



**施菊妹**，教授，主任医师，博士研究生导师，留美助理教授。现任同济大学附属第十人民医院血液科主任，兼任中华医学会血液学专科分会青年委员、上海市医学会血液专科分会委员、国家自然科学基金评审专家、美国血液病学会会员。2009年从美国阿肯色大学医学院回同济大学附属第十人民医院工作，回国5年多时间，以第一作者获国家自然科学基金面上项目资助3项；以国内第一合作者获国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金资助1项、国家自然科学基金外国青年合作研究基金资助1项。作为通信作者或第一作者在*Blood*、*Leukemia*等刊物上发表多篇文章，曾获中华医学科技奖、江苏省科技进步奖、美国血液病学会年会奖。

## 多发性骨髓瘤的诊断进展与分期

杨蕊雪 高露 施菊妹

同济大学附属第十人民医院血液科，上海 200072

**【摘要】** 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性肿瘤，随着研究的深入，对MM的诊断不再局限于骨髓活检与影像学检查，而是向血清游离轻链、细胞遗传学和分子生物学检测方向发展，这使医务人员对该疾病的发生机制有了更深的了解，同时为预后评估提供了重要依据。下面主要从MM的实验室检查、诊断标准和分期3个方面对近年MM的诊断及其进展进行综述。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤；诊断；分期

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.10.002

中图分类号: R733 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)10-0727-05

**Multiple myeloma: from diagnosis to staging** YANG Rui-xue, GAO Lu, SHI Ju-mei (Department of Hematology, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China)

Correspondence to: SHI Ju-mei E-mail: shijumei@hotmail.com

**【Abstract】** Multiple myeloma (MM) is a plasma cell malignancy. With the development of the understanding of MM, the diagnosis is no more limited to bone marrow biopsy and imageological examination. Serum free light chain, cytogenetic analysis and molecular biology study are becoming increasingly widely used, which give us a deeper understanding of the mechanisms of MM and provide us with a clearer prognosis evaluation. Here is to make a review of the diagnosis and its development of MM from laboratory examination, diagnosis criteria and classification.

**【Key words】** Multiple myeloma; Diagnosis; Stage

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性肿瘤，其特点是骨髓中浆细胞克隆性增殖，并分泌单克隆免疫球蛋白或轻链<sup>[1]</sup>。MM在西方国家是第二常见的血液系统恶性肿瘤，好发于中老年人群<sup>[2]</sup>，其临床表现颇多，包括贫血、高钙血症、肾损伤、反复感染(12个月中感

染次数超过2次)以及溶骨性损伤，部分MM患者甚至以角膜混浊作为首发症状<sup>[3]</sup>。由于MM的临床表现可以出现在全身多个系统，患者首诊科室较杂，常会造成误诊和漏诊，最终导致病情延误。因此，应将患者的临床表现与各项辅助检查相结合，以便早期发现和诊断MM。

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(No: 81372391、81071856和81228016)；

上海市科学技术委员会基金项目(No: 12410705100)；同济大学附属第十人民医院基金项目(No: 040113015)。

通信作者: 施菊妹 E-mail:shijumei@hotmail.com

## 1 实验室检查

### 1.1 骨髓活检

骨髓中浆细胞的百分率指标是诊断MM的3个主要标准之一,因此骨髓活检是诊断MM不可或缺的检查。骨髓穿刺细胞学检查因其操作简单、快捷、取材方便,且可通过结合组织化学染色观察一些特异细胞微结构及细胞计数而受欢迎。李艳平等<sup>[4]</sup>在153例MM患者骨髓穿刺涂片中发现,有些瘤细胞质内常可见数量不一、大小不等的粉红色和深红色嗜酸性球状包涵体(Russell小体)及双核、三核瘤细胞,为MM的诊断提供了依据。但是,由于MM细胞与骨髓基质黏附性强,因此往往呈结节状或簇片状灶性分布于造血细胞和脂肪细胞之间,加之骨髓纤维化形成,故骨髓穿刺不易抽取到瘤细胞,而骨髓活检则不受吸引力弱、细胞与基质黏附力、骨髓纤维化等因素影响,其取材为完整骨髓组织,可观察造血细胞的数量和分布,还可观察到脂肪组织和造血组织的比例变化及基质水肿情况,因此可消除骨髓穿刺受局限性增生灶影响而造成的误诊。

### 1.2 影像学检查

几乎所有的MM患者在病情发展的过程中都会出现骨损伤,或者在最初诊断时出现骨质疏松<sup>[2]</sup>,影像学检查能够有效发现骨髓瘤患者的骨髓病变。传统的全身骨骼平面X线摄片依然是MM骨损伤诊断评估的金标准,而CT、MRI、PET/CT等影像检查作为互补技术越来越多地运用于骨损伤的检查<sup>[2]</sup>。

#### 1.2.1 平片检查

MM所致骨损伤常见于中轴骨、肩胛骨、近端肱骨、肋骨和近端股骨<sup>[5]</sup>,这些损伤可通过全身X线骨骼检查(WBXR)来检测,检测部位包括胸部、颅骨、肱骨、股骨、骨盆以及脊柱正侧位。根据IMWG的最近指南,WBXR可作为金标准<sup>[6]</sup>,但这项技术也有局限性。首先,WBXR对检测早期骨损伤不敏感,因而低估了骨髓侵袭程度<sup>[7]</sup>。1项实验性研究表明,只有当腰椎50%~70%的骨小梁被破坏时,腰椎正侧位片才能显现出损伤<sup>[8]</sup>;其次,由于WBXR需

20份独立平片,患者要在射线摄影床花很多时间;最后,由于WBXR的骨损伤显像不随治疗而变化,因此WBXR不能评估治疗效果。

#### 1.2.2 CT诊断

CT能检测平片检测不到的微小骨损伤,可检测骨损伤与软组织损伤,对骨折风险及受损椎骨稳定性进行综合评价。全身多层螺旋CT敏感性优于WBXR,尤其是位于脊柱、骨盆或者胸廓等处的骨损伤<sup>[9-11]</sup>。另外,CT可以观察到髓外损伤,可用来检测脊髓和神经根损伤。最近实验研究正在尝试使用低剂量射线来减少射线暴露,同时保证摄片质量。

#### 1.2.3 MRI诊断

MRI可以在不受射线暴露的情况下直接显示骨髓浸润情况。Lecouvet等<sup>[5]</sup>将横断面MRI与WBXR对比,结果显示MRI的发现率更高,但从整体上讲WBXR更胜一筹,因为它能更好地显示出四肢骨损伤。当进行全身检查时,MRI的发现率比WBXR高<sup>[12]</sup>。Regelink等<sup>[13]</sup>在1项关于影像学技术诊断骨髓瘤骨病的系统回顾中,将MRI与WBXR和CT进行比较,结果显示,与WBXR相比较,MRI发现率是前者的1.12~1.8倍,而其灵敏度为95.3%。MRI能发现更多中轴骨损伤,而WBXR能发现更多肋骨损害。

#### 1.2.4 PET/CT诊断

PET/CT结合了特定分子运动显像与由CT提供的形态学显像。FDG为最广泛运用于肿瘤诊断、预后评估以及疗效评价的放射药剂<sup>[14]</sup>,FDG-PET能使肿瘤负荷形象化,在诊断MM时灵敏度、特异度较高。但PET/CT诊断存在假阴性和假阳性,且它的空间分辨率低,会限制1厘米以下损伤的发现。Regelink等<sup>[13]</sup>报道的系统性回顾中,将FDG PET/CT与WBXR进行比较,与WBXR相比,FDG PET/CT的发现率是前者的1.27~1.45倍,灵敏度为67%~100%,特异度为29%~50%。

### 1.3 血清游离轻链检测

MM的特点为克隆性增殖的骨髓浆细胞分泌单克隆免疫球蛋白(M蛋白)或免疫球蛋白游离轻

链(FLC)<sup>[1]</sup>。诊断与监测MM的主要依据为通过电泳或免疫固定以及FLC分析来评估血清或尿液中M蛋白的含量<sup>[15]</sup>。血清电泳能够形成单克隆带,而免疫固定将诊断灵敏度提升至93%,并且能够检测出免疫球蛋白的准确性质,例如:是IgA还是IgG,涉及κ链还是λ链。目前,免疫固定电泳是发现M蛋白并通过免疫化学鉴别M蛋白种类的金标准<sup>[16]</sup>。

血清FLC分析包含2部分:一是游离κ链(正常值为3.3~19.4 mg/L);二是游离λ链(正常值为5.7~26.3 mg/L)。通过κ游离轻链与λ游离轻链比率(rFLC)可以得出克隆类型,其正常值为0.26~1.65。如果rFLC<0.26,则为λ游离轻链单克隆型;如果rFLC>1.65,则为κ游离轻链单克隆型<sup>[17]</sup>。

血清FLC检测有3个主要应用。首先,FLC检测对MM、原因未明单克隆免疫球蛋白增多症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)、冒烟型骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)和骨髓孤立性浆细胞瘤有预后评估作用;其次,在检测是否存在单克隆浆细胞增殖紊乱时,它能结合血清蛋白电泳与免疫固定电泳,并能够代替24 h尿蛋白测定。但是如果已经被诊断为浆细胞增殖紊乱,则需要做24 h尿蛋白电泳与免疫固定,且不能用血清FLC研究代替尿液研究;最后,血清FLC研究能够监测病程以及那些不能通过血清和蛋白电泳监测的(包括非分泌型骨髓瘤)患者的治疗反应。通常患者血清M蛋白 $\geq 1$  g/100 mL或者尿M蛋白 $\geq 200$  mg/24 h<sup>[17]</sup>。

部分研究表明,FLC的基线水平对于新诊断的骨髓瘤患者有预后评估作用。Kyrtonis等<sup>[18]</sup>发现在94例MM患者中,rFLC具有预后评估作用。κ-MM患者的rFLC中位基线为3.6,λ-MM患者的rFLC中位基线为0.02。高rFLC与血清肌酐和乳酸脱氢酶增高、广泛骨髓浸润以及轻链型MM有关。

#### 1.4 细胞遗传学检测

细胞分子遗传学异常反映了瘤细胞本身的特征,被认为是影响MM预后的最重要因

素<sup>[19]</sup>。MM患者中较常见的细胞遗传学异常为13号染色体单体和13q缺失、IgH基因易位、17p13缺失等。荧光原位杂交(fluorescent *in situ* Hybridization, FISH)技术可检测到所有MM细胞在细胞分裂间期存在的染色体异常<sup>[20]</sup>。

IgH基因重排可见于50%~60%的MM患者,其中3种最主要的是t(4;14)(p16.3;q32)、t(11;14)(q13;q32)和t(14;16)(q32;q23)<sup>[20]</sup>。Fonseca等<sup>[20]</sup>的研究表明,t(14;16)(q32;q23)与MM的不良预后明确关系,可导致病情进展迅速以及生存时间缩短。

研究证实13号染色体异常对预后不良影响。FISH检测到的13号染色体异常对于MM的预后具有独立判断作用。17p13缺失导致抑癌基因p53缺失,p53基因缺失也意味着预后不良。p53基因缺失会出现在少数细胞中,并提示早期克隆演变,有这种异常的患者通常病情严重,临床上常出现浆细胞瘤和高钙血症<sup>[20]</sup>。

#### 1.5 糖类肿瘤相关抗原检测

糖类肿瘤相关抗原对诊断MM有重要临床价值。乐凌云等<sup>[21]</sup>的研究表明,MM患者CA125、CA199及CA724水平显著高于健康人群。CA125诊断MM的灵敏度为59.7%,CA199为51.4%,CA724为70.8%,3种标志物联合对MM诊断的灵敏度为88.9%,提示这3种糖类肿瘤相关抗原在MM的诊断、预后评估方面有重要价值。

## 2 诊断标准

随着对MM研究的不断深入,MM的诊断标准也在不断完善。

为便于临床操作,并适合中国国情,中国多发性骨髓瘤工作组2008年制定了《中国多发性骨髓瘤诊治指南》,并在2011年进行了修订。路瑾等<sup>[22]</sup>回顾性分析了2009年6月—2011年5月收治的符合2008年MM诊治指南中诊断标准的220例初治MM患者,评估这些患者临床指标并比较了1975年国内诊断标准、2001年WHO诊断标准以及2011年指南中的诊断标准对这些患者的诊断灵敏度。结果显示,1975年的诊断标准相比于2008年最低诊断标准,灵敏度低

(79.1%)且存在分型问题, 2001年WHO的诊断标准相比于2008年最低诊断标准灵敏度为97.3%, 2011年新修订的诊断标准与2008年诊断标准相比具有100%的符合率, 3种诊断标准相比, 2011年版的诊断标准更符合临床需要。

《2011年中国多发性骨髓瘤诊治指南》诊断标准中, 有症状骨髓瘤须具备以下3个临床特征: ①血或尿M蛋白(无血尿M蛋白量的限制, 大多数患者IgG>30 g/L或IgA>20 g/L或24 h尿轻链蛋白定量>1 g, 但一些有症状的MM患者低于此水平); ②骨髓单克隆浆细胞或者浆细胞瘤(单克隆浆细胞通常>0.10, 但未设定最低阈值, 因为约5%有症状的MM患者骨髓浆细胞<0.10, 但诊断不分泌型骨髓瘤时需要浆细胞≥0.10, 单克隆浆细胞需要行免疫组化等证实κ或λ轻链限制性表达); ③出现骨髓瘤ROTI(高钙血症、肾功能不全、贫血、溶骨损害)。有症状的MM最重要的是确定终末器官的损害, 包括贫血、高钙血症、肾损害、骨骼症状、反复感染等。无症状(冒烟型)骨髓瘤: ①血清M蛋白水平达到骨髓瘤水平(≥30 g/L); ②和(或)骨髓中单克隆浆细胞≥0.10; ③无骨髓瘤ROTI或骨髓相关症状。

### 3 诊断分期

临床诊断分期通常采用Durie-Salmon分期和ISS分期。

Durie-Salmon分期分为I、II和III期。其中I期须满足: 血红蛋白>100 g/L, 血清钙水平≤3.0 mmol/L, 血清钙水平≤3.0 mmol/L; 骨骼X线特征为骨骼结构正常或孤立性骨浆细胞瘤; 血清骨髓瘤蛋白产生率较低: IgG<50 g/L, IgA<30 g/L; 本周氏蛋白<4 g/24 h。II期为满足下列1条或者更多: 血红蛋白<85 g/L, 血清钙水平>3.0 mmol/L; III期骨骼检查中溶骨病损>3处, 血清骨髓瘤蛋白产生率非常高: IgG>70 g/L, IgA>50 g/L; 本周氏蛋白>12 g/24 h; 亚组标准为: A组肾功能正常(血肌酐<176.8 μmol/L), B组肾功能异常(血肌酐≥176.8 μmol/L)。

ISS分期也分为I、II和III期。其中I期须满足: β2-MG<3.5 mg/L, 白蛋白>35 g/L, 中位生存时间为62个月; II期介于I和III期之间,

中位生存时间为44个月; III期的特点是: β2-MG>5.5 mg/L, 白蛋白<35 g/L, 中位生存时间为29个月。

Durie-Salmon分期主要根据患者的一般情况, 其缺点在于与预后相关性差, 没有纳入细胞遗传学等重要预后因素。ISS分期可应用于不同种族、不同年龄及不同治疗组MM患者, 能更准确区分高危组和低危组, 有利于预测疾病的预后。ISS分期可以很好地预测接受大剂量化疗或新药治疗的年轻或年老患者的生存时间。然而ISS也存在许多限制, 只有MM已经确诊才能使用ISS分期。ISS分期不能用于MGUS、SMM或其他浆细胞相关增殖紊乱疾病, 不能用来区分MM、MGUS和SMM。ISS分期中的III期患者β2微球蛋白增高, 部分原因是肿瘤负荷增加, 部分原因是肾衰竭, 因此, ISS分期不能用于治疗风险分层, 也不能提供很好的肿瘤负荷评估<sup>[16]</sup>。ISS分期也未纳入细胞遗传学等重要预后指标。

### 4 小结

由于MM临床表现复杂, 患者首诊时往往会忽略MM的存在。当出现以下症状, 应警惕MM的可能性<sup>[1]</sup>。①贫血: 维生素B12、叶酸、铁正常; ②高钙血症: 甲状旁腺激素在一定程度上减少, 维生素D正常, 没有恶性肿瘤或结节病病史, 未使用过噻嗪类利尿剂等药物; ③肾损伤: 没有确切原因, 包括肾前性原因, 肾性原因或者阻塞性情况; ④骨痛或者骨损伤: 影像学检查显示骨损伤, 年轻患者出现粉碎性骨折, 在不常见的地方出现病理性骨折。同时, 因为MM患者的首诊科室较杂, 因此要求我们的专科医师加强对MM的认识与了解, 应对可疑患者进行相关检查, 以免延误诊断和治疗。在对患者进行分期时, 应根据临床需要选择不同分期方法, 以更好评估患者一般情况及预后。

### [参 考 文 献]

- [1] ESLICK R, TALAULIKAR D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment [J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(10): 684-688.
- [2] CAERS J, WITHOFS N, HILLEGASS J, et al. The role of

- positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma [ J ] . *Haematologica*, 2014, 99(4): 629-637.
- [ 3 ] SHARMA P, MADI H A, BONSHK R, et al. Cloudy corneas as an initial presentation of multiple myeloma [ J ] . *Clin Ophthalmol*, 2014, 28(8): 813-817.
- [ 4 ] 李艳平, 周凡, 郭步云, 等. 骨髓涂片结合骨髓活检在多发性骨髓瘤诊断中的意义 [ J ] . *实用医学杂志*, 2011, 22: 4147-4149.
- [ 5 ] LECOUVET F E, MALGHEM J, MICHAUX L, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey [ J ] . *Br J Haematol*, 1999, 106(1): 35-39.
- [ 6 ] DIMOPOULOS M, TERPOS E, COMENZO R L, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. [ J ] . *Leukemia*, 2009, 23(9): 1545-1556.
- [ 7 ] ZAMAGRI E, NANNI C, PATRIARCA F, et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma [ J ] . *Haematologica*, 2007, 92(1): 50-55.
- [ 8 ] HARAHAN C J, CHRISTENSEN C R, CRIM J R. Current concepts in the evaluation of multiple myeloma with MR imaging and FDG PET/CT1 [ J ] . *Radiographics*, 2010, 30(1): 127-142.
- [ 9 ] ZAMAGRI E, CAVO M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma [ J ] . *Br J Haematol*, 2012, 159(5): 499-513.
- [ 10 ] GLEESON T G, MORIARTY J, SHORTT C P, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT(WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI) [ J ] . *Skeletal Radiol*, 2009, 38(3): 225-236.
- [ 11 ] KROPIL P, FENK R, FRITZ L B, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma [ J ] . *Eur Radiol*, 2008, 18(1): 51-58.
- [ 12 ] GHANEM N, LOHRMANN C, ENGELHARDT M, et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey [ J ] . *Eur Radiol*, 2006, 16(5): 1005-1014.
- [ 13 ] REGELINK J C, MINNEMA M C, TERPOS E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review [ J ] . *Br J Haematol*, 2013, 162(1): 50-61.
- [ 14 ] WAHL R L, JACENE H, KASAMON Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors [ J ] . *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 1):122-150.
- [ 15 ] TOSI P, TOMASSETTI S, MERLI A, et al. Serum free light-chain assay for the detection and monitoring of multiple myeloma and related conditions [ J ] . *Hematology*, 2013, 4(1): 37-41.
- [ 16 ] KRAJ M. Immunoglobulin heavy chain/light chain pairs (HLC, Hevylite™) assays for diagnosing and monitoring monoclonal gammopathies [ J ] . *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23(1): 127-133.
- [ 17 ] KYLE R A, RAJKUMAR S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma [ J ] . *Leukemia*, 2009, 23(1): 3-9.
- [ 18 ] KYRTSONIS M C, VASSILAKOPOULOS T P, KAFASI N, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma [ J ] . *Br J Haematol*, 2007, 137: 240-243.
- [ 19 ] 李菲, 邱录贵. 高危多发性骨髓瘤的诊治进展 [ J ] . *国际输血及血液学杂志*, 2012, (6): 511-514.
- [ 20 ] FONSECA R, BLOOD E, RUE M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma [ J ] . *Blood*, 2003, 101(11): 4569-4575.
- [ 21 ] 乐凌云, 田炳如, 夏永明, 等. 糖类肿瘤相关抗原检测对多发性骨髓瘤诊断价值 [ J ] . *中国基层医药*, 2013, 20(12): 1866-1867.
- [ 22 ] 路瑾, 黄晓辉. 三种诊断标准对多发性骨髓瘤诊断的对比研究 [ J ] . *中华内科杂志*, 2012, 51(2): 114-116.

(收稿日期: 2014-08-10)