

IMWG 多发性骨髓瘤诊断标准解读*

Unscramble the diagnostic criteria for multiple myeloma revised by IMWG

朱婉秋¹ 陈文明¹

[关键词] 多发性骨髓瘤; 诊断

Key words multiple myeloma; diagnosis

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.004

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A



专家简介:陈文明,主任医师,教授,医学博士,博士生导师。首都医科大学附属北京朝阳医院血液科主任;北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心主任;首都医科大学血液病学系主任。北京市卫生系统“215”人才学科带头人。国际骨髓瘤工作组委员,亚洲骨髓瘤网常委,中国中西医结合学会血液病专业委员会常委、骨髓瘤淋巴瘤专家委员会主任委员,中国医师协会血液科医师分会委员、骨髓瘤专家委员会副主任委员,中国老年学学会老年肿瘤专业委员会淋巴血液肿瘤分会常委,中国免疫学会血液免疫分会常委,中国抗癌协会血液肿瘤分会委员,中华医学会血液分会造血干细胞移植学组成员。先后获国家科技重大专项、国家自然科学基金、北京市自然科学基金等10余项资助,发表学术论文160余篇。主编、参编专著8部。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种具有高度细胞遗传学异质性的恶性克隆性浆细胞病。随着对MM生物学特性的不断深入了解以及实验室和影像学新技术的应用,2014年国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)对MM诊断标准进行了修订^[1]。尽管此标准已发布了2年余,但其在临床应用中明显不足。本文将对IMWG修订后的MM诊断标准作一解读,以更好地普及和应用新诊断标准。

1 关于MM的概念

目前认为所有MM患者均有着未明意义单克隆免疫球蛋白病(MGUS)阶段,也称骨髓瘤前期状态。一些骨髓瘤患者MGUS阶段持续时间较长,使得这一骨髓瘤前期状态能够被临床医生所观察到;而对于MGUS阶段持续时间较短的患者,临床则往往无法发现。MGUS进展至下一阶段即为骨髓瘤,进展概率约1%/年。从理论上讲,骨髓瘤分为2个阶段:冒烟型骨髓瘤(SMM)和活动性骨髓瘤。SMM是介于MGUS和活动性骨髓瘤的中间阶段,也是我们以前所谓的骨髓瘤早期。根据梅奥诊所的研究^[2],SMM可依据骨髓浆细胞比例(\geq

10%或 $<10\%$)、M蛋白水平(≥ 30 g/L或 <30 g/L)和游离轻链比值(<0.125 或 >8)这3个指标进行危险分层,低危、中危和高危SMM患者10年内进展为MM的概率分别为50%、65%和84%。而随着对骨髓瘤生物学特性的不断深入了解以及实验室和影像学新技术的应用,2014年IMWG从既往SMM中甄选出超高危生物学标志物,提出了超高危无症状性骨髓瘤的概念,其2年内进展为症状性骨髓瘤的概率高达80%左右。因此,IMWG修订后的MM诊断标准将真正惰性的骨髓瘤定义为SMM,对于这部分患者是不需要接受治疗的;将超高危无症状性骨髓瘤和具有贫血、骨痛和肾功能不全等表现的症状性骨髓瘤统称为活动性骨髓瘤,对于这部分患者需要接受治疗。

2 MM的超高危生物学标志物

传统诊断标准对症状性骨髓瘤的诊断除了需要满足浆细胞和M蛋白量化的界值外,还需要由克隆性浆细胞增殖所导致的终末器官损害的证据,即CRAB症状,包括高钙血症(hypocalcaemia, C)、肾功能不全(renal insufficiency, R)、贫血(anemia, A)和骨质损害(bone lesions, B)。在此基础上,2014年IMWG将骨髓克隆性浆细胞比例 $\geq 60\%$ (sixty percent, S)、受累血清游离轻链(light chain, Li)与未受累血清游离轻链比值 ≥ 100 、MRI检查发现局灶性病变部位 >1 处(每处检查的病灶直径

* 基金项目:北京市医管局扬帆计划重点医学专业(No: ZYLX201606)

¹首都医科大学附属北京朝阳医院 北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心(北京,100020)

通信作者:陈文明, E-mail: xybxx@ccmu.edu.cn

≥5 mm)这 3 个超高危生物标志物作为活动性骨髓瘤的指标,与传统 CRAB 合并,形成了活动性骨髓瘤的“SLiM-CRAB”诊断标准。

对于“SLiM”笔者有以下几点看法:①在中国骨髓克隆性浆细胞比例≥60%的骨髓瘤患者所占比例低(不超过 3%),故对于骨髓浆细胞比例<60%的无症状性骨髓瘤患者,尽管 MM 浆细胞分布不均匀,也没有必要反复行骨髓穿刺检查,一般在 6 个月左右复查骨髓穿刺和骨髓活检即可。②在中国血清游离轻链检测开展的并不普遍,有些单位无法检测血清游离轻链。IMWG 将受累血清游离轻链与未受累血清游离轻链比值≥100 纳入 MM 诊断标准,则提示我们对一些传统意义上无症状的骨髓瘤患者一定要进行血清游离轻链监测,以尽早筛选发现超高危的无症状性骨髓瘤患者。③因国外 MRI 检查需要在中心实验室进行,且预约时间长、价格贵,因此 MRI 检测骨髓瘤骨病在国外并不普及,国际上常规应用 X 线和 CT 检测骨病。而对于中国 MRI 检测骨病应用较为普遍,甚至可以说在中国 MRI 属于骨髓瘤骨病的一线检测手段。因此笔者认为 IMWG 将 MRI 检查发现局灶性病变部位>1 处纳入 MM 诊断标准对中国患者的帮助并不是很大。

3 骨髓检查和(或)活组织病理检查

IMWG 修订后的 MM 诊断标准仍将骨髓克隆性浆细胞比例≥10%和(或)活组织检查证实有浆细胞瘤作为 MM 的诊断基础,对此应注意以下几点:①克隆性浆细胞指异常的浆细胞。骨髓穿刺所报告的浆细胞往往为总浆细胞占有核细胞的比例,如患者骨穿示浆细胞处于 10%的临界状态,这其中可能有异常浆细胞和正常浆细胞的混杂。我们传统诊断标准笼统的将骨髓浆细胞比例≥10%作为骨髓瘤的诊断依据,而 IMWG 修订后的诊断标准强调了骨髓克隆性浆细胞的比例,即结合流式细胞术或免疫组织化学或免疫荧光检查将总浆细胞中的正常浆细胞剔除以得到异常骨髓浆细胞的比例。②对于骨髓克隆性浆细胞比例<10%的患者,需反复行骨髓穿刺术或病灶活组织病理学检查,找到骨髓克隆性浆细胞比例≥10%或浆细胞瘤的证据方可诊断为 MM。如有 CRAB 症状,但骨髓克隆性浆细胞比例<10%且活组织检查无浆细胞瘤证据,提示疾病所表现的 CRAB 症状并不一定是由克隆性浆细胞增殖所引起的。一些浆细胞增殖性疾病,如免疫球蛋白轻链型淀粉样变性、POEMS 综合征、巨球蛋白血症、单克隆免疫球蛋白相关肾病等均可表现为 CRAB 症状,但骨髓克隆性浆细胞比例<10%,对于这部分患者应警惕,不要误诊为 MM。此外,自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮)和慢性炎症性疾病(如慢性肝

炎、慢性肾炎)均可伴有骨髓浆细胞比例升高,但无由克隆性浆细胞增殖所引起 CRAB 症状,对于这部分患者也应警惕,避免误诊为 MM。

4 M 蛋白

对于 M 蛋白,有人认为修订后的骨髓瘤诊断标准并不强调 M 蛋白,这是错误的观点。同前所述,我们所谓的 SMM 其实就是骨髓瘤,只是这部分患者不需要接受治疗;而具有超高危生物学标志物的无症状性骨髓瘤和具有 CRAB 表现的症状性骨髓瘤患者需要接受治疗。因此 M 蛋白对骨髓瘤的诊断具有重要意义,但 M 蛋白水平与骨髓瘤是否需要治疗没有关系。对于免疫球蛋白的检测,应注意以下几点:①不仅应定量检测总免疫球蛋白水平,还要检测其中异常免疫球蛋白所占的比例。由于在总免疫球蛋白水平较高的情况下,正常免疫球蛋白所占比例很低,则此刻总免疫球蛋白水平可以代替 M 蛋白水平;而在总免疫球蛋白水平比较低的情况下(如治疗后达非常好的部分缓解),其中正常的免疫球蛋白可干扰 M 蛋白的检测,此时应重视游离轻链比值及免疫固定电泳的意义。②重视蛋白电泳检测。蛋白电泳可以鉴定骨髓瘤患者的免疫球蛋白是单克隆升高(异常免疫球蛋白)还是多克隆升高(正常免疫球蛋白),而 M 蛋白“尖峰”的测定是由蛋白电泳得到的,但蛋白电泳检测中凝胶的厚度是有限的,致使在 M 蛋白水平特别高的情况下凝胶饱和,使得 M 蛋白的量和免疫球蛋白的量可能有较大差异。在这种情况下,为避免误差,临床科室需要与检验科室沟通,对血标本进行稀释后重新测定以得到准确的 M 蛋白量。又因 M 蛋白检测的准确性与骨髓瘤诊断及治疗疗效评估密切相关,因此我们要重视蛋白电泳中 M 蛋白的总量。此外,IgA 容易形成二聚体,因此 IgA 型骨髓瘤蛋白电泳常出现“双尖峰”,此时容易被误诊为“双克隆”。对于这种情况,检验科室应将二聚体 IgA 解聚后再次进行蛋白电泳定量检测。③进行 24 h 尿轻链测定。有些单位称无法检测 24 h 尿轻链,这是不应该的。因为 24 h 尿轻链测定方法是十分简单的,仅需留取 24 h 尿并测得总尿量,混匀后取部分送检,将测定后的浓度乘 24 h 总尿量即可得到 24 h 尿轻链。因此,我们需要加深对 24 h 尿轻链测定的认识,对于 MM 患者必须进行 24 h 尿轻链测定。

5 终末器官损害的证据

5.1 MM 相关肾功能不全

由于血肌酐水平受年龄、性别、种族的影响,仅以血肌酐水平作为疾病诊断标准存在一定局限性。为此,IMWG 修订后的诊断标准将肌酐清除率<40 mL/min 纳入 MM 相关肾损害诊断标准。新的诊断标准并强调只有轻链所致管型肾病引起的肾

功能不全属于 MM 相关事件,其他类型疾病,如免疫球蛋白轻链型淀粉样变性、单克隆免疫球蛋白沉积病、轻链 Fanconi 综合征及单克隆丙种球蛋白病相关膜增生性肾炎所致的肾损伤不被视为 MM 相关事件。此外,随着骨髓瘤肾病肾脏损伤程度的不同,患者尿液中可能存在轻链、白蛋白和球蛋白,故临床医师应注意对患者进行 24 h 尿蛋白测定,并与 24 h 尿轻链定量结合,据此判断患者的尿液成分,更好地确定肾脏受损情况。

5.2 MM 相关溶骨性骨病变

由于 MM 好发于老年人,而老年人又常伴有骨质疏松。为此,IMWG 修订后的诊断标准将广泛骨质疏松不再作为 MM 相关骨病。同时 IMWG 建议对 SMM 患者应进行以下检查:PET/CT、低剂量全身 CT、全身或全脊髓 MRI 检查;将 CT(包括低剂量全身 CT)或 PET/CT 检查结果提示 1 处或多处溶骨性骨破坏(直径 ≥ 5 mm)作为 MM 骨病的诊断标准。但是,需要注意的是:①如果年轻患者伴有骨质疏松应被视为 MM 相关骨病。②对于压缩性骨折,需用 X 射线或 MRI 检查骨折部位是否存在溶骨性骨病变。若存在溶骨性骨病变,则为 MM 相关事件;若未发现溶骨性骨病变,则不被视为 MM 相关事件。③X 线检查未见明显异常,而 MRI 检查发现小的溶骨性骨病变,是有意义的,但暂时无需治疗;应于 3 个月复查,如骨病变有进展再进行治疗,否则仍继续观察。当患者骨髓克隆性浆细胞比例 $< 10\%$ 时,为鉴别影像学发现微小浸润病灶的原因,往往需行病变部位活检或随访观察。④当 X 射线、CT、MRI 或 PET/CT 检查发现有浆细胞瘤,而骨髓克隆性浆细胞比例 $< 10\%$ 时,应诊断为浆细胞瘤伴骨髓微浸润^[3]。

同时,应注意骨髓瘤骨病不同检测手段的优缺点,包括:①X 线和 CT 检查。常规 X 线可用于颅骨、骨盆、四肢骨病的检测,但对于脊柱病变其检测效果不佳;CT 可用于肋骨病变的检测,还可进行三维成像。②MRI。在中国 MRI 检测骨髓瘤骨病较为普遍,其能够很好的显示脊柱病变,尤其是弥漫性骨损伤;还能够较清晰的显示浆细胞瘤,判断脊柱骨浆细胞瘤和脊髓的关系,指导治疗,因此 MRI 对脊柱骨病变的敏感性很高。③PET/CT。PET/CT 检测骨髓瘤的优点在于可以对全身进行检测,可根据病变部位代谢水平的高低判断患者的诊疗效果;缺点在于对低增殖活性的病灶并不显像。此外,需强调 PET/CT 高代谢与骨髓瘤患者是否需要接受治疗并无明确关系。PET/CT 高代谢一定要结合 CT 或 MRI,判断该病灶有无溶骨性骨病变。若存在溶骨性骨病变,则需要治疗;若未发现溶骨性骨病变,则不需要治疗。④全身低剂量

CT。最近几年,欧洲特别是德国推出了全身低剂量的 CT,其优点在于能够减少 X 线对人的危害,且低剂量放射线对组织的穿透性减弱,提高了 X 线诊断的敏感性,使一些轻度损伤的骨病能更清楚的显现。因此,目前欧美比较推荐全身低剂量 CT 检测骨髓瘤骨病,但其在中国 MM 诊断中的应用有待推广。⑤ECT。在中国很多临床医师青睐于用 ECT 检测骨髓瘤骨病。但不论是国内还是国际指南均不建议用 ECT 来进行骨髓瘤骨病的检查,原因在于 ECT 反映的是成骨性的病变,而骨髓瘤骨病主要以破骨为主,成骨活性较低,故 ECT 不能客观的反映骨髓瘤骨病的严重程度;反之骨髓瘤骨病患者初诊时 ECT 不显像,经治疗后 ECT 显像,则提示疾病治疗有效,而不是疾病进展。

6 其他

因高黏滞血症常会发生溶血性贫血,继而致贫血;淀粉样变性需按照淀粉样变性的方案进行治疗;包括 MGUS 在内的许多疾病均会导致患者发生反复感染。因此,传统 MM 诊断标准中的高黏滞血症、淀粉样变性、反复感染均不是 MM 的特异性表现,IMWG 专家们认为这些并不属于 MM 相关事件,故在修订后的 MM 诊断标准中将其剔除。

总之,2014 年 IMWG 修订后的诊断标准使 MM 的诊断更加规范和科学。修订后的 MM 诊断标准不仅强调了 CRAB 症状在疾病诊断中的地位,还将超高危无症状 MM 生物学标志物:骨髓克隆性浆细胞比例 $\geq 60\%$ 、受累血清游离轻链与未受累血清游离轻链比值 ≥ 100 、MRI 检查发现局灶性病部位 > 1 处纳入 MM 诊断标准,以此甄选出需要治疗的超高危无症状性骨髓瘤患者,并将这部分群体视为活动性骨髓瘤。同时,我们要充分认识不同检测手段在骨髓瘤诊断中的意义,特别是对于骨髓瘤骨病的检测。最后,我们在实际临床工作中要充分理解 IMWG 修订后的 MM 诊断标准,正确使用各种检测手段,避免误诊误治。

参考文献

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: e538—e548.
- [2] Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma[J]. *Blood*, 2008, 111: 785—789.
- [3] 朱婉秋, 陈文明. 多发性骨髓瘤诊断标准的更新: 2015 年国际骨髓瘤工作组会议报道[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2015, 38(6): 554—556.

(收稿日期: 2017-06-06)