

# 巨灶型多发性骨髓瘤患者临床特征及预后分析\*

殷鉴<sup>1</sup> 张扬<sup>2</sup> 王芳侠<sup>2</sup> 张彦平<sup>1</sup> 刘泽世<sup>1</sup> 蔺祖杰<sup>2</sup> 张文翔<sup>2</sup> 董芮君<sup>2</sup> 沈莹<sup>2</sup> 何爱丽<sup>2,3</sup>

(1. 西安交通大学第二附属医院医学检验科, 陕西 西安 710004; 2. 西安交通大学第二附属医院血液内科, 陕西 西安 710004;

3. 西安市血液疾病重点实验室, 陕西 西安 710004)

**【摘要】** 目的 分析巨灶型多发性骨髓瘤(MFMM)患者的临床特征、治疗方案及预后情况,为 MFMM 的临床管理和治疗提供重要依据。方法 采用病例对照研究设计,以 2019 年 1 月—2024 年 12 月就诊于西安交通大学第二附属医院的 MFMM 患者为病例组,以诊断时间相近、诱导治疗方案相似的新诊断经典 MM 患者为对照组进行 1:2 匹配,收集社会人口学信息、临床特征、实验室检查结果、遗传学特征、治疗方案、疗效及预后情况,采用非参数检验、卡方检验进行组间差异比较,采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验进行预后比较。结果 纳入 MFMM 病例组共 27 例、经典 MM 对照组 54 例。MFMM 病例组初诊中位年龄显著低于经典 MM 对照组( $Z=2.328, P=0.020$ )。所有 MFMM 患者均为 ISS I、II 期,对照组中 ISS I 期 6 例(11.1%)、ISS II 期 23 例(42.6%),MFMM 病例组的 ISS 分期与经典 MM 对照组存在显著差异( $\chi^2=33.770, P<0.001$ )。mSMART3.0 分层,MFMM 病例组的标危比例显著高于经典 MM 对照组( $\chi^2=10.408, P=0.005$ )。MFMM 病例组与经典 MM 对照组的诱导治疗方案、自体移植率相似,达到最佳疗效(CR)比例无显著差异(59.3% vs 46.3%,  $P=0.067$ )。MFMM 患者中,诱导治疗方案为 PIs 为主、ImiDs 为主、PIs+ImiDs 的患者之间的疗效差异无统计学意义( $\chi^2=8.735, P=0.068$ )。截至 2024 年 12 月,MFMM 病例组的无进展生存期(PFS) ( $P=0.017$ )、总生存期(OS) ( $P=0.041$ )均显著优于经典 MM 对照组。结论 MFMM 是一种相对惰性的多发性骨髓瘤亚型,患者初诊年龄较轻,肿瘤负荷较低,在新药时代下,不同诱导方案对 MFMM 患者均敏感,预后较好。

**【关键词】** 巨灶型多发性骨髓瘤;临床特征;预后;骨质破坏

**【中图分类号】** R733.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.01.016

## Analysis of the clinical characteristics and prognosis of patients with macrofocal multiple myeloma

YIN Jian<sup>1</sup>, ZHANG Yang<sup>2</sup>, WANG Fangxia<sup>2</sup>, ZHANG Yanping<sup>1</sup>, LIU Zeshi<sup>1</sup>, LIN Zujie<sup>2</sup>,  
ZHANG Wenxiang<sup>2</sup>, DONG Ruijun<sup>2</sup>, SHEN Ying<sup>2</sup>, HE Aili<sup>2,3</sup>

(1. Department of Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Xian Jiaotong University, Xi'an 710004, China;

2. Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Xian Jiaotong University, Xi'an 710004, China;

3. Xi'an Key Laboratory of Hematological Diseases, Xi'an 710004, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the clinical characteristics, treatment regimens, and prognosis of patients with macrofocal multiple myeloma (MFMM), providing critical evidence for clinical management and treatment of MFMM. **Methods** In this retrospective case-control study, 27 MFMM patients diagnosed at the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (January 2019 to December 2024) were compared with 54 matched classical MM controls (1:2 ratio) sharing comparable induction regimens and diagnostic timelines. Comprehensive datasets encompassing demographics, clinicopathological profiles, cytogenetic abnormalities, treatment responses, and survival outcomes were analyzed. Nonparametric tests and chi-square tests were used for intergroup comparisons, and Kaplan-Meier analysis and log-rank tests were applied for survival analysis. **Results** The study included 27 MFMM cases and 54 classical MM controls. The median age at diagnosis in the MFMM group was significantly younger than in the classical MM group ( $Z=2.328, P=$

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2025JC-YBMS-899)

通信作者:何爱丽,主任医师,E-mail:heaili@xjtu.edu.cn

引用本文:殷鉴,张扬,王芳侠,等.巨灶型多发性骨髓瘤患者临床特征及预后分析[J].西部医学,2026,38(1):92-98. DOI:10.3969/j.issn.

1672-3511.2026.01.016

0.020)。All MFMM patients were classified as ISS stage I or II, whereas the control group included 6 ISS stage I (11.1%) and 23 ISS stage II (42.6%) cases, with significant differences in ISS staging between the two groups ( $\chi^2 = 33.770, P < 0.001$ )。Stratification by mSMART3.0 revealed a significantly higher proportion of standard-risk patients in the MFMM group ( $\chi^2 = 10.408, P = 0.005$ )。Induction regimens and autologous stem cell transplantation rates were similar between the two groups, with no significant difference in complete response (CR) rates (59.3% vs. 46.3%,  $P = 0.067$ )。Among MFMM patients, no statistically significant differences in efficacy were observed across proteasome inhibitor (PI), immunomodulatory drug (IMiD), or PI+IMiD ( $\chi^2 = 8.735, P = 0.068$ )。By December 2024, MFMM patients demonstrated significantly longer progression-free survival (PFS) ( $P = 0.017$ ) and overall survival (OS) ( $P = 0.041$ ) compared to classical MM controls。**Conclusion** MFMM represents a relatively indolent MM subtype characterized by younger age at diagnosis, lower tumor burden, and favorable prognosis in the era of novel therapies. Diverse induction regimens show comparable efficacy in MFMM patients.

**【Key words】** Macrofocal multiple myeloma; Clinical characteristics; Prognosis; Bone destruction

多发性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 是一种以溶骨性病变和骨髓浆细胞异常增殖为特征的恶性血液系统疾病<sup>[1]</sup>。作为血液系统第二常见的恶性肿瘤, MM 在全球范围内的发病率呈上升趋势, 尤其好发于老年人群<sup>[1-2]</sup>。近年来新药的应用显著改善了患者的生存预后, 但 MM 仍然被认为是一种不可治愈的疾病<sup>[3]</sup>。在临床实践中, 存在一类特殊的 MM 亚型, 其特征性表现为骨髓浆细胞浸润程度有限, 但伴有显著的多发性溶骨性病变。这一特殊亚型被定义为巨灶型多发性骨髓瘤 (Macrofocal multiple myeloma, MFMM)<sup>[4]</sup>, 可通过骨或髓外浆细胞瘤活检确诊。MFMM 的发病机制尚未完全阐明, 有研究提示其可能与肿瘤细胞的异质性分布及特殊的骨髓微环境有关<sup>[5]</sup>。目前, 国内外关于 MFMM 的临床研究相对匮乏, 仅有个别文献报道, 且多为个案报道或小样本研究, 缺乏系统的临床特征描述和预后分析。鉴于 MFMM 独特的临床表现和诊断特点, 深入探讨其疾病特征、治疗反应及预后影响因素具有重要的临床意义。本研究通过回顾性分析 MFMM 患者的临床资料, 为这一特殊亚型的诊断和治疗提供循证医学依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 采用病例对照研究设计, 以 2019 年 1 月—2024 年 12 月在西安交通大学第二附属医院就诊的 MFMM 患者为 MFMM 病例组, 以诊断时间相近 ( $\pm 3$  个月)、诱导治疗方案相近的经典 MM 患者为经典 MM 对照组, 病例组和对照组按照 1:2 比例进行匹配。本研究经西安交通大学第二附属医院医学伦理委员会批准, 所有入组患者均签署知情同意书 [伦审批件号: (2025 伦审 034)]。

1.1.1 MFMM 病例组纳入与排除标准 纳入标准: ①符合 MFMM 定义标准<sup>[6]</sup>: a. 骨髓浆细胞数  $< 20\%$ ; b. 影像学检查发现多发性溶骨性病变或多发浆细胞

瘤; c. 不伴有高钙血症 (血清钙  $\leq 2.75$  mmol/L)、肾功能损害 (血清肌酐  $\leq 177$   $\mu$ mol/L) 或贫血 (血红蛋白  $\geq 100$  g/L)。

②病历资料完整且可获得随访数据。排除标准: ①不符合上述 MFMM 定义标准。②合并其他恶性肿瘤或严重基础疾病者。③病历资料不完整。

1.1.2 经典 MM 对照组纳入与排除标准 纳入标准: ①符合国际骨髓瘤工作组 (International myeloma working group, IMWG) 诊断标准的经典 MM 患者<sup>[7]</sup>。②与 MFMM 患者诊断时间相近 ( $\pm 3$  个月)。③与 MFMM 患者治疗方案相似。④病历资料完整且可获得随访数据。排除标准: ①诊断时间与病例组不匹配者。②治疗方案与病例组存在显著差异者。③合并其他恶性肿瘤或严重基础疾病者。

1.2 资料收集 从 533 例 MM 患者中, 筛选出 27 例符合 MFMM 病例组标准者及 54 例符合对照组标准者, 通过病历系统收集社会人口学信息、临床特征、实验室检查、遗传学检验、治疗方案、疗效及预后情况。

1.2.1 社会人口学信息 包括性别 (男/女)、初诊年龄等。

1.2.2 临床特征 根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2024 年修订)》, 纳入 M 蛋白分型 (IgG 型、IgA 型、IgD 型、IgM 型、IgE 型、轻链型、双克隆型以及不分泌型); DS 分期 (I 期、II 期、III 期); ISS 分期 (I 期、II 期、III 期); R-ISS 分期 (I 期、II 期、III 期); mSMART3.0 风险分层 (标危、高危)<sup>[8]</sup>; 溶骨性病灶数量 (0~1 个/2~3 个/ $> 3$  个); 初诊诊断髓外浆细胞瘤 (是/否)。

1.2.3 实验室检验 包括初诊时的血红蛋白、血小板计数、凝血功能 (凝血酶原时间、凝血酶时间测定)、生化指标 (白蛋白、乳酸脱氢酶、尿酸、血肌酐、钙离子)、 $\beta_2$  微球蛋白、骨髓中浆细胞比例 (BMPC)、流式细胞术免疫表型分析检测。

1.2.4 遗传学检测 FISH 检测所采用的探针包括

BCL1(CCND1)/IGH、CSP17/GSP P53、MAF/IGH、MAFB/IGH、CCND3/IGH、FGFR3/IGH、GSP RB1/GSP 1q21、GSP IGH 位点特异性探针。遗传学高危是指检出 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)。

1.2.5 治疗方案 包括诱导治疗方案(PIs 为主、Im-iDs 为主、PIs+ImiDs)及自体移植(是/否)。

1.2.6 疗效 根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)》分为严格完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)和疾病稳定(SD)<sup>[8]</sup>。

1.2.7 预后 采用住院复查与电话访问相结合的方式随访,随访截止日期为 2024 年 12 月 31 日。总生存期(Overall survival, OS)从诊断第 1 天至患者死亡日期或失访患者的末次联系日期或随访截止日期的时间间隔;无进展生存期(Progression-free survival, PFS)从诊断第 1 天至疾病进展、临床复发、死亡或随访截止日期的时间间隔。

1.3 质量控制 为确保数据的准确性和可靠性,建立标准化数据采集表格,统一数据定义和收集标准,所有数据由两名研究人员独立进行数据采集和核对。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析,应用 GraphPad Prism8 软件绘制统计图,对计量资料先进行正态性检验和方差齐性检验,如果满足正态分布及方差齐性要求,采用( $\bar{x} \pm s$ )进行描述,运用 *t* 检验进行组间比较。若不满足,则采用中位数[M(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)]进行描述,采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较。计数资料的描述采用率和百分比[n(%)]描述,使用  $\chi^2$  检验进行组间比较。采用 Kaplan-Meier 法进行 PFS 及 OS 计算,并应用 log-rank 检验进行组间比较。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本信息 本研究纳入 27 例 MFMM 病例组和 54 例经典 MM 对照组。MFMM 病例组初诊年龄中位数为 57(51~64)岁,显著低于经典 MM 对照组的 63(57~67)岁(*Z* = 2.328, *P* = 0.020)。MFMM 病例组中男性 20 例(74.1%),女性 7 例(25.9%),经典 MM 对照组中男性 30 例(55.6%),女性 24 例(44.4%),两组性别比例无显著差异( $\chi^2$  = 2.613, *P*>0.05),见表 1。

2.2 一般情况与临床特征 与经典 MM 对照组相比, MFMM 病例组的 ISS 分期( $\chi^2$  = 33.770, *P* < 0.001)、R-ISS 分期( $\chi^2$  = 27.970, *P* < 0.001)及 mSMART3.0 分层( $\chi^2$  = 10.408, *P* = 0.005)均存在显著差异。其中, MFMM 病例组中 ISS I 期及 II 期总

占比显著高于经典 MM 对照组(100% vs 53.7%, *P* < 0.001); R-ISS 分期中, MFMM 病例组 I 期及 II 期总占比同样显著高于经典 MM 对照组(100% vs 62.0%, *P* < 0.001); 根据 MFMM 病例组 mSMART3.0 分层为标危的比例显著高于经典 MM 对照组(48.2% vs 31.5%, *P* = 0.005), 高危的比例低于经典 MM 对照组。MFMM 病例组的溶骨性病变数量( $\chi^2$  = 15.291, *P* < 0.001)及初诊诊断髓外浆细胞瘤的比例显著高于经典 MM 对照组( $\chi^2$  = 35.438, *P* < 0.001), 而骨髓中浆细胞比例显著低于经典 MM 对照组(*Z* = 6.393, *P* < 0.001)。见表 1。

表 1 MFMM 病例组和经典 MM 对照组临床基本资料比较[M(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>), *n*( $\times 10^{-2}$ )]

Table 1 Comparison of baseline characteristics between MFMM cases and classic MM controls

参数	MFMM 病例组 (n=27)	经典 MM 对照组 (n=54)	Z/ $\chi^2$	<i>P</i>
初诊年龄(岁)	57(51,64)	63(57,67)	2.328	0.020
性别			2.613	0.106
男	20(74.1)	30(55.6)		
女	7(25.9)	24(44.4)		
M 蛋白分型			7.254	0.298
IgG	11(40.8)	28(51.9)		
IgA	6(22.2)	14(25.9)		
IgD	2(7.4)	0(0.0)		
轻链型	6(22.2)	11(20.4)		
不分泌型	2(7.4)	1(1.8)		
DS 分期			9.036	0.060
IA	2(7.4)	1(1.8)		
IIA	7(25.9)	9(16.8)		
IIIB	0(0.0)	2(3.7)		
IIIA	18(66.7)	31(57.4)		
IIIB	0(0.0)	11(20.4)		
ISS 分期			33.770	<0.001
I	19(70.4)	6(11.1)		
II	8(29.6)	23(42.6)		
III	0(0.0)	25(46.3)		
R-ISS 分期			27.970	<0.001
I	16(59.3)	5(9.3)		
II	11(40.7)	29(53.7)		
III	0(0.0)	20(37.0)		
mSMART3.0 分层			10.408	0.005
标危	13(48.2)	17(31.5)		
高危	7(25.9)	33(61.1)		
NA	7(25.9)	4(7.4)		
溶骨性病灶数量			15.291	<0.001
0~1 个	0(0.0)	18(33.3)		
2~3 个	18(66.7)	31(57.4)		
>3 个	9(33.3)	5(9.3)		
初诊诊断髓外浆细胞瘤			35.438	<0.001
是	20(74.1)	5(9.3)		
否	7(25.9)	49(90.7)		
骨髓中浆细胞比例(%)	8(3.25,12.75)	47(26,61.8)	6.393	<0.001

2.3 实验室检验与遗传学检验 MFMM 病例组与经典 MM 对照组的血红蛋白、血小板计数、白蛋白、尿酸、 $\beta_2$  微球蛋白、凝血酶原时间及凝血酶时间均存在显著性差异 ( $P < 0.05$ )。与经典 MM 对照组相比, MFMM 病例组的血红蛋白 ( $133 \text{ g/L vs } 94 \text{ g/L}, Z = -5.647, P < 0.001$ )、血小板计数 ( $196 \times 10^9/\text{L vs } 144 \times 10^9/\text{L}, Z = -2.961, P < 0.001$ ) 及白蛋白 ( $38.8 \text{ g/L vs } 33.0 \text{ g/L}, Z = -3.627, P < 0.001$ ) 更高, 尿酸水平更低 ( $291 \mu\text{mol/L vs } 378 \mu\text{mol/L}, Z = 2.742, P = 0.006$ ),  $\beta_2$  微球蛋白水平更低 ( $2.47 \text{ mg/L vs } 4.55 \text{ mg/L}, Z =$

$5.661, P < 0.001$ )。MFMM 病例组的凝血酶原时间 ( $11.0 \text{ s vs } 11.4 \text{ s}, Z = 2.216, P = 0.027$ ) 及凝血酶时间 ( $17.5 \text{ s vs } 19.3 \text{ s}, Z = 3.453, P = 0.001$ ) 较经典 MM 对照组缩短, 差异均有统计学意义。但两组的血肌酐、乳酸脱氢酶及钙离子无显著差异 (均  $P > 0.05$ )。MFMM 病例组与经典 MM 对照组流式细胞术免疫分型之间无统计学差异 (均  $P > 0.05$ )。此外, MFMM 病例组中细胞遗传学高危比例为  $11.7\% (2/17)$ , 与经典 MM 对照组的  $29.7\% (11/37)$  相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 MFMM 病例组和经典 MM 对照组实验室检查指标比较 [ $M(P_{25}, P_{75}), n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Comparison of laboratory findings between the MFMM case group and the classic MM control group

参数	MFMM 病例组 (n=27)	经典 MM 对照组 (n=54)	Z/ $\chi^2$	P	参数	MFMM 病例组 (n=27)	经典 MM 对照组 (n=54)	Z/ $\chi^2$	P
血红蛋白(g/L)	133(122,139)	94(76.7,111.5)	-5.647	<0.001	CD45			2.550	0.279
血小板计数( $\times 10^9/\text{L}$ )	196(156,243)	144(110,207)	-2.961	<0.001	阴性	15(55.6)	35(64.8)		
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	56.6(47.2,73.7)	67.7(49.3,87.6)	1.598	0.110	阳性	8(29.6)	8(14.8)		
白蛋白(g/L)	38.8(35.4,44.3)	33(27.9,37.2)	-3.627	<0.001	NA	4(14.8)	11(20.4)		
乳酸脱氢酶(U/L)	179(135,204.5)	158(125,206)	-1.078	0.281	CD27			0.450	0.799
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	291(225,343.5)	378(258.3,437.5)	2.742	0.006	阴性	11(40.7)	19(35.2)		
钙离子(mmol/L)	2.24(2.13,2.34)	2.23(2.06,2.39)	-0.381	0.703	阳性	12(44.4)	24(44.4)		
$\beta_2$ 微球蛋白(mg/L)	2.47(1.97,2.91)	4.55(3.2,7.6)	5.661	<0.001	NA	4(14.8)	11(20.4)		
凝血酶原时间(s)	11(10.4,11.3)	11.4(10.3,13.0)	2.216	0.027	CD28			0.416	0.812
凝血酶时间(s)	17.5(17.1,18.5)	19.3(17.8,21.5)	3.453	0.001	阴性	16(59.3)	31(57.4)		
CD38			0.581	0.748	阳性	7(25.9)	12(22.2)		
阴性	1(3.7)	1(1.9)			NA	4(14.8)	11(20.4)		
阳性	22(81.5)	42(77.8)			cKappa			0.488	0.784
NA	4(14.8)	11(20.4)			阴性	14(51.9)	28(51.9)		
CD138			0.371	0.831	阳性	9(33.3)	15(27.8)		
阴性	1(3.7)	2(3.7)			NA	4(14.8)	11(20.4)		
阳性	22(81.5)	41(75.9)			cLambda			0.425	0.809
NA	4(14.8)	11(20.4)			阴性	13(48.1)	23(42.6)		
CD56			2.925	0.232	阳性	10(37.0)	20(37.0)		
阴性	9(33.3)	9(16.7)			NA	4(14.8)	11(20.4)		
阳性	14(51.9)	34(63.0)			高危细胞遗传学				
NA	4(14.8)	11(20.4)			标危	17(62.9)	39(72.2)	5.662	0.059
CD19			2.250	0.325	高危	2(11.7)	11(29.7)		
阴性	14(51.9)	33(61.1)			NA	7(26.0)	4(7.4)		
阳性	9(33.3)	10(18.5)							
NA	4(14.8)	11(20.4)							

注:NA. 数据缺失。

2.4 治疗方案与疗效 MFMM 病例组与经典 MM 对照组在诱导治疗方案及自体移植率方面无显著差异 (均  $P > 0.05$ )。MFMM 病例组中疗效达到 VGPR 及以上的比例为  $85.2\% (23/27)$ , 经典 MM 对照组为  $70.4\% (38/54)$ , 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。MFMM 病例组中治疗方案以 PIs 为主的患者疗效达到 VGPR 及以上的比例为  $90.9\% (10/11)$ , 治疗方案以 IMiDs 为主的患者疗效均达到 CR, 治疗方案以 PIs+IMiDs 的患者达到 VGPR 及以上的患者比例为  $78.5\% (11/14)$ , 3 组之间差异无统计学意义 ( $\chi^2 =$

$8.735, P = 0.068$ ), 见表 4。

2.5 预后 截至末次随访, 中位随访时间 47 个月。MFMM 病例组中 6 例 ( $22.2\%$ ) 患者出现疾病进展或复发, 其中 2 例患者疾病进展、4 例患者临床复发, 另有 4 例患者失访。经典 MM 对照组中 35 例 ( $64.8\%$ ) 患者出现疾病进展或复发, 其中 32 例患者疾病进展、3 例患者临床复发, 无患者失访。病例组与对照组的预后比较结果显示, MFMM 病例组的中位 PFS 为 51 个月, 显著长于经典 MM 对照组的 31 个月 ( $P < 0.05$ ); 两组中位 OS 均未达到, 两组间 OS 存在显著

表 3 MFMM 病例组和经典 MM 对照组诱导治疗方案和疗效 [n(×10<sup>-2</sup>)]

Table 3 Induction therapy regimens and response rates in the MFMM case group and the classic MM control group

治疗方案	MFMM 病例组 (n=27)	经典 MM 对照组 (n=54)	χ <sup>2</sup>	P
诱导治疗方案			1.600	0.449
PIs 为主	11(40.7)	22(40.7)		
IMiDs 为主	2(7.4)	1(1.9)		
PIs+IMiDs	14(51.9)	31(57.4)		
自体移植			0.953	0.329
否	15(55.6)	36(66.7)		
是	12(44.4)	18(33.3)		
最佳疗效			8.777	0.067
sCR	0(0.0)	7(13.0)		
CR	16(59.3)	18(33.3)		
VGPR	7(25.9)	12(22.2)		
PR	4(14.8)	15(27.8)		
SD	0(0.0)	2(3.7)		

注:PIs. 蛋白酶体抑制剂;IMiDs. 免疫调节剂;sCR. 严格意义的完全缓解;CR. 完全缓解;VGPR. 非常好的部分缓解;PR. 部分缓解;SD. 疾病稳定。

表 4 MFMM 患者不同治疗方案的疗效比较 [n(×10<sup>-2</sup>)]

Table 4 Treatment response rates with different regimens in MFMM patients

治疗方案	PIs 为主	IMiDs 为主	PIs+IMiDs	χ <sup>2</sup>	P
最佳疗效				8.735	0.068
CR	4(36.4)	2(100.0)	10(71.4)		
VGPR	6(54.5)	0(0.0)	1(7.1)		
PR	1(9.1)	0(0.0)	3(21.5)		

注:PIs. 蛋白酶体抑制剂;IMiDs. 免疫调节剂;CR. 完全缓解;VGPR. 非常好的部分缓解;PR. 部分缓解。

差异(P=0.041),见图 1。根据骨髓中浆细胞数量将 MFMM 分为 BMPC<10%与≥10%两组。结果显示, BMPC<10%组中位 PFS 为 51 个月, BMPC≥10%组中位 PFS 为 49 个月,两组患者 PFS 无显著性差异(P=0.103)。根据是否自体移植,将 MFMM 分为移植组和未移植组,比较移植对 MFMM 预后的影响。结果显示,截止随访时间,移植组和未移植组 MFMM 患者的 PFS 无显著性差异(P=0.240)。见图 2。

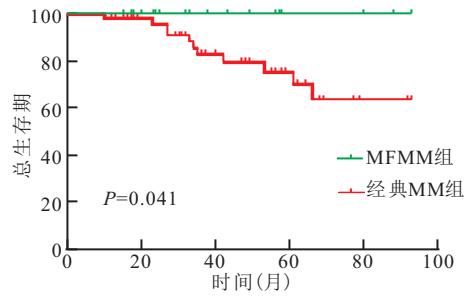
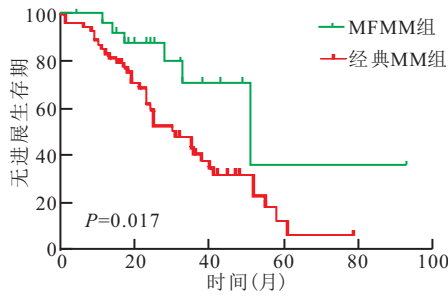


图 1 MFMM 与经典 MM 组无进展生存期(PFS)与总生存期(OS)比较

Figure 1 Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for the MFMM group versus the classic MM group

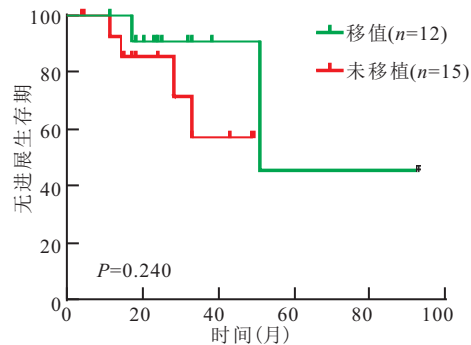
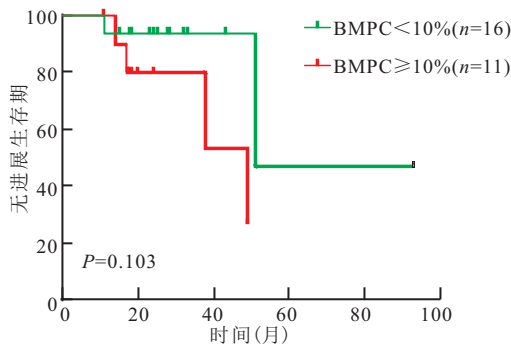


图 2 MFMM 不同亚组无进展生存期(PFS)比较

Figure 2 Comparison of progression-free survival (PFS) among different subgroups of MFMM patients

注:BMPC. 骨髓中浆细胞比例。

### 3 讨论

本研究通过对 MFMM 患者与经典 MM 患者的临床特征及预后进行比较分析,揭示了 MFMM 在发病年龄、ISS 分期、危险分层、治疗反应及生存结局等方面的独特特征。这些发现为 MFMM 的临床管理和治疗提供了重要依据。

本研究发现 MFMM 患者的初诊中位年龄显著低

于经典 MM 患者(57 岁 vs 63 岁, P=0.020),这一发现与部分既往研究一致,既往研究报道了 MFMM 患者的发病年龄较早<sup>[9]</sup>,可能与肿瘤细胞的增殖活性较高有关。然而,也有研究报道 MFMM 的发病年龄与经典 MM 无显著差异<sup>[10-11]</sup>。这种结论的差异可能与研究人群的异质性、样本量或诊断标准的不同有关。需进一步结合分子生物学和遗传学分析,探讨

MFMM 早发性的潜在机制。

MFMM 患者中 ISS 分期, R-ISS 分期主要以 I、II 期为主, 反应其诊断时肿瘤负荷较低且器官损害程度较轻。相较于经典 MM 患者, MFMM 患者高危细胞遗传学异常发生率较低, 提示其肿瘤基因组相对稳定, 这可能直接影响了疾病的侵袭性。表明 MFMM 是一种相对惰性的亚型<sup>[12]</sup>。值得注意的是, 这种惰性表型可能与病灶的局部聚集性生长模式相关, 其机制可能涉及微环境调控异常或独特的克隆进化路径, 但具体分子机制仍需进一步阐明。

髓外病变是 MM 的一种特殊类型, 是 MM 的独立预后因素, 其与髓外浸润的部位和数量相关<sup>[13-14]</sup>。根据浸润部位分为骨旁 (Extramedullary multiple myeloma-bone, EM-B) 和非骨旁软组织 (Extramedullary multiple myeloma-extraosseous, EM-E), 合并 EM-E 患者 1q21 扩增发生率更高, 预后更差<sup>[15-16]</sup>。在本研究中, 74.1% MFMM 初诊时合并髓外浆细胞瘤, 且 95% 为 EM-B, 1 例患者为 EM-E。MFMM 的髓外病变主要表现为 EM-B 型, 由溶骨性病灶直接延伸形成, 与通过血行播散至软组织的 EM-E 型不同。这种特殊表现反映了 MFMM 独特的生物学行为: 肿瘤细胞倾向于局灶性增殖而非弥散性, 局灶性增殖主要局限于全身各处骨骼及骨旁组织<sup>[17-18]</sup>。

MFMM 患者溶骨性病灶数量显著多于经典 MM 组, 这可能骨髓微环境失衡有关, 打破破骨-成骨平衡。刘欢教授团队发现, 骨髓瘤细胞通过分泌外泌体携带的 miRNA (如 miR-92a-2-5p 和 miR-373-3p), 抑制转录因子 IRF8 和 RUNX2 的表达, 分别促进破骨细胞分化并抑制成骨细胞功能。此外, hnRNPA2B1 蛋白通过调控 RNA 甲基化促进这些 miRNA 的成熟, 进一步加剧溶骨效应<sup>[19]</sup>。持续性的成骨抑制, 骨细胞在骨髓瘤细胞代谢产物 (如 2-脱氧-D-核糖) 刺激下, 通过 Syk-STAT 1-IRF1 信号轴激活 CIITA 蛋白, 上调 RANKL 和 sclerostin 表达, 导致成骨功能长期抑制<sup>[20]</sup>。

过去很长时间, 学者们多认为 MFMM 亚型应满足骨髓浆细胞数 < 10%, 并伴有显著的多发性溶骨性病变, 在 2020 年希腊-以色列骨髓瘤工作组回顾性分析了 140 例 MFMM 患者, 提出 BMPC < 10% 过于严苛, 重新修订 MFMM 诊断标准, 骨髓浆细胞数 < 20%<sup>[6]</sup>。本研究基于 2020 年标准进行筛选, 并通过亚组分析证实, 在 MFMM 患者中 BMPC < 10% 与 ≥ 10% 两组预后无显著性差异, 以 BMPC < 20% 作为标准是有效可靠。

在治疗反应方面, 本研究发现 MFMM 患者与经典 MM 患者的诱导治疗方案和自体移植率相似, 但

MFMM 患者达到完全缓解 (CR) 的比例高与经典 MM 患者 (59.3% vs 46.3%,  $P=0.067$ )。尽管未达到统计学显著性, 但其临床意义不容忽视。在新药时代下, MFMM 的治疗分为以 PIs 为主的治疗方案、以 IMiDs 为主的治疗方案以及以 PIs+IMiDs 的治疗方案 3 种, 这 3 种治疗方案在疗效方面并无显著性差异, 表明 MFMM 对不同诱导治疗方案均较敏感, 这与国内其它研究结论一致<sup>[11]</sup>。

在生存结局方面, 本研究发现 MFMM 患者的中位 PFS 和 OS 均显著优于经典 MM 患者 ( $P=0.017$  和  $P=0.041$ )。有研究也报道了 MFMM 患者的 PFS 和 OS 较长, 可能与发病年龄较轻和较高的 CR 率及较好的治疗反应有关<sup>[10]</sup>。

本研究还存在以下局限性: ① 样本量相对较小, 尤其是 MFMM 患者的数量有限, 可能影响结果的稳定性和推广性。② 本研究为单中心回顾性研究, 可能存在选择偏倚和信息偏倚。③ 本研究未对 MFMM 的分子生物学特征进行深入分析, 无法揭示其独特临床特征的潜在机制。最后, 尽管随访时间较长, 但仍需更长时间的随访数据以进一步验证生存结局的差异。

综上所述, 本研究发现 MFMM 患者具有独特的临床特征和较好的预后, 但其具体机制尚不明确。未来研究应结合多中心、大样本前瞻性研究, 进一步验证本研究的发现。同时, 应深入探讨 MFMM 的分子生物学特征, 特别是其与经典 MM 在基因组学、表观遗传学和微环境方面的差异。此外, 针对 MFMM 的个体化治疗策略也值得进一步探索, 以优化其临床管理并改善患者预后。本研究为 MFMM 的临床特征和预后提供了新的见解, 但仍需更多研究以全面揭示其生物学行为和治疗潜力。

#### 4 结论

MFMM 是一种罕见的多发性骨髓瘤亚型, 患者年龄较轻, 主要表现为多发性溶骨性病变, 骨髓中浆细胞浸润有限, 较少出现高危遗传学。在新药时代下, 不同诱导治疗方案对 MFMM 患者均敏感, 因此 MFMM 的治疗选择和方案应与经典 MM 保持一致, 预后较好。

#### 【参考文献】

- [1] VAN DE DONK N W C J, PAWLYN C, YONG K L. Multiple myeloma[J]. Lancet, 2021, 397(10272): 410-427.
- [2] KAZANDJIAN D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy[J]. Semin Oncol, 2016, 43(6): 676-681.
- [3] PADALA S A, BARSOUK A, BARSOUK A, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma[J]. Med Sci, 2021, 9(1): 3.

- [4] ZAMAGNI E, TACCHETTI P, CAVO M. Imaging in multiple myeloma: how? when? [J]. *Blood*, 2019, 133(7): 644-651.
- [5] MAURA F, BOLLI N, ANGELOPOULOS N, *et al.* Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3835.
- [6] KATODRITOU E, KASTRITIS E, GATT M, *et al.* Real-world data on incidence, clinical characteristics and outcome of patients with macrofocal multiple myeloma (MFMM) in the era of novel therapies: a study of the Greco-Israeli collaborative myeloma working group[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(5): 465-471.
- [7] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e538-48.
- [8] 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(2024 年修订) [Z]. *中华内科杂志*, 2024: 1186-1195.
- [9] DIMOPOULOS M A, POULI A, ANAGNOSTOPOULOS A, *et al.* Macrofocal multiple myeloma in young patients: a distinct entity with favorable prognosis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(8): 1553-1556.
- [10] DOU X L, LIU R X, LIU Y, *et al.* Macrofocal multiple myeloma in the era of novel agents in China[J]. *Ther Adv Hematol*, 2025, 16: 20406207251314696.
- [11] 严文强, 樊慧守, 许婧钰, 等. 46 例巨灶型多发性骨髓瘤患者临床特征及预后分析[J]. *中华内科杂志*, 2023, 61(7): 801-805.
- [12] BERGSAGEL P L, KUEHL W M, ZHAN F H, *et al.* Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2005, 106(1): 296-303.
- [13] HE J S, YUE X Y, HE D H, *et al.* Multiple extramedullary-bone related and/or extramedullary extraosseous are independent poor prognostic factors in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 668099.
- [14] 付庆华, 夏冰, 杨洪亮, 等. 初诊伴随髓外病变的多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后分析[J]. *天津医药*, 2020, 48(5): 415-420.
- [15] JANJETOVIC S, LOHNEIS P, NOGAI A, *et al.* Clinical and biological characteristics of medullary and extramedullary plasma cell dyscrasias[J]. *Biology*, 2021, 10(7): 629.
- [16] GAO S, LI Q H, DONG F, *et al.* Clinical characteristics and survival outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients presenting with extramedullary disease: a retrospective study [J]. *Leuk Res*, 2022, 115: 106793.
- [17] DIMOPOULOS M A, MOULOPOULOS L A, MANIATIS A, *et al.* Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma[J]. *Blood*, 2000, 96(6): 2037-2044.
- [18] GHOBRIAL I M. Myeloma as a model for the process of metastasis: implications for therapy[J]. *Blood*, 2012, 120(1): 20-30.
- [19] LIU R, ZHONG Y P, CHEN R, *et al.* M(6)a reader hnRN-PA2B1 drives multiple myeloma osteolytic bone disease [J]. *Theranostics*, 2022, 12(18): 7760-7774.
- [20] LIU H, HE J, BAGHERI-YARMAND R, *et al.* Osteocyte CITTA aggravates osteolytic bone lesions in myeloma [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3684.

(收稿日期: 2025-03-19; 修回日期: 2025-09-09; 编辑: 张翰林)

(上接第 91 页)

- [18] 关雨, 胡占升, 杨兴官, 等. 老年重症社区获得性肺炎患者凝血功能及可溶性髓样细胞触发受体-1 变化及临床意义[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(8): 818-822.
- [19] 谢立德, 孟珊珊, 洪曦菲, 等. 基于红细胞分布宽度的肺炎临床评分对 ICU 社区获得性肺炎预后的判断价值[J]. *安徽医学*, 2022, 43(1): 28-32.
- [20] AL-TAWFIQJ A, DIAMOND M, JOY D, *et al.* Performance of CURB-65 in predicting mortality of patients with community-acquired pneumonia in Saudi Arabia[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2017, 11(10): 811-814.
- [21] 梁培培, 俞风. CURB-65 qSOFA 评分对社区获得性肺炎患者的预后预测价值[J]. *安徽医学*, 2021, 42(2): 139-143.
- [22] ZHOU H J, LAN T F, GUO S B. Prognostic prediction value of qSOFA, SOFA, and admission lactate in septic patients with community-acquired pneumonia in emergency department [J]. *Emerg Med Int*, 2020, 2020: 7979353.
- [23] FRENZEN F S, KUTSCHAN U, MEISWINKEL N, *et al.* Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(3): 306. e1-306306. e6.
- [24] BELLO S, FANDOS S, LASIERRA B, *et al.* Red blood cell distribution width [RDW] and long-term mortality after community-acquired pneumonia. A comparison with proadrenomedullin [J]. *Respir Med*, 2015, 109(9): 1193-1206.
- [25] REN Q, LIU HB, WANG Y, *et al.* The role of red blood cell distribution width in the severity and prognosis of community-acquired pneumonia [J]. *Can Respir J*, 2021, 2021: 8024024.
- [26] LEE J, ZHU Y W, WILLIAMS D J, *et al.* Red blood cell distribution width and pediatric community-acquired pneumonia disease severity [J]. *Hosp Pediatr*, 2022, 12(9): 798-805.
- [27] 张嘉宾, 刘聪辉, 付爱双, 等. PCT、APTT 联合 PSI 评分对老年 CAP 严重程度评估及预测预后的价值 [J]. *华北理工大学学报(医学版)*, 2022, 24(3): 204-208, 216.
- [28] NASSER R, NAFFAA M E, MASHIACH T, *et al.* The association between serum magnesium levels and community-acquired pneumonia 30-day mortality [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 698.
- [29] 王静, 王敏, 葛丽婷, 等. 血镁对老年维持性血液透析患者心血管疾病死亡的预测价值 [J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(2): 184-187.
- [30] WANG S Q, LU D X, ZHANG J D, *et al.* The association between abnormal serum magnesium levels and prognosis of elderly patients with community-acquired pneumonia [J]. *Magnes Res*, 2021, 34(4): 159-165.
- [31] 王思琼, 王锐, 王蕊, 等. 血镁水平对 2 型糖尿病合并社区获得性肺炎患者预后的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(9): 789-793.
- [32] 李岩, 李彦. 老年患者呼吸机相关性肺炎风险预测模型构建 [J]. *中国消毒学杂志*, 2021, 38(2): 106-108, 111.
- [33] 叶洪舟, 朱焰, 施明杰. 学龄期儿童难治性肺炎支原体肺炎早期预测模型的建立 [J]. *浙江医学*, 2022, 44(14): 1523-1527.

(收稿日期: 2024-11-28; 修回日期: 2025-10-08; 编辑: 张翰林)