多发性骨髓瘤临床路径

（2016年版）

一、多发性骨髓瘤临床路径标准住院流程

**（一）适用对象**

第一诊断为多发性骨髓瘤（ICD-10：C90.0，M97320/3）。

当患者同时具有其他疾病诊断，但住院期间不需要特殊处理也不影响第一诊断的临床路径流程实施时，可以进入路径。

**（二）诊断依据**

根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南》（黄晓军等，2015年修订）、《血液病诊断和疗效标准》（张之南、沈悌主编，科学出版社，2008年，第三版）、《International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma》（2014）。

（一）化验检查项目：

1.血细胞计数及分类；肝肾功能、血钙、β2-微球蛋白、免疫球蛋白及轻链定量、血清/尿蛋白电泳、血/尿免疫固定电泳；出凝血；感染相关标志。

2.骨髓检查：形态学（包括组化）。

3.流式免疫分型。

4.细胞遗传学：核型分析，FISH(IgH重排、17p一(p53缺失)、13q14缺失、1q2 1扩增；若FISH检测IgH重排阳性，则进一步检测t(4；14)、t(11；14)、t(14；16)、t(14；20)等。

5.骨髓活检、免疫组化。

6.全身骨骼片或CT或PET-CT。必要时行肾活检或髓外肿块活检。

（二）诊断标准

1. 活动性(有症状)多发性骨髓瘤诊断标准

(需满足第1条及第2条，加上第3条中任何1项)。

（1）骨髓单克隆浆细胞比例≥10％和／或组织活检证明有浆细胞瘤；

（2）血清和／或尿出现单克隆M蛋白；

（3）骨髓瘤引起的相关表现。

①靶器官损害表现(CRAB)

[c]校正血清钙>2．75 mmol／L

[R]肾功能损害(肌酐清除率<40 ml／min或肌酐>177umol／L)

[A]贫血(血红蛋白低于正常下限20g/L或<100 g／L)

[B]溶骨性破坏，通过影像学检查(x线片、CT或PET—CT)

显示1处或多处溶骨性病变。

②无靶器官损害表现，但出现以下1项或多项指标异常(SLiM)

[s]骨髓单克隆浆细胞比例>／60%；

[Li]受累／非受累血清游离轻链比≥100；

[M]MRI检查出现>1处5 mm以上局灶性骨质破坏。

2. 无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)诊断标准

(需满足第3条，加上第1条和／或第2条)。

（1）血清单克隆M蛋白IgG>30 g／L，IgA>1g/L(参照NCCN指南2015)或24 h尿轻链≥1 g；

（2）骨髓单克隆浆细胞比例10％～60％；

（3）无相关器官及组织的损害(无SLiM、CRAB等终末器官损害表现，包括溶骨改变)。

3.分型

依照异常增殖的免疫球蛋白类型分为：IgG型、IgA型、IgD型、IgM型、IgE型、轻链型、双克隆型以及不分泌型。每一种又可以根据轻链类型分为K型和入型。

4.分期

按照传统的Durie—Salmon(DS)分期体系和国际分期体系(ISS)进行分期。

（1）. Dufie—Salmon分期体系：

➀分期：

I期：满足以下所有条件：①．血红蛋白>100 g／L：②．血清钙≤2．65 mmol／L(11．5 nqI∥d1)；③．骨骼X线片：骨骼结构正常或骨型孤立性浆细胞瘤；④．血清骨髓瘤蛋白产生率低： IgG＜50 g／L；lgA<30 g／L；本周蛋白<4 g／24 h；

Ⅱ期：不符合I和Ⅲ期的所有患者；

Ⅲ期：满足以下1个或多个条件：①血红蛋白<85 g／L；②血清钙>2．65 mmo/L(11．5 mg／d1)；③骨骼检查中溶骨病变大于3处；④血清或尿骨髓瘤蛋白产生率高：IgG>70 g／L；IgA>50 g／L；本周蛋白>12 g／24 h。

➁亚型：

A亚型：肾功能正常[肌酐清除率>40 ml／min或血清肌酐水平<177 umol／L(2．0 mg／d1)]；

B亚型：肾功能不全[肌酐清除率≤40 ml／min或血清肌酐水平≥177umo/L(2.0 mg／d1)]。

（2）国际分期体系（ISS）及修改的国际分期体系（R-ISS）

➀ISS标准：

I期：β2一MG<3.5mg／L和白蛋白>35g／L；

Ⅱ期：不符合1和Ⅲ期的所有患者；

Ⅲ期：β2一MG>5.5 mg／L。

➁R-ISS标准：

I期：ISS I期和细胞遗传学标危患者同时LDH正常水平

Ⅱ期：不符合R-ISSI和Ⅲ期的所有患者；

Ⅲ期：ISSlll期同时细胞遗传学高危患者或LDH高于正常水平。

治疗开始于患者诊断和分型明确后。

**（三）选择治疗方案的依据**

根据中国多发性骨髓瘤诊治指南、NCCN指南、mSMART指南等。MM需要长期的治疗：从诱导、巩固（包括移植）、到维持的一个完整的治疗过程，即整体治疗（total therapy，TT）策略。由于MM具有高度异质性，随着对疾病本质认识的深入，MM的治疗也逐渐发展根据危险度分层的个体化治疗策略。目前的危险度分层主要依据患者的生化、肾功能、细胞遗传学和基因表达谱等。根据患者的上述特征，对选择治疗方案具有指导意义:1.现已证实包含硼替佐米的方案可能克服包括高β2微球蛋白、肾功能损害、13q-、t(4;14)等因素对预后的不良影响；而17p-或基因表达谱高危的患者，现今的治疗（包括HDT/ASCT和新药）均不能有效消除对预后的不良影响，需要探索更佳有效的药物和治疗方法。2.另一方面，根据患者的危险度分层，选择患者接受不同强度的诱导、巩固和维持治疗（如美国Mayo医学中心根据mSMART危险度分层指导的治疗策略），使患者获得治疗疗效和毒性平衡的最佳化，同时也优化利用社会和医疗资源。

诱导治疗一般为4-5疗程，可选方案：

1.(V)DTPACE：每4到6周1疗程，适合年轻高危体能状态良好的患者。

硼替佐米 1.3mg/m2 d1, 4, 8, 11

地塞米松30mg(体表面积≤1.8m2)/40mg(体表面积>1.8m2) d1-4

沙利度胺 50mg/晚开始，无明显不良反应则一周后加量至100mg/晚，最大至200mg/晚

顺铂10mg/m2，d1-4持续96小时静点

阿霉素9mg/m2或表阿霉素 15mg/m2，d1-4持续静点，或脂质体阿霉素30-40 mg/m2 d1

CTX 400mg/m2，d1-4持续96小时静点

VP-16 40mg/m2，d1-4持续96小时静点

2.PAd/BCd：每3-4周1疗程

硼替佐米（Bzb） 1.3mg/㎡, 第1、4、8、11天

阿霉素9mg/m2或表阿霉素 15mg/m2，d1-4持续静点，或脂质体阿霉素30-40 mg/m2 d1（复方环磷酰胺片300-500mg/m2，d1,8,15）

地塞米松（DXM） 20mg/d，第1、2、4、5、8、9、11、12天

3.TA（C）d：每3-4周1疗程

沙利度胺（Thal）200mg/d，第1-28天

阿霉素9mg/m2或表阿霉素 15mg/m2，d1-4持续静点，或脂质体阿霉素30-40 mg/m2 d1（复方环磷酰胺片300-500mg/m2，d1,8,15）

地塞米松（DXM） 20mg/d，第1-4、8-11天

4．BdT：每3-4周1疗程

硼替佐米1.3mg/m2 d1,4,8,11

地塞米松 20mg d1,2 d4,5 d8,9 d11,12

沙利度胺 200mg/晚，持续口服

5.RCd/RDd: 每4周1疗程

来那度胺25mg，d1-21

脂质体阿霉素30-40 mg/m2 d1（复方环磷酰胺片300-500mg/m2，d1,8,15）

地塞米松（DXM） 20mg/d，第1-4、8-11天

6．MdT：适合于不适合移植的患者，每4周1疗程

马法兰6mg/m2 d1-4

地塞米松40mg d1,8,15,22

沙利度胺 200mg/晚，持续口服

7．MPV：每4到6周1疗程

马法兰6mg/m2 d1-4

强的松60mg/m2 d1-4

硼替佐米1.3mg/m2 d1,4,8,11

8.MPT：每4到6周1疗程

马法兰6mg/m2 d1-4

强的松60mg/m2 d1-4

沙力度胺200mg/晚，持续口服

（二）巩固治疗:经诱导治疗后为发生疾病进展的患者可以进入巩固治疗。

1.不适合自体造血干细胞移植的患者（年龄≥65岁，或者一般状态差，伴有移植禁忌症）：用原诱导方案巩固4-5个疗程。

2.适合自体造血干细胞移植的患者（年龄≤65岁，且一般状态良好，无移植禁忌症）：以G-CSF或联合大剂量环磷酰胺动员自体周血干细胞后，行ASCT巩固治疗。

采集的总有核细胞数：≥（3～5）×108/Kg；CD34+细胞数：≥2×106/Kg。

预处理方案：静脉Mel 200mg/㎡，-2天±Vel：1.3mg/㎡，-6、-3、+1天，如果不能购买到马法兰可参考国内有经验的移植中心制定的预处理方案。

（三）维持治疗：经巩固治疗后为发生疾病进展的患者可以进入维持治疗。维持治疗的最佳持续时间目前尚无定论，可以维持治疗2年或维持治疗直至疾病进展。可选方案：

1．T（d）：每28天1疗程。

沙利度胺（Thal）200mg/d，第1-28天

地塞米松（DXM） 20mg 第1、8、15天

2．R（d）：每28天1疗程。

来那度胺（Len）25mg/d，第1-21天

地塞米松（DXM） 20mg 第1、8、15天

3．有周围神经病变的患者可考虑，干扰素治疗

（四）、支持治疗以及并发症防治：

1．骨病的治疗：

1.1 二磷酸盐（帕米磷酸二钠及唑来膦酸）：适合所有有症状（包括骨质疏松）的病人；在临床试验中可考虑给冒烟型骨髓瘤或Ⅰ期骨髓瘤应用二磷酸盐。这些病人应每年进行相应的骨检查；应用二磷酸盐时需监测测肾功能；用药期间注意监测下颌骨坏死。

1.2 放疗：低剂量放疗（10-30Gy）可作为控制疼痛、预防病理性骨折或者脊髓压迫的姑息性治疗手段；应将放疗范围限制在受累野，以减少对干细胞采集或后续治疗的影响。

1.3 对于可能出现或已经出现的长骨骨折或脊髓压迫或脊柱不稳定，应请矫形科/骨科会诊；

1.4 对于有症状的脊椎压缩性骨折应考虑椎体成形术或后凸成形术。

2．高钙血症：水化/呋塞米利尿；二磷酸盐；皮质激素和/或降钙素。

3．高粘质血症：有症状的高粘质血症应考虑血浆置换。

4．贫血：输红细胞、EPO。

5．感染：当反复出现危及生命的严重感染科考虑静脉输注人丙种球蛋白；如果应用大剂量地塞米松（≥320mg/疗程）治疗时应进行疱疹及真菌的预防性治疗；如果应用硼替佐米治疗应进行带状疱疹的预防。

6．肾功能不全：持续水化避免肾功能衰竭；避免应用NSAIDs；避免静脉造影；血浆置换；并不是移植的禁忌症；长期应用二磷酸盐需监测肾功能。

7．高粘/血栓形成：接受以沙利度胺及来那度胺为基础联合地塞米松治疗的应预防性抗凝。既往无血栓病史，推荐：阿司匹林75 mg/d 口服；既往有血栓病史，推荐：低分子量肝素（目标INR=2～3）至少4个月后，可以改用阿司匹林75 mg/d 口服。

**（四）标准住院日为21天内。**

**（五）出院标准。**

1.一般情况良好。

2.没有需要住院处理的并发症和/或合并症。

**（六）变异及原因分析。**

1.治疗中或治疗后有感染、贫血、出血及其他合并症者，进行相关的诊断和治疗，并适当延长住院时间。

2.病情进展或合并严重并发症需要进行其他诊断和治疗者退出路径。

二、初治MM临床路径表单

适用对象：**第一诊断为**MM（ICD10：M97320/3）、有治疗指征的

**行**诱导化疗

患者姓名：性别：年龄：住院号：

住院日期：年月日出院日期：年月日标准住院日 21 天内

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间 | 住院第1-2天 | 化疗前（住院第3-5天） |
| 主  要  诊  疗  工  作 | * 询问病史及体格检查，完成病历书写 * 患者家属签署输血同意书、骨穿同意书 * 开化验检查单并完成入院化验检查，包括骨髓图片分类、活检等 * 上级医师查房，提出初步诊断意见，分析评估病情，补充必要化验检查 * 根据情况给予必要的对症支持处理，如抗感染、输血、碱化利尿、并发症防治等 * 住院医师完成上级医师查房记录等病历书写 | □及时追问、分析回报的化验检查结果，并观察患者病情  □根据情况给予必要的预治疗或并发症的防治  □补充必要的化验检查  □ 申请必要的相关科室会诊  □综合判断，明确诊断及分期、预后  □ 主任查房、制定观察或治疗策略  □向患者及家属谈话，介绍病情及治疗策略  □必要时签署静脉插管同意书，行深静脉（PICC）插管  □患者家属签署化疗知情同意书  □住院医师完成病程记录 |
| 重  要  医  嘱 | **长期医嘱：**  □血液病二级护理常规  □饮食：◎普食◎糖尿病饮食◎其它  □患者既往基础用药  □抗生素（必要时）  □其它医嘱  **临时医嘱：**   * 血、尿、便常规、血型、血生化、电解质、凝血功能、输血前检查 * 骨髓穿刺 * 骨髓形态学、流式、病理、FISH等检测 * 胸片、心电图、腹部B超、超声心动（必要时） * 病原微生物培养（必要时） * 输血医嘱（必要时） * 其它医嘱 | **长期医嘱**：  □ 抗生素（必要时）   * 其它医嘱   **临时医嘱：**   * 补充必要的化验检查 * 输血医嘱（必要时） * 其它医嘱 |
| 主要  护理  工作 | □介绍病房环境、设施和设备  □入院护理评估  □宣教（血液病知识） | □宣教（血液病知识）  □ 辅助完成各种检查 |
| 病情  变异  记录 | □无 □有，**原因**：  1、  2、 | □无 □有，**原因**：  1、  2、 |
| 护士  签名 |  |  |
| 医师  签名 |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间 | 化疗过程中（一般住院第6-18天） | 化疗结束(住院第19-20天） |
| 主要  诊疗  工作 | □ 再次查看患者是否适合马上化疗  □住院医师完成病程记录   * 按照方案化疗 * 止吐及重要脏器保护 * 每日查看患者，注意饮食、二便及并发症情况 * 注意复查电解质、血常规等检查 * 必要时调整治疗方案 * 必要时抗生素、G-CSF等治疗 | * 上级医师查房，评估并发症情况 * 住院医师完成病程记录 * 注意观察体温、血压、体重等 * 成分输血、抗感染等支持治疗（必要时） * 必要时复查电解质、血常规等检查 * 必要时G-CSF等治疗 |
| 重  要  医  嘱 | **长期医嘱：**   * 补液治疗（水化、碱化） * 止吐、保肝、保胃、预防病毒感染等医嘱 * 其它医嘱   **临时医嘱：**   * 化疗医嘱：PAD，TAD，(V)DPACE，DECP等 * 输血医嘱（必要时） * 心电监护（必要时） * 复查血常规、血生化、电解质   □血培养（高热时）  □ 静脉插管维护、换药  □其它医嘱 | **长期医嘱：**   * 继续补液治疗（必要时） * 继续保肝、保胃、预防病毒感染等（必要时） * 抗生素（根据体温及症状、体征及影像学调整） * 其它医嘱   **临时医嘱：**   * 输血医嘱（必要时） * 复查血常规、血生化、电解质   □ 静脉插管维护、换药  □ G-CSF 5μg• Kg-1 •d-1（必要时）  □ 其它医嘱 |
| 主要  护理  工作 | □随时观察患者病情变化  □心理与生活护理  □化疗期间嘱患者多饮水 | * 随时观察患者情况 * 心理与生活护理 |
| 病情  变异  记录 | □无 □有，**原因**：  1、  2、 | □无 □有，**原因**：  1、  2、 |
| 护士  签名 |  |  |
| 医生  签名 |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 时间 | 出院日 |
| 主要  诊疗  工作 | □上级医师查房，评估并发症情况，明确是否出院  □完成出院记录、病案首页、出院证明书等  □向患者交代出院后的注意事项，如：返院复诊的时间、地点，发生紧急情况时的处理等 |
| 重  要  医  嘱 | **出院医嘱：**  □出院带药   * 定期门诊随访 * 监测血常规、血生化、电解质 |
| 主要护  理工作 | □指导患者办理出院手续  □指导患者院外服药及注意事项 |
| 病情  变异  记录 | * 无□有，**原因**：   1、  2、 |
| 护士  签名 |  |
| 医师  签名 |  |