

多發性骨髓瘤診治共識

譯者：蕭樑材、林鵬展

一、綜論

依衛生署及臺大醫院黃聖懿醫師所作台灣地區的統計資料，多發性骨髓的年發生率為由 1979~1983 年間之每十萬分之 0.3 上升至 1992~1996 年間之每十萬分之 0.6；佔所有血液惡性腫瘤之 14%，及所有癌症之 3.93%，城鄉分佈間並無差距。

依中華民國血液病學會收集國內十三家中大型醫院最近 3-4 年間共 370 病患的分析報告，罹病男女比約為 2:1，好發年齡多在 60~80 歲間，其中位發病年齡為 66 歲；診斷時四分之三病患為 Durie-Salmon 第三期，37% 已有腎功能不佳之情形。其中分型 IgG, IgA 及 light-chain disease 型各佔 56, 24 及 14%；而這些分型中之輕鏈 κ 及 λ 約各佔其中一半。百分之八十五之病患於診斷後有接受進一步之治療。所有病患之中位存活期約為 19 個月，其中 Durie-Salmon 第一、二、三期分別為 80、42、15 個月。

二、診斷時進行的檢查

所有病人必須包含 (1) 病史，(2) 身體檢查，(3) 血液檢查：完整的血球數及其分類、生化檢查(血尿素氮、血清肌酸酐、電解質、血鈣及白蛋白濃度)、免疫球蛋白定量檢查、血清蛋白電泳及其單株蛋白 (M protein) 的定性分類(免疫固定法)及血中 β_2 球蛋白濃度。(4) 尿液檢查：24 小時尿液分析，尿中蛋白電泳及其單株蛋白 (M protein) 的定性分類(免疫固定法)；(5) 骨骼侵犯程度的評估，及(6) 單側骨髓穿刺及切片。

在診斷時，不正常的單株免疫球蛋白在 80% 的病人血清中可偵測到，但有 20% 的病人只能在尿液中發現、1-2% 的病人是所謂的無分泌型，這對日後治療中之追蹤相當重要。

除了上列所必須進行之檢測，幾項漸被採納為需要做的檢查，包括 (1) C 反應蛋白、(2) 乳酸脫氫酶、(3) 細胞遺傳學、(4) labeling index、及 (5) 流式細胞儀 (flow cytometry) 以分析不正常之漿細胞。

此外，幾項對這類病患在某些情況下有用之檢查，包括 (1) 磁振造影、(2) 血中黏稠度、(3) 組織切片以診斷漿細胞瘤、及(4) 血中紅血球生成素(erythropoitin) 濃度。

三、診斷之分類

診斷主要依據「過量的單株漿細胞及單株蛋白質」。而分期依據為 Durie-Salmon 分期法 (表 1)。

病人依其臨床及預後不同，可分為四類(1)Smoldering 骨髓瘤 (表 2)、(2) Durie-Salmon 第一期骨髓瘤、(3)漿細胞瘤(plasmacytoma)、及(4)Durie-Salmon 第二及三期的全身性骨髓瘤。

四、治療之分類

1. Smoldering 及 Durie-Salmon 第一期骨髓瘤：一般化療及支持療法僅使用於追蹤期間疾病有惡化的病患。因這類病患沒有接受治療也可表現一個無痛的病程，在疾病進展前常有數月至數年的期間，所以初期不需治療。一旦疾病有惡化，可使用傳統的化學治療及支持性照護。
2. 骨骼上或骨骼外的漿細胞瘤：初始之治療應僅包括放射治療，或手術治療。
3. Durie & Salmon 第二及三期的全身性骨髓瘤：診斷後多需進行初始的傳統化療及給予支持性照護。其他較強烈的合併治療 (combination chemotherapy) 的反應速度通常較快，但與用 MP 的反應率是相同的。部分可能適合或需接受高劑量化療及自體造血幹細胞收集之病患，應儘量避免使用 Nitrosoureas 及 alkylating agents 等會對幹細胞產生傷害的化學藥物及施予骨盆腔放射治療。

五、追蹤及評估

反應率 (response) 的追蹤及評估：對初始治療的病患應於每療程開始時，而疾病已穩定的患者則每三個月檢測一次。檢測項目包括

- (1) 定量的免疫球蛋白及定性的單株球蛋白分析
- (2) 全血球數：含有白血球分類及血小板數目
- (3) 血清尿素氮、肌酸酐及血鈣。此外，有症狀時或每年可進行骨骼破壞程度的評估；利用骨髓切片去評估疾病狀態。治療達最大反應後，最多持續進行另兩個療程的治療，因為更多的治療並不會延長穩定期。

對初期治療(不含對幹細胞有傷害之化療處方)有反應或疾病達穩定的病人，可以僅觀察或給予類固醇或干擾素的維持治療。而其中部分病人，則亦可以考慮施予高劑量治療和自體幹細胞移植(後述)。對此階段病患而言，異體幹細胞移植及非類固醇或干擾素的維持治療應視為一種臨床試驗。

初始治療中或其後之追蹤期間中，病程若有惡化(包括血或尿中 M 蛋白量持續上升 25% 以上、出現新的蝕骨病灶或高血鈣)，則需考慮使用救援治療，常用處方包括 Cyclophosphamide-VAD、etoposide/dexamethasone/cytarabine (ara-C)/cisplatin (EDAP)、高劑量非骨髓去除 (non marrow-ablative) cyclophosphamide, thalidomide 及 thalidomide 併 dexamethasone。對救援治療有反應的病人，可以給予高劑量治療併自體或異體幹細胞移植，但應視為一種臨床試驗。

對已接受異體幹細胞移植但疾病有惡化之病人，可考慮輸注捐贈者淋巴球，以刺激產生移植對骨髓瘤之效應。此外，以可考慮使用 thalidomide，因幹細胞移植後復發的病人，其中 30% 對 thalidomide 有反應。

六、支持性照護

骨骼疾病：主要以廣泛的骨質流失及或骨骼侵蝕的型式存在，建議對有上述骨骼病灶之患者，給予 bisphosphonates 治療。每月靜注 Pamidronate，經證實可以減輕疼痛，降低與骨骼相關的併發症，改善體能狀態。尤其是可保譯者：林鵬展

1. 留 Durie-Salmon 第三期骨髓瘤及有至少一個骨骼侵蝕病灶的病患生活品質。對於 10-20% 早期無骨骼病灶的病人，雙磷酸鹽的使用應僅限於於臨床試驗。骨骼的評估追蹤應每年至少一次。骨質密度儀及其他代謝的檢查僅用於臨床試驗。低劑量的放射治療 (20-30Gy) 適用於無法控制的疼痛、預期將造成病理性骨折或脊椎壓迫之病灶。給予的放射劑量應避免造成這些病患接受高劑量治療及幹細胞移植時無法接受全身性放射治療。應適時會診骨科以處理負重骨骼的病理性骨折或脊椎壓迫之病灶。
2. 高血鈣：應以提高水分、類固醇、補充利尿劑 (furosemide) 及雙磷酸鹽治療。
3. 血漿置換術應作為有症狀的高血漿黏稠度 (hyperviscosity) 的輔助治療。
4. 併有腎衰竭且貧血患者，可考慮使用紅血球生成素，測量血中紅血球生成素濃度可能有助於上述治療的計劃。
5. 反覆危及生命的感染：可考慮靜脈注射免疫球蛋白以預防感染。
6. 維持充足的水分，避免非類固醇類抗發炎藥 (NSAIDs) 或靜注對比顯影劑以減少腎臟功能失調的機會。

七、自體幹細胞移植之適應情形及考量

1. 在初期治療有反應或疾病達穩定狀態的病人，應視為一種標準治療。最適合施行此治療的病患選擇依據為 (1) Durie-Salmon 第二及三期、(2) 良好之體能狀態、(3) 小於 55 歲、(4) 血清肌酸酐在疾病穩定後小於 1.7mg/dl。此類病患應儘早轉診以利移植之評估，併盡量避免在幹細胞收集前使用烷化基類藥劑 (alkylating agents)；建議之移植前準備治療方式：包括單一劑量之 melphalan 或加上全身放射治療。
2. 在救援治療後有反應或疾病再次達一穩定狀態的病人，應視為一種臨床試驗。
3. 幹細胞選擇分離 (cell selection) 的方法雖可減少自體幹細胞移植時的骨髓瘤細胞之污染，但過程中會造成幹細胞流失，其臨床重要性目前尚未確立。
4. 對自體幹細胞移植有反應的病人適合參與進一步之移植後維持治療之臨

床試驗。移植後干擾素之維持治療，在目前其角色仍未確立。

5. 對自體幹細胞移植無反應或復發的病人，可給予臨床試驗性的救援治療或進行異種移植。

八、異體幹細胞移植之適應情形及考量

1. 異體移植目前不應視為多發性骨髓瘤的常規治療，而應屬臨床試驗。在此範疇內，可施行於（1）在初始治療後有反應或穩定的病人，（2）在救援治療後，疾病有反應或穩定的病人，（3）經自體幹細胞移植後，疾病仍繼續惡化的病人。
2. 有組織相容捐贈者的年輕患者可考慮異體幹細胞移植。
3. 使用非骨髓去除法(non-myceloablative)之異體移植，可減低傳統多發性骨髓瘤病患異體移植之併發症及死亡率，可於考量異體移植時優先使用，唯因需第三期臨床試驗確立療效，目前仍未列為常規治療，而屬臨床試驗範疇。
4. 對高劑量治療及異體幹細胞移植有療效的病人，可參與有關維持治療的臨床試驗。
5. 異體幹細胞移植後沒反應或復發的病人可接受捐贈者的淋巴球輸注，或其他屬臨床試驗範圍內的救援治療。

九、單一漿細胞瘤(solitary plasmacytoma)

對診斷單一漿細胞瘤的病患應仔細檢查，以確立無全身性之侵犯。

1. 骨骼性漿細胞瘤：初期治療多針對受侵害部位放射治療，劑量 45-50 Gy，可有治癒之機會。追蹤及評估包括放射治療後每三至六個月定量免疫球蛋白及單株球蛋白，全血球數(含分類及血小板計數)。每年或有症狀時骨骼之檢查及骨髓切片以評估疾病狀況。一旦單株蛋白持續上升 > 25%，則重新評估骨髓瘤狀況，且依需要給予全身性治療。
2. 骨外漿細胞瘤(extraosseous plasmacytoma)：治療同骨骼性漿細胞瘤。血清單株蛋白追蹤亦同，但第一年應每六個月做一次電腦斷層，而後則依需要作檢查。

表 1、Durie & Salmon 多發性骨髓瘤之分期

期別	基準	體內癌細胞數 (X10 ¹² /m ²)
I	下列條件均滿足者： 1. Hb > 10g/dl 2. 血清鈣：正常 (≤ 12 mg/dl) 3. 骨骼 X 光片：正常或只有單一漿細胞瘤病灶 4. 低 M component	< 0.6 (低)

	IgG < 5g/dl IgA < 3g/dl 24 小時尿中 Bence Jones 蛋白 < 4g	
II	不屬於第一期且不屬於第三期	0.6—1.20 (中)
III	滿足下列條件之一或以上者 1. Hb < 8.5g/dl 2. 血清鈣 > 12.0mg/dl 3. 進行性蝕骨性病灶 4. 高 M component IgG > 7g/dl IgA > 5g/dl 24 小時尿中 Bence Jones 蛋白 > 12g	> 1.20(高)

亞分類

A... 腎功能正常(血清 creatinine < 2.0mg/dl)
B... 腎功能異常(血清 creatinine ≥ 2.0mg/dl)

表 2、Smoldering 多發性骨髓瘤診斷條件

1. 單株球蛋白血症
2. 單株免疫球蛋白
 - IgG > 3.5 g/dl 但 < 5.0 g/dl
 - IgA > 2.0 g/dl 但 < 3.0 g/dl
 - 24 小時尿中 Bence Jones 蛋白 > 1.0 g
3. 骨髓中漿細胞 > 10% 但 < 20%
4. 沒有貧血、腎衰竭或高血鈣
5. 沒有骨骼病變