

伴髓外病变的初诊多发性骨髓瘤患者 临床特征及预后分析

王静 张丽娜 史青林 屈晓燕 陈丽娟 李建勇 张闰

南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院血液科 210029

通信作者:张闰,Email:zrhost@126.com

【摘要】 目的 比较伴骨相关髓外(EM-B)和骨外髓外(EM-E)病变的初诊多发性骨髓瘤(NDMM)患者的临床特征及预后,并探讨影响预后的因素。方法 回顾性分析2009年11月至2019年3月江苏省人民医院血液科诊治的80例伴髓外病变的NDMM患者的临床特征、预后及影响预后的因素。结果 80例累及髓外的NDMM患者中伴EM-B者51例,伴EM-E者29例。与EM-B组相比,EM-E组 β_2 -微球蛋白水平(5.82 mg/L对3.99 mg/L, $P=0.030$)、乳酸脱氢酶水平(256 U/L对184 U/L, $P=0.003$)、1q21扩增发生率(78.6%对53.1%, $P=0.035$)、肿瘤细胞Ki-67增殖指数(50%对25%, $P=0.002$)升高,CD56阳性率(14.3%对66.7%, $P=0.057$)和治疗总有效率(60.0%对82.3%, $P=0.034$)降低。EM-E组和EM-B组的中位总生存(OS)时间分别为14.5、49.5个月,中位无进展生存(PFS)时间分别为9.0、18.0个月。与EM-B组患者相比,EM-E组患者的OS、PFS时间均明显缩短(P 值分别为0.035和 <0.001)。在接受蛋白酶体抑制剂诱导化疗的患者中,两组PFS时间的差异无统计学意义($P=0.263$)。Cox回归多因素分析显示:诱导治疗后最佳疗效未达部分缓解(PR)是EM-E组患者OS、PFS的独立不良预后因素(P 值分别为0.031、0.005);ISS-III期、诱导治疗后最佳疗效未达PR为EM-B组患者OS的独立不良预后因素(P 值分别为0.009、0.044)。结论 伴EM-E的NDMM患者与伴EM-B的患者有不同的临床特征及预后,前者的预后明显较后者差,蛋白酶体抑制剂可改善EM-E组患者的PFS。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 髓外病变; 临床特征; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81670199);江苏省医学重点人才(ZDRCA2016015)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.006

Clinical characteristics and outcomes of patients newly diagnosed with multiple myeloma with extramedullary disease

Wang Jing, Zhang Li'na, Shi Qinglin, Qu Xiaoyan, Chen Lijuan, Li Jianyong, Zhang Run

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhang Run, Email:zrhost@126.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical characteristics and outcomes of patients newly diagnosed with multiple myeloma (NDMM) with bone-related extramedullary (EM-B) disease and those with extraosseous extramedullary (EM-E) disease and to address their prognostic factors. **Methods** The clinical features, outcomes, and prognostic factors were retrospectively analyzed in 80 patients with NDMM with extramedullary disease. **Results** Among 80 patients with extramedullary disease, 51 had EM-B and 29 EM-E. The level of β_2 -microglobulin (5.82 mg/L vs 3.99 mg/L, $P=0.030$), lactate dehydrogenase (256 U/L vs 184 U/L, $P=0.003$), 1q21 amplification rate (78.6% vs 53.1%, $P=0.035$), and Ki-67 proliferation index (50% vs 25%, $P=0.002$) in the EME group were significantly higher than those in the EM-B group. The positive rate of CD56 (14.3% vs 66.7%) and overall response rate (60% vs 82.3%) in EM-E group were significantly lower than those in EM-B group. The median overall survival (OS) of patients with EM-E and EM-B was 14.5 and 49.5 months, and the median progression-free survival (PFS) of the two groups was 9.0 and 18.0 months. Patients with EM-E had a significantly shorter OS ($P=0.035$) and PFS ($P<0.001$) than those of patients with EM-B, whereas the PFS did not significantly differ ($P=0.263$) when patients accepted proteasome inhibitor (PI)-based regimens for induction therapy. Multivariate analysis with Cox model showed the best response that did not achieve

partial response (PR) was an independent poor prognostic factor for both OS and PFS in NDMM patients with EM-E ($P=0.031$, $P=0.005$), ISS-III, and the best response that did not achieve PR were independent prognostic factors for the shorter OS in patients with NDMM with EM-B ($P=0.009$, $P=0.044$).

Conclusions The clinical characteristics and outcomes of patients with NDMM with EM-E are different from patients with EM-B. Outcomes of patients with EM-E is significantly poor. PI induction therapy improved the PFS of patients with EM-E.

【Key words】 Multiple myeloma; Extramedullary disease; Clinical features; Prognosis

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (81670199); Key Provincial Talents Program of Jiangsu Province (ZDRCA2016015)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.006

多发性骨髓瘤(MM)是一种以骨髓浆细胞单克隆增生为特征的恶性B细胞疾病,其浆细胞增殖通常局限于骨髓,少数患者在初诊、进展或复发时出现髓外病变(extramedullary disease, EMD)。EMD有两种不同的浸润方式^[1]:一种为突破骨皮质仅侵犯周围软组织,称为骨相关髓外病变(extramedullary-bone related, EM-B),另一种由血源性播散引起远离骨的解剖部位(主要是肝、皮肤、中枢神经系统、胸膜、肾脏、淋巴结和胰腺)发生软组织肿瘤,称为骨外髓外病变(extramedullary-extrasosseous, EM-E)。大量临床数据提示伴EMD的患者生存期短,现有的治疗药物疗效欠佳,是目前MM治疗中的难点^[2]。同时文献[2-4]报道,EMD患者的发病率、临床特征及生存期等指标差异较大,尚无统一定论,因此对EMD患者的临床资料进行总结分析对于临床实践具有重要的指导意义。此外,近年的研究提示,虽然同为EMD,EM-E患者预后更差,考虑EM-E和EM-B可能有不同的生物学及临床特性,本研究对两者进行对比分析,以探索两种EMD患者的差异。

病例与方法

一、病例

回顾性分析2009年11月至2019年3月江苏省人民医院血液科诊治的MM患者687例,初诊MM(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者中并发EMD者80例,其中EM-E患者29例,EM-B患者51例。80例EMD患者中男46例(57.5%),女34例(42.5%)。EMD定义为浆细胞髓外浸润,其中突破骨皮质侵犯周围软组织者定义为EM-B,由血源性播散引起远离骨的解剖部位发生软组织肿瘤者定义为EM-E,若患者同时存在EM-B和EM-E,则归为EM-E组。本研究经我院伦理委员会批准,并获得患者的知情同意。

二、方法

1. 诊断及疗效评估:收集EMD患者初诊时血常规、血钙、血肌酐、血清白蛋白定量、血清免疫球蛋白定量、LDH、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、免疫固定电泳、血清蛋白电泳、骨髓细胞学检查等指标,其中46例患者进行了荧光原位杂交(FISH)检查,标本来源于患者经CD138单克隆抗体磁珠分选的骨髓浆细胞,分别检测了17p13缺失、1q21扩增,部分患者检测了13q14缺失、IgH重排,对有IgH重排的患者进行t(4;14)、t(14;16)、t(11;14)检测。EMD的诊断方式包括CT、MRI、PET-CT、超声等,部分患者进行了髓外病灶的病理活检及免疫组化,同时排除了孤立性骨浆细胞瘤、髓外浆细胞瘤和浆细胞白血病。MM的诊断和疗效评估参照国际骨髓瘤工作组标准^[5-6],分期采用Durie-Salmon(DS)分期、国际分期系统(ISS分期),疗效分为严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),总有效率(ORR)定义为达到PR及以上患者所占百分比。

2. 治疗方案:80例患者中有77例一线接受以新药为基础的两药或三药联合方案进行诱导化疗,包括蛋白酶体抑制剂(PI)硼替佐米,免疫调节剂(IMiD)来那度胺、沙利度胺。43例患者使用PI;38例患者使用IMiD(25例使用沙利度胺,13例使用来那度胺),其中4例患者同时使用PI和IMiD;其余3例患者仅使用传统化疗药物(包括长春新碱、阿霉素、环磷酰胺)联合类固醇方案进行治疗。两组患者治疗方案的差异无统计学意义,诱导治疗达最佳疗效的中位疗程数均为3个,差异无统计学意义($P=0.101$)。10例患者进行了放疗,11例患者接受了自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。

3. 随访:通过查阅门诊或住院病历及电话进行随访,随访截至2019年11月31日,中位随访23.75

个月。无进展生存(PFS)时间定义为确诊至疾病进展、复发或死亡时间,总生存(OS)时间定义为确诊至死亡或随访截止时间。

三、统计学处理

应用 SPSS 23.0 和 Graphpad Prism 8.0 软件进行统计学分析。患者临床特征的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验、 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。多因素分析采用 Cox 比例风险模型。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:687 例 NDMM 患者中共有 80 例(11.6%) 并发 EMD, 其中伴 EM-E 患者 29 例(36.3%),EM-B 患者 51 例(63.7%)。EM-E 组的常见受累部位是皮肤和皮下软组织(11 例)、胸膜(10 例)、淋巴结(5 例)、纵隔(2 例)、肾上腺(2 例)、肺(1 例)、脑膜(1 例)、食管(1 例)、齿龈(1 例);

EM-B 组的常见受累部位是胸肋部(26 例)、椎体(21 例)、骨盆(11 例)、颅骨(3 例)、肩胛骨(1 例)。两组患者性别、年龄、M 蛋白类型、DS 分期、ISS 分期、血肌酐、血钙、血清白蛋白、血红蛋白等差异均无统计学意义。与 EM-B 组相比,EM-E 组患者初诊时 β_2 -MG、LDH 水平较高(P 值分别为 0.030 和 0.003);对两组患者细胞遗传学异常发生率进行比较,发现 EM-E 组 1q21 扩增、17p13 缺失发生率较 EM-B 组高(P 值分别为 0.035、0.060),两组 13q14 缺失发生率的差异无统计学意义(表 1)。EM-E 组和 EM-B 组 t(4; 14) 发生率分别为 16.7% (1/6) 和 43.5% (10/23),差异无统计学意义($P > 0.05$);t(14; 16) 仅在 1 例 EM-E 组患者中检测到;两组患者均未检测到 t(11; 14)。对髓外病灶进行病理活检及免疫组化结果显示:EM-E 组肿瘤细胞 Ki-67 增殖指数高于 EM-B 组,差异有统计学意义($P = 0.002$);EM-B 组 CD56 表达阳性率高于 EM-E 组,差异无统计学意义($P = 0.057$)(表 1)。

表 1 伴骨外髓外病变(EM-E)和骨相关髓外病变(EM-B)的初诊多发性骨髓瘤患者的临床特征比较

临床特征	EM-E 组(29 例)	EM-B 组(51 例)	χ^2/z 值	P 值
性别(例,男/女)	15/14	31/20	0.621	0.431
年龄[岁, M (范围)]	60(35 ~ 79)	60(37 ~ 84)	-0.115	0.908
M 蛋白类型[例(%)]			1.642	0.677
IgG	14(48.3)	23(45.1)		
IgA	4(13.8)	6(11.8)		
轻链型	7(24.1)	18(35.3)		
其他	4(13.8)	4(7.8)		
DS 分期[例(%)]			0.004	0.951
I ~ II 期	7(24.1)	22(23.5)		
III 期	22(75.9)	39(76.5)		
ISS 分期[例(%)]			3.226	0.072
I ~ II 期	14(48.3)	35(68.6)		
III 期	15(51.7)	16(31.4)		
β_2 -微球蛋白[mg/L, M (范围)]	5.82(2.33 ~ 22.50)	3.99(1.43 ~ 21.70)	-2.167	0.030
白蛋白[g/L, M (范围)]	33.7(17.8 ~ 47.5)	37.0(19.3 ~ 50.2)	-0.450	0.652
血红蛋白[g/L, M (范围)]	101(47 ~ 160)	109(53 ~ 145)	-0.481	0.631
血钙[mmol/L, M (范围)]	2.28(1.50 ~ 3.27)	2.25(1.76 ~ 3.82)	-0.591	0.555
LDH[U/L, M (范围)]	256(93 ~ 1605)	184(98 ~ 852)	-3.023	0.003
血肌酐[μ mol/L, M (范围)]	68.4(44.1 ~ 567.4)	70.8(22.7 ~ 1194.0)	-1.036	0.300
1q21 扩增[阳性例数/检查例数(%)]	12/14(78.6)	17/32(53.1)	4.440	0.035
17p13 缺失[阳性例数/检查例数(%)]	4/14(28.6)	2/32(6.3)	4.278	0.060
肿瘤细胞 Ki-67 增殖指数[%, M (范围)]	50(25 ~ 90)	25(5 ~ 95)	-3.134	0.002
髓外病灶 CD56 表达阳性率[阳性例数/检查例数(%)]	1/7(14.3)	8/12(66.7)	4.866	0.057
疗效达部分缓解及以上[例(%)]	15(60.0) ^a	42(82.3)	4.471	0.034

注:a:EM-E 组共 25 例患者可评价疗效

2. 疗效评价:EM-E组29例患者中25例可评价疗效,最佳疗效达CR或sCR 6例(24.0%),达VGPR 3例(12.0%),PR 6例(24.0%),SD 5例(20.0%),PD 5例(20.0%),ORR为60%。EM-B组51例患者中,最佳疗效达CR或sCR 22例(43.1%),VGPR 9例(17.6%),PR 11例(21.6%),SD 6例(11.8%),PD 3例(5.9%),ORR为82.3%,优于EM-E组($P=0.034$)。EM-E组中16例使用PI,其中14例可评估疗效,ORR为71.4%(10/14),未使用PI患者的ORR为45.5%(5/11),两者的差异无统计学意义($P=0.241$)。13例使用IMiD,其中12例可评估疗效,ORR为50.0%(6/12),未使用IMiD患者的ORR为69.2%(9/13),两者的差异无统计学意义($P=0.428$)。EM-B组中27例患者的初治化疗方案以PI为基础,ORR为88.9%(24/27),未使用PI患者的ORR为75.0%(18/24),两者的差异无统计学意义($P=0.276$)。25例患者使用IMiD,ORR为80.0%(20/25),未使用IMiD患者的ORR为84.6%(22/26),两者的差异无统计学意义($P=0.726$)。两组患者选用PI或IMiD治疗均不影响ORR。

至随访截止日期,EM-E组23例患者复发,EM-B组41例复发,复发后均接受以新药为基础的化疗,EM-E组仅1例(4.3%)患者对治疗有效(疗效达PR及以上),EM-B组13例(31.7%)患者有效,差异有统计学意义($P=0.011$)。

3. 生存和预后分析:80例患者中76例有随访资料,中位随访时间23.8个月,EM-E组与EM-B组患者的中位PFS时间分别为9个月和18个月,OS时间分别为14.5个月和49.5个月,EM-E组的PFS时间及OS时间均较EM-B组缩短,差异均有统计学意义(P 值分别为0.035、 <0.001) (图1)。EM-E组和EM-B组接受PI诱导化疗患者的中位PFS时间分别

为9个月和21个月,差异无统计学意义($P=0.263$),OS时间分别为22.5个月和49.5个月,差异有统计学意义($P=0.001$) (图2)。EM-E组和EM-B组接受IMiD诱导化疗患者的中位PFS时间分别为9.0个月和14.0个月,OS时间分别为13.0个月和38.0个月,差异均有统计学意义(P 值分别为0.044、0.007) (图3)。

对80例有髓外累及的NDMM患者的预后进行多因素分析,纳入因素包括伴EM-E、性别、年龄、M蛋白类型、DS分期、ISS分期、诱导治疗后最佳疗效、血肌酐、血钙、血清白蛋白、血红蛋白、LDH和C反应蛋白。结果显示,影响OS的独立不良预后因素包括伴EM-E($HR=2.432$,95% CI 1.205~4.912, $P=0.013$)及诱导治疗后最佳疗效未达PR($HR=4.208$,95% CI 1.940~9.127, $P<0.001$)。影响PFS的独立不良预后因素为诱导治疗后最佳疗效未达PR($HR=2.336$,95% CI 1.207~4.239, $P=0.005$)。分别对29例伴EM-E和51例伴EM-B患者的预后进行多因素分析,发现影响伴EM-E患者OS、PFS的独立预后因素均为诱导治疗后最佳疗效未达PR(OS: $HR=4.813$,95% CI 1.155~20.064, $P=0.031$;PFS: $HR=5.003$,95% CI 1.611~15.540, $P=0.005$)。影响伴EM-B患者OS的独立不良预后因素为ISS-III期($HR=0.267$,95% CI 0.100~0.717, $P=0.009$)及诱导治疗后最佳疗效未达PR($HR=3.124$,95% CI 1.029~9.482, $P=0.044$),而上述变量均不影响伴EM-B患者的PFS。

为探讨细胞遗传学对伴EMD的NDMM患者预后的影响,我们将接受FISH检测的46例患者纳入单因素分析,结果显示1q21扩增是影响伴EMD患者OS及PFS的因素(P 值分别为0.037、0.024),而17p13缺失(P 值分别为0.339、0.598)、13q14缺失

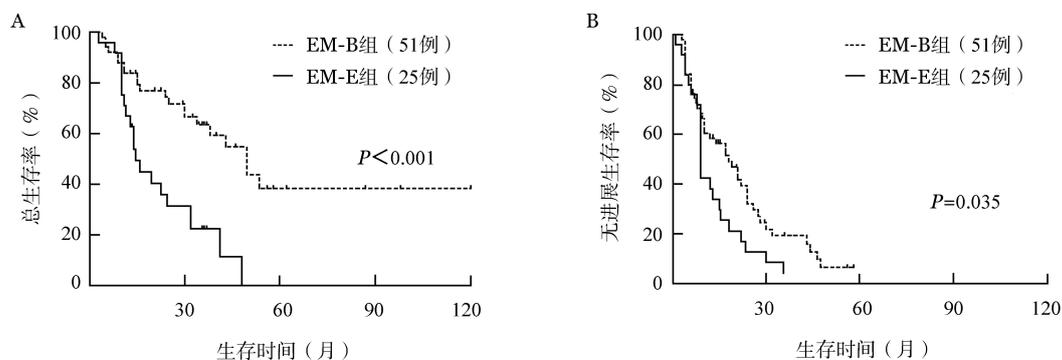


图1 伴骨相关髓外病变(EM-B)组和骨外髓外病变(EM-E)组多发性骨髓瘤患者的总生存(A)、无进展生存(B)曲线

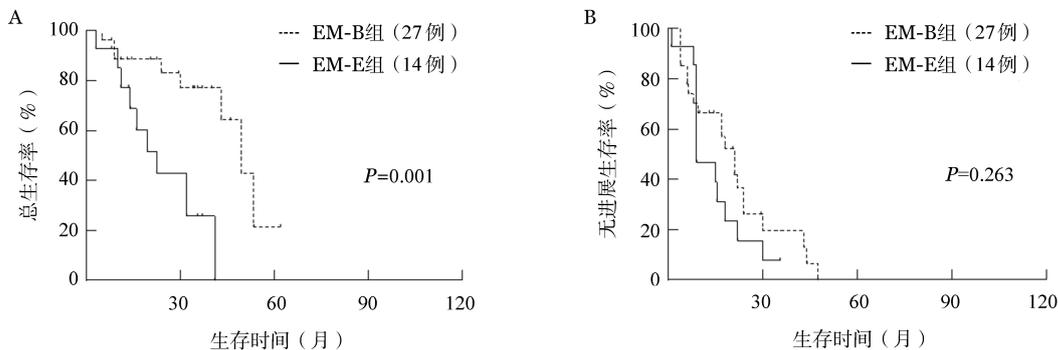


图2 接受蛋白酶体抑制剂诱导化疗的伴骨相关髓外病变(EM-B)组和骨外髓外病变(EM-E)组多发性骨髓瘤患者的总生存(A)、无进展生存(B)曲线

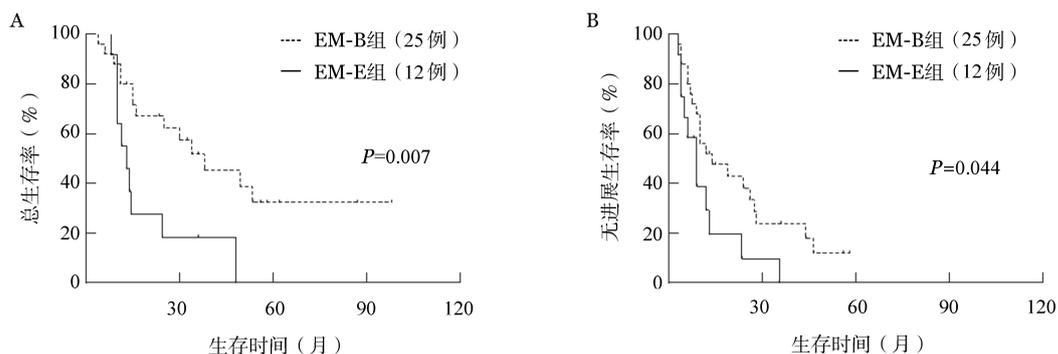


图3 接受免疫调节剂诱导化疗的伴骨相关髓外病变(EM-B)组和骨外髓外病变(EM-E)组多发性骨髓瘤患者的总生存(A)、无进展生存(B)曲线

(*P*值分别为 0.775、0.149)、*t*(4; 14) (*P*值分别为 0.718、0.418)均未显著影响患者的OS及PFS。

讨 论

既往文献报道 7% ~ 17% 的 MM 患者在诊断时发现 EMD, 在病程中 6% ~ 20% 的患者出现 EMD^[7]。Batsukh 等^[4]报道了 64 例伴 EMD 的 NDMM 患者, 其中伴 EM-B 者 42 例 (65.6%), 伴 EM-E 者 22 例 (34.4%)。我院近 10 年来收治的 687 例 NDMM 患者中, 80 例伴 EMD, 发病率为 11.6%, 其中 EM-B 51 例 (63.7%), EM-E 29 例 (36.3%), EMD 发病率与其他研究组一致。随着影像学技术的提高及患者生存期的延长, EMD 的诊断率呈上升趋势, EMD 也受到了越来越多的关注。Varettoni 等^[3]应用时间依赖分析证实在病程的任何时间出现 EMD 均与 PFS、OS 时间显著缩短相关。然而, 多数研究并未严格区分 EM-B 及 EM-E 亚型, 导致不同研究的数据有明显差异, 同时未能明确 EM-B 及 EM-E 亚型各自的临床特征。我们对 80 例 EMD 患者的临床特征进行了比较, 发现 EM-E 组患

者的 β_2 -MG、LDH 水平、肿瘤细胞 Ki-67 增殖指数较 EM-B 组患者高。 β_2 -MG 反映 MM 的肿瘤负荷, 与 MM 患者的预后密切相关, 而 LDH 升高是疾病侵袭性特征之一, 似乎在早期生存阶段起关键作用, 其水平升高背后的病理生理学可能提示存在隐匿性骨外疾病和肿瘤高负荷^[8-10]。上述特征均显示 EM-E 的生长模式较 EM-B 更具侵袭性。

EMD 发生的机制尚未完全阐明, 其可能机制包括黏附分子 (如 VLA-4、CD44 和 CD56) 表达减少及趋化因子受体 (如 CCR1、CCR2 和 CXCR4) 下调^[11], 然而这些机制是否与 EM-B 和 EM-E 相关仍有待确定。CD56 是一种膜糖蛋白, 属于免疫球蛋白超家族, 研究发现, 与骨髓相比, 髓外病灶中 MM 细胞的 CD56 表达率明显减低或无表达^[12-13]。Dahl 等^[13]检测了 7 例伴 EMD 的 MM 患者骨髓、髓外病灶中 MM 细胞 CD56 的表达, 结果显示髓外病灶的 CD56 表达均下调。Chang 等^[12]报道了 2 例中枢神经系统受累的 MM 患者, 其脑脊液中 MM 细胞均不表达 CD56。我们对 EM-B 组和 EM-E 组部分患者的髓外病灶进行了活检和免疫组织化学染色, 发现 EM-E

组MM细胞CD56表达阳性率为14.3%，远低于EM-B组(66.7%)，提示EM-E可完全脱离骨髓微环境生长可能与CD56这一黏附分子进一步减少有关。

细胞遗传学在EMD中有重要的预后价值^[14]，然而，EM-B组和EM-E组患者的预后差异是否与细胞遗传学异常相关尚不明确。1q21扩增是最常见的细胞遗传学异常，出现在30%~40%的NDMM患者中，伴1q21扩增的患者表现较高的侵袭性特征，包括广泛的骨质、髓外及中枢神经系统受累^[15-16]。Besse等^[17]认为17p13缺失与髓外病灶MM细胞更具侵袭性的表型及潜在的治疗耐药相关。NDMM患者FISH检测到1q21扩增、17p13缺失阳性提示预后差，使用新药治疗仍不能逆转，常导致MM患者出现缓解率降低，PFS、OS时间缩短^[15-16, 18]。我们比较了两组患者的细胞遗传学异常，结果显示EM-E组1q21扩增、17p13缺失的发生率显著高于EM-B组(*P*值分别为0.035、0.060)，我们认为这种差异可能是导致EM-E组患者预后差、复发后对新药反应差、更易耐药的原因之一。我们的分析结果显示1q21扩增是影响伴EMD患者OS及PFS的因素，而17p13缺失、13q14缺失、t(4;14)均显示对OS、PFS无明显影响，可能与EMD本身的生物学特性、病例数较少影响统计学分析有关，尚需更多临床病例验证。

目前为止，对于EMD患者的最佳治疗选择尚未达成共识。Rosinó等^[19]和Laura等^[20]报道了11例接受沙利度胺治疗的EMD患者，均未获得缓解，27例无髓外受累的患者中有16例获得缓解；4例使用硼替佐米的EMD患者中有3例软组织浆细胞瘤消失，另1例患者达到PR。Biagi等^[21]则报道3例同种异基因造血干细胞移植后髓外复发的患者对沙利度胺有反应。既往研究大多比较新药对有无EMD的MM患者预后的影响，较少关注新药对两种EMD亚型的影响。我们分别比较了以PI或IMiD为基础的初始治疗对两组患者预后的影响(由于接受auto-HSCT的患者数量较少，未对其进行统计学分析)，发现无论使用PI还是IMiD，均不能改善EM-E组较差的OS。IMiD不能改善EM-E组较差的PFS，但使用PI的EM-E组患者的PFS与EM-B组相比差异无统计学意义(*P*=0.263)。因此我们推测，在伴EM-E患者的治疗方案中加入PI可改善其不良预后，这或许与沙利度胺发挥抗骨髓瘤作用依赖骨髓微环境，而硼替佐米有较好的组织渗透性

有关^[20, 22]，骨髓瘤细胞在不同组织中的归巢可能对硼替佐米的疗效有重要影响。然而，本研究的样本量较小，尚需大规模研究证实该结论。我们对患者的预后进行多因素分析，发现诱导治疗后最佳疗效对预后评估有重要意义。Hoering等^[23]的研究已证实诱导治疗后能否达到CR及CR持续时间是影响MM患者预后的重要因素，提示进一步寻找改善患者缓解程度的治疗方法非常重要。

综上所述，我们的研究表明两种不同类型的EMD有不同的临床特征，在预后上存在显著差异。与EM-B组相比，EM-E组的OS、PFS时间较短，初始诱导治疗后ORR降低，复发后对新药反应差，使用含有PI的方案可能会取得更好的疗效。目前PET-CT、MRI、CT等影像学技术的广泛应用使区分不同EMD类型较易实现，临床中应尽量对NDMM患者进行完善的评估，区分EM-B及EM-E，从而对患者进行更精确的预后评估及更合理的治疗。

参考文献

- [1] Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, et al. Extramedullary multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (1):1-20. DOI: 10.1038/s41375-019-0660-0.
- [2] Lee SE, Kim JH, Jeon YW, et al. Impact of extramedullary plasmacytomas on outcomes according to treatment approach in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (3):445-452. DOI: 10.1007/s00277-014-2216-8.
- [3] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (2):325-330. DOI: 10.1093/annonc/mdp329.
- [4] Batsukh K, Lee SE, Min GJ, et al. Distinct Clinical Outcomes between Paramedullary and Extramedullary Lesions in Newly Diagnosed Multiple Myeloma [J]. *Immune Netw*, 2017, 17(4):250-260. DOI: 10.4110/in.2017.17.4.250.
- [5] 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.
- [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] Varga C, Xie W, Laubach J, et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6):843-850. DOI: 10.1111/bjh.13382.

- [8] Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (18):3023-3027. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.4465.
- [9] Barlogie B, Bolejack V, Schell M, et al. Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival [J]. *Ann Hematol*, 2011, 90 (4):423-428. DOI: 10.1007/s00277-010-1130-y.
- [10] Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, et al. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115(12):931-935. DOI: 10.7326/0003-4819-115-12-931.
- [11] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (28): 3805- 3812. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9290.
- [12] Chang H, Bartlett ES, Patterson B, et al. The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129 (4):539- 541. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05493.x.
- [13] Dahl IM, Rasmussen T, Kauric G, et al. Differential expression of CD56 and CD44 in the evolution of extramedullary myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2002, 116 (2):273- 277. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03258.x.
- [14] Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents [J]. *Haematologica*, 2012, 97(11):1761-1767. DOI: 10.3324/haematol.2012.065698.
- [15] Biran N, Malhotra J, Bagiella E, et al. Patients with newly diagnosed multiple myeloma and chromosome 1 amplification have poor outcomes despite the use of novel triplet regimens [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(6):616-620. DOI: 10.1002/ajh.23705.
- [16] Grzasko N, Hus M, Pluta A, et al. Additional genetic abnormalities significantly worsen poor prognosis associated with 1q21 amplification in multiple myeloma patients [J]. *Hematol Oncol*, 2013, 31(1):41-48. DOI: 10.1002/hon.2018.
- [17] Besse L, Sedlarikova L, Greslikova H, et al. Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 97(1):93-100. DOI: 10.1111/ejh.12688.
- [18] Dimopoulos MA, Kastiris E, Christoulas D, et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies [J]. *Leukemia*, 2010, 24 (10):1769- 1778. DOI: 10.1038/leu.2010.175.
- [19] Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide [J]. *Haematologica*, 2004, 89(7):832-836.
- [20] Laura R, Cibeira MT, Uriburu C, et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2006, 76 (5): 405- 408. DOI: 10.1111/j.0902- 4441.2005.t01-1-EJH2462.x.
- [21] Biagi JJ, Mileskin L, Grigg AP, et al. Efficacy of thalidomide therapy for extramedullary relapse of myeloma following allogeneic transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(12): 1145-1150. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703292.
- [22] Patriarca F, Prosdocimo S, Tomadini V, et al. Efficacy of bortezomib therapy for extramedullary relapse of myeloma after autologous and non-myeloablative allogeneic transplantation [J]. *Haematologica*, 2005, 90(2):278-279.
- [23] Hoering A, Crowley J, Shaughnessy JD Jr, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in Total Therapy protocols [J]. *Blood*, 2009, 114(7):1299-1305. DOI: 10.1182/blood-2009-03-211953.

(收稿日期:2020-05-23)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部