

初治多发性骨髓瘤患者早期死亡 预测模型的建立

田梦茹 杨珮钰 岳婷婷 李梦瑶 张颖杰 张梦雪
张立莱 闫玉蓉 胡中丽 杜雅哲 李昱瑛 靳凤艳
吉林大学第一医院血液科, 长春 130012
通信作者: 靳凤艳, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

【摘要】 目的 分析影响初治多发性骨髓瘤(NDMM)患者早期死亡(EM)的因素,建立其预测模型,以期识别EM风险。方法 回顾性分析2009年5月至2017年1月吉林大学白求恩第一医院收治的275例NDMM患者,对6个月(EM6)、12个月(EM12)及24个月(EM24)内死亡患者初诊时基线特征进行单因素分析,并根据多因素分析结果建立EM的预测模型。结果 本研究中EM6、EM12及EM24的发生率分别是5.5%、12.7%和30.2%;最常见的死亡原因为疾病复发/进展,在EM6、EM12及EM24中分别占60.0%、77.1%及84.3%。影响EM6的因素包括经白蛋白校正的血清钙(校正钙) >2.75 mmol/L和 $PLT < 100 \times 10^9/L$;影响EM12的因素包括年龄 >75 岁、国际分期系统(ISS) III期、修订版国际分期系统(R-ISS) III期、校正钙 >2.75 mmol/L、血清肌酐 >177 $\mu\text{mol/L}$ 、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 及骨髓浆细胞比例 $\geq 60\%$;影响EM24的因素中,除上述影响EM12的因素外,还包括男性和染色体核型1q+。多因素分析尚未发现EM6和EM12的独立预后因素。在EM24的多因素分析中,年龄 >75 岁、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 和染色体核型1q+是EM24的独立预后因素。根据Logistic回归系数赋分:年龄 >75 岁:1分; $PLT < 100 \times 10^9/L$:2分;染色体核型1q+:1分,建立EM24预测模型,ROC曲线下面积为0.709(95%CI 0.626~0.793)。积分 ≥ 3 分的患者24个月内死亡风险是0~2分患者的26倍,积分0~4分的NDMM患者中位总生存期分别为59、41、22、17.5及16个月($P < 0.001$)。结论 年龄 >75 岁、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 和染色体核型1q+为EM24的独立预后因素,依据上述变量构建的EM24预测模型有助于识别EM风险和预测生存,具有较好标准度与区分度。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 早期死亡; 预后因素; 预测模型

基金项目:国家自然科学基金(81670190)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.009

A predictive model based on risk factors for early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma

Tian Mengru, Yang Peiyu, Yue Tingting, Li Mengyao, Zhang Yingjie, Zhang Mengxue, Zhang Limo, Yan Yurong, Hu Zhongli, Du Yazhe, Li Yuying, Jin Fengyan

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

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

【Abstract】 Objective To investigate risk factors for early mortality (EM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) and to build an EM-predictive model. **Methods** In a cohort of 275 patients with NDMM, risk factors for EM at 6, 12, and 24 months after diagnosis (EM6, EM12, and EM24, respectively) were determined to establish a model to predict EM. **Results** The rates of EM6, EM12, and EM24 were 5.5%, 12.7%, and 30.2%, respectively. The most common cause for EM was disease progression/relapse, accounting for 60.0%, 77.1%, and 84.3% of EM6, EM12, and EM24, respectively. EM6 was associated with corrected serum calcium >2.75 mmol/L and platelet count $<100 \times 10^9/L$, whereas risk factors for EM12 included age >75 years, ISS III, R-ISS III, corrected serum calcium >2.75 mmol/L, serum creatinine >177 $\mu\text{mol/L}$, platelet count $<100 \times 10^9/L$, and bone marrow plasma cell ratio $\geq 60\%$. In addition to the risk factors for EM12, EM24 was also associated with male sex and 1q21 gain. By multivariate analysis, age >75 years, platelet count $<100 \times 10^9/L$, and 1q21 gain were independent risk factors for EM24 but there were no independent risk factors significantly associated with

EM6 and EM12. Using a scoring system including these three risk factors, a Cox model for EM24 was generated to distinguish patients with low (score < 3) and high (score \geq 3) risk. The sensitivity and specificity of the model were 20.7% and 99.2%, respectively. Further, an internal validation performed in a cohort of 183 patients with NDMM revealed that the probability of EM24 in high-risk patients was 26 times higher than that in low-risk patients. Moreover, this model was also able to predict overall survival. The median overall survival of patients with scores of 0, 1, 2, 3, 4, and 5 were 59, 41, 22, 17.5, and 16 months, respectively. **Conclusion** In the study cohort, the EM6, EM12, and EM24 rates were 5.5%, 12.7%, and 30.2%, respectively, and disease progression or relapse were main causes of EM. An EM24-predictive model built on three independent risk factors for EM24 (age > 75 years, platelet count < $100 \times 10^9/L$, and 1q21 gain) might predict EM risk and overall survival.

【Key words】 Multiple myeloma; Early mortality; Risk factors; Predictive model

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.009

随着新药、新疗法的应用,多发性骨髓瘤(MM)患者的生存显著延长^[1],然而,早期死亡(EM)阻碍着MM患者整体生存的进一步延长。EM的时间界定尚未统一,多数研究将24个月内死亡纳入EM范畴^[2-5]。但不同的研究对EM的阈值设定不尽相同,其中还包括EM2、EM6和EM12^[6-12]。目前常用的包括国际分期系统(ISS)分期、修订版国际分期系统(R-ISS)分期、国际骨髓瘤工作组(IMWG)2014/2016年危险分层标准^[13-14]、美国梅奥诊所mSMART^[15]等危险分层/预后评估体系有助于预测MM的总体生存(OS),但并不能准确预测EM。目前所建立的EM预测模型主要是基于前瞻性临床试验,由于严格的入排标准(根据不同的研究目的排除了老年、并发症、体能状态差或不适合移植的人群等)并不能完全反映临床实践^[2,5,10];且由于不同研究定义的EM阈值不同、纳入研究的人群不同,影响EM的原因也有所不同^[4,12,16]。本研究我们以本中心275例NDMM患者为研究对象,平行分析有无发生EM6、EM12和EM24患者初诊时的临床特征和细胞遗传学改变,筛选不同EM阈值的危险因素,并构建EM预测模型。

病例与方法

1. 病例:筛查了2009年5月至2017年1月吉林大学白求恩第一医院收治的510例NDMM患者,其中275例患者符合本研究的纳入标准:诊断符合IMWG 2014年多发性骨髓瘤诊断标准^[17]及2013年原发性浆细胞白血病诊断标准^[18];具有基线水平血清学、骨髓细胞形态学、FISH检测结果[包括1q、del(17p)、del(13q)、del(1p23)、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)];接受至少3个疗程以上的治疗;具有完整的随访资料,且随访时间 \geq 2年或发生结局事件。本

研究未纳入接受3个疗程以下的患者,基于下述原因:接受3个疗程以下的患者共88例,其中84例(95.5%)未接受治疗(56例,63.6%)或仅接受了 \leq 1个疗程治疗(28例,31.8%),4例接受了2个疗程治疗(4.6%),所有这些患者由于就诊晚,尚未开始或刚开始治疗,即因疾病进展迅速而死亡,主要原因为疾病本身导致的并发症。

2. 细胞遗传学危险分层及衰弱评分:根据2016年IMWG细胞遗传学危险分层标准^[14],参考国内外研究的FISH阈值^[19-21],对高危细胞遗传学异常(HRCA)定义如下:1q+(cut-off值6.0%)、del(17p)(cut-off值20.0%)、t(4;14)(cut-off值7.3%)和t(14;16)(cut-off值7.0%),其他非HRCA包括del(13p)/13q14和t(11;14)。由于我院FISH检测指标中不包括t(14;20),且文献报道t(14;20)检出率 \leq 1%^[14,22],对统计分析结果影响较小,故该HRCA未纳入研究。老年MM的衰弱评分依据2015年IMWG老年衰弱评分标准^[23]。

3. 早期死亡的定义:根据一项基于临床试验的EM研究^[2],并结合其他报道^[3-5],本研究将生存时间小于24个月定义为EM24,并同时与生存时间小于6个月(EM6)和12个月(EM12)进行比较分析。

4. 治疗及疗效评价:275例NDMM患者中,以蛋白酶体抑制剂为基础的治疗占58.2%(160/275),以免疫调节剂为基础的治疗占34.5%(95/275),以单纯化疗为主占7.3%(20/275)。其中12.0%(33/275)的患者接受自体干细胞移植(ASCT)。疗效判定依据IMWG 2016年的MM疗效评价标准^[24]和2013年浆细胞白血病的评价标准^[18],包括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)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

5. 随访:采用电话或查阅门诊、住院病历的方式进行随访。随访截止时间为2020年1月6日,中位随访34(2~123)个月。无进展生存(PFS)时间定义为MM确诊之日至PD、复发或死亡日期。总生存(OS)时间定义为MM确诊之日至死亡或随访截止日期。

6. 统计学处理:应用SPSS 22.0、Graphpad Prism 5.0和R 4.0.4软件进行统计学分析。分类变量比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。生存分析采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,显著性检验采用Log-rank法。多因素分析应用Logistic回归[纳入性别、年龄、疾病分期、CRAB症状(高钙血症、肾功能不全、贫血、溶骨性病变)、LDH、PLT、骨髓浆细胞等临床特征及细胞遗传学结果], $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。应用ROC曲线计算曲线下面积,定义临界点(cut-off)以区分高、低风险类别。

结 果

1. 临床特征:本研究共纳入275例NDMM患者,中位年龄59(31~87)岁;男150例(54.5%)、女125例(45.5%);IgG型109例(39.7%)、IgA型68例(24.7%)、IgD型16例(5.8%)、轻链型74例(26.9%)及不(寡)分泌型8例(2.9%);原发性浆细胞白血病(pPCL)5例(1.8%);ISS分期中I~II期130例(47.8%),III期142例(52.2%);R-ISS分期中I~II期146例(66.7%),III期73例(33.3%);经白蛋白校正的血清钙(简称校正钙) > 2.75 mmol/L 54例(19.9%)、血清肌酐 > 177 μ mol/L 63例(22.9%)、血红蛋白 < 100 g/L 189例(68.7%)、溶骨性改变236例(90.1%);体能状况评分(ECOG-PS): < 2 分198例(72.0%), ≥ 2 分77例(28.0%);FISH检测细胞遗传学异常(CA),其中1q+占49.2%、del(17p)占12.3%、del(13q)/13q14占50.8%、del(1p23)占12.4%;IgH重排中t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)分别占23.1%、19.2%和6.6%。

2. EM6、EM12和EM24的死亡原因及治疗对EM的影响:275例NDMM患者中EM6、EM12和EM24的发生率分别为5.5%(15/275)、12.7%(35/275)和30.2%(83/275)。83例NDMM患者在24个月内死亡,其中3例患者因失访而不能明确死亡原因。EM6中死亡原因包括:疾病复发/进展、原发难治性MM、感染、心力衰竭(继发心肌淀粉样变)、黏连性肠梗阻/不明原因,分别占60.0%、6.7%、13.3%、6.7%及13.3%。在EM12的死亡原因中,疾

病复发/进展占77.1%、原发难治性MM占2.9%、感染占8.6%、心力衰竭(继发心肌淀粉样变)占5.7%及黏连性肠梗阻/不明原因占5.7%。在EM24中,疾病复发/进展占84.3%、原发难治性MM占1.2%、感染占3.6%、心力衰竭(继发心肌淀粉样变)占6.0%及黏连性肠梗阻/不明原因占4.9%。由此可见,6、12、24个月内死亡患者中疾病复发/进展是主要死亡原因,并随着生存时间的延长所占比例逐渐增加。在年龄 > 75 岁的MM患者中12例发生EM24,均为衰弱患者,其中16.4%死于并发症,而83.4%死于疾病进展,6例因为耐受性差中断治疗后出现疾病进展。根据2015年IMWG老年衰弱评分标准,其中7例(58.3%)衰弱患者仅因为年龄 ≥ 80 岁(衰弱评分2分);3例衰弱患者因年龄 > 75 岁且工具性日常生活能力(IADL)5分(衰弱评分2分);1例年龄 > 75 岁合并脑血管疾病所致偏瘫(衰弱评分2分);1例年龄 > 75 岁、日常生活能力(ADL)3分和IADL 3分(衰弱评分3分)。伴1q+的患者中EM24的发生率为40%。其中,5.6%死于并发症,而94.4%死于疾病进展。

本研究中275例患者主要接受以蛋白酶体抑制剂(160例,占58.2%)和免疫调节剂(95例,占34.5%)为基础的治疗,故进一步分析了这两种不同治疗方案对EM的影响,结果显示:蛋白酶体抑制剂治疗组EM6、EM12、EM24发生率分别为4.4%、10.6%、25.0%,免疫调节剂治疗组EM6、EM12、EM24的发生率分别为5.3%、12.6%、35.8%,两组间差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

3. EM6、EM12和EM24的单因素分析:见表1。影响EM6的因素包括校正钙 > 2.75 mmol/L($OR = 3.266$, 95% CI 1.083~9.850, $P = 0.036$)和PLT $< 100 \times 10^9/L$ ($OR = 3.561$, 95% CI 1.203~10.544, $P = 0.027$),影响EM12因素包括年龄 > 75 岁($OR = 3.613$, 95% CI 1.275~10.239, $P = 0.022$)、ISS III期($OR = 3.580$, 95% CI 1.563~8.203, $P = 0.002$)、R-ISS III期($OR = 3.612$, 95% CI 1.481~8.807, $P = 0.003$)、校正钙 > 2.75 mmol/L($OR = 4.008$, 95% CI 1.876~8.562, $P < 0.001$)、血清肌酐 > 177 μ mol/L($OR = 2.245$, 95% CI 1.057~4.768, $P = 0.032$)、PLT $< 100 \times 10^9/L$ ($OR = 3.056$, 95% CI 1.394~6.697, $P = 0.004$)及骨髓浆细胞比例 $\geq 60\%$ ($OR = 2.750$, 95% CI 1.315~5.750, $P = 0.006$),影响EM24的因素中,除上述影响EM12的因素外,还包括男性($OR = 1.730$, 95% CI 1.019~2.939, $P = 0.041$)及染色体核

表 1 影响初治多发性骨髓瘤早期死亡的单因素分析

因素	EM6		EM12		EM24	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
年龄 > 75 岁	2.190(0.459 ~ 10.547)	0.278	3.613(1.275 ~ 10.239)	0.022	4.467(1.691 ~ 11.801)	0.001
男性	0.950(0.335 ~ 2.696)	0.923	1.481(0.713 ~ 3.076)	0.290	1.730(1.019 ~ 2.939)	0.041
ISS III 期	2.645(0.821 ~ 8.524)	0.092	3.580(1.563 ~ 8.203)	0.002	2.303(1.345 ~ 3.942)	0.002
R-ISS III 期	2.610(0.679 ~ 10.031)	0.164	3.612(1.481 ~ 8.807)	0.003	2.485(1.352 ~ 4.571)	0.003
校正钙 > 2.75 mmol/L	3.266(1.083 ~ 9.850)	0.036	4.008(1.876 ~ 8.562)	<0.001	2.246(1.213 ~ 4.158)	0.010
血清肌酐 > 177 μmol/L	1.741(0.572 ~ 5.297)	0.346	2.245(1.057 ~ 4.768)	0.032	2.089(1.164 ~ 3.750)	0.013
血红蛋白 < 100 g/L	3.102(0.684 ~ 14.060)	0.158	1.625(0.706 ~ 3.741)	0.250	1.650(0.920 ~ 2.961)	0.091
溶骨性改变	1.457(0.183 ~ 11.614)	1.000	1.882(0.424 ~ 8.351)	0.547	1.192(0.480 ~ 2.960)	0.705
ECOG-PS ≥ 2 分	1.775(0.610 ~ 5.166)	0.374	1.873(0.898 ~ 3.906)	0.091	1.369(0.781 ~ 2.400)	0.271
LDH ≥ 220 U/L	2.047(0.641 ~ 6.532)	0.314	1.785(0.776 ~ 4.107)	0.169	1.634(0.865 ~ 3.086)	0.128
PLT < 100 × 10 ⁹ /L	3.561(1.203 ~ 10.544)	0.027	3.056(1.394 ~ 6.697)	0.004	4.146(2.160 ~ 7.960)	<0.001
血清白蛋白 < 35 g/L	2.684(0.739 ~ 9.743)	0.120	1.465(0.686 ~ 3.129)	0.322	0.806(0.476 ~ 1.364)	0.421
骨髓浆细胞比例 ≥ 60%	1.150(0.353 ~ 3.739)	0.763	2.750(1.315 ~ 5.750)	0.006	2.221(1.248 ~ 3.953)	0.006
染色体核型 1q+	2.116(0.378 ~ 11.851)	0.439	2.074(0.787 ~ 5.466)	0.134	2.152(1.137 ~ 4.071)	0.018

注:EM6:6个月内早期死亡;EM12:12个月内早期死亡;EM24:24个月内早期死亡;ISS:国际分期系统;R-ISS:修订版国际分期系统;校正钙:经白蛋白校正的血清钙;ECOG-PS:美国东部肿瘤协作组体能状况评分

型 1q+(OR = 2.152, 95% CI 1.137 ~ 4.071, P = 0.018)。

4. EM6、EM12 和 EM24 的多因素分析:尚未发现 EM6 和 EM12 的独立预后因素。EM24 的多因素分析中发现 3 个独立预后因素:年龄 > 75 岁 (OR = 5.957, 95% CI 0.897 ~ 39.560, P = 0.065), PLT < 100 × 10⁹/L (OR = 12.172, 95% CI 3.410 ~ 43.445, P < 0.001), 染色体核型 1q+ (OR = 3.730, 95% CI 1.553 ~ 8.961, P = 0.003)(表 2)。

5. EM24 预测模型的建立:年龄 > 75 岁、PLT < 100 × 10⁹/L 及 1q+ 回归系数分别为 1.344、2.256、1.065, 赋分如下:年龄 > 75 岁:1 分, PLT < 100 × 10⁹/L: 2 分, 染色体核型 1q+: 1 分。根据 NDMM 患者积分建模, 模型曲线下面积为 0.709 (95% CI 0.626 ~ 0.793), 提示区分度良好;同时绘制该预测模型的校准曲线(图 1), 提示校准度良好。积分 ≥ 3 分的患者 24 个月内死亡风险是 0 ~ 2 分的 26 倍, 0 ~ 4 分的 NDMM 患者中位 OS 期分别为 59、41、22、17.5 及 16 个月, 差异有统计学意义 (P < 0.001)(图 2)。

讨 论

本研究 EM6、EM12 及 EM24 的发生率分别是 5.5%、12.7% 和 30.2%。最常见的死亡原因为疾病复发/进展, 在 EM6、EM12 及 EM24 中分别占 60.0%、77.1% 及 84.3%。单因素分析发现, 高钙血症(校正钙 > 2.75 mmol/L) 和 PLT < 100 × 10⁹/L 是

表 2 影响初诊多发性骨髓瘤 24 个月内早期死亡的多因素分析

因素	OR(95% CI)	P值
年龄 > 75 岁	5.957(0.897 ~ 39.560)	0.065
男性	1.125(0.493 ~ 2.565)	0.780
ISS III 期	0.947(0.335 ~ 2.672)	0.918
校正钙 > 2.75 mmol/L	1.218(0.420 ~ 3.534)	0.717
血清肌酐 > 177 μmol/L	1.529(0.481 ~ 4.866)	0.472
血红蛋白 < 100 g/L	1.414(0.500 ~ 3.997)	0.513
溶骨性改变	1.704(0.355 ~ 8.175)	0.505
ECOG-PS ≥ 2 分	0.793(0.289 ~ 2.181)	0.654
LDH ≥ 220 U/L	1.329(0.510 ~ 3.464)	0.561
血清白蛋白 < 35 g/L	0.525(0.207 ~ 1.333)	0.175
PLT < 100 × 10 ⁹ /L	12.172(3.410 ~ 43.445)	<0.001
骨髓浆细胞比例 ≥ 60%	1.319(0.535 ~ 3.250)	0.547
染色体核型 1q+	3.730(1.553 ~ 8.961)	0.003

注:ISS:国际分期系统;校正钙:经白蛋白校正的血清钙;ECOG-PS:美国东部肿瘤协作组体能状况评分

EM6 的危险因素;而年龄 > 75 岁、ISS III 期、R-ISS III 期、高钙血症、肾功能不全(血清肌酐 > 177 μmol/L)、PLT < 100 × 10⁹/L 及骨髓浆细胞比例 ≥ 60% 是 EM12 的危险因素。除上述影响 EM12 的因素外, 男性和染色体核型 1q+ 是 EM24 的危险因素。本研究尚未发现影响 EM6 和 EM12 的独立危险因素, 而年龄 > 75 岁、PLT < 100 × 10⁹/L 和染色体核型 1q+ 是 EM24 的独立危险因素。据此建立了预测 EM24 的预后模

型,具有良好区分度与校准度。积分 ≥ 3 分的患者24个月内死亡风险是0~2分的26倍,0~4分的NDMM患者中位OS期分别为59、41、22、17.5及16个月。

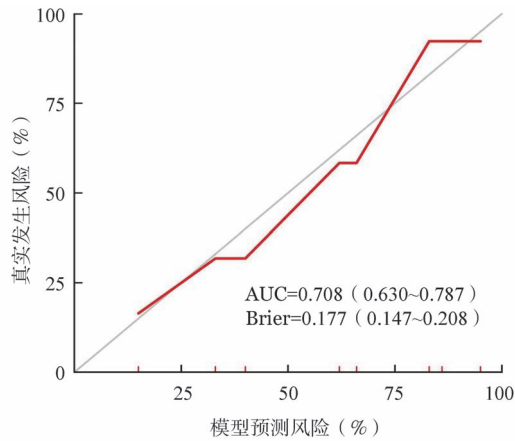


图1 初诊多发性骨髓瘤24个月内早期死亡预测模型的校准曲线图

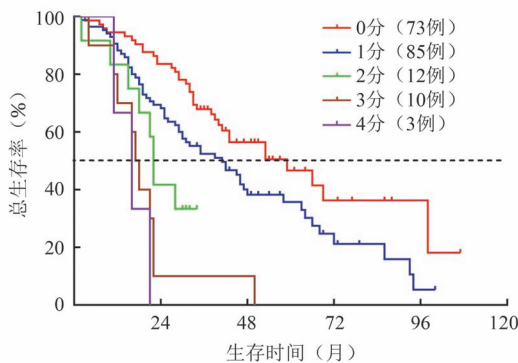


图2 初诊多发性骨髓瘤24个月内早期死亡预测模型不同积分的生存曲线

针对NDMM的前瞻性3期临床试验,由于严格的人排标准(根据不同的研究目的排除了老年、并发症、体能状态差或不适合移植的人群等),EM并不是常见的事件。纳入人群不同,研究方案不同,EM发生率差异性较大,例如IFM开展的比较硼替佐米联合地塞米松(VD)和减量的硼替佐米和沙利度胺联合地塞米松(VTD)方案治疗NDMM的研究中,EM发生率 $< 5\%$,FIRST研究^[25]中17% NDMM患者发生EM,而在MPT比较MP方案治疗老年NDMM的研究中,EM发生率高达25%。而观察性研究中,基于新药时代的美国Connect MM注册研究^[10]中6.8% NDMM患者发生EM6,年龄 > 75 岁,高ECOG和低EQ-5D评分是发生EM6的主要原因;而韩国一项多中心回顾性研究中,EM3、EM6、EM12发生率分别为3.1%、8.6%、13.8%,感染和合并症死亡是EM主要原因^[26],随着时间的延长,因疾

病进展导致的EM增加。本研究中5.5%的NDMM患者发生EM6,低于上述两项研究EM6的发生率,可能由于本研究选择诱导治疗超过3个周期以上的NDMM病例,排除了诊断初期由于发生感染等并发症死亡的患者。而西班牙一项注册研究中所有NDMM的EM12的发生率高达31.9%。如果排除尚未治疗NDMM患者,EM12发生率为28.6%。其中,ISS分期、丙型肝炎病毒感染是EM12的独立危险因素^[16]。本研究中EM12的发生率为12.7%,与韩国的研究结果相似,其中,年龄 > 75 岁、ISS III期、R-ISS III期、高钙血症、肾功能不全、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 及骨髓浆细胞比例 $\geq 60\%$ 是EM12的高危因素。

目前仅有几项针对EM24的研究,由于纳入人群不同,其发生率和预后模型相差甚远。如IFM2005-01研究中EM24发生率为9.1%,LDH、ISS III期和不良细胞遗传学异常[t(4;14)和/或17p-]是EM24独立危险因素^[5]。该预测模型的建立仅纳入适合移植的NDMM患者。而西班牙一项基于GEM2005和GEM2010两项临床试验主要是研究年龄 ≥ 65 岁老年NDMM因疾病进展发生EM24的危险因素,13.8%的老年NDMM因疾病进展发生EM24^[2],因此该预测模型仅适合预测老年NDMM因疾病进展发生EM24的风险。丹麦一项基于大剂量化疗联合ASCT治疗NDMM的登记注册研究中,EM24发生率仅9.6%,提示包括ASCT的系统治疗明显降低EM风险,特别是因为疾病进展发生EM的风险^[4]。北京协和医院针对生存期短于24个月的NDMM的回顾性研究中41.2%的NDMM患者发生EM24^[3],主要死亡原因为疾病进展(67.12%)。与之相似,本研究中EM24发生率30.2%。其中,84.3%是由于疾病复发/进展。除上述影响EM12的高危因素外,男性和携带染色体核型1q+的NDMM患者EM24发生风险增高。而年龄 > 75 岁、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 和染色体核型1q+是EM24的独立危险因素。

MM是一种老年性疾病,根据美国国家癌症研究所的SEER数据库统计显示MM患者中位发病年龄为69岁,其中年龄 > 65 岁的占63.5%^[27]。老年MM,尤其是衰弱老年MM预后不良,主要由于治疗耐受性差,治疗相关毒性事件及停药发生率明显增加^[23,28]。多项研究显示 > 75 岁是EM的高危因素^[2,10,12]。本研究中年龄 > 75 岁不仅是EM12的高危因素,也是EM24独立预后因素。染色体核型1q+是MM最常见的细胞遗传学异常改变:国外报道

30%~40%的NDMM携带1q+^[13,29-30],国内报道接近50%的NDMM伴1q+^[31],明显高于西方人群。多项研究证实携带1q+的NDMM患者PFS和OS期明显缩短^[31-33]。本研究首次报道染色体核型1q+是EM24独立危险因素。携带1q+的NDMM患者常具有疾病晚期、高肿瘤负荷、易伴其他高危细胞遗传学改变的特点^[31,33-34]。进一步分析显示:伴1q+的患者中EM24发生率为40.0%。其中,5.6%死于并发症,而94.4%死于疾病进展。提示对于伴1q+的患者应密切关注疗效,采取个体化治疗取得较深缓解,延缓疾病进展发生。越来越多的研究发现,伴血小板减少的NDMM患者OS期明显缩短^[35-36],易发生EM^[8,10-11,26]。但不同的研究中设定的血小板阈值不同。本研究显示PLT<100×10⁹/L不仅是EM12的危险因素,也是EM24的独立危险因素。对于血小板数量在EM的预后价值及其阈值还需进一步研究确定。

综上,本研究平行分析了EM6、EM12和EM24的发生率及高危因素,据此建立了预测EM24的预后模型。通过建立EM预测模型有助于对NDMM患者客观、有效地进行EM风险评估,进而针对高风险患者制定个体化治疗方案降低EM发生,延长总生存时间。值得注意的是,尽管多数研究将24个月内死亡纳入EM范畴^[2-5],但目前对EM的界定尚未统一,本研究比较分析了EM6、EM12和EM24相关的危险因素,发现其不尽相同,提示明确和统一EM定义在这一研究领域中的重要性。本预后模型的建立基于单中心回顾性研究,故有待多中心研究及前瞻性登记注册临床研究进一步验证。

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] Rodríguez-Otero P, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Early myeloma-related death in elderly patients: development of a clinical prognostic score and evaluation of response sustainability role [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (11):2427-2434. DOI: 10.1038/s41375-018-0072-6.
- [3] 庄俊玲,唐文娇,李辉,等.生存期短于24个月的多发性骨髓瘤患者临床和细胞遗传学特征[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(10):736-740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.10.004.
- [4] Thidemann Andersen K, Klausen T, Abildgaard N, et al. Causes of early death in multiple myeloma patients treated with high-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation: A study based on the nationwide Danish Multiple Myeloma Registry [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92 (10):e611-e614. DOI: 10.1002/ajh.24857.
- [5] Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del (17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (20):2173-2180. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0329.
- [6] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002-- Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (36):9219-9226. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2086.
- [7] Bringhen S, Offidani M, Palmieri S, et al. Early mortality in myeloma patients treated with first-generation novel agents thalidomide, lenalidomide, bortezomib at diagnosis: A pooled analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 130:27-35. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.07.003.
- [8] Hsu P, Lin TW, Gau JP, et al. Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (50): e2305. DOI: 10.1097/MD.0000000000002305. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6):e762a.
- [9] Chen YK, Han SM, Yang Y, et al. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution [J]. *Hematology*, 2016, 21 (7): 392-398. DOI: 10.1080/10245332.2015.1101969.
- [10] Terebelo H, Srinivasan S, Narang M, et al. Recognition of early mortality in multiple myeloma by a prediction matrix [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(9):915-923. DOI: 10.1002/ajh.24796.
- [11] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (5): 1122-1128. DOI: 10.1038/leu.2013.313.
- [12] Xia J, Wang L, Zhou X, et al. Early mortality in elderly patients undergoing treatment for multiple myeloma in real-world practice [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6):2230-2237. DOI: 10.1177/0300060518757640.
- [13] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (2):269-277. DOI: 10.1038/leu.2013.247.
- [14] 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.
- [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] Ríos-Tamayo R, Sáinz J, Martínez-López J, et al. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(7):700-704. DOI: 10.1002/ajh.24389.
- [17] 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.
- [18] Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group [J]. *Leukemia*, 2013, 27(4):780-791. DOI: 10.1038/leu.2012.336.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 王存邦, 吴静, 杨珂, 等. 多发性骨髓瘤遗传学异常的回顾性分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(6):1681-1687.
- [22] Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics [J]. *Blood*, 2012, 119(9):2100-2105. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390658.
- [23] Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report [J]. *Blood*, 2015, 125(13):2068-2074. DOI: 10.1182/blood-2014-12-615187.
- [24] 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.
- [25] Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3664-3670. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.0948.
- [26] Jung SH, Cho MS, Kim HK, et al. Risk factors associated with early mortality in patients with multiple myeloma who were treated upfront with a novel agents containing regimen [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:613. DOI: 10.1186/s12885-016-2645-y.
- [27] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
- [28] Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6):980-987. DOI: 10.3324/haematol.2012.075051.
- [29] Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation [J]. *Blood*, 2006, 108(5):1724-1732. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009910.
- [30] Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value [J]. *Blood*, 2010, 116(15):e56-65. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279596.
- [31] 刘雪莲, 杨珮钰, 于小源, 等. 1q21扩增对硼替佐米治疗初治多发性骨髓瘤患者疗效和预后的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(5): 408-413. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.013.
- [32] 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.
- [33] Abdallah N, Greipp P, Kapoor P, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of newly diagnosed multiple myeloma with chromosome 1q abnormalities [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(15): 3509-3519. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002218.
- [34] 刘雪莲, 白晶, 樊红琼, 等. 182例初诊伴高危细胞遗传学异常多发性骨髓瘤患者的预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(8):644-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.004.
- [35] Al Saleh AS, Sidiqi MH, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic score predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(1):4-9. DOI: 10.1002/ajh.25657.
- [36] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(1):21-33. DOI: 10.4065/78.1.21.

(收稿日期:2020-11-11)

(本文编辑:刘爽)