

ISS-Ⅲ期伴1q扩增或17p缺失双重打击 初诊多发性骨髓瘤患者的预后分析

刘雪莲 杨艳萍 白晶 岳婷婷 杨珮钰 张烨 樊红琼 李薇 靳凤艳

吉林大学白求恩第一医院肿瘤中心血液科, 长春 130021

通信作者: 靳凤艳, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨初诊多发性骨髓瘤(NDMM)患者中ISS-Ⅲ期伴高危细胞遗传学异常(HRCA)1q获得/扩增或17p缺失双重打击的预后意义。方法 回顾性分析2009年11月至2018年5月就诊的270例NDMM患者的临床资料,将ISS-Ⅲ期和两种HRCA(1q获得/扩增和17p缺失)定义为打击因素,根据患者携带打击因素的数目分组,应用Kaplan-Meier曲线分析各组无进展生存(PFS)和总生存(OS)时间的差异。结果 无打击因素组患者66例(24.4%),中位PFS和OS时间分别为28.9和53.7个月;一种打击因素组120例(44.4%),中位PFS和OS时间分别为23.0个月和42.3个月(P 值均 >0.05),后者预后较差;与一种打击因素组比较,携带两种及以上打击因素组患者84例(31.1%),中位PFS和OS时间均显著缩短,分别为14.5个月($HR=1.584, 95\% CI 1.082\sim 2.319; P=0.003$)和18.4个月($HR=2.299, 95\% CI 1.485\sim 3.560; P<0.001$);其中5例(1.9%)携带三种打击因素,其PFS时间为0.9~15.1个月,OS时间为0.9~18.9个月,均较携带两种打击因素组显著缩短,预后最差。进一步分析ISS分期与HRCA的不同组合,结果类似。结论 基于ISS分期与细胞遗传学异常的FISH检测,携带两种或以上危险因素(包括ISS-Ⅲ期和HRCA)的双/多重打击NDMM患者预后极差。

【关键词】 多发性骨髓瘤; ISS分期; 细胞遗传学异常; 双重打击; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81670190、81670189、81870160)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.005

Adverse effects of double-hit combining ISS-Ⅲ stage and 1q gain or del(17p) on prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma

Liu Xuelian, Yang Yanping, Bai Jing, Yue Tingting, Yang Peiyu, Zhang Ye, Fan Hongqiong, Li Wei, Jin Fengyan

Department of Hematology, Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Jin Fengyan, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the prognostic significance of combining ISS-Ⅲ and high risk cytogenetic abnormalities [HRCAs, including 1q gain/amplification and del(17p)] in patients with newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM). **Methods** The clinical characteristics and relevant variables were retrospectively analyzed in a total of 270 NDMM patients diagnosed between November 2009 and May 2018. ISS-Ⅲ stage and HRCAs [detected by FISH, including 1q gain/amplification and del(17p)] were defined as risk factors (hit). Based to the number of hit per case, these patients were divided into four groups carrying 0 to 3 risk factors, respectively. Progress-free survival (PFS) and overall survival (OS) were then analyzed using the Kaplan-Meier estimator. **Results** Patients who carried single hit ($n=120, 44.4\%$) had shorter median PFS (23.0 vs 28.9 months; $P>0.05$) and OS (42.3 vs 53.7 months; $P>0.05$) than those with no risk factors ($n=66, 24.4\%$). Of note, the outcome of patients who had two or more risk factors (double/triple, $n=84, 31.1\%$) was much worse than those with either no or one risk factor, indicated by significantly reduced median PFS (14.5 months; $HR=1.584, 95\% CI 1.082\sim 2.319; P=0.003$ for double/triple vs single hit) and OS (18.4 months, $HR=2.299, 95\% CI 1.485\sim 3.560; P<0.001$ for double/triple vs single hit). Strikingly, patients who had three risk factor (triple hit, $n=5, 1.9\%$) displayed the poorest survival with extraordinarily shorter PFS (0.9~15.1 months) and OS (0.9~18.9 months) compared to those carrying two risk factors (double hit). Analogous results were obtained when different combinations of ISS stages and HRCAs were analyzed. **Conclusion** These results suggest a potential but

rather important role of combining multiple (e.g. double or triple) adverse factors determined via the routine ISS staging and FISH detection of cytogenetic abnormalities in risk stratification and prognostic prediction, which might be helpful to identify high risk patients more precisely at diagnosis. It also raised a possibility that a small group of ISS- III patients carrying both 1q gain/amplification and del(17p) might represent an "extremely-high risk" subset of MM.

【Key words】 Multiple myeloma; ISS stage; Cytogenetic abnormality; Double hit; Prognosis

Fund program: The National Natural Science Foundation of China (81670190, 81670189, 81870160)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.005

近年来,随着新药和新疗法的迅速发展,多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者的疗效和生存率已得到明显改善,但仍有部分患者未从中获益,其疗效差、预后不良,被定义为高危MM^[1]。因此,如何在初诊时准确甄别高危患者并制定相应的治疗策略仍是当前MM临床诊疗的主要挑战之一^[2]。目前临床广泛应用的危险分层和预后评价体系包括国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)2016年更新的分层标准^[3]、R-ISS分期^[4]等,其中疾病分期(如ISS分期)和细胞遗传学异常(cytogenetic abnormality, CA)代表了两大主要指标,但高危和标危的界定均基于对单一独立危险因素的评估。IMWG指出,根据客观指标精确定义高危MM在临床实践中具有重要指导意义。近期研究表明,携带多种(两种或以上)危险因素MM患者的预后显著劣于仅携带单一危险因素者,并据此提出了“双打击”的概念^[5-6]。但是,究竟如何定义“双打击”MM目前尚无统一认识,且这一新概念尚无足够临床证据的支持。因此,本研究结合目前临床常规应用的ISS分期和CA的FISH检测分析了ISS- III期伴 ≥ 1 种高危CA(HRCA)的多重打击MM患者的临床特征及预后价值,为将“双打击”概念纳入临床危险分层和(或)预后评价提供证据。

病例与方法

1. 病例及临床资料:本研究纳入2009年11月至2018年5月在吉林大学白求恩第一医院住院治疗的初诊MM(newly-diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者270例,患者的诊断均符合2014年IMWG的MM诊断标准^[7],并具备血清学、骨髓细胞形态学、FISH等结果以及完整的随访资料。只有部分携带IGH重排的患者进一步分析了具体的IGH易位,包括t(11;14)、t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)。

2. 研究方法:根据最新研究,将ISS- III期伴1q扩增(≥ 4 拷贝)或TP53双等位基因缺失(均基于二代基因测序)定义为“双打击”MM^[5]。本研究选择

常规FISH检测中与此相关的两种HRCA(1q获得/扩增或17p缺失)作为一种危险因素,ISS- III期作为另一种危险因素,分析多重打击的预后价值。ISS分期根据2013年IMWG的MM分期标准^[4]。HRCA依据2016年IMWG的细胞遗传学危险分层标准^[3]并参考国内外相关报道^[8-11]。本研究将1q获得/扩增(≥ 3 拷贝)和17p缺失的截断(cut-off)值均设定为20.0%。270例患者的FISH检测中,207例样品进行了CD138分选,63例未分选(其中23例骨髓浆细胞比例 $\geq 50\%$)。

3. 治疗方案:入组患者接受了包括蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、卡非佐米)、免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺)、细胞毒药物(美法仑、蒽环类、环磷酰胺)在内的诱导、巩固和维持治疗。无打击因素组(66例)、单一打击因素(携带1个危险因素)组(120例)、多重打击因素(携带 ≥ 2 个危险因素)组(84例)的中位总疗程数为4~5个周期,均有~80%的患者接受新药[硼替佐米、卡非佐米和(或)来那度胺、沙利度胺]治疗,各组间诱导/巩固治疗方案分布均衡,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 随访:随访截止时间为2018年7月31日。根据以往临床研究^[12-14],将无进展生存(PFS)时间定义为确诊之日至疾病进展、复发或死亡日期;总生存(OS)时间定义为确诊之日至死亡或随访截止日期。

5. 统计学处理:应用SPSS 22.0和Graphpad Prism 6.0软件进行统计学分析。百分率的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,生存分析采用Kaplan-Meier法,显著性检验采用Log-rank法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:270例NDMM患者的临床特征见表1。其中,ISS- I/II期128例(47.4%),ISS- III期142例(52.6%);伴1q获得/扩增102例(37.8%),伴17p缺失35例(13.0%),其他CA的比例见表1。

2. 双/多重打击对MM患者生存的影响:根据携

表1 270例初诊多发性骨髓瘤患者的临床特征

临床特征	数值
年龄 [岁, M(范围)]	61 (30~87)
性别(例,男/女)	154/116
M蛋白类型[例(%)]	
IgG型	113 (41.9)
IgA型	72 (26.7)
IgD型	12 (4.4)
轻链型	70 (25.9)
寡/不分泌型	3 (1.1)
ISS分期[例(%)]	
I、II期	128 (47.4)
III期	142 (52.6)
R-ISS分期[例(%)]	
I、II期	148 (72.2)
III期	57 (27.8)
血LDH水平 [例(%)]	
< 220 IU/L	184 (79.7)
≥ 220 IU/L	47 (20.3)
骨髓浆细胞(%)	
< 30	88(34.4)
≥ 30	168(65.6)
细胞遗传学异常	
1q+	102(37.8)
3 拷贝	67(69.1)
> 3 拷贝	30(30.9)
未知	5 (4.9)
del(17p)	35(13.0)
del(13q)	117(43.3)
del(1p)	19(10.6)
IGH重排	167(61.9)
t(11;14)	17(9.7)
t(4;14)	21(11.9)
t(4;16)	8(4.7)

带打击因素(ISS-III期、1q获得/扩增或17p缺失)的数目(0~3个)将270例NDMM患者分为4组:无打

击因素组66例(24.4%)、单一打击因素组(即具备ISS-III期、1q获得/扩增、17p缺失其中之一)120例(44.4%)、双重打击因素组79例(29.3%)、三重打击因素组5例(1.9%)。组间年龄、治疗方案、疗程数等分布基本均衡(表2)。组间比较(图1A、B)显示,NDMM患者的生存时间随打击因素数目的增加显著缩短,携带0~3个打击因素组的中位PFS时间分别为28.9、23.0、15.0和2.3个月($P < 0.001$),中位OS时间分别为53.7、42.3、21.5和4.5个月($P < 0.001$),提示NDMM患者携带的危险因素越多,预后越差。组间两两比较显示:携带单一打击因素组的中位PFS和OS时间分别较无打击因素组缩短5.9、11.4个月,但差异均无统计学意义(PFS: $HR = 1.257$, 95% CI 0.779~2.028, $P = 0.129$; OS: $HR = 1.270$, 95% CI 0.730~2.207, $P = 0.888$);携带两种打击因素组的生存时间较无打击因素组显著缩短,中位PFS和OS时间分别缩短13.9个月($HR = 1.929$, 95% CI 1.175~3.165, $P = 0.002$)和32.2个月($HR = 2.498$, 95% CI 1.443~4.322, $P = 0.000$),与单一打击因素组相比,中位PFS和OS时间分别缩短8.0个月($HR = 1.535$, 95% CI 1.036~2.272; $P = 0.013$)和20.8个月($HR = 1.967$, 95% CI 1.255~3.085; $P = 0.000$);5例同时携带三种打击因素患者的生存时间(PFS时间分别为0.9、2.0、2.3、6.5和15.1个月,OS时间分别为0.9、2.3、4.5、6.5和18.9个月)较上述各组中位值缩短,预后最差。上述结果提示,ISS III期、1q获得/扩增和(或)17p缺失等危险因素共存的双重打击具有重要的预后价值。

3. 不同打击因素组合对MM患者生存的影响:不同ISS分期(ISS-I/II期和ISS-III期)与不同HRCA(1q获得/扩增和17p缺失)组合,将270例NDMM患者分为6组。第1组:ISS-I/II期不伴HRCA组,66例(24.4%);第2组:ISS-I/II期伴1种

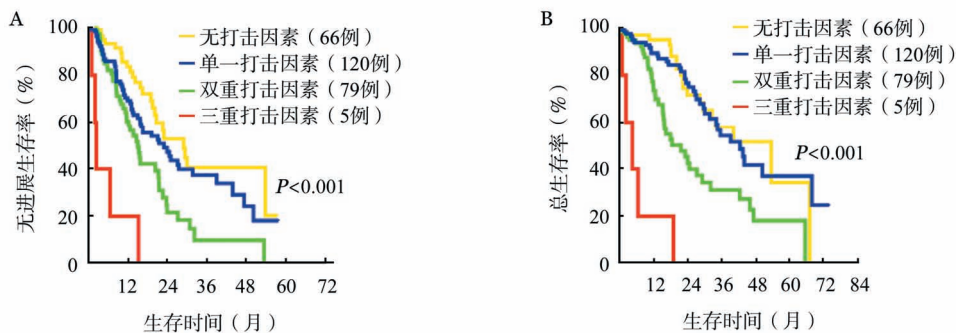


图1 270例携带不同数目打击因素初诊多发性骨髓瘤患者的无进展生存曲线(A)和总生存曲线(B)

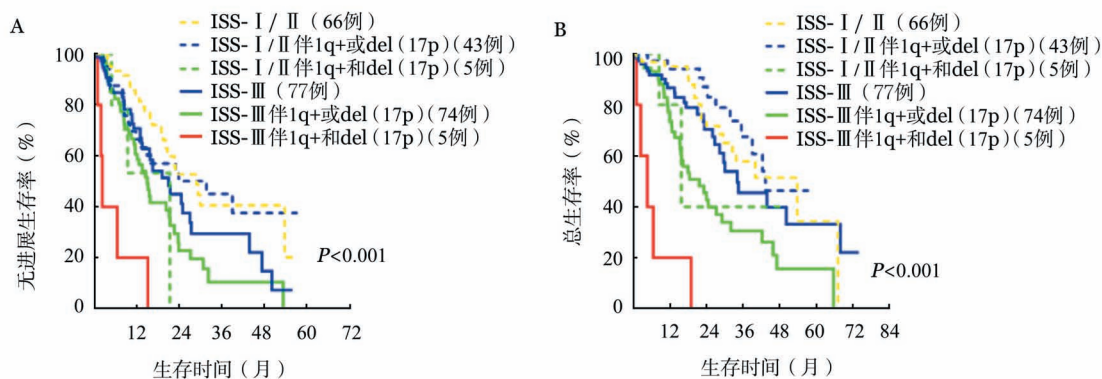
HRCA 组, 43 例(15.9%); 第 3 组:ISS- I / II 期伴 2 种 HRCA 组, 5 例(1.9%); 第 4 组:ISS- III 期不伴 HRCA 组, 77 例(28.5%); 第 5 组:ISS- III 期伴 1 种 HRCA 组, 74 例(27.4%); 第 6 组:ISS- III 期伴 2 种 HRCA 组, 5 例(1.9%)。组间比较显示(图 2A、B): 第 1~6 组的中位 PFS 时间分别为 28.9、31.7、21.3、21.0、15.0 和 2.3 个月($P < 0.001$), 中位 OS 时间分别为 53.7、43.3、15.6、34.0、21.5 和 4.5 个月($P < 0.001$)。组间两两比较显示: 第 1 组与第 2 组的中位 PFS 和 OS 时间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05); 3 组的中位 PFS 时间较第 1 组、第 2 组分别下降 7.6 个月($P = 0.045$)和 10.4 个月($P = 0.286$), 中位 OS 时间分别下降 38.1 个月($P = 0.227$)和 27.7 个月($P = 0.314$), 但差异无统计学意义, 提示 ISS- III 期在预后评价中可能起重要作用。第 5 组的中位 PFS 和 OS 时间较第 4 组分别下降 6.0 个月($P = 0.123$)和 12.5 个月($P =$

0.008), 提示 ISS- III 期伴 1 种 HRCA 对预后评价起重要作用, 进一步说明 ISS- III 期本身即可作为双重打击中的一种打击因素; 第 6 组仅有 5 例患者, 其中位 PFS 和 OS 时间较第 1~5 组缩短, 提示此类患者可能预后极差。

4. 治疗对双/多重打击 MM 患者预后的影响: 84 例携带两种及以上打击因素的患者中, 64 例(65.5%)接受了 ≥ 4 个疗程的规律治疗。67 例(79.8%)接受了以硼替佐米、卡非佐米、沙利度胺、来那度胺等为主的新药方案, 11 例(13.1%)患者接受了以蒽环类、美法仑等细胞毒药物为主的传统治疗方案。生存分析显示: 双/多重打击患者接受新药和传统方案治疗后的中位 PFS 时间分别为 15.0 和 8.6 个月, 中位 OS 时间分别为 18.9 和 15.2 个月(P 值均 > 0.05)(图 3A、B)。提示包括新药在内的诱导/巩固治疗似乎难以克服双/多重打击 MM 患者的不

表 2 270 例携带不同数目打击因素初诊多发性骨髓瘤患者的年龄和治疗情况

临床情况	无打击因素(66例)	单一打击因素(120例)	多重打击因素(84例)
年龄 [M(范围)]	60(30~87)	63(32~86)	61.5(39~82)
<55 岁[例(%)]	18(27.3)	33(27.5)	18(21.4)
55~74 岁[例(%)]	40(60.6)	68(56.7)	58(69.0)
≥ 75 岁[例(%)]	8(12.1)	19(15.8)	8(9.5)
中位疗程数 [M(范围)]	4(1~22)	4(1~19)	5(1~14)
≥ 4 个疗程[例(%)]	46(70.0)	77(64.2)	64(65.5)
诱导/巩固治疗[例(%)]			
硼替佐米	42(63.6)	73(60.8)	49(58.3)
其他新药(卡非佐米、来那度胺、沙利度胺)	17(25.8)	35(29.2)	18(21.4)
传统治疗(蒽环类、美法仑等)	6(9.1)	7(5.8)	11(13.1)
放弃治疗	1(1.5)	5(4.2)	6(7.1)
维持治疗[例(%)]	7(10.6)	9(7.5)	5(6.0)
沙利度胺	3(4.2)	5(5.6)	4(80.0)
来那度胺	2(28.6)	3(33.3)	0(0)
其他	2(28.6)	1(11.1)	1(20.0)



A: 6 种不同组合无进展生存(PFS)的 Kaplan-Meier 曲线分析; B: 6 种不同组合总生存(OS)的 Kaplan-Meier 曲线分析

图 2 携带不同打击因素组合初诊多发性骨髓瘤患者的预后分析

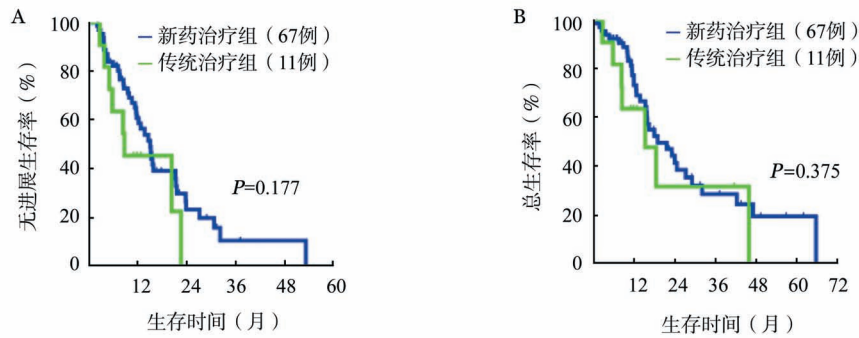


图3 接受新药和传统药物治疗多发性骨髓瘤患者的无进展生存曲线(A)和总生存曲线(B)

良预后。

讨 论

目前,临床广泛应用的危险分层/预后评价体系主要基于单一预后因素的评价^[3,4,15]。但越来越多的证据表明,同时携带多种危险因素患者的预后可能较根据单一因素定义的高危MM更差^[3,16]。据此,近期有学者提出了“双打击”MM的概念。例如,梅奥诊所在2018年更新的mSMART 3.0分层体系^[5]中首次将携带任何2种或3种HRCA的MM分别定义为“双打击”或“三打击”MM,纳入高危MM范畴。Walker等^[6]通过对二代测序结果的分析提出了TP53双等位基因失活或ISS-Ⅲ期伴TP53双等位基因失活或CKS1B扩增(≥ 4 拷贝)两类“双打击”MM。由此可见,目前对“双打击”MM的定义尚无统一的认识。本研究利用临床上常规的ISS分期和FISH检测结果,对270例NDMM患者进行了回顾性分析,亦发现ISS-Ⅲ期伴1q获得/扩增和(或)17p缺失具有重要的预后价值,可能代表了“双/三打击”MM中的一种类型,且随着打击因素数目的增加,患者的PFS和OS时间呈“断崖式”下降,提示打击因素的数目与预后的关系极其密切。

ISS分期结合CA检测的预后意义相关的研究报道较少。Boyd等^[17]在一项基于MRC IX临床试验的研究中,结合不同ISS分期和不良CA(FISH检测,包括1q获得/扩增、17p缺失和不良IgH重排)将MM分为低危、中危和超高危三种预后亚型,超高危被定义为ISS-Ⅱ或Ⅲ期伴 > 1 种不良CA,占13.8%,其中位PFS和OS时间均较低危和中危型显著缩短。研究发现,即使接受ASCT,ISS-Ⅱ/Ⅲ期伴t(4;14)或17p缺失患者的预后仍明显劣于仅携带单一危险因素者^[8,18]。与此相似,Avet-Loiseau等^[19]

提出结合t(4;14)或17p缺失分析可以改善ISS分期的预后价值。最近,Walker等^[6]在一项基于骨髓瘤基因组计划(MGP)中基因组二代测序(NGS)结果的研究中提出两类“双打击”MM:①携带TP53双等位基因失活突变;②ISS-Ⅲ期伴TP53双等位基因失活或CKS1B扩增(≥ 4 拷贝)。这两类“双打击”患者各占约3%,其预后明显劣于根据2016年IMWG危险分层定义的高危患者,并提出一种基于NGS的预后评价体系。本研究结果进一步证实,将ISS-Ⅲ期作为一种打击因素在预后/生存预测上与HRCA具有良好的协同作用,将两者结合有助于更精确的危险分层及治疗,可作为当前临床广泛应用的危险分层/预后评价体系的一项重要补充。

综上,本研究证实携带两种或更多危险因素(包括ISS-Ⅲ期、HRCA)的双/多重打击患者的预后较携带单一因素者更差,支持“双打击”的概念,在MM的危险分层和预后预测中具有重要意义。因此,将ISS分期和CA的FISH检测结合,或许能更全面地反映肿瘤负荷、遗传学异常、患者状态等与预后密切相关的肿瘤-宿主情况^[3],有望弥补基于单一危险因素的分层和预后体系的潜在片面性,有助于MM精准诊疗的发展。

参 考 文 献

- [1] Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas- current concepts in cytogenetic classification and therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018,15 (7):409- 421. DOI: 10.1038/s41571- 018- 0018-y.
- [2] Solimando AG, Da Vià MC, Cicco S, et al. High-risk multiple myeloma: Integrated clinical and omics approach dissects the neoplastic clone and the tumor microenvironment [J]. J Clin Med, 2019, 8: 997. DOI: 10.3390/jcm8070997.
- [3] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of

- the International Myeloma Working Group [J]. *Blood*, 2016, 127 (24):2955-2962. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200.
- [4] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (26):2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [5] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013 [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(4): 360-376. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [6] Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis [J]. *Leukemia*, 2019, 33 (1):159-170. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.
- [7] 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 (12):e538-548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [8] Neben K, Jauch A, Bertsch U, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2010, 95(7):1150-1157. DOI: 10.3324/haematol.2009.016436.
- [9] 吴昊, 张慧, 何海燕, 等. 532 例多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常及对预后的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9):739-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.002.
- [10] An G, Xu Y, Shi L, et al. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value [J]. *Haematologica*, 2014, 99(2):353-359. DOI: 10.3324/haematol.2013.088211.
- [11] Lai YY, Huang XJ, Cai Z, et al. Prognostic power of abnormal cytogenetics for multiple myeloma: a multicenter study in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(15):2663-2670.
- [12] Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1949-1952. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5726.
- [13] Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(3):675-679. DOI: 10.1038/leu.2013.225.
- [14] Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience [J]. *Blood*, 2015, 125 (13):2095-2100. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587964.
- [15] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013 [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(4):360-376. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [16] Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma [J]. *Blood*, 2015, 126 (13):1536-1543. DOI: 10.1182/blood-2015-06-653261.
- [17] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (2):349-355. DOI: 10.1038/leu.2011.204.
- [18] Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p [J]. *Blood*, 2012, 119 (4):940-948. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379164.
- [19] Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (3):711-717. DOI: 10.1038/leu.2012.282.

(收稿日期:2019-07-29)

(本文编辑:董文革)

更正

本刊 2019 年第 40 卷第 9 期 780 页“抗 CD22 CAR-T 联合抗 CD19 CAR-T 治疗复发难治性急性 B 淋巴细胞白血病严重细胞因子释放综合征两例报告并文献复习”一文基金项目有误,应为“国家自然科学基金(81700126)”,特此更正并致歉。

本刊编辑部