

1q21 扩增对于初治多发性骨髓瘤预后影响的异质性分析

杨玉¹ 林彩芹¹ 李春雨² 戴文露¹ 武家庆² 李德鹏¹ 黄一虹¹

[摘要] **目的:**探讨 1q21 扩增(简称 1q)对于初治多发性骨髓瘤(NDMM)预后的影响。**方法:**回顾性分析 2014 年 1 月—2020 年 8 月在徐州医科大学附属医院行 FISH 检测并规范治疗的 171 例 NDMM 患者的临床资料,比较伴 1q 与不伴 1q 的 NDMM 患者间的临床特征及生存差异,分析 1q 对于硼替佐米疗效的影响,探讨 NDMM 预后的高危因素,研究 1q 单独存在及与其他高危因素共存对于 NDMM 预后的影响。**结果:**①171 例 NDMM 患者中,1q 的发生率为 45.6%(78/171)。与非 1q 组比较,1q 组 P53 缺失、IgH 重排、del(13q14)、骨髓浆细胞计数 ≥ 0.300 及 ISS Ⅲ期的发生率更高,差异有统计学意义($P=0.039, P=0.032, P<0.001, P=0.043, P=0.041$)。②169 例 NDMM 患者具有完整随访资料,1q 组与非 1q 组的中位无进展生存(PFS)时间分别为 19 个月和 30 个月($P=0.007$),中位总生存(OS)时间分别为 46 个月和 62 个月($P=0.011$)。③多因素分析结果显示,1q、P53 缺失、ISS Ⅱ~Ⅲ期及复杂染色体核型是影响 NDMM 患者 OS 的独立危险因素($P<0.05$);1q、P53 缺失、ISS Ⅱ~Ⅲ期、乳酸脱氢酶 >240 U/L 及复杂染色体核型是影响患者 PFS 的独立危险因素($P<0.05$)。当排除其他高危因素时,单独 1q 与无任何危险因素组比较,OS 和 PFS 差异无统计学意义($P=0.633, P=0.601$),此外,1q 与其他高危因素协同存在,包括乳酸脱氢酶 >240 U/L、复杂染色体核型、P53 缺失,1q 也未表现出更差的预后($P>0.05$),然而,在 ISS Ⅱ~Ⅲ期患者中,同时伴有 1q 患者的 PFS 和 OS 明显缩短($P=0.007, P=0.005$)。④123 例采用硼替佐米为基础治疗患者的结果可评价,1q 组(48 例)与非 1q 组(75 例)比较,OS 和 PFS 明显缩短,分别为 46 个月 vs 未达到和 19 个月 vs 28 个月,差异均有统计学意义($P=0.037, P=0.024$),但硼替佐米诱导治疗后可以使 1q 患者获得与非 1q 患者相近的总体反应率及深度缓解率(\geq 非常好的部分缓解)(均 $P>0.05$),并且 4 个周期治疗与 2 个周期治疗相比深度缓解率更高(63.6%和 37.5%, $P=0.012$);1q 组中序贯自体造血干细胞移植患者较未移植患者的 OS 显著延长(未达到和 38 个月, $P=0.037$)。**结论:**1q 作为 NDMM 中频发的染色体畸变,是影响 OS 和 PFS 的独立危险因素,常与 IgH 重排、del(13q14)、P53 缺失等共存,硼替佐米为主的诱导治疗可提高 1q 患者的深度缓解率,但不能使 1q 患者长期获益,而序贯自体造血干细胞移植巩固可以进一步延长 1q 患者的 OS。此外,其预后价值意义存在异质性,需考虑其他伴随高危因素的影响。

[关键词] 多发性骨髓瘤;1q21 扩增;异质性;高危因素;硼替佐米;造血干细胞移植;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.09.006

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

The heterogeneous prognostic effect of 1q21 amplification in newly diagnosed multiple myeloma

YANG Yu¹ LIN Caiqin¹ LI Chunyu² DAI Wenlu¹ WU Jiaqing²
LI Depeng¹ HUANG Yihong¹

(¹Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221002, China; ²Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University)

Corresponding author: HUANG Yihong, E-mail: hxr1583@sina.com

Abstract Objective: To explore the prognosis value of 1q21 amplification(1q) in patients with newly diagnosed multiple myeloma(NDMM). **Methods:** A retrospective analysis was carried out on the clinical data of 171 newly diagnosed NDMM patients who received FISH test and standardized treatment at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2014 to August 2020. Clinical features and survival were compared between patients with and without 1q. The effect of 1q on the therapeutic response and prognosis of bortezomib was investigated. A multivariate analysis was carried out to identify the prognostic high-risk factors for NDMM. The influence of isolated 1q and 1q with other high-risk factors on the prognosis of the NDMM patients was also investigated. **Results:** ①Among 171 NDMM patients, 1q was found in 78 cases, accounting for 45.6%. The incidence of P53 deletion, IgH rearrangement, del(13q14), bone marrow plasma cells ≥ 0.300 , and ISS stage Ⅲ in 1q group were more higher than those in non-1q group($P=0.039, P=0.032, P<0.001, P=0.043, P=0.041$).

¹徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221002)

²徐州医科大学附属医院第三医院血液科

通信作者:黄一虹,E-mail:hxr1583@sina.com

② A total of 169 NDMM patients had intact follow-up data, the median progression-free survival(PFS) was 19 and 30 months for 1q and non-1q ($P = 0.007$), and the median overall survival(OS) was 46 and 62 months ($P = 0.011$), respectively. ③ According to multivariate analysis, 1q, P53 deletion, ISS stage II-III, and complex karyotype were independent prognostic factors for OS ($P < 0.05$); 1q, P53 deletion, ISS stage II-III, high levels of LDH and complex karyotype were independent prognostic factors for PFS ($P < 0.05$). When other high-risk factors were excluded, patients with isolated 1q had no significant difference in OS and PFS than patients without any poor prognostic factors ($P = 0.633$, $P = 0.601$). Neither did the prognosis get worse when present with other high-risk factors, including LDH > 240 U/L, complex karyotype, and P53 deletion ($P > 0.05$). However, among patients with ISS stage II-III, PFS and OS were significantly shorter in patients with 1q group ($P = 0.007$, $P = 0.005$). ④ In 123 evaluable cases who received bortezomib induction, 48 cases with 1q and 75 cases without 1q, the median OS was 46 months and not reached, and the median PFS was 19 and 28 months for 1q and non-1q ($P = 0.037$, $P = 0.024$). However, after 2 cycles and 4 cycles of bortezomib-based regimen, 1q group achieved a similar overall response rate(ORR) and the rate of at least VGPR (\geq VGPR) than non-1q group. Furthermore, among 1q group, the rate of \geq VGPR was higher after 4 cycles treatment than that after 2 cycles treatment (63.6% vs 37.5%, $P = 0.012$). Of note, the patients with 1q who received auto-ASCT after induction with bortezomib had significantly longer OS than those without auto-ASCT (not reached vs 38 months, $P = 0.037$). **Conclusion:** 1q is a frequent chromosomal aberration in NDMM and is an independent risk factor for OS and PFS. It is often associated with IgH rearrangement, del(13q14) and P53 deletion. Patients with 1q respond well to the bortezomib-based regimen, and 4 cycles bortezomib-based regimen can improve the rate of at least VGPR, but they fail to gain longterm benefit. However, auto-ASCT following bortezomib-based induction might improve the survival of patients with 1q. Also, our results show 1q exists heterogeneous prognostic effect, and we should consider other high-risk factors when assessing the impact of 1q on prognosis.

Key words multiple myeloma; 1q21 amplification; heterogeneity; high-risk factors; bortezomib; hematopoietic stem cell transplantation; prognosis

细胞遗传学异常是影响初治多发性骨髓瘤患者(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)预后评估、危险分层及个体化治疗的重要因素^[1]。1q21 扩增(以下简称 1q)在 MM 中是常见的细胞遗传学异常,在 NDMM 中发生率约 30% ~ 50%^[2-3],但如此高的发生率并不意味着具有等价的预后影响,其在 MM 中的预后意义仍有争议,造成分歧的原因可能受 1q 易与额外染色体畸变共存和(或)伴随其他生物学高危因素的影响^[1,4]。此前,del(13p)被认为是影响 MM 预后的独立危险因素,但前期有研究显示其不良预后价值与其常合并 del(17p)及 t(4;14)有关^[5]。为此我们回顾性分析了伴与不伴 1q 的 NDMM 患者的临床特征及生存差异,同时分析影响 NDMM 患者预后的不良高危因素,探究单独 1q 及与其他高危因素共存对于 NDMM 预后的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入 2014 年 1 月—2020 年 8 月于徐州医科大学附属医院住院治疗的 171 例 NDMM 患者,诊断均符合 2014 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)的诊断标准^[6],所有患者均具有血清学、骨髓细胞形态学及 FISH 初诊基线检测结果,接受 ≥ 2 个疗程的规律化疗。1q21 扩增检测方法 & 判断标准:采用 FISH 检测方法进行检测(骨髓瘤细胞未经 CD138 磁珠分选),每个标本计数 300 个细胞,正常间期细

胞用 1q21 探针杂交见 2 个红色信号,如出现 3 个或 3 个以上红色信号为扩增,阳性阈值为 3%。

1.2 观察指标

包括性别、年龄、血红蛋白(Hb)、 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)、血肌酐(Cr)、ISS 分期、Durie-Salmon(DS)分期、乳酸脱氢酶(LDH)、骨髓浆细胞计数(bone marrow plasma cells, BMPCs)、髓外浸润、常规染色体核型分析、FISH 结果等。

1.3 治疗方案及疗效评价

包括有蛋白酶体抑制剂(硼替佐米或伊沙佐米)、免疫调节剂(沙利度胺或来那度胺)以及传统的细胞毒性药物(马法兰、多柔比星、环磷酰胺、阿霉素)等为主的一线诱导化疗、自体造血干细胞移植(auto-ASCT)及 CAR-T 免疫治疗等,根据患者的疾病预后危险分层、机体一般状况、经济承受力、自身意愿等选择治疗方案。疗效评价依据 2016 年 IMWG 更新的疗效评价标准进行评估^[7],分为严格意义上的完全缓解(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),总体反应率(overall response rate, ORR)为(PR + VGPR + CR + sCR)率,深度缓解率为(VGPR + CR + sCR)率。

1.4 随访及生存评价

采用住院电子病历、门诊系统及电话联系等方式随访,随访截止时间为 2020 年 10 月 30 日,中位

随访时间 27 个月。总生存期(OS)定义为开始治疗至死亡或随访截止日期,无进展生存时间(PFS)定义为开始治疗至疾病进展、复发或死亡日期。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。临床特征采用中位数(范围)、百分率表示。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,单因素、多因素分析采用 Cox-regression 模型,率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,显著性检验采用 Log-rank 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

171 例 NDMM 患者中,男 95 例,女 76 例;中位发病年龄 60(27~83)岁;IgG 型 80 例,IgA 型 38 例,IgD 型 4 例,IgM 型 1 例,轻链型 43 例,不分泌型 5 例;DS 分期: I ~ II 期 27 例, III 期 144 例;ISS 分期: I 期 48 例, II 期 54 例, III 期 69 例。治疗方

案选择:154 例采用硼替佐米和(或)来那度胺为主的诱导治疗(其中 124 例采用硼替佐米为主的治疗,30 例采用联合来那度胺的治疗方案),仅 17 例患者采用沙利度胺为主或传统化疗方案。

2.2 1q 与非 1q 组基线资料比较

179 例患者中,1q 发生率为 45.6%(78/171)。与非 1q 组比较,1q 组 BMPCs ≥ 0.300 占比更高(62.8% vs 47.3%, $P = 0.043$);ISS III 期所占比例分别为 48.7%和 33.3%,差异有统计学意义($P = 0.041$);P53 缺失发生率分别为 17.9%和 7.5%,IgH 重排发生率分别为 44.9%和 29.0%,del(13q14)发生率分别为 39.7%和 15.1%,差异均有统计学意义($P = 0.039, P = 0.032, P < 0.001$)。而 2 组患者间年龄、性别、M 蛋白类型、髓外浸润、复杂染色体核型、LDH 水平、Cr 水平及 DS 分期的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),详见表 1。

表 1 1q 组与非 1q 组基线资料比较

例(%)

临床特征	1q 组 (78 例)	非 1q 组 (93 例)	χ^2	P	临床特征	1q 组 (78 例)	非 1q 组 (93 例)	χ^2	P
性别			2.196	0.138	LDH/(U · L ⁻¹)			3.005	0.083
男	39(50.0)	56(60.2)			>240	19(24.4)	13(14.0)		
女	39(50.0)	37(39.8)			≤240	59(75.6)	80(86.0)		
年龄/岁			0.002	0.966	Cr/(μmol · L ⁻¹)			0.155	0.694
>60	38(48.7)	45(48.4)			>177	17(21.8)	18(19.4)		
≤60	40(51.3)	48(51.6)			≤177	61(78.2)	75(80.6)		
BMPCs			4.113	0.043	IgH 重排			4.605	0.032
≥0.300	49(62.8)	44(47.3)			是	35(44.9)	27(29.0)		
<0.300	29(37.2)	49(52.7)			否	43(55.1)	66(71.0)		
M 蛋白类型			10.207	0.070	del(13q14)			13.336	<0.001
IgG 型	28(35.9)	52(55.9)			是	31(39.7)	14(15.1)		
IgA 型	21(26.9)	17(18.3)			否	47(60.3)	79(84.9)		
IgM 型	1(1.3)	0(0)			P53 缺失			4.277	0.039
IgD 型	3(3.8)	1(1.1)			是	14(17.9)	7(7.5)		
轻链型	21(26.9)	22(23.7)			否	64(82.1)	86(92.5)		
不分泌型	4(5.1)	1(1.1)			复杂染色体核型 [△]			1.286	0.257
DS 分期			3.302	0.069	是	16(20.5)	13(14.0)		
I ~ II 期	8(10.3)	19(20.4)			否	62(79.5)	80(86.0)		
III 期	70(89.7)	74(79.6)			髓外浸润			0.252	0.615
ISS 分期			4.172	0.041	是	12(15.4)	17(18.3)		
I ~ II 期	40(51.3)	62(66.7)			否	66(84.6)	76(81.7)		
III 期	38(48.7)	31(33.3)							
Hb/(g · L ⁻¹)			0.003	0.954					
>100	24(30.8)	29(31.2)							
≤100	54(69.2)	64(68.8)							

[△]复杂染色体核型定义为采用常规染色体核型分析存在 ≥ 3 种染色体异常。

2.3 1q 对患者预后的影响

171 例患者中,2 例患者因死亡具体时间不详,

未纳入生存分析。169 例患者随访资料完整,其中 1q 组 76 例,非 1q 组 93 例,2 组中位 PFS 分别为

19 个月(95%CI 15.8~22.2)、30 个月(95%CI 25.9~34.1)($P=0.007$),中位 OS 分别为 46 个月(95%CI 31.8~60.2)、62 个月(95%CI 48.7~75.3)($P=0.011$),差异均有统计学意义(图 1)。单因素分析结果显示,对 OS 有显著影响的因素是 1q、P53 缺失、ISS II~III 期、LDH>240 U/L 及复杂染色体核型($P<0.05$),对 PFS 有显著影响的因素是 1q、P53 缺失、IgH 重排、ISS II~III 期、LDH>240 U/L 及复杂染色体核型($P<0.05$)(表 2);多因素 Cox 模型分析显示,1q、P53 缺失、ISS II~III 期及复杂染色体核型是影响 NDMM 患者 OS 的独立危险因素($P<0.05$),1q、P53 缺失、ISS II~

III 期、LDH>240 U/L 及复杂染色体核型是影响 NDMM 患者 PFS 的独立危险因素($P<0.05$)(表 3)。

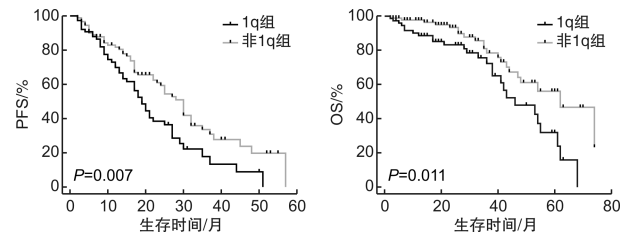


图 1 1q 对 NDMM 患者 PFS 和 OS 的影响

表 2 影响 NDMM 患者 OS 和 PFS 的单因素分析

影响因素	OS			PFS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别(男/女)	1.342	0.755~2.385	0.316	1.012	0.678~1.509	0.954
年龄(≤60 岁/>60 岁)	1.311	0.730~2.355	0.364	1.094	0.728~1.643	0.665
IgH 重排(阳性/阴性)	1.514	0.849~2.698	0.160	1.577	1.051~2.367	0.028
del(13q14)(阳性/阴性)	1.738	0.967~3.123	0.064	1.338	0.879~2.038	0.175
P53 缺失(阳性/阴性)	3.987	1.942~8.184	<0.001	2.080	1.192~3.630	0.010
Hb(≤100 g/L/>100 g/L)	0.850	0.411~1.639	0.627	0.644	0.403~1.029	0.066
β2-MG(<5.5 mg/L/≥5.5 mg/L)	1.726	0.954~3.123	0.071	1.286	0.862~1.918	0.217
M 蛋白类型(IgA 型/非 IgA 型)	0.832	0.435~1.589	0.577	1.496	0.964~2.321	0.072
Cr(≤177 μmol/L/>177 μmol/L)	1.248	0.618~2.521	0.536	1.214	0.748~1.970	0.433
LDH(≤240 U/L/>240 U/L)	2.217	1.119~4.043	0.021	2.028	1.285~3.202	0.002
BMPCs(<0.300/≥0.300)	1.086	0.612~1.928	0.777	1.381	0.925~2.062	0.115
DS 分期(I~II 期/III 期)	1.097	0.532~2.263	0.801	1.521	0.857~2.700	0.152
ISS 分期(I/II~III 期)	2.709	1.147~6.398	0.023	1.695	1.036~2.773	0.036
髓外浸润(有/无)	0.722	0.284~1.834	0.493	1.480	0.862~2.540	0.155
染色体核型(复杂/非复杂)	2.233	1.205~4.140	0.011	2.684	1.696~4.249	<0.001
1q21 扩增(阳性/阴性)	2.082	1.164~3.725	0.013	1.711	1.144~2.560	0.009

表 3 影响 NDMM 患者 OS 和 PFS 的多因素分析

影响因素	OS			PFS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
P53 缺失(阳性/阴性)	4.409	2.050~9.484	<0.001	1.794	1.016~3.169	0.044
LDH(>240 U/L/≤240 U/L)	1.708	0.883~3.304	0.112	1.689	1.060~2.691	0.027
IgH 重排(阳性/阴性)				1.299	0.853~1.977	0.223
ISS 分期(I 期/II~III 期)	2.632	1.104~6.272	0.029	1.682	1.026~2.759	0.039
染色体核型(复杂/非复杂)	2.211	1.187~4.116	0.012	2.460	1.544~3.920	<0.001
1q21 扩增(阳性/阴性)	1.809	1.002~3.629	0.049	1.517	1.004~2.294	0.048

2.4 1q 伴随其他高危因素对预后的影响

仅 1q 组患者的中位 PFS 为 27 个月,无 1q 及其他危险因素组患者的中位 PFS 为 32 个月($P=0.601$),仅 1q 组患者和无 1q 及其他危险因素组患者的中位 OS 均未达到($P=0.633$)(图 2)。

P53 缺失伴 1q 组患者的中位 PFS 为 14 个月,

P53 缺失不伴 1q 组患者的中位 PFS 为 23 个月($P=0.196$);P53 缺失伴 1q 组患者的中位 OS 为 33 个月,P53 缺失不伴 1q 组患者的中位 OS 为 35 个月($P=0.242$),差异均无统计学意义,提示 1q 对于 P53 缺失在 NDMM 中的预后意义未有显著影响(图 3)。

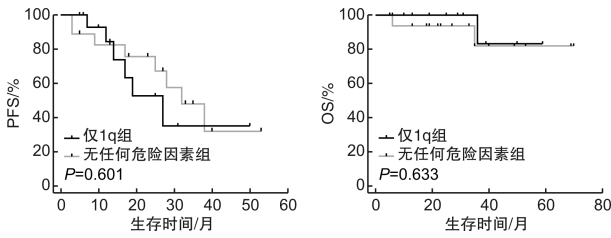


图 2 仅 1q 对 NDMM 患者 PFS 和 OS 的影响

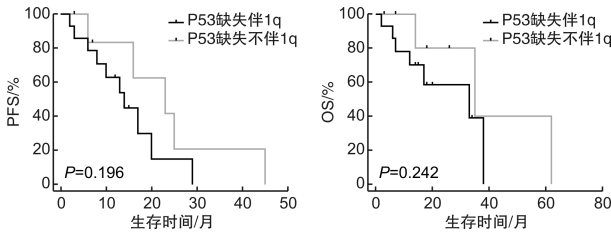


图 3 P53 缺失伴与不伴 1q 对 NDMM 患者 PFS 和 OS 的影响

同样的,LDH>240 U/L 伴 1q 组患者的中位 PFS 为 15 个月,LDH>240 U/L 不伴 1q 组患者的中位 PFS 为 15 个月($P=0.812$);LDH>240 U/L 伴 1q 组患者的中位 OS 为 43 个月,LDH>240 U/L 不伴 1q 组患者的中位 OS 为 47 个月($P=0.466$),差异均无统计学意义,提示 1q 并不能提高 LDH>240 U/L 在 NDMM 中的不良预后影响(图 4)。

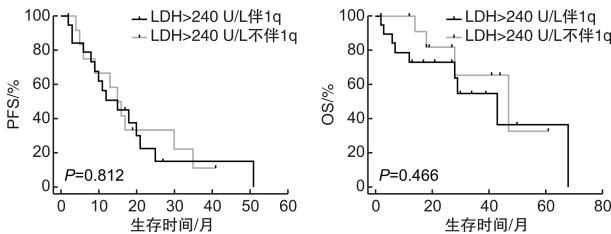


图 4 LDH>240 U/L 伴与不伴 1q 对 NDMM 患者 PFS 和 OS 的影响

此外,在复杂染色体核型患者中,1q 也并未使其预后更差。复杂染色体核型伴 1q 组患者的中位 PFS 为 13 个月,复杂染色体核型不伴 1q 组患者的中位 PFS 为 17 个月($P=0.385$);复杂染色体核型伴 1q 组患者的中位 OS 为 41 个月,复杂染色体核型不伴 1q 组患者的中位 OS 为 43 个月($P=0.806$),差异均无统计学意义(图 5)。

然而,在 ISS II~III 期患者中,同时伴有 1q 预后明显恶化。ISS II~III 期伴 1q 组患者的中位 PFS 为 18 个月,ISS II~III 期不伴 1q 组患者的中位 PFS 为 27 个月($P=0.007$);ISS II~III 期伴 1q 组患者的中位 OS 为 42 个月,ISS II~III 期不伴 1q 组患者的中位 OS 为 54 个月($P=0.005$),差异

均有统计学意义(图 6)。

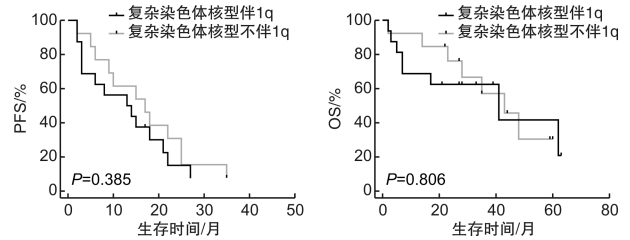


图 5 复杂染色体核型伴与不伴 1q 对 NDMM 患者 PFS 和 OS 的影响

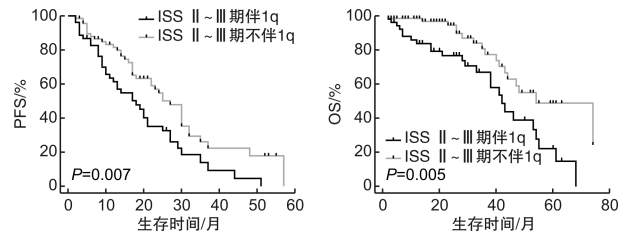


图 6 ISS II~III 期伴与不伴 1q 对 NDMM 患者 PFS 和 OS 的影响

2.5 1q 对硼替佐米的疗效影响

124 例患者采用硼替佐米为基础的治疗,所有患者均至少接受 2 个周期化疗,除 1 例患者无疗效评价外,其余 123 例患者均可评价,1q 组 48 例,非 1q 组 75 例;接受 4 个周期以上治疗的患者有 112 例,1q 组 44 例,非 1q 组 68 例。采用硼替佐米治疗 2 个周期与 4 个周期后,1q 组患者与非 1q 组患者间的疗效反应差异无统计学意义(2 个周期 ORR: $\chi^2=0.581, P=0.446$,4 个周期 ORR: $\chi^2=0.396, P=0.529$;2 个周期 \geq VGPR: $\chi^2=0.102, P=0.749$,4 个周期 \geq VGPR: $\chi^2=0.013, P=0.908$) (表 4、表 5),但 2 组患者经 4 个周期治疗与 2 个周期治疗相比,深度缓解率均明显提高(63.6% 和 37.5%, $P=0.012$;64.7% 和 34.7%, $P<0.001$)。生存分析显示,1q 组患者采用硼替佐米治疗后 OS 和 PFS 明显短于非 1q 组,分别为 46 个月 vs 未达到和 19 个月 vs 28 个月,差异均有统计学意义($P=0.037, P=0.024$) (图 7)。48 例接受硼替佐米为主治疗的 1q 患者中 10 例序贯 auto-ASCT,与未移植组比较,移植组患者的 OS 明显延长(未达到和 38 个月, $P=0.037$),PFS 相同,均为 19 个月(图 8)。

表 4 硼替佐米使用 2 个周期后 1q 组与非 1q 组缓解率比较

1q 扩增情况	ORR/例(%)	\geq VGPR/例(%)
阳性(48 例)	37(77.1)	18(37.5)
阴性(75 例)	62(82.7)	26(34.7)
<i>P</i>	0.446	0.749

表 5 硼替佐米使用 4 个周期后 1q 组与非 1q 组缓解率比较

1q 扩增情况	ORR/例 (%)	≥VGPR/例 (%)
阳性(44 例)	37(84.1)	28(63.6)
阴性(68 例)	60(88.2)	44(64.7)
<i>P</i>	0.529	0.908

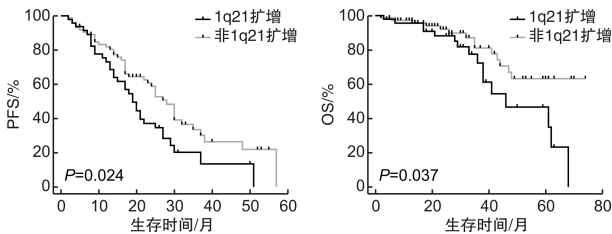


图 7 硼替佐米为主的方案对于伴 1q 与不伴 1q NDMM 患者 PFS 和 OS 的影响

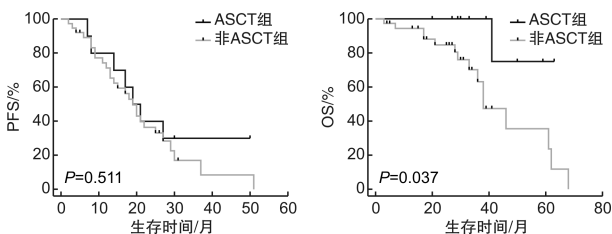


图 8 序贯与不序贯 ASCT 对于伴 1q NDMM 患者 PFS 和 OS 的影响

3 讨论

MM 是一组以贫血、溶骨性损害、高钙血症、肾损害为主要临床表现的恶性血液病^[8]。既往采用传统化疗方案,患者的 ORR 低、生存期短,目前新技术及新药物不断涌现,MM 患者可选择的治疗手段越来越多,缓解率及总体预后得到明显改善。但同样也发现,不同患者间生存差异巨大。目前,疾病肿瘤负荷及细胞遗传学改变是公认的影响 MM 预后的重要因素^[9-10],其中细胞遗传学异常占据重要地位,高危遗传学异常更是研究的热点。

1q 是 MM 中常见的细胞遗传学异常,却并非 MM 特异性的染色体异常,在其他血液肿瘤及实体肿瘤中也可见到^[11],但在 MM 中的发生率很高。本研究结果中,171 例 NDMM 患者中 78 例合并 1q,发生率为 45.6%,与 2020 年原瑞凤等^[12]对于 NDMM 患者细胞遗传学异常流行病学的多中心回顾性研究结果相近(46.1%),较西方国家报道相比略高^[13-14],提示 1q 的发生率可能与种族及地域有关,在 NDMM 患者中,1q 在中国人群中的发生比例可能要高于欧美人群。

目前,1q21 扩增在 MM 预后中的地位还不明确,大部分研究表明,1q21 扩增是预后不良的独立危险因素^[3,11],但在其他研究中并未支持这一结论^[1]。Nahi 等^[15]分析认为蛋白酶体抑制剂及免疫

调节剂的临床应用可以克服一些高危遗传学的不良预后影响,但 1q 除外。与此相反,Chen 等^[16]研究显示,携带 1q 组患者与无 1q 组患者比较,中位 OS 无明显差异,分别为 29.9 个月和 38 个月($P=0.1224$)。本研究结果显示,无 1q 组患者的 PFS 和 OS 较 1q 组相比明显延长(30 个月 vs 19 个月, $P=0.007$;62 个月 vs 46 个月, $P=0.011$),与绝大多数的研究结果一致,提示 1q 是影响 NDMM 患者预后的危险因素。并且,在本研究中 154 例患者采用硼替佐米和(或)来那度胺为基础的诱导治疗,仅 17 例接受沙利度胺为主或传统化疗方案,提示即使在新药时代,1q 在 NDMM 中预后不佳的结局并未得到显著改善。

本研究结果显示,采用硼替佐米为主的治疗,虽然伴与不伴 1q 患者 2 个周期及 4 个周期治疗后的缓解率及深度缓解率之间差异无统计学意义,并且 2 组患者接受硼替佐米 4 个周期治疗与 2 个周期治疗相比,患者的深度缓解率均明显提高,但 1q 组的长期预后仍明显劣于非 1q 组。刘雪莲等^[17]研究同样发现,硼替佐米虽可以诱导良好的缓解,但仍无法克服 1q 对于 NDMM 长期生存的不良影响,与本研究结果类似。此外,本组资料分析结果与刘雪莲等的研究结果均显示,1q 组患者在硼替佐米诱导治疗序贯 auto-ASCT 可以延长生存时间。2016 年,Dispenzieri 等^[18]研究发现,硼替佐米联合来那度胺诱导治疗 4 个周期后序贯二次 auto-ASCT,再以硼替佐米进行巩固维持治疗 1 年以上,可以提高 1q 患者的预后。由此我们认为,虽然硼替佐米本身不能使 1q 患者长期获益,但可以使 1q 患者获得更好的缓解,足疗程使用深度缓解率更高,并且序贯 auto-ASCT 后可延长此类患者的生存期,肯定了硼替佐米在治疗伴 1q NDMM 患者中所发挥的作用。

然而,2016 年更新的 IMWG 共识指出,MM 中多个遗传学异常协同存在较单一遗传学异常危险性更高^[19],提示在分析 1q 在 MM 中的生存影响时,需考虑其他染色体异常在其中的作用。本研究基线资料分析结果显示,1q 常合并 IgH 重排、del(13q14)及 P53 缺失,与既往的研究结果类似^[1,17],提示在 MM 中细胞遗传学异常共存是普遍现象。并且在许多研究中发现 1q 与其他高危遗传学异常易并存,如 t(4;14)及 t(14;16)^[1,4]。因 IgH 重排未作为我院必测项目,本研究中仅 9 例患者进一步具体分析了 IgH 易位,包括 IgH/CCND1、IgH/MAF 及 IgH/FGFR3,尚无法分析 1q 与它们的伴随情况,未来还需进一步研究。此外,疾病肿瘤负荷也是进行 MM 预后评估与危险分层的重要因素,本研究发现 1q 组中 BMPCs ≥ 0.300 及 ISS III 期占比更高,与国内外文献报道结果一致^[17,20]。因

此,1q 与 MM 高肿瘤负荷指标及高危细胞遗传学异常协同存在可能是导致 DNMM 中伴 1q 人群 OS 和 PFS 明显缩短的原因。

在 2016 年,Sergentanis 等^[21]针对染色体畸变单独存在与协同存在对于 MM 患者生存影响的研究结果表明,单独的 1q 不能改变 MM 的预后。本研究多因素分析结果显示,1q、P53 缺失、ISS II~III 期及复杂染色体核型是影响 NDMM 患者 OS 的独立危险因素,1q、P53 缺失、ISS II~III 期、LDH >240 U/L 及复杂染色体核型是影响 PFS 的独立危险因素。但我们发现,在排除其他高危因素干扰的情况下,1q 存在与否,对于 2 组 OS 及 PFS 无显著影响,与 Li 等^[22]的研究分析结果一致,提示 1q 在 MM 中的预后价值可能受其他高危因素合并存在的影响。进一步分析结果显示,在伴其他高危因素人群中,包括 P53 缺失、LDH>240 U/L、复杂染色体核型,伴与不伴 1q 组间 OS 和 PFS 差异亦无统计学意义。然而,当 ISS II~III 期患者同时伴 1q 时,中位 PFS 和 OS 明显缩短,与 Walker 等^[23]在 2019 年提出的 ISS II~III 期伴 TP53 双等位基因失活或 CKS1B 扩增作为一类“双打击”MM 预后明显恶化的报道结果一致。提示 1q 使得 ISS II~III 期在初治 MM 中的预后危险程度提升。关于 1q 与复杂染色体核型预后关联性的报道比较少,Xu 等^[24]报道发现复杂染色体核型伴 1q 时预后更差,与本研究结果相反,在 Xu 等所纳入的样本中,复杂染色体核型共 14 例,伴 1q 有 11 例,而我们的研究人群中 1q 组复杂染色体核型 16 例,非 1q 组 13 例,因此,收集的病例数及阳性例数的不同是可能造成差异的原因。

综上所述,1q 是 NDMM 中频发的染色体畸变,与更高的 ISS 分期及 BMPCs 相关,易与 del(13q14)、IgH 重排及 P53 缺失共存。尽管伴 1q 的 NDMM 患者预后更差,但在排除其他高危因素协同存在的影响之后,单独 1q 失去其预后意义,但 1q 与 ISS II~III 期并存增加了 ISS II~III 期的危险性。本研究也不可避免的存在一定的局限性,如高危遗传学异常 t(4;14),t(14;16)未常规进行检测而无法分析 1q 与它们之间的预后相互关系、受试者来自单中心、样本例数少、为非前瞻性研究,今后可将(4;14),t(14;16)纳入常规检测项目、扩大样本量及进行多中心的前瞻性研究进一步验证。

参考文献

[1] Bock F, Lu G, Srour SA, et al. Outcome of Patients with Multiple Myeloma and CKS1B Gene Amplification after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016,22(12):2159-2164.

[2] Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ

hybridization and increase CKS1B expression in myeloma[J]. Leukemia, 2006,20(11):2034-2040.

- [3] An G, Acharya C, Deng S, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment[J]. Exp Hematol, 2015, 43(3):168-176. e2.
- [4] Gao W, Jian Y, Du J, et al. Gain of 1q21 is an adverse prognostic factor for multiple myeloma patients treated by autologous stem cell transplantation: A multicenter study in China[J]. Cancer Med, 2020, 9(21): 7819-7829.
- [5] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome [J]. Blood, 2007, 109(8):3489-3495.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Joshua DE, Bryant C, Dix C, et al. Biology and therapy of multiple myeloma[J]. Med J Aust, 2019, 210(8): 375-380.
- [9] 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.
- [10] 黄河,李倩.多发性骨髓瘤染色体核型特征及临床意义的研究进展[J].临床血液学杂志,2020,33(10): 723-728.
- [11] 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.
- [12] 原瑞凤,董玉君,李春蕊,等.初治多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常流行病学的多中心回顾性研究[J].中华血液学杂志,2020,41(1):10-15.
- [13] Abramova TV, Obukhova TN, Mendeleeva LP, et al. Prognostic value of 1q21 amplification in multiple myeloma[J]. Ter Arkh, 2017, 89(7):32-38.
- [14] Smol T, Dufour A, Tricot S, et al. Combination of t(4;14), del(17p13), del(1p32) and 1q21 gain FISH probes identifies clonal heterogeneity and enhances the detection of adverse cytogenetic profiles in 233 newly diagnosed multiple myeloma [J]. Mol Cytogenet, 2017, 10:26.
- [15] Nahi H, Vatsveen TK, Lund J, et al. Proteasome inhibitors and IMiDs can overcome some high-risk cytogenetics in multiple myeloma but not gain 1q21[J].

- Eur J Haematol, 2016, 96(1):46-54.
- [16] Chen D, Zhou D, Xu J, et al. Prognostic Value of 1q21 Gain in Multiple Myeloma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(3):e159-e164.
- [17] 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.
- [18] Dispenzieri A. Myeloma: management of the newly diagnosed high-risk patient[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016(1):485-494.
- [19] 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.
- [20] Schmidt TM, Barwick BG, Joseph N, et al. Gain of Chromosome 1q is associated with early progression in multiple myeloma patients treated with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone[J]. Blood Cancer J, 2019, 9(12):94.
- [21] Sergentanis TN, Kastiritis E, Terpos E, et al. Cytogenetics and Survival of Multiple Myeloma: Isolated and Combined Effects [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016, 16(6):335-340.
- [22] Li X, Chen W, Wu Y, et al. 1q21 Gain Combined with High-Risk Factors Is Heterogeneous Prognostic Factor in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Multi-center Study in China[J]. Oncologist, 2019, 24(11):e1132-e1140.
- [23] 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.
- [24] Xu J, Xu T, Yang Y, et al. The paradoxical prognostic role of 1q21 Gain/Amplification in multiple myeloma: every coin has two sides[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(10):2351-2364.

(收稿日期:2021-01-10)

(上接第 627 页)

- [11] 冯一梅, 张曦. 重视慢性移植物抗宿主病的临床管理[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(9):651-655.
- [12] Mir E, Palomo M, Rovira M, et al. Endothelial damage is aggravated in acute GvHD and could predict its development[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(9):1317-1325.
- [13] Martinez-Sanchez J, Hamelmann H, Palomo M, et al. Acute Graft-vs.-Host Disease-Associated Endothelial Activation in vitro Is Prevented by Defibrotide[J]. Front Immunol, 2019, 9(10):2339.
- [14] Giaccone L, Faraci DG, Butera S, et al. Biomarkers for acute and chronic graft versus host disease: state of the art[J]. Expert Rev Hematol, 2021, 14(1):79-96.
- [15] Hagiwara H, Higashibata A, Ogawa S, et al. Effectiveness of endothelial progenitor cell culture under microgravity for improved angiogenic potential[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):14239.
- [16] Zeng L, Chen C, Song G, et al. Infusion of endothelial progenitor cells accelerates hematopoietic and immune reconstitution, and ameliorates the graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 64(3):213-222.
- [17] Qu Q, Liu L, Chen G, et al. Endothelial progenitor cells promote efficient ex vivo expansion of cord blood-derived hematopoietic stem/progenitor cells[J]. Cytotherapy, 2016, 18(3):452-464.
- [18] Luft T, Dietrich S, Falk C, et al. Steroid-refractory GVHD: T-cell attack within a vulnerable endothelial system[J]. Blood, 2011, 118(6):1685-1692.
- [19] Andrulis M, Dietrich S, Longerich T, et al. Loss of endothelial thrombomodulin predicts response to steroid therapy and survival in acute intestinal graft-versus-host disease[J]. Haematologica, 2012, 97(11):1674-1677.
- [20] Dietrich S, Falk CS, Benner A, et al. Endothelial vulnerability and endothelial damage are associated with risk of graft-versus-host disease and response to steroid treatment [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(1):22-27.

(收稿日期:2021-04-29)