times 10^9/L$ 。

尿蛋白（++）。

血浆总蛋白50g/L，白蛋白32g/L。

血肌酐 $176 \mu\text{mol/L}$ 。

骨髓浆细胞52%。

X线检查见腰椎第3和第4椎体压缩性骨折，颅骨有穿凿样改变。

诊断为多发性骨髓瘤。

Roadmap to the Treatment of

Multiple Myeloma



**Hope
Just ahead**