



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.008

• 论著 •

# 双打击多发性骨髓瘤的 Nomogram 预测模型的构建与验证

黎鑫琦 商豫凤 陈国鹏 周芙玲

**[摘要]** **目的** 评估现有分期系统对多发性骨髓瘤(MM)的应用价值,构建双打击 MM 的 Nomogram 预测模型并验证。**方法** 回顾性纳入 MM 患者 446 例,将其以 2:1 的比例随机分为训练组(295 例)和验证组(151 例)。收集所有患者的基线资料及预后情况并分组进行比较。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 MM 患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的分层预测价值。采用 log-rank 检验进行 Kaplan-Meier 生存曲线差异比较。采用单因素和多因素 Cox 回归分析评估 OS 的影响因素。构建 Nomogram 预后模型,采用 C 指数评估该模型的预测能力。**结果** ROC 曲线分析结果显示,R-ISS 和 D-S 对 MM 患者的 OS 和 PFS 分层预测效能不高( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示两组患者中位 OS 和 PFS 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素 Cox 回归分析结果显示,年龄、Double-hit、LDH、ISS 评分均是影响 OS 的独立预后因素( $P < 0.05$ )。构建包含上述 4 个独立预后因素的 Nomogram 预后模型,对其能力进行评价,结果显示在训练组与验证组中预测 OS 与实际 OS 之间均具有良好的一致性。**结论** 现有分期系统对 MM 的生存预测仍然具有一定的局限,建立以 Double-hit 细胞遗传学异常为基础的 Nomogram 预后模型具有对 OS 良好的预测价值,或可用于指导临床个体化治疗。

**[关键词]** 双打击; 多发性骨髓瘤; 总生存期; 预后分期系统; Nomogram

**[中图分类号]** R559

**[文献标识码]** A

**Construction and verification of a Nomogram prediction model for double-hit multiple myeloma**  
Li Xinqi, Shang Yufeng, Chen Guopeng, Zhou Fuling. Department of Hematology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the application value of the existing staging system for multiple myeloma(MM), and establish a Nomogram prediction model for double-hit MM for verification. **Methods** A total of 446 patients with MM were retrospectively included and randomly divided into training group (295 cases) and validation group(151 cases) at a ratio of 2:1. Baseline data and prognosis of all patients were collected and compared in different groups. The stratified predictive value of overall survival(OS) and progression-free survival(PFS) in MM patients was evaluated using receiver operating characteristic(ROC) curves. Kaplan-Meier survival curves were compared by log-rank test. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to evaluate the influencing factors of OS. A Nomogram prognostic model was constructed and its predictive ability was evaluated by C-index. **Results** ROC curve analysis results showed that R-ISS and D-S had low efficacy in stratified prediction of OS and PFS in MM patients( $P < 0.05$ ). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that there was no significant difference in the median OS and PFS between the two groups( $P > 0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that age, Double-hit, LDH and ISS score were independent prognostic factors affecting OS( $P < 0.05$ ). A Nomogram prognostic model containing the above four independent prognostic factors was constructed and its ability was evaluated. The results showed good consistency between the predicted OS and the actual OS in both the training group and the validation group. **Conclusion** The existing staging system still has some limitations in predicting the survival of MM. The established Nomogram prognostic model based on the cytogenetic abnormality of Double-hit has good value in predicting the OS, and may be used to guide clinical individualized treatment.

**[Key words]** Double-hit; Multiple myeloma; Overall survival; Prognostic staging system; Nomogram

基金项目:武汉光电国家研究中心创新专项(2018WNLOK023);武汉大学中南医院学科建设平台项目(202021)

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院血液内科

通讯作者:周芙玲, E-mail:zhoufuling@whu.edu.cn

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种异质性浆细胞疾病<sup>[1]</sup>, 主要临床表现为破坏性骨病变、肾损伤、贫血和高钙血症<sup>[2]</sup>。MM 对治疗的反应和生存具有可变性, 需要设计可靠的预后模型来提供准确的预后信息, 选择适应风险的治疗方案<sup>[3]</sup>。现已开发了几种风险分层模型, 其中 Durie-Salmon 分期系统 (D-S) 传统用于评估 MM 的肿瘤负荷<sup>[4]</sup>, 此分期仍不足以确定患者个体化最佳治疗选择。2005 年, 基于血清白蛋白 (Alb) 和  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 的国际分期系统 (ISS) 应运而生<sup>[5]</sup>。其他研究提出了一种基于宿主和疾病因素组合的风险分层模型: 细胞遗传学异常 (CA) 或乳酸脱氢酶 (LDH) 相关的基于国际评分系统/荧光原位杂交的预后分层模型<sup>[6]</sup>。国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 于 2015 年开发了一种新的修订国际分期系统 (R-ISS), 该系统整合了上述 LDH 和高风险 CA, 形成 3 组具有不同结局的风险组<sup>[7]</sup>。同时越来越多的研究证明其他高危细胞遗传学异常的存在<sup>[8]</sup>。最新的 Mayo MM 风险分层提出双打击和三打击类型<sup>[9]</sup>。目前的分期系统仍具有一定的局限: 首先对于常用的 R-ISS, R-ISS II 期 MM 患者占总体约 2/3 左右, 且具有较强异质性; 其次, 作为独立危险因素的双打击细胞遗传学异常并未纳入目前的分期系统中。因此, 需建立一个新的预后模型以弥补目前的不足。本研究通过回顾性分析 MM 患者的临床资料, 以评估现有分期系统的预测能力, 并构建以双打击 MM 为基础的 Nomogram 预测模型, 从而确定 MM 高危人群, 并对此模型进行验证和评价。

## 对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入 2012 年 9 月 ~ 2021 年 9 月我科确诊为 MM 的患者 446 例。MM 确诊根据 IMWG 标准<sup>[7]</sup>, 由两名或以上血液学专家确定诊断。排除标准: (1) 随访时间 < 3 个月; (2) 确诊 1 个月内死亡; (3) 冒烟型骨髓瘤 (SMM)、IgM 相关疾病、免疫表型不明确或原发性淀粉样变性; (4) 非初诊骨髓瘤; (5) 治疗前重要的检查结果缺失; (6) 治疗前无完整细胞遗传学结果; (7) 先前存在其他肿瘤或并发其他肿瘤。将 446 例患者以 2:1 的比例随机分为训练组 (295 例) 和验证组 (151 例)。本研究已通过我院伦理委员会审核批准。

2. 方法: 回顾性收集所有患者基线资料, 包括性别、年龄、免疫分型、初诊时临床表现、LDH、Hb、Alb、 $\beta_2$ -MG、血清钙、血肌酐水平、骨髓浆细胞百分比、细胞遗传学异常情况、ISS 分期、R-ISS 分期、D-S 分期、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 活动状态 (PS) 评分、预后情况 [总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)]。随访截止日期为 2021 年 12 月 31 日。OS 定义为从诊断至因任

何原因死亡的时间, PFS 定义为从诊断之日至疾病进展、复发、因任何原因导致死亡的时间。双打击 MM 定义: 根据 mSMART 的风险分层<sup>[9]</sup>, 存在 *Del*(17p)、*t*(4; 14)、*t*(14; 16)、*t*(14; 20)、*Gain*(1q) 或 *p53* 基因突变被认为是高危遗传学异常, 存在任何两个高危遗传学异常因素被认为是双打击 MM; 三个或更多高危遗传学异常因素是三打击 MM; 本研究中将伴两个或者更多高危因素的细胞遗传学异常 (即双打击和三打击) 统称为双打击 MM。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 25.0、GraphPad Prism 7.0 及 R 语言软件 3.6.2 进行统计分析及作图。非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 MM 患者 OS 和 PFS 的分层预测价值。采用 log-rank 检验进行 Kaplan-Meier 生存曲线差异比较。采用单因素和多因素 Cox 回归分析评估 OS 的影响因素。构建 Nomogram 预后模型, 采用 C 指数评估该模型的预测能力。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

1. 所有 MM 患者的基线资料: 446 例 MM 患者年龄 39 ~ 78 岁, 中位年龄 61.0 (53.0 ~ 67.0) 岁, 其中 147 例 (33.0%) 年龄 > 65 岁, 269 例 (60.3%) 为男性; 最常见的免疫分型为 IgG 型 (216 例, 48.4%), 其次为 IgA 型 (114 例, 25.6%)、 $\lambda$  轻链型 (60 例, 13.5%)、 $\kappa$  轻链型 (36 例, 8.1%) 和不分泌型 (15 例, 3.4%), 其余免疫分型非常罕见; 初诊时 192 例 (43.0%) 具有中度及以上的贫血, 241 例 (54.0%) Alb 减低, 71 例 (15.9%) 伴有肾功能不全, 43 例 (9.6%) 伴有高钙血症, 306 例 (68.6%) 具有不同程度的骨破坏; 168 例 (37.7%)  $\beta_2$ -MG  $\geq 5.5$  mg/L, 124 例 (27.8%) LDH 水平升高; 骨髓浆细胞百分比中位数为 29.5%, 其中 215 例 (48.2%) 浆细胞百分比比值 > 30%; 细胞遗传学异常的患者中 IgH 重排占比最高 [203 例 (45.5%)], 其次为 *Del*(13q) [190 例 (42.6%)] 和 *Gain*(1q21) [162 例 (36.3%)], *Del*(17p) [(58 例 (13.0%))] 最少见。双打击 MM 有 72 例 (16.1%)。

2. R-ISS、D-S 对 MM 患者 OS 和 PFS 的分层预测价值: ROC 曲线分析结果显示, R-ISS 和 D-S 均能够对 MM 患者的 OS 和 PFS 进行分层预测 ( $P < 0.05$ ), 具有一定的预后分层能力, 其对应的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.592 (95% CI 0.534 ~ 0.650) 和 0.522 (95% CI 0.462 ~ 0.582), 预测效能均不高。

3. 训练组和验证组 MM 患者基线资料及 OS、PFS

比较:两组患者基线资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。*Kaplan-Meier* 生存曲线分析结果显示,训练组中位 OS 为 60.9 个月(95% *CI* 53.0 ~ 68.8),中位 PFS 为 29.7 个月(95% *CI* 26.1 ~ 33.4);验证组中位 OS 为 61.0 个月(95% *CI* 32.9 ~ 89.1),中位 PFS 为 35.0 个月(95% *CI* 28.0 ~ 42.0)。两组患者中位 OS 和 PFS 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

4. 训练组患者 OS 的影响因素分析:单因素 *Cox* 回归分析结果显示,年龄( $HR=2.231$ ,95% *CI* 1.403 ~ 3.550,  $P=0.001$ )、ECOG-PS 评分( $HR=2.015$ ,95% *CI* 1.154 ~ 3.519,  $P=0.014$ )、Hb( $HR=1.981$ ,95% *CI* 1.253 ~ 3.133,  $P=0.003$ )、Alb( $HR=1.802$ ,95% *CI* 1.121 ~ 2.897,  $P=0.015$ )、血肌酐( $HR=2.167$ ,95% *CI* 1.256 ~ 3.739,  $P=0.005$ )、 $\beta_2$ -MG( $HR=2.110$ ,95% *CI* 1.329 ~ 3.350,  $P=0.002$ )、血清钙( $HR=2.204$ ,95% *CI* 1.089 ~ 4.463,  $P=0.028$ )、LDH( $HR=2.669$ ,95% *CI* 1.664 ~ 4.281,  $P<0.001$ )、骨髓浆细胞百分比( $HR=1.704$ ,95% *CI* 1.078 ~ 2.695,  $P=0.023$ )、ISS 分期( $HR=4.544$ ,95% *CI* 1.795 ~ 11.503,  $P=0.001$ )、R-ISS 分期( $HR=9.439$ ,95% *CI* 2.214 ~ 40.242,  $P=0.002$ )、D-S 分期( $HR=2.131$ ,95% *CI* 1.000 ~ 4.540,  $P=0.050$ )、*Del*(17p)( $HR=1.842$ ,95% *CI* 1.025 ~ 3.309,  $P=0.041$ )、*Gain*(1q21)( $HR=2.216$ ,95% *CI* 1.387 ~ 3.540,  $P=0.001$ )和 *Double-hit*( $HR=2.255$ ,95% *CI* 1.307 ~ 3.891,  $P=0.003$ )均是 OS 的影响因素。进一步将上述分析中的

15 个变量进行 *LASSO Cox* 回归分析并筛选出 9 个与 OS 相关的变量:年龄、ECOG-PS 评分、*Del*(17p)、血肌酐、*Double-hit*、LDH、骨髓浆细胞百分比、D-S 分期和 ISS 分期。将筛选的 9 个变量进一步进行多因素 *Cox* 回归分析,结果显示年龄( $HR=1.048$ ,95% *CI* 1.021 ~ 1.076,  $P<0.001$ )、*Double-hit*( $HR=2.132$ ,95% *CI* 1.225 ~ 3.709,  $P=0.007$ )、LDH( $HR=2.451$ ,95% *CI* 1.518 ~ 3.956,  $P<0.001$ )和 ISS 分期( $HR=3.770$ ,95% *CI* 1.485 ~ 9.571,  $P=0.005$ )均是影响 OS 的独立预后因素,而 ECOG-PS 评分( $P=0.191$ )、*Del*(17p)( $P=0.830$ )、血肌酐( $P=0.252$ )、骨髓浆细胞百分比( $P=0.390$ )及 D-S 分期( $P=0.292$ )均对 OS 无影响。

5. Nomogram 预后模型的构建与验证:基于以上分析结果建立含 *Double-hit* 细胞遗传学异常的 Nomogram 预后模型,见图 1。该模型包含了年龄、*Double-hit* 细胞遗传学异常、ISS 分期、LDH 异常 4 个指标,其中年龄为连续变量,其余 3 个指标为分类变量。对该模型预测能力进行评价,在训练组中,其 C 指数为 0.737(95% *CI* 0.682 ~ 0.791),校准显示预测 OS 与实际 OS 之间具有良好的一致性。在验证组中,Nomogram 预测模型的 C 指数为 0.775(95% *CI* 0.706 ~ 0.845),校准也显示预测结果与实际观察结果具有良好的一致性。

讨 论

MM 具有高度生物学遗传性和克隆内异质性<sup>[10]</sup>,MM 的风险分层可指导不同风险患者采取适应的治疗,

表 1 MM 患者的临床基线特征[例,(%)]

组别	例数	年龄[岁, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	性别 (男/女)	ECOG PS 评分>2 分	Hb[g/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	Alb[g/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	$\beta_2$ -MG[mg/L, 血清钙[mmol/L, LDH[mmol/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	<i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	<i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]
训练组	295	61.0 (54.0,67.0)	172/123	38 (12.9)	93.0 (71.0,114.0)	33.7 (28.6,39.7)	4.7 (2.9,8.1)	2.25 (2.08,2.41)	166.3 (132.0,211.0)
验证组	151	60.0 (53.0,66.0)	95/56	21 (13.9)	96.5 (79.0,117.0)	34.3 (28.6,37.2)	4.1 (3.3,6.6)	2.21 (2.08,2.34)	170.0 (136.1,216.7)
<i>P</i> 值		0.668	0.233	0.702	0.151	0.293	0.400	0.232	0.637

组别	例数	骨髓浆细胞百分比 [% , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	骨破坏	免疫分型					
				IgA 型	IgG 型	IgD 型	$\lambda$ 轻链型	$\kappa$ 轻链型	不分泌型
训练组	295	28.5(17.5,42.5)	209(70.8)	74(25.1)	145(49.2)	2(0.7)	36(12.2)	25(8.5)	12(4.1)
验证组	151	32.8(19.0,51.4)	95(62.9)	39(25.8)	70(46.4)	0(0)	24(15.9)	11(7.3)	3(2.0)
<i>P</i> 值		0.116	0.154						

组别	例数	细胞遗传学异常				<i>血肌酐</i> [ $\mu$ mol/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]
		<i>Del</i> (17p)	<i>Gain</i> (1q21)	<i>Del</i> (13q)	IgH translocation	
训练组	295	34(11.5)	103(34.9)	117(39.7)	127(43.1)	84.0(62.2,109.8)
验证组	151	24(15.9)	59(39.1)	73(48.3)	76(50.3)	84.9(63.0,134.0)
<i>P</i> 值		0.167	0.308	0.053	0.098	0.614

组别	例数	ISS 分期			R-ISS 分期			DS 分期		
		I 期	II 期	III 期	I 期	II 期	III 期	I 期	II 期	III 期
训练组	295	60(20.3)	118(40.0)	117(39.7)	45(15.3)	192(65.1)	58(19.7)	37(12.5)	66(22.4)	192(65.1)
验证组	151	36(23.8)	58(38.4)	54(35.8)	18(11.9)	96(63.6)	34(22.5)	25(16.6)	42(27.8)	81(53.6)
<i>P</i> 值			0.608			0.553			0.105	



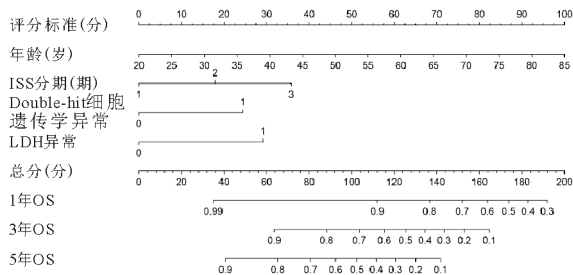


图1 预测 MM 患者死亡风险的列线图

我国新诊断的 MM 中高危患者较多,亟需更加精准有效的分层治疗,ISS、R-ISS 和 D-S 分期系统仍可以将患者 OS 期和 PFS 期显著分为不同的风险组,但 AUC 均较低,需要开发一个更复杂更精细的预后系统。目前,临床广泛应用的危险分层/预后评价体系主要基于单一细胞遗传学异常的评价,在 R-ISS 分期中,仅  $t(4;14)$  和  $t(14;16)$  被认为是高危细胞遗传学,并被纳入分期标准,而  $t(14;20)$  并未被纳入其中<sup>[7]</sup>。很多研究认为  $t(14;20)$  虽然是 MM 中一种罕见的细胞遗传学变化,但是其确实与不良结局相关。目前对高危细胞遗传学的定义过于简单,可能导致对患者预后的错误分类<sup>[11]</sup>,越来越多的证据也表明,同时携带多种不良细胞遗传学异常患者的预后可能较根据单一因素定义的高危 MM 更差<sup>[12]</sup>,分析多个遗传病变可以识别可能早期复发的 MM 患者,从而可对治疗进行分层<sup>[13]</sup>。

上述情况促使我们对双打击 MM 患者进行分析,并提出基于双打击细胞遗传学异常的适合临床应用的更精细模型。目前临床上对双打击的定义尚不统一,在更新的梅奥骨髓瘤分层和适应风险治疗 (mSMART) 分层体系中首次将携带任何 2 种或 3 种高危细胞遗传学的患者分别定义为“双打击”或“三打击”MM<sup>[9]</sup>,部分内容基于梅奥定义的双/三打击 MM 的定义,利用 FISH 检测结果,对多中心新诊断 MM 患者进行分析,发现同时伴有两个或以上高危细胞遗传学异常对生存具有绝对的预后价值。

本研究中年龄是最重要的影响因素之一,也被其他研究认为是 MM 强的预后因素<sup>[14]</sup>,在来自欧洲、美国和日本的一个同时使用传统和新型药物治疗的大型队列中,每增加一个 10 岁年龄段,生存率都会逐渐缩短<sup>[15]</sup>,本研究也得出一致结果,年龄是影响生存期的独立预后因素。肿瘤负荷、器官功能障碍、肿瘤内在异质性和宿主因素被认为是预测生存时间最有价值的因素<sup>[16]</sup>,在预测模型中包括年龄是合理的。在以往研究中已开发了几种用于新诊断 MM 患者的 Nomogram 预测模型<sup>[17]</sup>,但据我们所知,这是较早的基于双打击细胞遗传学异常的 Nomogram 预测模型,该预测模型显

示了出色的个体预后预测效果,与其他研究相比,本研究的列线图更简单、直观、方便临床使用。

本研究也有一些局限性,作为回顾性研究,治疗方案和疗程数差异很大,绘制的生存曲线可能存在偏倚。其次,由于我国患者对移植的接受度较低,本研究中的大多数患者未接受造血干细胞移植;此外,部分无数据的细胞遗传学异常[如  $Del(1p32)$ ]未评估,因此需要新的研究数据进一步评估。

总之,本研究回顾性地分析了我院血液科新诊断 MM 患者的特点,证明现有分期系统具有一定局限性,并发现双打击 MM 对 OS 期的绝对独立性,建立新的 Nomogram 预测模型,将对 MM 的个体化治疗提供参考依据。

## 参 考 文 献

- [1] 王莹,徐开林. CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的进展[J]. 临床内科杂志,2022,39(9):589-593.
- [2] 陈文明. 多发性骨髓瘤诊治进展[J]. 临床内科杂志,2021,38(12):793-796.
- [3] González-Calle V, Slack A, Keane N, et al. Evaluation of Revised International Staging System (R-ISS) for transplant-eligible multiple myeloma patients[J]. Ann Hematol, 2018, 97(8):1453-1462.
- [4] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival[J]. Cancer, 1975, 36(3):842-854.
- [5] Greipp PR, San MJ, Durie B, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15):3412-3420.
- [6] 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.
- [7] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2863-2869.
- [8] 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.
- [9] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(5):548-567.
- [10] 李章志, 张露璐, 郭毅刚, 等. 无血浆的血浆置换术联合化疗在多发骨髓瘤治疗中的作用及安全性研究[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5):322-325.
- [11] Perrot A, Lauwers-Cances V, Tournayot E, et al. Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(19):1657-1665.
- [12] Sonneveld P, Lauwers-Cances V, Loni 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.
- [13] Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients[J]. Leukemia, 2018, 32(1):102-110.
- [14] Tandon N, Rajkumar SV, LaPlant B, et al. Clinical utility of the Revised International Staging System in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(2):e528.
- [15] Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9):1599-1605.
- [16] 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.
- [17] Zhang Y, Chen XL, Chen WM, et al. Prognostic Nomogram for the Overall Survival of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:5652935.

(收稿日期:2024-03-07)

(本文编辑:余晓曼)