

• 论著-临床研究 •

造血评分系统对初诊多发性骨髓瘤患者的预后价值*

刘宁洒¹ 李玉陶¹ 徐晓奇¹ 石巧梅¹ 李护君¹ 王莹¹ 李德鹏¹ 徐开林¹ 李振宇¹

[摘要] 目的:回顾性分析平均红细胞体积、血红蛋白及血小板计数组成的造血评分(HS)系统对初诊多发性骨髓瘤(MM)患者的预后价值。方法:收集整理2012年2月至2019年1月我院血液科收治的179例新诊断MM患者的临床资料及生存情况。根据HS系统将所有患者分为0,1,2,3分共4组,通过受试者工作特性曲线分析得出最佳截断值,将HS系统分为高分组(2~3分)和低分组(0~1分)。利用 χ^2 检验比较组间差异,生存率的计算和比较采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验,使用Cox回归进行单因素、多因素预后相关性分析。结果:高分组与低分组在年龄、 β_2 -微球蛋白、乳酸脱氢酶、ISS分期、DS分期方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析结果显示,年龄、血红蛋白、血小板计数、乳酸脱氢酶、ISS分期、DS分期、 β_2 -微球蛋白、HS、白蛋白、骨髓浆细胞比例是MM的不良预后因素($P < 0.05$)。多因素Cox分析模型表明,HS、年龄、白蛋白、乳酸脱氢酶、骨髓浆细胞是影响MM患者总生存的独立危险因素($P < 0.05$)。结论:初诊时HS越高提示预后不良,是MM的独立危险因素。

[关键词] 多发性骨髓瘤;造血评分;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.004

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Analysis of prognostic value of hematopoietic indices in patients with multiple myeloma

LIU Ningsa LI Yutao XU Xiaoqi SHI Qiaomei LI Hujun
WANG Ying LI Depeng XU Kailin LI Zhenyu

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221002, China)

Corresponding author: LI Zhenyu, E-mail: lizhenyumd@163.com

Abstract Objective: To retrospectively analyze the prognostic value of the hematopoietic score(HS) system composing mean red blood cell volume, hemoglobin and platelet count for newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. **Methods:** The clinical data and survival status of 179 newly diagnosed MM patients admitted to our hospital from February 2012 to January 2019 were collected. According to the HS system, patients were divided into four groups of 0, 1, 2, and 3 points. The best cut-off value was obtained through receiver operating characteristic curve analysis, and based on the HS system, it was divided into higher points group(2-3 points) and lower points group(0-1 points). We used the χ^2 test to compare the differences between groups, the Kaplan-Meier method and Log-rank test to calculate and compare the survival rate, and the Cox regression to analyze the univariate and multivariate prognostic correlation. **Results:** There were statistically significant differences between the higher and lower points groups in age, β_2 -microglobulin, lactate dehydrogenase, ISS staging, and DS staging($P < 0.05$). The results of univariate analysis showed that age, hemoglobin, platelet count, lactate dehydrogenase, ISS staging, DS staging, β_2 -microglobulin, HS, albumin, bone marrow plasma cell ratio were related to poor prognostic factors of MM($P < 0.05$). Multivariate Cox analysis model showed that HS, age, albumin, lactate dehydrogenase, bone marrow plasma cells were independent risk factors that affect overall survival of MM patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** The higher the HS at the first diagnosis, the poor prognosis, which is an independent risk factor of MM.

Key words multiple myeloma; hematopoietic score; prognostic

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种细胞遗传学高度异质的浆细胞克隆性增生性疾病,约占所有血液系统恶性肿瘤的10%^[1-2]。MM

患者生存期相差很大,从数月到10多年不等。目前, Durie Salmon(DS)分期、国际分期系统(ISS)是新诊断的MM患者最常用的预后分层系统。DS分期根据免疫球蛋白水平、血红蛋白和钙浓度以及骨损伤的数量来评估肿瘤负荷和预测生存率^[3]。但其应用繁琐,涉及的参数多,相关指标受影响因素

*基金项目:江苏省医学重点人才项目(No:ZDRCA2016052)

¹徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221002)

通信作者:李振宇, E-mail: lizhenyumd@163.com

大,预后价值有限。由白蛋白(Alb)及 β 2-微球蛋白(β 2-MG)组成的ISS分期是最简单和最有效的预后分期模型,其预后效能优于DS分期,但II期和III期分层不明显。近年来,荧光原位杂交(FISH)技术已被用作准确的生物标记物,能够更好地评估疾病进展程度和预测预后^[4]。基于细胞遗传学的改变,结合疾病分期和临床生化指标,梅奥医学中心提出梅奥骨髓瘤分层及风险调适治疗(mSMART)分层系统^[5]。mSMART系列分层系统纳入FISH、PCLI、GEP等多种技术手段,为预后及治疗提供更多价值。但此系统步骤繁琐、价格昂贵,在临床工作中开展受限。近年来,国内外学者不断探寻新的预后指标。Al Saleh等^[6]提出了“造血评分”(hematopoietic score, HS)的概念。研究表明HS是MM的独立危险因素,可以预测患者的生存率,但其影响预后的机制尚不清楚。为此分析本院179例MM患者的临床资料,研究HS与MM患者临床特征间的关系,探讨其在MM预后中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究纳入2012年2月至2019年1月我院血液科收治的179例新诊断MM患者的临床资料。所有患者均符合2014年IMWG的MM诊断标准^[7]。其中男108例(60.34%),女71例(39.66%),中位年龄63(28~87)岁。DS分期:I期或II期92例(51.40%),III期87例(48.60%);ISS分期:I期或II期74例(41.34%),III期105例(58.66%);骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$ 的患者103例(57.54%), $< 30\%$ 的患者76例(42.46%);血肌酐水平 $< 177 \mu\text{mol/L}$ 138例(77.09%), $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ 41例(22.91%);IgG型71例(39.66%),IgA型60例(33.52%),IgD型3例(1.67%),轻链型38例(21.23%),不分泌型7例(3.91%)。179例MM患者中有103例完善遗传学FISH检测,其中86例出现染色体异常,总异常检出率为83.5%(86/103)。1q21扩增、IgH重排、13q14-、P53缺失、Rb缺失的检出阳性率分别为55.34%、64.78%、51.46%、7.77%、49.51%。

1.2 观察指标

查阅并记录MM患者初诊时的年龄、性别、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、平均红细胞体积(MCV)、Alb、乳酸脱氢酶(LDH)、血清钙(Ca)、血清肌酐(Cr)、 β 2-MG、骨髓浆细胞比例及临床分期。

1.3 HS计算方法

HS包含Hb、MCV、PLT三个变量^[6]。每个变量分配1分(Hb $\leq 10 \text{ g/dL}$ 为1分;PLT $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ 为1分;MCV $\geq 100 \text{ fl}$ 为1分)。上述3个指标得分相加计总分,得分范围0~3,分为0,1,2,3分共4组。Al Saleh等^[6]研究中选择PLT $< 150 \times$

$10^9/\text{L}$,由于人种不同,中国人群PLT正常参照范围 $100 \times 10^9/\text{L} \sim 300 \times 10^9/\text{L}$,因此,本研究中选择PLT $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ 。参照MCV正常参考范围80~100 fl,MCV选择 $\geq 100 \text{ fl}$ 。

1.4 治疗方案

根据患者的病情及经济能力,采用不同的化疗方案(其中16例未治疗,7例化疗后行自体造血干细胞移植,7例化疗后行CAR-T)。接受BD或PAD方案的患者86例,接受VAD或CTD方案的患者63例。化疗方案包括为BD方案(硼替佐米+地塞米松)、PAD方案(硼替佐米+多柔比星+地塞米松)、VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)、CTD(环磷酰胺+沙利度胺+地塞米松)。

1.5 随访及疗效评估

采用门诊、住院病历查阅及电话联系方式进行随访。随访时间截止至2020年8月,中位随访时间26个月。无进展生存期(PFS):从诊断至疾病进展、复发或死亡的时间。总生存期(OS):从诊断至死亡或随访截止日期。疗效判定根据2016年IMWG更新的疗效评价标准^[8],进行疗效判断,分为完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。

1.6 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。其中计数资料的比较采用 χ^2 检验,生存率的计算和比较采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验,单因素和多因素危险因素分析采用Cox比例风险回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HS系统截断值的确定

179例MM患者,根据受试者工作特征曲线,计算HS的曲线下面积为0.645,根据约登指数计算HS截断值为1.5(95%CI:0.564~0.726),敏感性为42.2%,特异性为77.3%。见图1。因此,本研究以HS=1.5作为分界值将患者分为高分组(2~3分)和低分组(0~1分)。

2.2 HS与MM患者临床特征的关系

根据HS分组,高分组60例(33.52%),低分组119例(66.48%)。2组在年龄、 β 2-MG、LDH、ISS分期、DS分期方面差异有统计学意义($P < 0.05$),而在性别、Alb、Ca、Cr、骨髓浆细胞比例等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.3 HS与MM患者生存期的相关性

0分组中位PFS未达到,1分组中位PFS为24个月,2分组中位PFS为15个月,3分组中位PFS为10个月,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见图2。0分组中位OS为66个月,1分组中位OS为36.5个月,2分组中位OS为30个月,3分组中位OS为21个月,组间比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$),见图3。

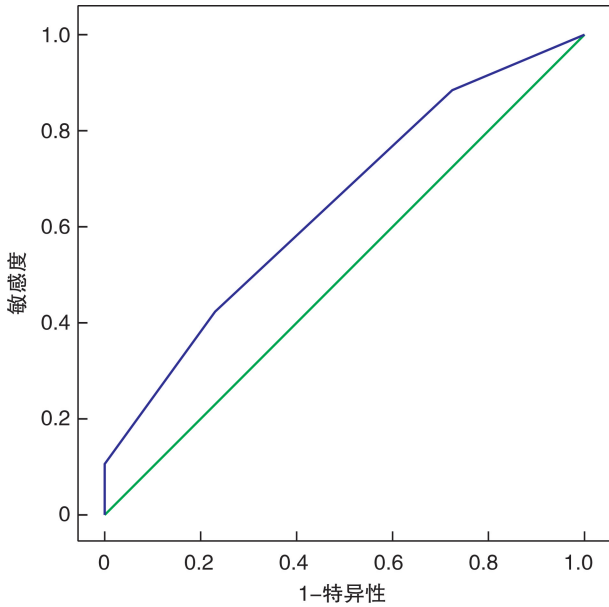


图 1 初诊 MM 患者 HS 系统的受试者工作特征曲线

表 1 造血评分与 MM 患者临床特征比较

临床特征	例 (%)		χ^2	P
	高分组 (n=60)	低分组 (n=119)		
性别			0.067	0.796
男	37(61.67)	71(59.66)		
女	23(38.33)	48(40.34)		
年龄/岁			4.285	0.038
≥ 65	34(56.67)	48(40.34)		
< 65	26(43.33)	71(59.66)		
Alb/(g · L ⁻¹)			2.349	0.125
≥ 35	26(43.33)	66(55.46)		
< 35	34(56.67)	53(44.54)		
LDH/(U · L ⁻¹)			7.671	0.006
≥ 220	32(53.33)	38(31.93)		
< 220	28(46.67)	81(68.07)		
Ca/(mmol · L ⁻¹)			1.563	0.211
≥ 2.75	8(13.33)	25(21.01)		
< 2.75	52(86.67)	94(78.99)		
Cr/(μ mol · L ⁻¹)			0.723	0.395
≥ 177	16(26.67)	25(21.01)		
< 177	44(73.33)	94(78.99)		
$\beta 2$ -MG/(mg · L ⁻¹)			8.424	0.004
≥ 5.5	40(66.67)	52(43.70)		
< 5.5	20(33.33)	67(56.30)		
DS 分期			26.096	< 0.001
I ~ II	16(26.67)	76(63.87)		
III	44(73.33)	43(36.13)		
ISS 分期			9.938	0.002
I ~ II	15(25.00)	59(49.58)		
III	45(75.00)	60(50.42)		
骨髓浆细胞/%			3.076	0.079
≥ 30	40(66.67)	63(52.94)		
< 30	20(33.33)	56(47.06)		

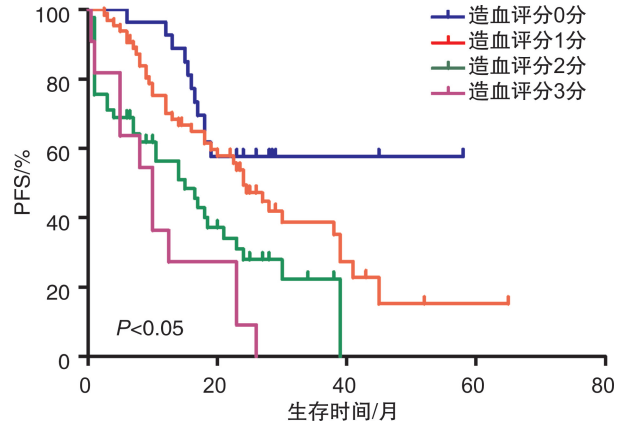


图 2 造血评分 0,1,2,3 组患者的 PFS 曲线

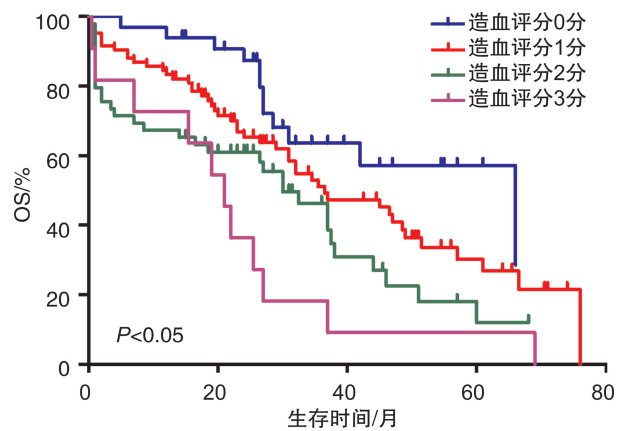


图 3 造血评分 0,1,2,3 组患者的 OS 曲线

2.4 不同治疗方案的 MM 患者 HS 高分组与低分组生存比较

在 179 例患者中,共有 149 例可评估疗效。达到部分缓解及以上标准者有 108 例,未达部分缓解者有 41 例。硼替佐米治疗组中,低分组缓解 45 例,缓解率为 80.4%(45/56),高分组缓解 20 例,缓解率为 66.7%(20/30)。非硼替佐米治疗组中,低分组缓解 36 例,缓解率 87.8%(36/41),高分组缓解 7 例,缓解率 31.8%(7/22)。硼替佐米组的中位 OS 较非硼替佐米组的中位 OS 长,但差异无统计学意义(45 个月 : 29 个月, $P > 0.05$)。硼替佐米组中,高分组的中位 PFS 为 18.5 个月,中位 OS 为 38 个月,均较低分组 PFS(27 个月)及 OS(47 个月)短,而 2 组 PFS 及 OS 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。非硼替佐米组中,高分组的中位 PFS 为 4 个月,中位 OS 为 11.5 个月,均较低分组的 PFS(24.5 个月)和 OS(35.5 个月)短,2 组 PFS 及 OS 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.5 影响 MM 患者 PFS 及 OS 的危险因素分析

单因素分析结果显示,对 PFS 有显著影响的是年龄、Hb、PLT、ISS 分期、DS 分期、 $\beta 2$ -MG、HS、Alb、骨髓浆细胞比例 ($P < 0.05$);多因素 Cox 分析模型表明,Alb、HS、骨髓浆细胞比例是影响 MM

患者 PFS 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。对 OS 有显著影响的是年龄、Hb、PLT、LDH、ISS 分期、DS 分期、 β_2 -MG、HS、Alb、骨髓浆细胞比例

($P < 0.05$); 多因素 Cox 分析模型表明, HS、年龄、Alb、LDH、骨髓浆细胞是影响 MM 患者 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 影响 MM 患者 PFS 的单因素及多因素分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄 ≥ 65 岁	1.541	1.024~2.138	0.038			
性别(男 vs 女)	1.094	0.723~1.656	0.670			
PLT $\leq 100 \times 10^9/L$	3.474	2.223~5.429	< 0.001			
MCV ≥ 100 fL	1.154	0.732~1.820	0.538			
Hb ≤ 100 g/L	1.977	1.162~3.364	0.001			
Ca > 2.75 mmol/L	1.048	0.642~1.710	0.851			
Cr > 177 μ mol/L	1.143	0.649~1.881	0.600			
LDH > 220 U/L	0.650	0.416~1.015	0.058			
Alb ≤ 35 g/L	0.641	0.425~0.965	0.033	0.968	0.937~1.000	0.048
β_2 -MG ≥ 5.5 mg/L	0.478	0.311~0.733	0.001			
浆细胞比例 $> 30\%$	0.447	0.285~0.701	< 0.001	1.733	1.066~2.815	0.026
ISS 分期(I ~ II vs III)	0.572	0.368~0.888	0.013			
DS 分期(I ~ II vs III)	0.527	0.346~0.801	0.003			
HS(0~1 vs 2~3)	0.566	0.354~0.907	0.018	1.703	1.047~2.768	0.032
FISH(异常 vs 非异常)	1.158	0.556~2.411	0.695			

表 3 影响 MM 患者 OS 的单因素及多因素分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄 ≥ 65 岁	0.485	0.326~0.721	< 0.001	0.562	0.360~0.879	0.012
性别(男 vs 女)	1.085	0.729~1.615	0.686			
PLT $\leq 100 \times 10^9/L$	3.051	1.989~4.682	< 0.001			
MCV ≥ 100 fL	1.033	0.668~1.595	0.885			
Hb ≤ 100 g/L	2.295	1.389~3.792	0.001			
Ca > 2.75 mmol/L	1.261	0.765~2.078	0.364			
Cr > 177 μ mol/L	1.411	0.889~2.241	0.144			
LDH > 220 U/L	0.634	0.414~0.971	0.036	0.514	0.320~0.824	0.006
Alb ≤ 35 g/L	1.731	1.166~2.569	0.006	0.545	0.340~0.874	0.012
β_2 -MG ≥ 5.5 mg/L	0.520	0.348~0.775	0.001			
浆细胞比例 $> 30\%$	0.596	0.387~0.919	0.019	0.562	0.323~0.840	0.008
ISS 分期(I ~ II vs III)	0.498	0.327~0.760	0.001			
DS 分期(I ~ II vs III)	0.600	0.403~0.893	0.012			
HS(0~1 vs 2~3)	0.526	0.354~0.783	0.002	0.617	0.389~0.978	0.040
FISH(异常 vs 非异常)	0.715	0.356~1.439	0.347			

3 讨论

目前, MM 仍然是一种无法治愈的疾病, 骨髓中单克隆浆细胞恶性增殖, 导致非功能性免疫球蛋白过度产生, 机体出现贫血、骨损伤、感染、高钙血症、肾衰竭等症状^[9-11]。随着新药物的研发及应用, MM 患者的生存期明显延长, 但仍为不可治愈的疾病^[12]。MM 的生存期差异很大, 影响预后的因素较多。目前主要用两方面的参数来评价 MM 的预后, 一方面是与肿瘤负荷及宿主反应相关的临床指标, 另一方面与肿瘤细胞本身的性质有关。基于这些因素建立起来的 DS 和 ISS 分期在临床中应

用最为广泛, 但都存在一定的缺陷。因此寻找更简便、经济、准确的预后指标对了解 MM 疾病发展及个体化治疗非常重要。

Al Saleh 等^[6] 研究结果表明, 在新诊断的 MM 患者中, HS 能够预测患者的生存率, 本研究结果与其一致。HS 包含了 MCV、PLT、Hb 三个常见指标。贫血是 MM 患者最常见的临床特征之一, 约 80% 的患者在确诊时出现贫血, 通常为正常细胞性贫血^[13]。MM 的贫血机制目前尚不清楚, 可能涉及以下几个因素: ①大量恶性骨髓瘤细胞浸润骨髓, 一方面直接损害骨髓造血干细胞, 抑制造血干

细胞造血,从而使红细胞系统生成受到抑制;另一方面,骨髓瘤细胞浸润骨髓后,分泌大量抑制造血因子,如 IL-1、IL-6 等间接抑制造血。②骨髓瘤细胞产生大量异常免疫球蛋白(M 蛋白),M 蛋白包裹在红细胞表面,导致红细胞表面负电荷之间的排斥力降低,使得红细胞发生聚集、破坏,引起贫血。③化学免疫诱导治疗引起的骨髓抑制可导致全血细胞减少,导致抵抗力下降,引起严重的感染。④细胞毒素、骨髓坏死、骨髓纤维化和骨髓增生异常也可抑制骨髓,影响造血功能^[14]。⑤肾功能衰竭所致的内源性促红细胞生成素的产生缺乏。李文克等(2012)研究发现 Hb 是 MM 重要的预后因素,随着 MM 病情的加重,Hb 呈降低趋势,且与肿瘤负荷存在负相关,对观察患者病情变化及评估疗效有重要的临床意义,与周胜玉(2008)研究结果一致。血小板减少症在 MM 患者中较少见,血小板减少的原因尚不明确,可能与以下因素有关:①血小板生成素(TPO)减少,TPO 是巨核细胞特异的促分化因子,主要调节巨核细胞增殖、分化、成熟,并分裂为有功能的血小板,当 TPO 减少时,血小板随之降低^[15];②血小板寿命缩短,血小板抗体及其他毒性物质有关。在 Kyle 等^[16]研究中已证明血小板减少症患者预后较差。在恶性肿瘤中,肿瘤细胞增殖需要合成 DNA,叶酸和维生素 B₁₂ 是合成 DNA 的必需物质。肿瘤细胞在生长过程中消耗大量叶酸和维生素 B₁₂,导致巨幼细胞性贫血。目前 MCV 在实体瘤中的研究颇多,有研究发现 MCV 是食管癌^[17]、结直肠癌^[18]等实体肿瘤不良因素之一。但关于 MCV 在 MM 中的研究较少,且存在争议。Hata 等^[19]纳入 60 例 MM 患者,将患者分为 MCV>97 fL 组和 MCV<97 fL 组,MCV>97 fL 组的中位 OS 为 40 个月,MCV<97 fL 组的中位 OS 为 26 个月,高 MCV 组有更长的生存时间,但差异无统计学意义。然而在 Al Saleh 等^[6]研究中发现,MCV>96 fL 组患者年龄更大、高危 FISH、ISS 分期高、贫血、血小板减少、LDH 异常、骨髓浆细胞比例更高。单因素分析显示 MCV 是 MM 的预后危险因素之一。在本研究中,MCV 的截止值 ≥ 100 fL,单因素分析结果显示 MCV 非 MM 的预后不良因素。结果不一致,一方面可能与本研究收集病例数有限,样本量较小,阳性病例数少,统计学处理产生偏倚有关;另一方面可能是 MCV 的临界值不同,在本研究中 MCV 的截止值是我国正常人群的上限。叶酸和维生素 B₁₂ 在我院非必须检查项目,无法对高 MCV 原因进行分析。因此,需要进一步研究 MCV 的最佳临界值,进一步探索 MCV 与 MM 预后因素的相关性。综上,HS 系统纳入上述 3 个指标,能够反映骨髓微环境的改变,可以评估 MM 患者的预后。在无法行细胞遗传学

检测及资源缺乏地区,所有人都可行血常规检查,可用此评分系统对患者进行危险分层。

此研究中,HS 高分组与低分组在年龄、 $\beta 2$ -MG、LDH、ISS 分期、DS 分期方面差异有统计学意义。提示高分组 MM 患者年龄较大,肿瘤负荷大,危险分层高,预后较差。对患者进行生存分析比较,结果表明随着 HS 分值增高,患者的总体生存时间缩短。对以硼替佐米以及非硼替佐米为主要治疗方案进行生存分析,结果显示在以非硼替佐米治疗组中高分组生存时间较低分组明显缩短,差异有统计学意义。但在以硼替佐米为主的治疗组中,低分组的 PFS 及 OS 较高分组明显延长,但差异无统计学意义,提示随着新药物的应用患者的生存时间得到延长。单因素分析结果显示,年龄、LDH、ISS 分期、DS 分期、 $\beta 2$ -MG、HS、Alb、Hb、PLT、骨髓浆细胞比例对 MM 的预后有影响;进一步行多因素分析提示,年龄、Alb、LDH、骨髓浆细胞、HS 是影响 MM 患者 OS 的独立危险因素。

综上所述,HS 与 MM 患者的不良预后相关,可作为 MM 独立的预后危险因素。HS 在临床中容易获得,仅需要血常规结果就可计算,应用方便,成本低,可动态观察,因此可作为判断 MM 预后的良好指标,相对于 DS 分期、ISS 分期及 mSMART 分期系统更简便。但本研究仍有一定的局限性,如患者例数较少、所有受试者来自于单中心、为回顾性研究等,仍需增加样本量以及开展多中心、前瞻性研究以确定 HS 在 MM 预后判断中的作用。

参考文献

- [1] Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(Suppl 1): 62-65.
- [2] Castaneda O, Baz R. Multiple Myeloma Genomics-A Concise Review[J]. Acta Med Acad, 2019, 48(1): 57-67.
- [3] Hari PN, Zhang MJ, Roy V, et al. Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant [J]. Leukemia, 2009, 23(8): 1528-1534.
- [4] Bustoros M, Mouhieddine TH, Detappe A, et al. Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2017, 37: 548-560.
- [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): 360-76.
- [6] 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.

- lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4):47.
- [4] 丁重阳,郭喆,孙晋,等. 治疗前¹⁸F-FDG PET-CT 显像预测中晚期弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(7):528-533.
- [5] Li X, Xie X, Zhang L, et al. Research on the midterm efficacy and prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma by different evaluation methods in interim PET/CT[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 133:109301. DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109301. Online ahead of print.
- [6] Meignan M, Itti E, Gallamini A, et al. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(4):623-633.
- [7] Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, et al. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease[J]. *Radiographics*, 2010, 30(1):269-291.
- [8] Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma; a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI[J]. *Blood*, 2020, 135(23):2041-2048.
- [9] Novelli S, Briones J, Flotats A, et al. PET/CT Assessment of Follicular Lymphoma and High Grade B Cell Lymphoma-Good Correlation with Clinical and Histological Features at Diagnosis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(2):325-330.
- [10] 洪乐旻,王信峰,郭丹,等.¹⁸F-FDG PET/CT 显像特征与多发性骨髓瘤患者临床因素的相关性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(9):609-613.
- [11] Albano D, Bertoli M, Ferro P, et al. 18F-FDG PET/CT in gastric MALT lymphoma; a bicentric experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(4):589-597.
- [12] Patrascu AM, Rotaru I, Olar L, et al. The prognostic role of Bcl-2, Ki67, c-MYC and p53 in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(3):837-843.
- [13] Neeman Y, Perry C, Silverman B, et al. Rituximab is not associated with increased risk of second primary malignancies in Israeli patients with diffuse large B cell lymphoma treated with RCHOP regimen [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(11):2638-2644.
- [14] Park S, Moon SH, Park LC, et al. The impact of baseline and interim PET/CT parameters on clinical outcome in patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(9):937-940.
- [15] Xia X, Wang Y, Yuan J, et al. Baseline SUV_{max} of 18F-FDG PET-CT indicates prognosis of extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(37):e22143.

(收稿日期:2020-10-21)

(上接第 17 页)

- [7] [2014 International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma][J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(Suppl 5):264-268.
- [8] 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.
- [9] Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3. 2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(1):11-20.
- [10] Joshua DE, Bryant C, Dix C, et al. Biology and therapy of multiple myeloma[J]. *Med J Aust*, 2019, 210(8):375-380.
- [11] 李昕,侯健. 单克隆抗体治疗多发性骨髓瘤新进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7):451-455.
- [12] 周慧星,陈文明. 初诊多发性骨髓瘤患者的治疗进展——2018 ASH 报道[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(1):64-67.
- [13] Cucuianu A, Patiu M, Rusu A. Hepcidin and multiple myeloma related anemia[J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66(2):352-354.
- [14] Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma*, 2003, 4(Suppl 1):S23-S29.
- [15] 任明强,陈琦. 多发性骨髓瘤血清 TPO 水平动态监测及临床意义[J]. *遵义医学院学报*, 2006, 29(2):122-123.
- [16] 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.
- [17] Jomrich G, Hollenstein M, John M, et al. High Mean Corpuscular Volume Predicts Poor Outcome for Patients With Gastroesophageal Adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(4):976-985.
- [18] Nagai H, Yuasa N, Takeuchi E, et al. The mean corpuscular volume as a prognostic factor for colorectal cancer[J]. *Surg Today*, 2018, 48(2):186-194.
- [19] Hata H, Matsuzaki H, Yoshida M, et al. Red blood cell volume(MCV) as a new prognostic factor of multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 1995, 54(1):57-58.

(收稿日期:2020-10-14)