

骨髓浆细胞比例小于10%的新诊断 多发性骨髓瘤36例临床特征及预后分析

赵静婷 蒋显勇 杨辰 陈苗 蓝夏璐 杜建华 周道斌 庄俊玲

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730

通信作者:庄俊玲, Email: zhuangjunling@pumch.cn

【摘要】 目的 提高对骨髓单克隆浆细胞比例小于10%的新诊断多发性骨髓瘤(NDMM)患者的认识。方法 回顾性总结2009年1月至2017年12月北京协和医院36例骨髓浆细胞比例小于10%的NDMM患者的临床特点、实验室检查、治疗反应和预后情况,选择同期诊断的72例骨髓浆细胞比例 \geq 10%的NDMM患者作为对照组,两组患者年龄和性别匹配。结果 ①在818例NDMM患者中,骨髓浆细胞比例小于10%的患者36例(4.4%),其中国际分期系统(ISS) III期11例(30.6%),显著低于对照组患者[45例(62.5%)]($P=0.002$)。与对照组相比,骨髓浆细胞比例小于10%的患者合并髓外病变比例更高(33.3%对5.6%, $P<0.001$),血清M蛋白中位值更低[1.04(0~50.10) g/L对4.50(0~63.10)g/L, $P=0.016$],24 h尿轻链定量中位值更低(510 mg对2800 mg, $P=0.023$)。②骨髓浆细胞比例小于10%患者与对照组患者一线治疗后中位无进展生存(PFS)时间分别为26.4个月和19.9个月($HR=1.703$,95% CI 0.167~0.233, $P=0.002$),总生存(OS)时间分别为65.8个月和46.2个月($HR=2.626$,95% CI 0.439~0.541, $P=0.058$)。③按照M蛋白水平将研究组分为低肿瘤负荷组和高肿瘤负荷组,中位OS时间分别为66.4个月和24.0个月($HR=2.349$,95% CI 0.603~0.696, $P=0.046$),中位PFS时间分别为33.1个月和15.5个月($HR=1.806$,95% CI 0.121~0.399, $P=0.077$)。硼替佐米治疗对患者的生存结局无影响。结论 骨髓浆细胞比例小于10%的NDMM患者疾病分期较早,肿瘤负荷较低,尽管合并髓外病变比例更高,一线疗效以及总体预后优于骨髓浆细胞比例 \geq 10%的患者。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 骨髓单克隆浆细胞; 肿瘤负荷; 预后

基金项目:北京市自然科学基金(7192175);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-12M-3-025)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.005

Analysis of the clinical characteristics and prognosis of 36 cases of newly diagnosed multiple myeloma patients with bone marrow monoclonal plasma cell ratio of less than 10%

Zhao Jingting, Jiang Xianyong, Yang Chen, Chen Miao, Lan Xialu, Du Jianhua, Zhou Daobin, Zhuang Junling

Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences & Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhuang Junling, Email: zhuangjunling@pumch.cn

【Abstract】 Objective To improve the understanding of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients with bone marrow (BM) monoclonal plasma cell ratio of less than 10%. **Methods** The clinical characteristics, laboratory examination, response to treatment, and prognosis of 36 NDMM patients with BM plasma cell ratio of less than 10% at Peking Union Medical College Hospital from January 2009 to December 2017 were summarized retrospectively. In the same period, other age- and gender-matched 72 NDMM patients were selected as the control group, whose BM plasma cell ratio was equal to or greater than 10%. **Results** First, the patients in the study group accounted for 4.4% of the whole MM population (36/818), among which only 11 (30.6%) were classified as International Staging System (ISS) III, which was significantly lower than that in the control group [45 (62.5%)] ($P=0.002$). Extramedullary disease (EMD) was more common in the study group (33.3% vs 5.6%, $P<0.001$). The median quantity of serum M protein (g/L) in the less than 10% group was 1.04 (0 - 50.10), which was significantly lower than that in the control group [4.50 (0 - 63.10)] ($P=0.016$), similar to the median quantity of 24-h urinary light chain (510 mg vs 2800 mg, respectively, $P=0.023$). Second, the median

progression-free survival (PFS) times of front-line regimen in the study and control groups were 26.4 and 19.9 months, respectively ($HR = 1.703$, 95% CI 0.167 - 0.233, $P = 0.002$). In addition, the overall survival (OS) times were 65.8 and 46.2 months, respectively ($HR = 2.626$, 95% CI 0.439 - 0.541, $P = 0.058$). Third, the study group was reclassified based on the quantity of M protein. The median OS times in patients with low/high tumor load were 66.4 and 24.0 months, respectively ($HR = 2.349$, 95% CI 0.603 - 0.696, $P = 0.046$). The median PFS times were 33.1 and 15.5 months, respectively ($HR = 1.806$, 95% CI 0.121 - 0.399, $P = 0.077$). Bortezomib-based regimens did not affect the clinical outcomes. **Conclusion** The subpopulation of patients with MM with BM monoclonal plasma cell ratio less than 10% has specific clinical characteristics, including an early disease stage and a lower overall tumor load. Although more patients of this minor group presented with an extramedullary disease, their response rate to the initial treatment and survival outcome are better than those of patients with BM monoclonal plasma cell ratio more than 10%.

【Key words】 Multiple myeloma; Bone marrow monoclonal plasma cell; Tumor load; Prognosis

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (7192175); Chinese Academy of Medical Sciences Medical and Health Science & Technology Innovation Project (2016-I2M-3-025)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.005

多发性骨髓瘤(MM)的诊断标准在过去30余年经历了3次主要修订,1986年主要标准强调骨髓中浆细胞比例超过30%,如不满足,需要符合典型次要标准^[1]。2003年标准对骨髓浆细胞数量无要求,而强调浆细胞相关CRAB症状^[2]。相对宽泛的诊断标准使MM易与其他浆细胞疾病产生混淆,如原发性淀粉样变。因此2014年国际骨髓瘤工作组(IMWG)修订了MM的诊断标准,重新强调了骨髓中单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ 或有明确活检证据提示骨或软组织浆细胞瘤(即髓外病变)为诊断MM的必要条件^[3]。此标准使MM与其他克隆性浆细胞病有了较为清晰的区分,但仍有3%~5%的MM患者诊断时骨髓浆细胞比例小于10%,对这部分患者的报道较少。本研究纳入了我中心2009至2017年骨髓单克隆浆细胞比例小于10%的新诊断MM(NDMM)患者,并与同期骨髓浆细胞比例 $\geq 10\%$ 的NDMM患者比较,总结这部分患者的临床特征及生存预后,以增加临床经验,指导后续治疗。

病例与方法

1. 病例及分组:回顾性筛查2009年1月1日至2017年12月31日就诊于北京协和医院的818例NDMM患者,选取治疗前2次及以上骨髓穿刺均提示单克隆浆细胞比例小于10%的患者作为研究对象。依据2014年IMWG诊断标准,骨髓浆细胞比例小于10%的患者诊断MM需至少满足以下1个条件:①合并髓外病变,包括骨旁浆细胞瘤(EMD-B)和(或)软组织浆细胞瘤(EMD-S),所有患者均通过全身影像学检查(全身PET/CT或全身MRI等)证实是多部位髓外病变,或单发髓外病变患者存在

SLIM-CRAB表现;②存在2处及以上骨破坏,且骨破坏与浆细胞疾病明确相关,而非其他疾病所致。最终共36例患者纳入本研究,占同期所有MM患者的4.4%。其中,合并髓外病变12例,有2处及以上骨破坏25例,合并髓外病变且有2处及以上骨破坏者1例。

对照组:从上述818例MM患者中按照1:2的比例选取同期72例骨髓浆细胞比例 $\geq 10\%$ 患者作为对照,按照性别、年龄等基本信息与36例骨髓浆细胞比例小于10%的患者进行匹配。

2. 临床资料:本研究为单中心、回顾性研究。收集患者临床资料,包括M蛋白类型、M蛋白定量、国际分期系统(ISS)分期、生化常规、骨髓浆细胞比例^[4]。LDH高于正常上限(≥ 250 U/L)定义为升高,血清肌酐(Cr) > 177 $\mu\text{mol/L}$ 定义为肾功能不全,贫血定义为HGB < 100 g/L。常规行骨髓FISH检测细胞遗传学异常,2015年之后开始应用CD138免疫磁珠分选骨髓瘤细胞。根据美国梅奥诊所mSMART 3.0进行MM危险度分层^[5],其中1q21+、del(17p)、IgH重排[包括t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)]被定义为高危细胞遗传学异常(HRCA)。

3. 治疗及疗效评价:治疗方案包括含蛋白酶体抑制剂(硼替佐米)、免疫调节药物(来那度胺、沙利度胺)、细胞毒药物(美法仑、表柔比星、多柔比星、环磷酰胺)及自体造血干细胞移植(auto-HSCT)的诱导、巩固和维持治疗。疗效判断则依据2016年IMWG更新的疗效评价标准^[6]。

4. 随访:采用查阅门诊、住院病历或电话的方式进行随访,随访截止时间为2020年9月30日。总生存(OS)时间定义为MM诊断至死亡或随访截止

时间,无进展生存(PFS)时间定义为MM诊断至疾病进展、复发或死亡时间。

5. 统计学处理:应用SPSS 26.0和Graphpad Prism 8.0软件进行统计学分析。患者临床特征中计数资料的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,连续性变量采用Mann-Whitney *U*检验或Kruskal-Wallis检验,生存分析采用Kaplan-Meier法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线临床资料:患者治疗前基线临床资料见表1。按照诊断时间、性别和年龄对患者进行匹配,两组患者M蛋白类型分布相似。骨髓浆细胞比例 $< 10\%$ 组与 $\geq 10\%$ 组患者的中位年龄分别为56(43~77)岁和57(44~79)岁,两组的差异无统计学意义($P = 0.876$)。骨髓浆细胞比例小于10%患者

的M蛋白定量显著低于对照组[1.04(0~50.10)g/L对4.50(0~63.10)g/L, $P = 0.016$]。骨髓浆细胞比例小于10%组患者的24h尿轻链定量和ISS III期比例显著低于对照组。两组患者大部分临床指标具有可比性,包括LDH升高比例、肾功能不全比例、贫血比例等。尽管骨髓浆细胞比例小于10%的患者合并淀粉样变比例更高,全部高钙血症患者均在对照组,但这些参数在两组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。骨髓浆细胞比例小于10%组合并髓外病变比例显著高于对照组(33.3%对5.6%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。

根据基线FISH评估结果,骨髓浆细胞比例小于10%组有标危患者30例(83.3%),高危6例(16.7%),其中1q21+3例(8.3%),del(17p)1例(2.8%),IgH重排3例(8.3%)[t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)各1例(2.8%)];未检测出明确细胞遗传学

表1 骨髓浆细胞比例 $< 10\%$ 与 $\geq 10\%$ 的新诊断多发性骨髓瘤患者基线临床特征比较

临床特征	骨髓浆细胞比例		χ^2/t 值	<i>P</i> 值
	$< 10\%$ 组(36例)	$\geq 10\%$ 组(72例)		
性别[例(%)]			0.167	0.683
男	17(47.2)	37(51.4)		
女	19(52.8)	35(48.6)		
年龄[例(%)]			0.318	0.573
< 65 岁	12(33.3)	28(38.9)		
≥ 65 岁	24(66.7)	44(61.1)		
M蛋白类型[例(%)]			0.167	0.683
IgG型	18(50.0)	39(54.2)		
IgA型	9(25.0)	11(15.3)		
轻链型	9(25.0)	17(23.6)		
其他类型	0(0)	5(6.9)		
随访时间[月, <i>M</i> (范围)]	62.2(0.7~92.5)	57.5(6.5~101.5)	-1.364	0.243
血清M蛋白水平[例(%)]			4.219	0.040
< 30 g/L	25(69.4)	35(48.6)		
≥ 30 g/L	11(30.6)	37(51.4)		
24h尿轻链定量[mg, <i>M</i> (范围)]	510(0~26000)	2800(0~29560)	4.821	0.023
ISS分期[例(%)]			9.810	0.002
I期	12(33.3)	18(25.0)		
II期	13(36.1)	9(12.5)		
III期	11(30.6)	45(62.5)		
实验室检查[例(%)]				
LDH升高	10(27.8)	14(19.4)	0.964	0.326
高钙血症	0(0)	6(8.3)	3.176	0.176
肾功能不全	5(13.9)	12(16.7)	0.140	0.709
贫血	16(44.4)	23(31.9)	1.625	0.202
髓外病变	12(33.3)	4(5.6)	14.674	< 0.001
骨旁	4(11.1)	2(2.8)		
软组织	8(22.2)	2(2.8)		
合并淀粉样变	8(22.2)	9(12.5)	1.710	0.191
危险度分层[例(%)]			0.457	0.499
标危	30(83.3)	56(77.8)		
高危 ^a	6(16.7)	16(22.2)		

注:^a高危细胞遗传学异常包括1q21+、del(17p)、IgH重排[包括t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)]

异常患者28例(77.8%)(表1)。对照组高危细胞遗传学患者比例为22.2%，两组差异无统计学意义($P=0.499$)。

2. 疗效及生存分析:骨髓浆细胞比例 < 10% 组的初始化疗方案中,以硼替佐米为主 14 例 (38.9%),非硼替佐米 22 例 (61.1%)。最佳疗效 ≥ 部分缓解(PR)患者 27 例 (75.0%)、< PR 患者 9 例 (25.0%)。骨髓浆细胞比例 < 10% 组以硼替佐米作为一线治疗方案的比例低于对照组 (38.9% 对 52.8%, $P=0.173$),最佳疗效评估 ≥ PR 患者的比例高于对照组 (75.0% 对 62.5%, $P=0.194$),但差异均无统计学意义。

随访时间截至2020年9月,骨髓浆细胞比例 < 10% 组 MM 患者初始治疗后的中位 PFS 时间与骨髓浆细胞比例 ≥ 10% 组相比显著延长 (26.4 个月对 19.9 个月, $HR=1.703$, 95% CI 0.167 ~ 0.233, $P=0.002$);中位 OS 时间较对照组延长,但差异无统计学意义 (65.8 个月对 46.2 个月, $HR=2.626$, 95% CI 0.439 ~ 0.541, $P=0.058$),考虑可能与骨髓浆细胞比例 < 10% 组患者例数较少相关(图1)。

3. 亚组分析:将初次诊断时血清 M 蛋白水平 <

30 g/L 的 MM 患者定义为低肿瘤负荷组。骨髓浆细胞比例 < 10% 的患者中,血清 M 蛋白 < 30 g/L 者 25 例,较骨髓浆细胞比例 ≥ 10% 的患者显著升高 (69.4% 对 48.6%, $P=0.040$) (表 1)。骨髓浆细胞比例 < 10% 的患者按照肿瘤负荷分组后,低肿瘤负荷组的中位 PFS 时间为 33.1 个月,较高肿瘤负荷组 (15.5 个月) 延长 ($HR=1.806$, 95% CI 0.121 ~ 0.399, $P=0.077$),但差异无统计学意义;低肿瘤负荷组中位 OS 时间为 66.4 个月,较高肿瘤负荷组 (24.0 个月) 显著延长 ($HR=2.349$, 95% CI 0.603 ~ 0.696, $P=0.046$) (图 2)。

36 例骨髓浆细胞比例 < 10% 的 MM 患者中,初诊时有 14 例 (38.9%) 接受了以硼替佐米为基础的治疗方案 [其中 12 例选用 BCDT (硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松+沙利度胺) 方案或 BCD (硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松) 方案, 2 例选用 VRd (硼替佐米+来那度胺+地塞米松) 方案], 其他 22 例 (61.1%) 接受了以来那度胺、沙利度胺、美法仑、表柔比星、阿霉素或脂质体阿霉素、环磷酰胺等为主的其他治疗。14 例以硼替佐米为基础治疗的患者中位 PFS 时间较其他 22 例患者延长 (26.6 个月对 19.5 个月,

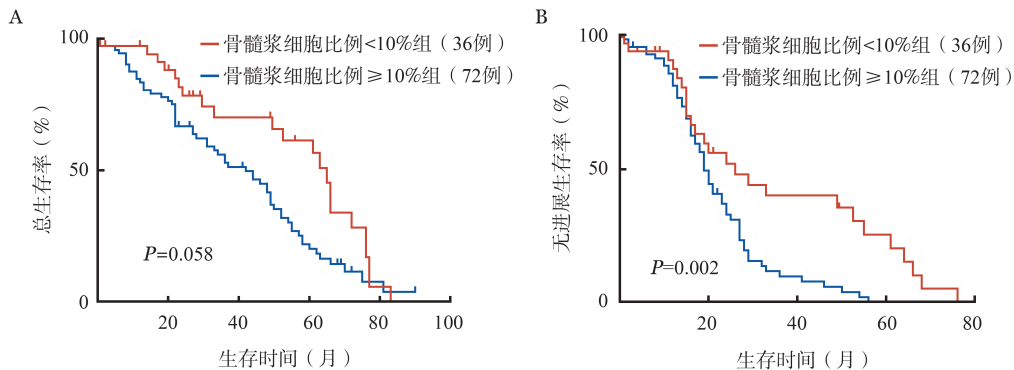


图1 骨髓浆细胞比例 < 10% 与 ≥ 10% 的新诊断多发性骨髓瘤患者总生存(A)与无进展生存(B)曲线

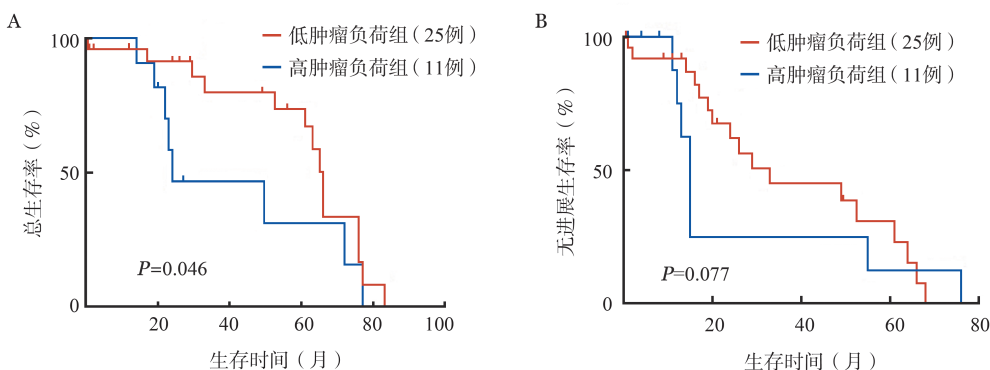


图2 肿瘤负荷对骨髓浆细胞比例 < 10% 的新诊断多发性骨髓瘤患者总生存(A)与无进展生存(B)的影响

$HR = 2.084$, $95\% CI 0.176 \sim 0.344$, $P = 0.369$); 中位 OS 时间较其他 22 例患者缩短(61.7 个月对 65.5 个月, $HR = 1.485$, $95\% CI 0.620 \sim 0.691$, $P = 0.548$), 但差异均无统计学意义(图 3)。

讨 论

本研究回顾性分析了单中心 36 例骨髓浆细胞比例小于 10% 的 NDMM 患者的临床特征与预后。与骨髓浆细胞比例 $\geq 10\%$ 的 MM 患者相比, 骨髓浆细胞比例小于 10% 的患者肿瘤负荷更低, 临床分期更早, 生存期也更长。

MM 的肿瘤细胞具有相互黏附聚集的生物学特征, 播散至外周血罕见, 在骨髓中的分布也并不均衡, 因此同一患者不同骨髓穿刺部位细胞学检查瘤细胞比例也可能存在很大差异。只要有一次细胞学或病理证实浆细胞比例 $> 10\%$ 即达到诊断 MM 的必要条件。因此本研究纳入的病例均为至少两次骨髓穿刺证实浆细胞比例不足 10% 的患者, 在 IMWG 更新的诊断标准中特别备注, 这部分患者占所有 MM 患者的 3% ~ 5%, 我们统计的患者比例与其一致。由于其他浆细胞病骨髓浆细胞比例常小于 10%, 如系统性淀粉样变, 因此该部分患者的诊断标准需至少满足下列条件之一: ①合并髓外病变, 反映了浆细胞分布不均匀的临床特点; ②影像学评估有两处及以上溶骨性骨破坏。其中, 两处及以上溶骨性骨破坏尤为重要。

本组骨髓浆细胞比例小于 10% 的 NDMM 患者在一线治疗应用硼替佐米等新药比例降低的情况下, 最佳疗效 $\geq PR$ 患者比例仍高于骨髓浆细胞比例 $\geq 10\%$ 的 MM 患者(75.0% 对 62.5%, $P = 0.194$), 中位 PFS 时间显著延长(26.4 个月对 19.9 个月, $P = 0.002$), 中位 OS 时间也有获益趋势(65.8 个月对

46.2 个月, $P = 0.058$)。本组患者整体预后较好, 可能与如下因素有关。ISS 早期患者比例高, III 期比例低。2005 年 IMWG 提出以 β_2 -微球蛋白和白蛋白水平为标准的 ISS 分期^[4], Mihou 等^[7]研究发现 ISS 分期对于判断预后有较好的价值, ISS III 期是预后不良的独立危险因素^[8]。本研究中, 骨髓浆细胞比例小于 10% 的 NDMM 患者 ISS 分期更早, 预后也更好。其次, 细胞遗传学是 MM 重要的预后评估因素之一^[9-10], IMWG 在 2015 年将细胞遗传学异常加入 ISS 分期中, 更新为修订的 R-ISS 分期系统^[11]。有越来越多的临床证据表明 $1q21+$ 、 $del(17p)$ 、IgH 重排 [$t(4;14)$ 、 $t(14;16)$ 、 $t(14;20)$] 等遗传学异常提示预后不佳, 尤其对于具有两种以上 HRCA 的 MM 患者^[12]。骨髓浆细胞比例小于 10% 的 NDMM 患者不良细胞遗传学比例低于骨髓浆细胞比例 $\geq 10\%$ 的 MM 患者(16.7% 对 22.2%), 尽管差异无统计学意义。骨髓浆细胞比例小于 10% 的 NDMM 患者中 6 例 FISH 高危, 4 例仅有 1 种异常。对照组 16 例 FISH 高危患者中有 9 例仅有 1 种异常。由于骨髓浆细胞比例小于 10% 的患者骨髓中浆细胞比例低, 可能会降低 FISH 检测的阳性率, 但 2015 年之后我中心均采用 CD138 磁珠分选浆细胞, 避免了假阴性的问题。

此外, 肿瘤负荷对骨髓瘤预后有影响^[13]。虽然目前尚无太多文献明确 MM 患者肿瘤负荷和预后的直接相关性, 但对冒烟型骨髓瘤患者的研究显示, 骨髓浆细胞比例、M 蛋白水平、血清游离轻链比值等反映肿瘤负荷的指标均为疾病的独立预后因素, 显著影响疾病进展到活动性 MM 的风险, 甚至影响患者生存^[14-16]。多因素分析结果显示, 上述指标数值越低, 即肿瘤负荷越低, 疾病的预后越好。骨髓浆细胞比例小于 10% 的患者虽然可能存在肿

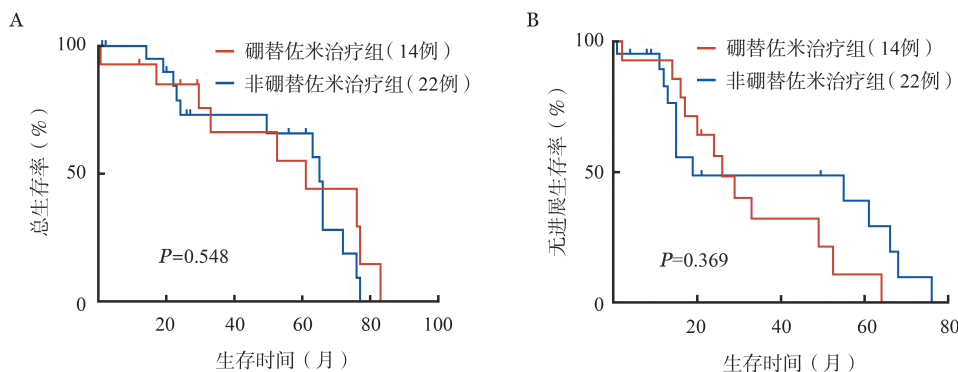


图3 硼替佐米治疗对骨髓浆细胞比例 $< 10\%$ 的新诊断多发性骨髓瘤患者总生存(A)与无进展生存(B)的影响

瘤细胞灶性分布的影响,但通过重复骨髓穿刺、多部位取材等手段可以证实该部分患者确实属于低肿瘤负荷人群。而该组患者血清M蛋白、尿轻链等反映肿瘤负荷的其他指标也明显低于标准MM患者。因而本研究中,骨髓浆细胞比例小于10%的患者总体肿瘤负荷较低,临床预后也更好。

骨旁或软组织浆细胞瘤在NDMM中的发生率为3.5%~18%^[17],由于骨髓浆细胞比例小于10%的患者在诊断标准上存在特殊性,其合并髓外病变的比例显著升高(33.3%)。多项研究表明髓外病变往往提示预后不佳^[18-19],但这一结论更适用于软组织浆细胞瘤(S-EMD),而骨旁浆细胞瘤(B-EMD)并非预后不良指标^[19-20],骨髓浆细胞比例小于10%的患者B-EMD的发生率虽然低于S-EMD(11.1%对22.2%),但由于病例数有限,且EMD并非影响预后的唯一因素,因此并未显示出对临床结局的不良影响。这也说明,EMD异质性大,需要结合其他指标综合判断。

亚组分析显示,骨髓浆细胞比例小于10%患者中低肿瘤负荷患者的中位OS时间较高肿瘤负荷亚组显著延长(66.4对24.0个月, $P=0.046$),中位PFS时间有延长趋势(33.1个月对15.5个月, $P=0.077$)。再次说明肿瘤负荷的确对临床预后有影响,也可能是血尿M蛋白水平与ISS分期之间存在相关性。此外,以硼替佐米为基础的方案基本均为BCDT或BCD,而是否应用包含硼替佐米的方案对PFS时间和OS时间无显著影响,说明这些患者的整体疗效与是否应用硼替佐米无关,也可能由于病例数少产生偏倚,或一线治疗进展后更换为包含硼替佐米的治疗方案。

罕有报道关注骨髓浆细胞比例小于10%的NDMM患者。应在初诊时进行多部位骨髓穿刺、全面评估髓外病变及溶骨性骨破坏情况,以提高确诊率,并与其他M蛋白相关疾病鉴别。这部分患者肿瘤负荷低,临床分期较早,高危细胞遗传学比例低,整体生存结局也优于常规MM患者。但由于这部分患者比例较低,单中心数据代表性不足,未来需多中心、大样本、高质量证据等级的临床研究进一步证实该部分患者的预后及影响因素,以期更好地指导临床诊疗。

参考文献

[1] Durie BG. Staging and kinetics of multiple myeloma[J]. *Semin Oncol*, 1986, 13(3):300-309.

[2] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group[J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(5):749-757.

[3] 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-e548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

[4] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15):3412-3420. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.

[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] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):e328-e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

[7] Mihou D, Katodritou I, Zervas K. Evaluation of five staging systems in 470 patients with multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2006, 91(8):1149-1150.

[8] Stella-Holowiecka B, Czerw T, Holowiecka-Goral A, et al. Beta-2-microglobulin level predicts outcome following autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(9):2893-2897. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.08.052.

[9] Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7):617-619. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70143-7.

[10] Hervé AL, Florence M, Philippe M, et al. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(14):1893-1897. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8435.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Pawlyn C, Cairns D, Kaiser M, et al. The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial[J]. *Leukemia*, 2020, 34(2):604-612. DOI: 10.1038/s41375-019-0595-5.

[14] Neben K, Jauch A, Hielscher T, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and

- tumor load [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (34):4325-4332. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4923.
- [15] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2007, 356 (25):2582-2590. DOI: 10.1056/NEJMoa070389.
- [16] Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells [J]. Blood, 2007, 110 (7):2586-2592. DOI: 10.1182/blood-2007-05-088443.
- [17] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L. Extramedullary disease in multiple myeloma in the era of novel agents [J]. Br J Haematol, 2015, 169 (6):763-765. DOI: 10.1111/bjh.13384.
- [18] Sevcikova S, Minarik J, Stork M, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions [J]. Blood Rev, 2019, 36:32-39. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.002.
- [19] Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT [J]. Haematologica, 2018, 103 (5):890-897. DOI: 10.3324/haematol.2017.178434.
- [20] Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse [J]. Haematologica, 2014, 99 (2):360-364. DOI: 10.3324/haematol.2013.094409.

(收稿日期:2020-11-02)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

2021 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性 T 淋巴细胞 Th 细胞	半乳糖甘露聚糖检测 GM 试验
红细胞计数 RBC	调节性 T 淋巴细胞 Treg 细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 细胞	噻唑蓝实验 MTT 实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK 细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量 PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC 曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子- κ B NF- κ B	(1,3)- β -D 葡聚糖检测 G 试验	

本刊编辑部