

伴 p53 缺失 / 突变的双打击多发性骨髓瘤的临床特征及患者预后风险评分模型与验证

陈 平, 环亚红 (南京中医药大学附属南京中医院血液科, 南京 210022)

摘要: 目的 分析伴 p53 缺失 / 突变的双打击多发性骨髓瘤 (MM) 患者的临床特征及预后影响因素。方法 以 2017 年 6 月 ~ 2023 年 6 月南京中医药大学附属南京中医院收治的 MM 患者为研究对象。采用荧光原位杂交技术 (FISH) 检测染色体变化, 基因测序检测 p53 基因突变情况, 根据检测结果选择 p53 缺失或突变患者共 180 例, 将这 180 例患者分为仅 p53 缺失 / 突变组 (对照组, $n=73$) 和伴 p53 缺失 / 突变双打击组 (研究组, $n=107$)。对两组患者的临床特征和疗效进行比较, 分析 MM 患者预后影响因素, 建立评估 MM 患者预后的风险评分模型并进行验证。结果 研究组髓外病变 (46.73%)、骨病变 (42.06%)、处于 DS III 期 (70.09%)、ISS III 期 (64.49%)、R-ISS III 期 (59.81%) 的患者比例明显高于对照组 (28.77%, 19.18%, 45.21%, 39.73%, 32.88%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.861 \sim 12.600$, 均 $P < 0.05$)。研究组患者治疗后的临床总有效率 (OR) 为 52.34%, 低于对照组的 65.75%, 但两组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=3.202$, $P=0.074$)。研究组 MM 患者无进展生存期 (PFS) 及总体生存期 (OS) 均明显短于对照组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=15.522$, 16.973, 均 $P < 0.05$)。多因素 COX 回归分析显示, 骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$, $\beta 2\text{-MG} \geq 5.5\text{mg/L}$, $\text{PLT} < 125 \times 10^9/\text{L}$, $\text{LDH} \geq 240\text{U/L}$ 和伴 p53 缺失 / 突变双打击是 MM 患者 PFS 率的危险因素 (Wald $\chi^2=2.983 \sim 3.942$, 均 $P < 0.05$)。R-ISS 分期 III 期、骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$, $\beta 2\text{-MG} \geq 5.5\text{mg/L}$, $\text{LDH} \geq 240\text{U/L}$ 和伴 p53 缺失 / 突变双打击是 MM 患者 OS 率的危险因素 (Wald $\chi^2=3.389 \sim 3.971$, 均 $P < 0.05$)。建立评估 MM 患者预后的风险评分模型, 并且 ROC 曲线结果显示风险评分模型具有较好的区分度。两年 PFS, OS 在低危组、中危组及高危组中依次缩短, 差异具有统计学意义 ($F=23.629$, 17.664, 均 $P < 0.05$)。结论 伴 p53 缺失 / 突变的双打击 MM 患者临床表现主要为髓外病变、骨病变、处于 DS III 期、ISS III 期、R-ISS III 期居多。伴 p53 缺失 / 突变双打击是 MM 患者预后的重要影响因素。

关键词: p53 缺失 / 突变; 双打击; 多发性骨髓瘤; 临床特征; 预后因素

中图分类号: R733.3; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 02-017-08

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.004

Clinical Characteristics and Prognostic Risk Score Model of Double Hit Multiple Myeloma with p53 Deletion/Mutation

CHEN Ping, HUAN Yahong (Department of Hematology, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics and prognostic factors of patients with double hit multiple myeloma (MM) patients with p53 deletion/mutation. **Methods** MM patients admitted to Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine from June 2017 to June 2023 were selected as the study subjects. They used fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect chromosomal changes and gene sequencing to detect p53 gene mutations. According to the detection results, a total of 180 patients with p53 deletion/mutation were selected, and these 180 patients were divided into a p53 deletion/mutation-only group (control group, $n=73$) and a dual strike group with p53 deletion/mutation (research group, $n=107$). Compared the clinical characteristics and efficacy of two groups of patients, and analyzed the factors influencing the prognosis of MM patients. Established a risk-scoring model for evaluating and validating the prognosis of MM patients. **Results** The proportion of patients with extramedullary lesions (46.73%), bone lesions (42.06%), DS stage III (70.09%), ISS stage III (64.49%) and R-ISS stage III (59.81%) in research group with p53 deletion/mutation was significantly higher than that in control group (28.77%, 19.18%, 45.21%, 39.73%, 32.88%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=5.861 \sim 12.600$, all $P < 0.05$). The OR of patients in research group with p53 deletion/mutation after treatment was 52.34%, lower than 65.75% in control group. Still, there was no statistically significant difference between the two groups ($\chi^2=3.202$, $P=0.074$). The PFS and OS of MM patients with research group were significantly shorter than those with control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=15.522$, 16.973, all $P < 0.05$). Multivariate COX proportional hazards results, bone marrow plasma

作者简介: 陈平 (1990-), 女, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 血液病学, E-mail: 15150678965@163.com。

通讯作者: 环亚红 (1985-), 女, 副主任医师, 研究方向: 血液病学, E-mail: 675128515@qq.com。

cell ratio $\geq 30\%$, $\beta 2\text{-MG} \geq 5.5\text{mg/L}$, $\text{PLT} < 125 \times 10^9/\text{L}$, $\text{LDH} \geq 240\text{U/L}$ and dual strikes with p53 deletion/mutation were risk factors for PFS rate in MM patients (Wald $\chi^2 = 2.983 \sim 3.942$, all $P < 0.05$). R-ISS stage III, bone marrow plasma cell ratio $\geq 30\%$, $\beta 2\text{-MG} \geq 5.5\text{mg/L}$, $\text{LDH} \geq 240\text{U/L}$ and dual strikes with p53 deletion/mutation were risk factors for OS rate in MM patients (Wald $\chi^2 = 3.389 \sim 3.971$, all $P < 0.05$). Establishing a risk scoring model for evaluating the prognosis of MM patients, and the ROC curve results show that the risk scoring model has good discrimination. The 2-year PFS and OS were shortened sequentially in the low-risk group, medium-risk group and high-risk group, and the differences were statistically significant ($F = 23.629, 17.664$, all $P < 0.05$).

Conclusion The clinical manifestations of MM patients with double-hit p53 deletion/mutation are mainly extramedullary lesions, bone lesions, DS staging, ISS staging, and R-ISS staging, with stage III being the most common. The double-hit of p53 deletion/mutation and accompanying is an important prognostic factor for MM patients.

Keywords: p53 deletion/mutation; double-hit; multiple myeloma; clinical features; prognostic factors

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种常见的血液系统恶性肿瘤, 具有高度异质性, 患病人群多为中老年人^[1]。其主要临床特征为浆细胞恶性增殖、贫血、肾功能不全等^[2]。近年来, 随着我国人口老龄化加剧及疾病临床诊断水平的不断提高, 我国 MM 发病率呈逐年升高趋势^[3]。大部分 MM 患者存在细胞遗传学改变, 最新的关于 MM 预后研究中表示, p53 突变、17p-, 1q21 扩增、t(4:14), t(14:20) 及 t(14:16) 均属于高危细胞遗传学异常, 存在其中任何一种高危异常被称为双打击 MM^[4]。而 p53 缺失/突变则多发生在疾病晚期, 且相关研究指出 p53 缺失/突变与肿瘤耐药相关^[5]。基于 MM 的高度异质性, 采用 MM 预后因素进行危险分层, 对于 MM 患者的个体化治疗极其关键。近年来一些新药的使用极大地改善了 MM 患者的预后, 但目前关于伴 p53 缺失/突变双打击 MM 患者的临床特征及预后影响因素的研究鲜有报道。因此, 本研究对伴 p53 缺失/突变双打击 MM 患者的临床特征及预后影响因素进行分析, 以期对临床上对 MM 患者进行较精确的危险分层并据此制定精准的、个性化的治疗方案提供帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象 以 2017 年 6 月 ~ 2023 年 6 月南京中医药大学附属南京中医院收治的 MM 患者作为研究对象, 采用荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测染色体变化, 基因测序检测 p53 基因突变情况, 检测结果显示 p53 缺失或突变 MM 患者 180 例, 其中仅 p53 缺失/突变的 MM 患者 73 例, 纳入对照组; 伴 p53 缺失/突变的双打击 MM 患者 107 例, 纳入研究组。纳入标准: ①符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》中 MM 相关诊断标准^[6]; ② FISH 数据和 p53 基因测序结果完整; ③临床资料完整。排除标准: ①原发性浆细胞白血病患者; ②随访期由其它疾病原因导致死亡; ③复发患者。本研究经我院伦理委员会审批 (伦理批号: KY2023252)。

1.2 仪器与试剂 PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司), ThenIloBrite 原位杂交仪 (美国自然基因有限公司),

DNA 提取及 DNA 提取试剂盒 (美国 Gentra 公司), 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司) 及配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者的一般资料, 包括性别、年龄、是否髓外病变、骨病变、骨髓染色体核型分型、Durie-Salmon (DS) 分期、国际分期体系 (international staging system, ISS) 分期、R-ISS 分期、东部肿瘤协作组 (Eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分、M 蛋白分型、就诊时骨髓浆细胞比例、 $\beta 2\text{-微球蛋白}$ ($\beta 2\text{-MG}$)、白细胞计数 (WBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板计数 (PLT)、C-反应蛋白 (CRP)、血钙、乳酸脱氢酶 (LDH)、清蛋白 (ALB)、肌酐 (Cr) 和 M 蛋白水平。

1.3.2 染色体变化与基因测序检测方法: 通过 FISH 检查染色体变化: 就诊时抽取患者骨髓标本 15ml, 采用密度梯度离心法 (density gradient centrifugation, DGC) 分离骨髓单个核细胞 (bone marrow mononuclear cells, BMMC), 磁珠分离 CD138 阳性细胞。将纯化后的浆细胞滴于玻片上, 于杂交区加入探针混合液, 加盖玻片后封固, 将玻片置于原位杂交仪中, 观察 200 个分裂间期细胞荧光杂交信号, 并进行图像分析。按照欧洲骨髓瘤工作组 (European Myeloma Network, EMN) 设定的阳性阈值标准: 13q-, 17p- 和 1q21 扩增为阳性细胞百分率 $\geq 20\%$, 融合基因为阳性细胞百分率 $\geq 10\%$ 。p53 基因突变: 经 CD138 磁珠分选骨髓单个核细胞 ($\geq 5 \times 10^6$), 提取其基因组 DNA。扩增 p53 基因 4 ~ 11 号外显子, 反应条件: 94℃ 预变性 3min, 94℃ 30s, 59℃ 30s, 72℃ 90s (35 个循环), 72℃ 延伸 10min。将 PCR 产物进行 Sanger 测序。

1.3.3 治疗方案: 所有患者均接受以硼替佐米和/或来那度胺为主的化学治疗 (VD\RD\VCD\VRD\PAD) 于治疗第 1, 4, 8, 11 天或 1, 8, 15, 22 天进行硼替佐米 (国药准字 H20183262, 正大天晴药业集团股份有限公司, 规格: 3.5mg) 皮下注射, 1 ~ 1.3 mg/m^2 , 21 ~ 35 天 1 疗程, 来那度胺 10 ~ 25mg/

天单用 21 天或联合用药 14 天，至少治疗 4 个疗程，部分缓解（PR）以上适合患者行自体造血干细胞移植治疗。两组间治疗方案的选择无差异。

1.3.4 疗效评估：依据《血液病诊断及疗效标准》^[7]对患者疗效进行评估：①严格完全缓解（strict complete remission, sCR）：经检测血液及尿 M 蛋白完全消失，骨髓中无克隆性的浆细胞；②完全缓解（complete remission, CR）：经检测血清及尿免疫固定电泳结果均显示阴性；③非常好部分缓解（very good partial relief, VGPR）：经检测血清蛋白中没有 M 蛋白，但血清及尿免疫固定电泳（immunofixation electrophoresis, IFE）结果仍显示阳性；④部分缓解（partial remission, PR）：经检测血清 M 蛋白减少 $\geq 50\%$ ，24h 尿 M 蛋白减少 $\geq 90\%$ ；⑤最小缓解（minimum relief, MR）：经检测血清 M 蛋白减少 25% ~ 49%；⑥疾病进展（progressive disease, PD）：血清 M 蛋白升高 $\geq 25\%$ ；⑦不符合上述标准为疾病稳定（stable disease, SD）。临床总有效率（overall rate, OR）= 1 - (SD + PD) 例数 / 患者总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.5 随访：出院后每 3 个月通过电话、门诊等方式对生存出院的 MM 患者进行随访，询问患者本人或者家属其疾病进展情况及生存状态等，本研

究随访截至 2023 年 12 月 31 日，平均随访时间为 24 ± 17.85 个月。记录所有患者的无进展生存（progression-free survival, PFS）期和总体生存（overall survival, OS）期，OS 期定义为确诊患者死亡或至随访结束的时间；PFS 期定义为确诊至随访过程中首次发现肿瘤进展或者随访结束的时间^[8]。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；计数资料采用 *n*（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，采用 Log-rank 检验进行生存曲线比较；使用 COX 比例风险模型对影响 MM 患者 PFS 和 OS 的因素进行单因素分析，将结果中差异具有统计学意义的因素纳入多因素 COX 比例风险模型。将多因素 COX 比例风险模型得到的影响患者 PFS 和 OS 的因素纳入风险评分模型^[9]。通过受试者工作特征（ROC）曲线评价模型的区分度。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组的临床资料比较 见表 1。研究组髓外病变、骨病变、处于 DS III 期、ISS III 期、R-ISS III 期的患者比例明显高于对照组，差异具有统计学意义（均 *P* < 0.05）。

表 1		研究组与对照组的临床资料比较 [n（%）]			
类 别		研究组（n=107）	对照组（n=73）	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	64（59.81）	48（65.75）	0.651	0.420
	女	43（40.19）	25（34.25）		
年龄（岁）	≥ 60	68（63.55）	51（69.86）	0.772	0.380
	<60	39（36.45）	22（30.14）		
髓外病变	是	50（46.73）	21（28.77）	5.861	0.015
	否	57（53.27）	52（71.23）		
骨病变	是	45（42.06）	14（19.18）	10.308	0.001
	否	62（57.94）	59（80.82）		
G 显带骨髓染色体核型	正常	4（3.74）	6（8.22）	4.205	0.122
	1 种异常	47（43.93）	39（53.42）		
	≥ 2 种异常	56（52.34）	28（38.36）		
DS 分期	I + II 期	32（29.91）	40（54.79）	11.200	0.001
	III 期	75（70.09）	33（45.21）		
ISS 分期	I + II 期	38（35.51）	44（60.27）	10.726	0.001
	III 期	69（64.49）	29（39.73）		
R-ISS 分期	I + II 期	43（40.19）	49（67.12）	12.600	< 0.001
	III 期	64（59.81）	24（32.88）		
ECOG 评分	0~1 分	51（47.66）	42（57.53）	1.693	0.193
	2~4 分	56（52.34）	31（42.47）		
M 蛋白分型	轻链型	25（23.36）	13（17.81）	4.458	0.216
	IgA 型	17（15.89）	21（28.77）		
	IgG 型	41（38.32）	25（34.25）		
	IgD 型	24（22.43）	14（19.18）		
骨髓浆细胞比例（%）	<30	22（20.56）	24（32.88）	3.460	0.063
	≥ 30	85（79.44）	49（67.12）		

续表 1		研究组与对照组的临床资料比较 [n (%)]			
类 别		研究组 (n=107)	对照组 (n=73)	χ^2 值	P 值
β 2-MG (mg/L)	<5.5	49 (45.79)	43 (58.90)	2.985	0.084
	\geq 5.5	58 (54.21)	30 (41.10)		
WBC ($\times 10^9$ /L)	<7.5	34 (31.78)	32 (43.84)	2.718	0.099
	\geq 7.5	73 (68.22)	41 (56.16)		
Hb (g/L)	<100	71 (66.36)	43 (58.90)	1.037	0.308
	\geq 100	36 (33.64)	30 (41.10)		
PLT ($\times 10^9$ /L)	<125	60 (56.07)	51 (69.86)	3.490	0.062
	\geq 125	47 (43.93)	22 (30.14)		
CRP (mg/L)	<5.2	38 (35.51)	17 (23.28)	3.057	0.080
	\geq 5.2	69 (64.49)	56 (76.72)		
血钙 (mmol/L)	<2.75	32 (29.91)	29 (39.73)	1.868	0.172
	\geq 2.75	75 (70.09)	44 (60.27)		
LDH (U/L)	<240	34 (31.78)	33 (45.21)	3.349	0.067
	\geq 240	73 (68.22)	40 (54.79)		
ALB (g/L)	<35	56 (52.34)	43 (58.90)	0.756	0.384
	\geq 35	51 (47.66)	30 (41.10)		
Cr (μ mol/L)	<177	64 (59.81)	52 (71.23)	2.470	0.116
	\geq 177	43 (40.19)	21 (28.77)		
M 蛋白 (g/L)	<30	25 (23.36)	22 (30.14)	1.032	0.310
	\geq 30	82 (76.64)	51 (69.86)		

2.2 研究组与对照组化疗后的疗效比较 见表 2。研究组患者治疗后的 OR 低于对照组，但两组间差异无

表 2		研究组与对照组化疗后的疗效比较 [n (%)]						
组别	n	sCR	CR	VGPR	PR	MR	PD+SD	OR
研究组	107	0 (0.00)	8 (7.48)	9 (8.41)	26 (24.30)	13 (12.15)	51 (47.66)	56 (52.34)
对照组	73	0 (0.00)	1 (13.70)	9 (12.33)	25 (34.25)	4 (5.48)	25 (34.25)	48 (65.75)

2.3 研究组与对照组随访期间 PFS 及 OS 比较 见图 1。研究组 MM 患者 PFS 及 OS 均短于对照组，差异具有统计学意义 ($\chi^2=15.522, 16.973$ ，均 $P < 0.05$)。

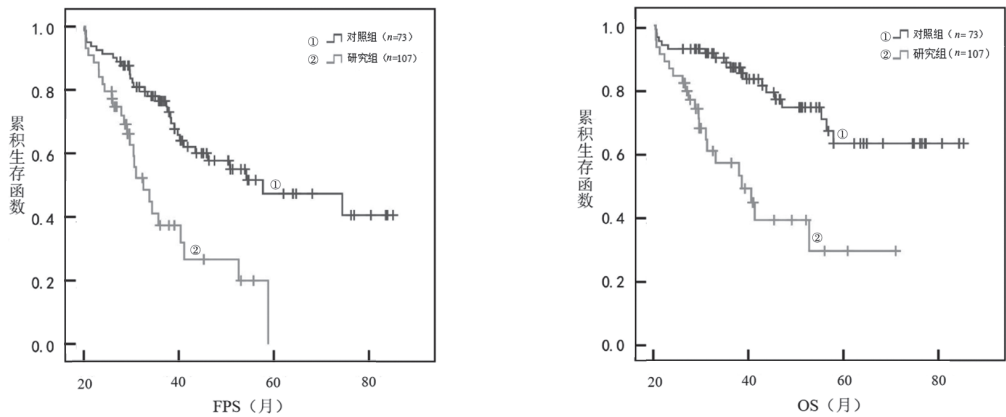


图 1 研究组与对照组随访期间 PFS 及 OS 比较

2.4 MM 患者预后的单因素分析 见表 3。单因素 COX 分析显示，骨病变、ISS 分期为Ⅲ期、R-ISS 分期Ⅲ期、骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$ ， β 2-MG $\geq 5.5\text{mg/L}$ ，PLT $<125 \times 10^9/\text{L}$ ，LDH $\geq 240\text{U/L}$ ，M 蛋白 $\geq 30\text{g/L}$ ，伴 p53 缺失 / 突变双打击是 MM 患者 PFS，OS 率的影响因素 (均 $P < 0.05$)。

表 3 影响 MM 患者预后的单因素 COX 分析

因 素	PFS					OS				
	β	SE	Wald χ ²	HR (95%CI)	P 值	β	SE	Wald χ ²	HR (95%CI)	P 值
髓外病变	-1.669	0.471	20.996	0.952 (0.583 ~ 1.649)	0.064	-1.514	0.397	12.394	0.672 (0.318~1.754)	0.105
骨病变	1.014	0.322	10.585	2.367 (2.012~3.204)	0.006	1.187	0.355	13.920	2.393 (1.968~3.145)	0.002
DS 分期Ⅲ期	-1.207	0.318	14.407	0.299 (0.083~1.075)	0.393	-1.031	0.364	10.511	0.357 (0.131~1.071)	0.271
ISS 分期Ⅲ期	0.991	0.142	7.291	2.694 (2.175~3.531)	< 0.001	1.017	0.314	7.679	2.765 (2.312~3.406)	< 0.001
R-ISS 分期Ⅲ期	1.181	0.297	15.812	3.258 (2.728~4.794)	0.004	0.716	0.230	5.812	2.046 (1.284~3.793)	0.001
骨髓浆细胞比例≥ 30%	1.143	0.306	16.769	4.582 (3.966~6.011)	< 0.001	0.926	0.462	18.732	4.922 (4.105~5.683)	< 0.001
β 2-MG ≥ 5.5mg/L	1.349	0.514	38.430	3.855(2.939 ~ 4.728)	0.009	1.259	0.534	24.763	3.512(2.937 ~ 4.156)	< 0.001
PLT<125 × 10 ⁹ /L)	1.114	0.112	14.403	3.146(2.285 ~ 3.796)	0.010	1.309	0.210	8.583	3.702(3.085 ~ 4.341)	< 0.001
LDH ≥ 240U/L	1.223	0.134	13.999	3.393(2.405 ~ 4.408)	< 0.001	1.332	0.224	7.930	3.789(3.095 ~ 4.354)	< 0.001
M 蛋白 ≥ 30g/L	0.932	0.215	16.367	2.360(1.788 ~ 4.104)	0.013	1.043	0.397	8.671	2.574(2.011 ~ 4.263)	0.010
伴 p53 缺失 / 突变的双打击	0.896	0.322	12.587	3.581(2.504 ~ 4.670)	< 0.001	1.155	0.30	8.426	4.011(2.942 ~ 5.873)	< 0.001

2.5 MM 患者预后的多因素 COX 分析 见表 4。多因素 COX 回归分析显示，骨髓浆细胞比例 ≥ 30%，β 2-MG ≥ 5.5mg/L，PLT<125 × 10⁹ /L，LDH ≥ 240U/L，伴 p53 缺失 / 突变双打击是 MM 患者 PFS 率的危险因素（均 $P < 0.05$ ）。R-ISS 分期Ⅲ期、骨髓浆细胞比例 ≥ 30%，β 2-MG ≥ 5.5mg/L，LDH ≥ 240U/L，伴 p53 缺失 / 突变双打击是 MM 患者 OS 率的危险因素（均 $P < 0.05$ ）。

表 4 影响 MM 患者预后的多因素 COX 回归分析

因素	PFS					OS				
	β	SE	Wald χ ²	HR (95%CI)	P 值	β	SE	Wald χ ²	HR (95%CI)	P 值
骨病变	0.612	0.546	1.258	1.845 (1.476~2.283)	0.056	1.003	0.511	3.851	2.726 (1.842~3.677)	0.114
ISS 分期Ⅲ期	0.733	0.502	1.034	2.013 (1.590 ~ 2.637)	0.073	1.152	0.564	2.943	2.405 (1.716 ~ 3.298)	0.052
R-ISS 分期Ⅲ期	1.093	0.581	3.534	3.983 (2.525 ~ 4.358)	0.098	1.559	0.409	3.865	4.572 (3.085 ~ 6.128)	0.002
骨髓浆细胞比例≥ 30%	1.176	0.620	3.517	3.741 (2.508 ~ 4.956)	0.005	0.928	0.504	3.389	4.529 (3.927 ~ 5.124)	0.024
β2-MG ≥ 5.5mg/L	1.119	0.617	3.260	3.062 (2.547 ~ 3.618)	0.011	1.028	0.516	3.971	2.796 (2.145 ~ 3.425)	0.008
PLT<125 × 10 ⁹ /L	1.164	0.587	3.558	4.876 (3.529 ~ 5.734)	0.004	1.139	0.554	3.087	2.621 (1.326 ~ 3.257)	0.085
LDH ≥ 240U/L	0.932	0.528	2.983	3.550 (2.871 ~ 4.242)	0.033	1.142	0.513	3.426	3.328 (2.097 ~ 3.904)	0.006
M 蛋白 ≥ 30g/L	1.319	0.652	4.076	2.042 (1.028~3.439)	0.141	0.909	0.527	2.978	2.483 (2.139~2.917)	0.127
伴 p53 缺失 / 突变双打击	1.033	0.606	3.942	4.340 (3.012~5.194)	< 0.001	1.087	0.561	3.662	5.102 (3.883~6.266)	< 0.001

2.6 MM 患者预后评估模型的构建及风险等级划分 根据多因素 COX 比例风险模型结果的 HR 值构建 MM 患者 PFS 和 OS 风险评分模型^[9]，PFS 和 OS 风险评分模型评分分别为 0 ~ 20 和 0 ~ 21。MM 患者 PFS 的 95%CI 上限为 7 分，下限为 15 分，则 3 个风险等级可划分为低危 <7 分，中危 7~15 分，高危 >15 分，见表 5，6。MM 患者 OS 的 95%CI 上限为 6 分，下限为 16 分，则 3 个风险等级可划分为低危 <6 分，中危 6~16 分，高危 >16 分，见表 7，8。

表 5 MM 患者 PFS 风险评分表

风险因素	评分
骨髓浆细胞比例 ≥ 30%	否 =0，是 =4
β 2-MG ≥ 5.5mg/L	否 =0，是 =3
PLT<125 × 10 ⁹ /L	否 =0，是 =5
LDH ≥ 240U/L	否 =0，是 =4
伴 p53 缺失 / 突变双打击	仅 p53 缺失 / 突变 =0， 伴 p53 缺失 / 突变双打击 =4

表 6 患者的评分情况和危险级别划分

组别	n	评分范围	得分
低危组	30	<7	4.52 ± 1.41
中危组	98	7 ~ 15	11.33 ± 2.36
高危组	52	>15	17.91 ± 1.70

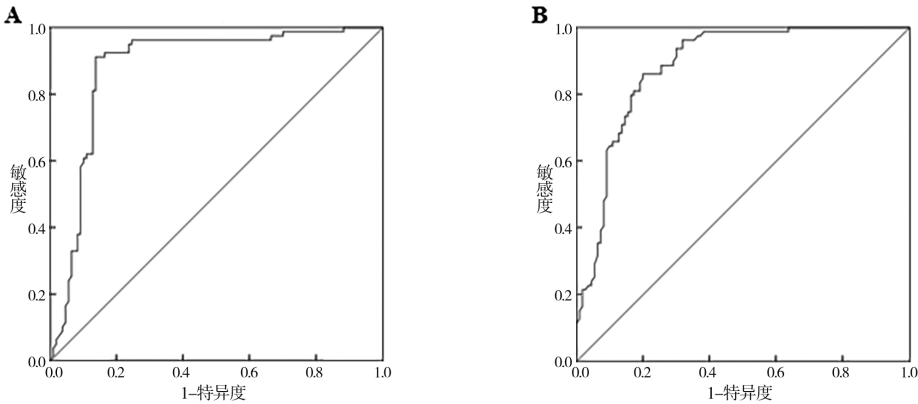
表 7 MM 患者 OS 风险评分表

风险因素	评分
R-ISS 分期Ⅲ期	否 =0，是 =5
骨髓浆细胞比例 ≥ 30%	否 =0，是 =5
β 2-MG ≥ 5.5mg/L	否 =0，是 =3
LDH ≥ 240U/L	否 =0，是 =3
伴 p53 缺失 / 突变双打击	仅 p53 缺失 / 突变 =0， 伴 p53 缺失 / 突变双打击 =5

表 8 患者的评分情况和危险级别划分

组别	n	评分范围	得分
低危组	21	<6	4.49 ± 1.13
中危组	90	6 ~ 16	11.12 ± 2.75
高危组	69	>16	18.68 ± 1.04

2.7 风险评分模型的验证 以风险评分作为检验变



A 为内部验证前; B 为内部验证后。

图 2 风险评分模型的区分度评价

2.8 不同危险度分层各组间 OS 及 PFS 生存分析 见图 3。结果显示, 二年 PFS 和 OS 在低危组、中危组及高危组中依次缩短 (83.1%, 60.5%, 30.7%;

量, 以 MM 患者是否死亡为状态变量, 绘制内部验证前后的 ROC 曲线, 见图 2。内部验证前后的 ROC 曲线下面积 (95%CI) 分别为 0.882 (0.828 ~ 0.935, $P<0.001$) 和 0.855 (0.838 ~ 0.932, $P<0.001$), 特异度和敏感度分别为 88.32%, 90.58% 和 86.74%, 87.60%, 说明风险评分模型区分度良好。

96.8%, 75.2%, 51.6%), 差异具有统计学意义 ($F=23.629, 17.664$, 均 $P<0.05$)。

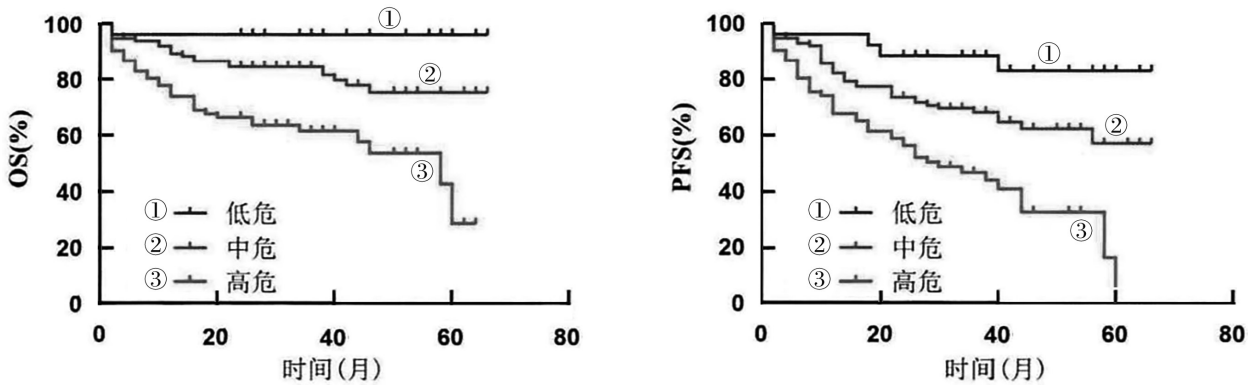


图 3 不同危险度分层各组间 OS 及 PFS 生存曲线

3 讨论

MM 的发生与发展与免疫失调、基因突变等因素密切相关, 其常见临床表现主要为贫血、骨病、肾功能损伤等^[10-11], 这与本研究结果基本一致。因其具有较强的异质性, 导致部分患者治疗效果不佳, 预后不良情况时有发生, 严重威胁患者的生命安全, 这可能与其具有不同染色体异常有关。随着 FISH 技术的应用, MM 逐渐形成了以细胞遗传学为基础的危险度分层, 为 MM 患者的精准治疗和预防评估提供了理论依据。2019 年 WALKER 等^[12]提出了“双打击”的概念, 可用于预测疾病复发可能性及总生存。多项研究表明, p53 缺失 / 突变等基因异常在 MM 发病和治疗反应中起到了重要作用^[13]。因此,

对影响伴 p53 缺失 / 突变双打击的 MM 患者预后的相关因素进行研究具有重要意义。

本研究结果显示, 研究组髓外病变、骨病变、处于 DS III 期、ISS III 期、R-ISS III 期患者比例明显高于对照组, 提示伴 p53 缺失 / 突变双打击组 MM 患者病情较重。多因素分析结果显示, R-ISS 分期 III 期、骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$, $\beta 2\text{-MG} \geq 5.5\text{mg/L}$, $\text{PLT} < 125 \times 10^9/\text{L}$, $\text{LDH} \geq 240\text{U/L}$, p53 缺失 / 突变、伴 p53 缺失 / 突变双打击是 MM 患者预后的影响因素。骨髓浆细胞比例是 MM 的诊断、预后或评分系统的重要指标^[14-15]。升高的骨髓浆细胞与骨髓微环境的相互作用, 加重疾病负担, 使疾病治疗更加困难。浆细胞异常增殖和分泌还会导致高

β 2-MG血症、低ALB血症、LDH升高等一系列生化改变。 β 2-MG是肿瘤负荷和肾功能评估的重要指标,也是MM患者ISS分期的重要参考指标和影响MM患者预后的重要危险因素^[16-17]。本研究中, β 2-MG对MM患者PFS及OS均有显著影响。LDH水平与肿瘤细胞的增殖、代谢密切相关,对MM等血液系统恶性肿瘤的临床诊断、预后和治疗效果预测评估具有重要价值。研究证实,LDH是影响MM患者预后的重要临床因素^[18],这与本研究结果一致。几乎所有MM患者均存在细胞遗传学异常。有研究表明,遗传学异常是影响MM患者PFS和OS的独立预后因素^[19-20]。本研究中伴p53缺失/突变双打击MM患者的PFS和OS明显短于仅p53缺失/突变MM患者,这与文献报道一致。并且伴p53缺失/突变双打击组MM患者疗效明显低于仅p53缺失/突变组,说明伴p53缺失/突变双打击MM患者总生存期短,预后差。

本研究所建立的风险评分模型可有效评估MM患者预后,为MM患者预后评估提供了一定的研究依据。临床可据此及时采取积极有效的治疗措施,以提高患者治疗效果,对改善患者预后具有一定指导作用。但本研究仅为单中心研究,且样本量有限,数据结果可能存在一定选择偏倚和测量偏倚,后续有待进行更深入地分析和验证。

综上所述,伴p53缺失/突变双打击MM患者临床表现主要为髓外病变、骨病变、处DS分期、ISS分期、R-ISS分期以Ⅲ期居多。p53缺失/突变和伴p53缺失/突变双打击是MM患者预后的重要因素。

参考文献:

- [1] 任梅,石培民,谢静,等.血清CXCL9和IL-34水平检测对多发性骨髓瘤患者的疗效监测及其预后价值[J].现代检验医学杂志,2023,38(5):127-132.
REN Mei, SHI Peimin, XIE Jing, et al. Serum CXCL9 and IL-34 levels in multiple myeloma patients for monitoring efficacy and prognostic value[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(5): 127-132.
- [2] MINNIE S A, HILL G R. Immunotherapy of multiple myeloma[J]. the Journal of Clinical Investigation, 2020, 130(4): 1565-1575.
- [3] WALLINGTON-BEDDOE C T, MYNOTT R L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2021, 14(1): 151.
- [4] 王东梅,陈园园,孟真,等.硼替佐米治疗伴P53缺失的双打击多发性骨髓瘤患者的疗效及预后分析[J].中国实验血液学杂志,2020,28(4):1221-1227.
WANG Dongmei, CHEN Yuanyuan, MENG Zhen, et al. Clinical efficacy and prognosis of double-hit multiple myeloma patients with deletion P53 treated with regimen based on bortezomib[J]. Journal of Experimental Hematology, 2020, 28(4): 1221-1227.
- [5] 谭瑞,段伟,王子君,等. FIS1通过P53通路抑制骨肉瘤对顺铂化疗的耐药[J].临床与病理杂志,2021,41(10):2231-2238.
TAN Rui, DUAN Wei, WANG Zijun, et al. Mitochondrial fission protein 1 inhibits cisplatin resistance in osteosarcoma through P53 pathway[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2021, 41(10): 2231-2238.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J].中华内科杂志,2022,61(5):480-487.
Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China(2022 revision)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022, 61(5): 480-487.
- [7] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[S].北京:科学出版社,2007:89-92.
ZHANG Zhinan, SHEN Ti. Diagnostic and therapeutic criteria for hematological diseases[M]. Beijing: Science Press, 2007: 89-92.
- [8] 张蓉,李国辉,刘小五,等.初诊多发性骨髓瘤患者外周血淋巴细胞绝对值/单核细胞绝对值比值在预测临床预后的价值研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(1):101-104.
ZHANG Rong, LI Guohui, LIU Xiaowu, et al. Value of peripheral blood lymphocyte absolute value/monocyte absolute value ratio in predicting clinical prognosis of newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 101-104.
- [9] 许颖,王丹.儿童难治性肺炎支原体肺炎危险因素分析及风险评分模型的构建[J].广东医学,2022,43(11):1332-1336.
XU Ying, WANG Dan. Risk factors and risk scoring system of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Guangdong Medical Journal, 2022, 43(11): 1332-1336.
- [10] 中国抗癌协会骨肿瘤和骨转移瘤专业委员会.多发性骨髓瘤骨病外科治疗专家共识(2022版)[J].中国肿瘤临床,2022,49(13):649-659.
Bone Tumor and Bone Metastasis Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on surgical treatment of multiple myeloma bone disease(2022 version) [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2022, 49(13): 649-659.
- [11] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review[J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477.
- [12] WALKER B A, MAVROMMATIS K, WARDELL C P, et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis[J]. Leukemia, 2019, 33(1): 159-170.

- [9] WALLINGTON-BEDDOE C T, MYNOTT R L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 151.
- [10] ZHOU Fan, WANG Dongjiao, WEI Wei, et al. Comprehensive profiling of circular RNA expressions reveals potential diagnostic and prognostic biomarkers in multiple myeloma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 40.
- [11] CHANG Wenjing, ZHU Jichao, YANG Dianyu, et al. Plasma versican and plasma exosomal versican as potential diagnostic markers for non-small cell lung cancer[J]. *Respiratory Research*, 2023, 24(1): 140.
- [12] SONG Junquan, WEI Rongyuan, HUO Shiyang, et al. Versican enrichment predicts poor prognosis and response to adjuvant therapy and immunotherapy in gastric cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 960570.
- [13] YAMAUCHI N, KANKE Y, SAITO K, et al. Stromal expression of cancer-associated fibroblast-related molecules, versican and lumican, is strongly associated with worse relapse-free and overall survival times in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncology Letters*, 2021, 21(6): 445.
- [14] LIN Liang, ZHANG Xinwei, CAO Li, et al. Reelin promotes adhesion of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells via integrin $\beta 1$ signaling[J]. *Journal of Cancer*, 2017, 8(12): 2212-2222.
- [15] GUPTA N, KUMAR R, SETH T, et al. Targeting of stromal versican by miR-144/199 inhibits multiple myeloma by downregulating FAK/STAT3 signalling[J]. *RNA Biology*, 2020, 17(1): 98-111.
- [16] CHEN Hong, ZHAO Yuan, ZHANG Jiajia, et al. Promoting effects of miR-135b on human multiple myeloma cells via regulation of the Wnt/ β -catenin/versican signaling pathway [J]. *Cytokine*, 2021, 142:155495.
- [17] MEI Chao, WANG Tian, XU Baoli, et al. Association of CCND1 rs9344 polymorphism with lung cancer susceptibility and clinical outcomes: a case-control study[J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2024, 24(1): 167.
- [18] YAN Xiao, GAO Minjie, ZHANG Ping, et al. MiR-181a functions as an oncogene by regulating CCND1 in multiple myeloma[J]. *Oncology Letters*, 2020, 20(1): 758-764.
- [19] JIANG Yuwen, ZHANG Chenlu, LU Ling, et al. The prognostic role of cyclin D1 in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Technology in Cancer Research Treatment*, 2022, 21:15330338211065252.
- 收稿日期: 2024-04-30
修回日期: 2024-09-03

(上接第23页)

- [13] 陈婷, 吉佳梅, 李雅婷, 等. 多发性骨髓瘤早期复发患者临床特征的分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(4): 1144-1149.
- CHEN Ting, JI Jiamei, LI Yating, et al. Analysis of clinical characteristics in patients with early recurrence of multiple myeloma[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2022, 30(4): 1144-1149.
- [14] 龚盈盈, 闫晓爽, 王叶敏, 等. 多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后因素分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(3): 772-780.
- GONG Yingying, YAN Xiaoshuang, WANG Yemin, et al. Clinical features and prognostic factors of patients with multiple myeloma[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2021, 29(3): 772-780.
- [15] AL SALEH A S, PARMAR H V, VISRAM A, et al. Increased bone marrow plasma-cell percentage predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2020, 20(9): 596-601.
- [16] 武晓倩, 李晨, 冯玉虎. 血清 $\beta 2$ -微球蛋白联合 C 反应蛋白与白蛋白比值对首诊多发性骨髓瘤预后的预测价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(17): 1833-1836.
- WU Xiaoqian, LI Chen, FENG Yuhu. Predictive value of serum $\beta 2$ -microglobulin combined with C-reactive protein to albumin ratio in the prognosis of first-diagnosed multiple myeloma[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2022, 21(17): 1833-1836.
- [17] 任静静, 杨瑜, 王珊珊. 血清乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ -微球蛋白水平与多发性骨髓瘤患者预后的关系 [J]. *癌症进展*, 2023, 21(12): 1337-1340.
- REN Jingjing, YANG Yu, WANG Shanshan. Relationship of serum lactate dehydmgense and $\beta 2$ -microglobulin levels with-prognosis of multiple myeloma patients[J]. *Cancer Progression*, 2023, 21(12): 1337-1340.
- [18] 朱成斌, 蔡春莲. 血常规指标对初诊多发性骨髓瘤临床分期和预后预测价值的研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(10): 723-727.
- ZHU Chengbin, CAI Chunlian. Study on predictive value of blood routine index in clinical staging and prognosis of newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2021, 34(10): 723-727.
- [19] 姜志圣, 马士超, 李振杰, 等. 多发性骨髓瘤骨病的手术治疗效果及预后的相关因素分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(7): 1205-1207, 1216.
- JIANG Zhisheng, MA Shichao, LI Zhenjie, et al. Analysis of the surgical treatment effect and prognosis of multiple myeloma bone disease[J]. *the Practical Journal of Cancer*, 2023, 38(7): 1205-1207, 1216.
- [20] 刘珊, 尚晋, 林芸, 等. 双打击型高危多发性骨髓瘤患者临床疗效和预后分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(11): 1209-1214.
- LIU Shan, SHANG Jin, LIN Yun, et al. Analysis of the clinical effects and outcome of patients with double-hit high-risk multiple myeloma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2021, 43(11): 1209-1214.
- 收稿日期: 2024-05-29
修回日期: 2024-06-28