

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

刘雪莲 杨珮钰 于小源 陈敬成 刘晓亮 白晶 刘英敏 何华 孙京男
樊红琼 张晨 张烨 苏克举 刘春水 谭业辉 高素君 李薇 靳凤艳

【摘要】 **目的** 探讨1q21扩增(简称1q)对硼替佐米(Btz)治疗多发性骨髓瘤(MM)疗效和预后的影响。**方法** 以2009年11月至2016年8月180例初治MM患者为研究对象,比较伴与不伴1q的MM患者的临床特征,分析其对Btz疗效及患者预后的影响,并通过R2分析平台,比较伴和不伴1q MM样本间基因表达谱的差异。**结果** ①180例患者中,男98例、女82例,中位年龄60(33~86)岁。1q发生率为51.1%(92/180),174例患者随访资料完整,其中1q组88例,无1q组86例。②1q组和无1q组伴del(1p)的发生率分别为27.8%和9.4%($\chi^2=3.71, P=0.040$),伴IGH重排的发生率分别为72.2%和57.6%($\chi^2=4.09, P=0.017$),差异均有统计学意义。③1q组和无1q组患者的中位无进展生存(PFS)时间分别为15.0(95% CI 15.0~22.1)、20.3(95% CI 20.7~31.2)个月,中位总生存(OS)时间分别为29.4(95% CI 28.9~38.7)、44.0(95% CI 36.4~47.6)个月,1q组较无1q组均显著缩短(P 值分别为0.029、0.038),且1q为影响患者预后的独立不良因素(PFS:HR=1.910,95% CI 1.105~3.303, $P=0.020$;OS:HR=2.353,95% CI 1.090~5.078, $P=0.029$)。④伴1q患者中,Btz治疗组深度缓解率(\geq 非常好的部分缓解率)明显优于非Btz组(62.1%对40.0%, $P=0.032$),序贯auto-HSCT组较非移植组PFS期明显延长(19对13个月, $P=0.048$)。⑤基因表达谱分析结果显示,有1q和无1q样本的基因表达谱不同,1q上调1q21区>50%基因表达,并导致1号染色体及全基因组基因表达的异常,差异显著的基因与DNA修复和细胞周期等相关(P 值均<0.001)。**结论** 1q是影响患者生存的独立预后不良因素,其常伴del(1p)和IGH重排等,Btz诱导治疗可明显提高1q患者的深度缓解率,但不改善患者的总生存,而序贯auto-HSCT巩固治疗则可能延长PFS,基因表达谱分析可能有助于解析1q高危的分子基础。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 1q21 扩增; 硼替佐米; 造血干细胞移植; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81471165、81670190);吉林省卫生和计划生育研究计划(20142041)

Effect of 1q21 amplification on bortezomib therapeutic response and prognosis of newly diagnosed multiple myeloma patients Liu Xuelian, Yang Peiyu, Yu Xiaoyuan, Chen Jingcheng, Liu Xiaoliang, Bai Jing, Liu Yingmin, He Hua, Sun Jingnan, Fan Hongqiong, Zhang Chen, Zhang Ye, Su Keju, Liu Chunshui, Tan Yehui, Gao Sujun, Li Wei, Jin Fengyan. Department of Hematology, Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130012, China
Corresponding author: Jin Fengyan, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of 1q21 amplification (1q) on the therapeutic response and prognosis of bortezomib(Btz) in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. **Methods** A total of 180 newly diagnosed MM were included for analyses of clinical characteristics, cytogenetics, objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), retrospectively. Gene expression profiling (GEP) was analyzed using publicly available R2 platform. **Results** ① In 180 patients, 1q was found in 51.1% cases. Of them, 174 patients had complete follow-up data, including 88 cases with 1q and 86 without 1q (non-1q). ② Incidence of 1q was positively associated with percentage of IGH rearrangement (72.2%, $P=0.017$) and 1p deletion (1p) (27.8%, $P=0.040$). ③ The median PFS was 15.0 and 20.3 months for the 1q group and non-1q group, and the median

OS was 29.4 and 44.0 months, respectively. Both PFS and OS of 1q group was significantly shorter than those of the non-1q group ($P = 0.029$ and 0.038 , respectively). Multivariate analysis further revealed that 1q was an independent prognostic factor for both PFS ($HR = 1.910$, 95% CI 1.105–3.303, $P = 0.020$) and OS ($HR = 2.353$, 95% CI 1.090–5.078, $P = 0.029$). ④ In 91 evaluable cases with 1q, very good partial remission (VGPR) rate was higher after treatment with Btz than those without Btz (62.1% vs 40.0%, $P = 0.032$). Of note, the patients with 1q who received auto-HSCT after induction with Btz had significantly longer PFS than those without auto-HSCT (19 months vs 13 months, $P = 0.048$). ⑤ GEP analysis revealed that 1q21 amplification predominantly up-regulated expression of >50% genes within 1q21 region, and also altered expression of 28% genes in chromosome 1 and 10% genes in whole genome, particularly related to DNA repair and cell cycle. **Conclusions** 1q is an independent adverse prognostic factor in patients with newly diagnosed MM. It is often associated with 1p deletion and IGH rearrangement. Patients with 1q respond well to Btz-based regimen, but they fail to gain long-term benefit from this treatment itself. However, auto-HSCT following Btz induction might improve survival of patients with 1q, suggesting a potential strategy to treat this high-risk subset of MM. GEP analysis warrants further attention in understanding the mechanisms underlying the high-risk of 1q.

【Key words】 Multiple myeloma; 1q21 amplification; Bortezomib; Hematopoietic stem cell transplantation; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81471165, 81670190); Jilin Provincial Health and Family Planning Research Program (20142041)

1q21 扩增(以下简称 1q)是多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中常见的一种细胞遗传学异常,2016 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)将 1q 定义为高危遗传学异常之一^[1]。然而,1q 对 MM 患者的疗效反应和生存的确切影响尚不明确^[2-6],且对该高危亚型仍缺乏有效的、能改善患者生存的治疗手段^[7-9]。在本研究中我们回顾性分析了伴和不伴 1q 的初治 MM 患者临床特征、细胞遗传学异常、疗效和预后,同时利用公共数据库比较了伴和不伴 1q MM 样本基因表达谱(GEP)的差异。

病例与方法

1. 病例:以 2009 年 11 月至 2016 年 8 月在吉林大学第一医院肿瘤中心住院治疗的 180 例初治 MM 患者为研究对象,诊断均符合 2014 年 IMWG 诊断标准^[10],并具有血清学、骨髓细胞形态学、FISH 的初诊基线检测结果。应用 FISH 技术检测 1q、del(17p)、del(13q)、del(1p23)、IGH 重排[包括 t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)]等细胞遗传学异常。1q 定义为 ≥ 3 个拷贝数。

2. 治疗方案:包括蛋白酶体抑制剂[硼替佐米(Btz)、卡非佐米]、免疫调节剂(来那度胺、沙利度胺)、细胞毒药物(马法兰、多柔比星、环磷酰胺)及 auto-HSCT 的诱导、巩固和维持治疗。180 例患者中 127 例接受了以 Btz 为基础的方案,45 例接受以传统化疗或沙利度胺为基础的治疗,8 例接受以来那度胺及卡非佐米为基础的治疗。

3. 疗效评价:依据 2016 年 IMWG 更新的疗效评

价标准^[11]进行疗效判断。疗效反应包括严格意义的完全缓解(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)、疾病进展(PD)。总有效率(ORR)定义为 $\geq PR$ 率,深度缓解率定义为 $\geq VGPR$ 率。

4. 生存评价:中位随访 17.9(2.3~60.2)个月,随访截止时间为 2016 年 11 月 27 日。总体生存(OS)时间定义为 MM 诊断确立之日至死亡或随访截止日期;无进展生存(PFS)时间定义为 MM 诊断确立之日至 PD、复发或死亡日期。

5. GEP 分析:利用 R2: Genomics Analysis and Visualization Platform(<http://r2.amc.nl>)分析平台,对其中的 Hanamura-542^[12]和 Agnelli-102^[13]两个数据集进行分析,比较伴和不伴 1q 的 MM 样本间 GEP 的差异(t 检验, cut-off 值为 $P < 0.01$),GO 分析基因功能。

6. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。临床特征及疗效用中位数、百分率表示。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,显著性检验采用 Log-rank 法;多因素分析应用 Cox 模型(纳入性别、年龄、M 蛋白类型、疾病分期、HGB、肾小球滤过率(eGFR)、 β_2 微球蛋白、LDH、骨髓浆细胞等临床特征及细胞遗传学结果);采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:180 例患者中,男 98 例、女 82 例,中位年龄 60(33~86)岁。其中 IgG 型 76 例、轻链型

45例、IgA型41例、IgD型12例、不(寡)分泌型6例; DS分期:Ⅲ期175例, I~Ⅱ期仅有5例;ISS分期: I期27例, Ⅱ期62例, Ⅲ期91例。

2. 1q发生率及其对其他临床特征及检测指标的影响:180例患者中,92例(51.1%)伴有1q。1q组和非1q组患者比较,骨髓浆细胞 ≥ 0.300 者所占比例分别为70.0%和58.1%,差异有统计学意义($P=0.033$),但两组患者间年龄、性别、M蛋白类型、临床分期及LDH水平的差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表1)。

1q组患者中伴del(17p)者的比例明显低于非1q组($P=0.049$),伴del(1p)、IGH重排者的比例明显高于非1q组(P 值分别为0.040、0.017);伴del(13q)、t(11;14)、t(4;14)者的比例两组间差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表1)。

3. 1q对患者预后的影响:180例患者中,6例死亡时间不详,未纳入生存分析。174例有完整随访资料的患者中,1q组与非1q组患者的中位OS时间分别为29.4(95% CI 28.9~38.7)、44.0(95% CI 36.4~47.6)个月($P=0.038$),中位PFS时间分别为15.0(95% CI 15.0~22.1)、20.3(95% CI 20.7~31.2)个月($P=0.029$),差异均有统计学意义(图1)。有1q拷贝数检测结果的67例患者中,43例为3个拷贝(64.2%),24例为 > 3 个拷贝(35.8%),两组间患者的OS和PFS差异均无统计学意义(P 值分别为0.225、0.943)(图2)。多因素分析结果显示,ISS分期、HGB、 β_2 微球蛋白、1q是影响患者OS的不良因素,HGB、1q是影响患者PFS的不良因素(表2)。

4. 1q对Btz疗效的影响:92例伴1q患者中,66例接受含Btz方案治疗,26例接受不含Btz方案治疗,除1例不含Btz方案组患者无疗效评价外,伴

表1 1q21扩增(1q)对其他临床特征及检测指标的影响[阳性例数/检测例数(%)]

临床特征	1q组 (92例)	非1q组 (88例)	χ^2 值	P 值
年龄			0.021	0.117
≤ 60 岁	47/92(51.1)	44/88(50.0)		
> 60 岁	45/92(48.9)	44/88(50.0)		
性别			0.106	0.113
男	49/92(53.3)	49/88(55.7)		
女	43/92(46.7)	39/88(44.3)		
骨髓浆细胞			2.692	0.033
≥ 0.300	63/90(70.0)	50/86(58.1)		
< 0.300	27/90(30.0)	36/86(41.9)		
M蛋白类型				
IgG型	36/92(39.1)	40/88(45.5)	0.737	0.083
IgA型	24/92(26.1)	17/88(19.3)	1.172	0.079
IgD型	9/92(9.8)	3/88(3.4)		0.057
轻链型	21/92(22.8)	24/88(27.3)	0.474	0.108
不分泌型	2/92(2.2)	4/88(4.5)		0.225
Durie-Salmon分期				0.323
I/Ⅱ期	3/92(3.3)	2/88(2.3)		
Ⅲ期	89/92(96.7)	86/88(97.7)		
ISS分期			0.023	0.117
I/Ⅱ期	46/92(50.0)	43/88(48.9)		
Ⅲ期	46/92(50.0)	45/88(51.1)		
LDH			0.685	0.111
< 220 U/L	54/73(74.0)	59/74(79.7)		
≥ 220 U/L	19/73(26.0)	15/74(20.3)		
细胞遗传学异常				
del(17p)	11/92(12.0)	18/88(20.5)	2.403	0.049
del(13q/13q14)	44/89(49.4)	35/86(40.7)	1.349	0.062
del(1p)	10/36(27.8)	3/32(9.4)		0.040
IGH重排	65/90(72.2)	49/85(57.6)	4.090	0.017
t(11;14)	3/24(12.5)	7/34(20.6)		0.209
t(4;14)	4/23(17.4)	4/28(14.3)		0.285
t(14;16)	1/23(4.3)	1/28(3.6)		0.505

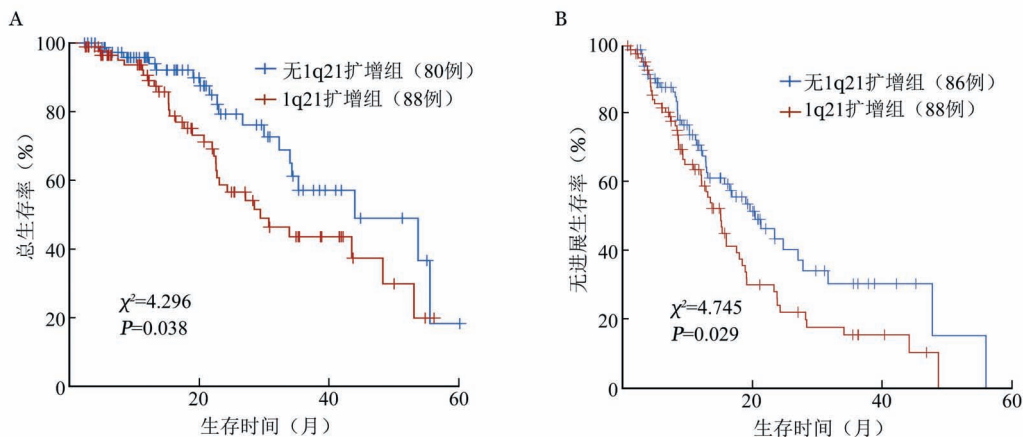


图1 1q21扩增对初治多发性骨髓瘤患者总生存(A)和无进展生存(B)的影响

1q 患者接受 Btz 治疗的 ORR (71.2%) 略高于不含 Btz 组 (64.0%), 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.443, P = 0.158$); 而深度缓解率 (62.1%) 显著优于不含 Btz 组 (40.0%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.602, P = 0.032$)。但伴和不伴 1q 患者对 Btz 疗效反应差异无统计学意义 (ORR: $\chi^2 = 0.160, P = 0.195$; \geq VGPR: $\chi^2 = 0.008, P = 0.145$)。生存分析显示, 接受 ≥ 4 个疗程 Btz、 < 4 个疗程 Btz 及不含 Btz 治疗的 1q 患者中位 OS 及 PFS 时间差异均无统计学意义 (P 值分别为 0.186、0.700)。66 例接受 Btz 治疗的 1q 患者中, 9 例后续接受 auto-HSCT 治疗患者的中位 PFS 时间 (19 个月) 较非 auto-HSCT 组 (13 个月) 显著延长, 差异有统计学意义 ($P = 0.048$), 中位 OS 时间差异无统计学意义 (未达到对 27.1 个月, $P = 0.140$)。

5. GEP 分析: 分析具有 1q 检测结果的 MM 样本 (2 个拷贝 131 例, 3 个拷贝 69 例, > 3 个拷贝 43 例), 结果显示在全基因组水平, 1q 组和非 1q 组 MM 患者样本的 GEP 截然不同, 1q 导致共 1 602 个 (9.8%) 基因的表达变化, 其中上调基因略多于下调者, 广泛

分布于除 Y 染色体外的几乎所有染色体, 差异显著的基因主要与 DNA 修复 ($P = 3.5 \times 10^{-5}$)、细胞周期 ($P = 4.1 \times 10^{-13}$)、发育 ($P = 0.040$)、分化 ($P = 0.010$)、药物靶点 ($P = 0.020$) 等有关; 在 1 号染色体水平上, 1q 导致 455 个基因 (28.1%) 的表达变化, 多数为上调, 与细胞周期调节显著相关 ($P = 1.5 \times 10^{-4}$), 其中长臂的基因绝大多数为上调 ($> 97\%$), 而位于短臂的基因则以下调占优 ($> 66\%$); 在 1q21 区中, 1q 导致 113 个基因 (56.8%) 的表达变化, $> 98\%$ 为上调, 包括多个已知与 MM 耐药或预后不良有关的基因, 如 CKS1B、ANP32E、PSMD4、MCL1、IL-6R 等, 主要与细胞凋亡 ($P = 8.1 \times 10^{-3}$)、信号传导 ($P = 8.4 \times 10^{-4}$) 和细胞周期 ($P = 3.8 \times 10^{-3}$) 相关, 但拷贝数 > 3 与 3 之间的差异甚小, 仅有 4 个基因表达上调。

讨 论

1q 作为一种 MM 最常见细胞遗传学异常, 在初治 MM 患者中的发生率为 30% ~ 40%^[12,14]。在本研究的 180 例初治 MM 患者中, 1q 发生率为 51.1%, 高

表 2 影响初治多发性骨髓瘤患者预后的多因素分析

影响因素	总生存			无进展生存		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
性别(男/女)	0.937	0.469 ~ 1.874	0.855	1.453	0.885 ~ 2.385	0.140
年龄(≥ 60 岁/ < 60 岁)	1.088	0.539 ~ 2.194	0.815	1.091	0.651 ~ 1.827	0.741
ISS 分期(III 期/I ~ II 期)	4.372	1.116 ~ 17.125	0.034	1.888	0.598 ~ 5.960	0.279
M 蛋白类型(IgA/非 IgA)	0.842	0.376 ~ 1.884	0.676	1.092	0.626 ~ 1.906	0.756
HGB(< 100 g/L/ ≥ 100 g/L)	2.933	1.183 ~ 7.271	0.020	2.231	1.167 ~ 4.267	0.015
eGFR(< 40 ml/min/ ≥ 40 ml/min)	2.129	0.788 ~ 5.755	0.136	1.306	0.681 ~ 2.504	0.421
LDH(≥ 220 U/L/ < 220 U/L)	1.659	0.776 ~ 3.544	0.191	1.081	0.591 ~ 1.979	0.799
β_2 微球蛋白(≥ 5.5 mmol/L/ < 5.5 mmol/L)	0.195	0.044 ~ 0.868	0.032	0.569	0.164 ~ 1.972	0.374
骨髓浆细胞比例(≥ 0.300 / < 0.300)	0.436	0.189 ~ 1.006	0.052	0.874	0.490 ~ 1.560	0.649
del(17p)(阳性/阴性)	1.191	0.415 ~ 3.418	0.764	1.206	0.599 ~ 2.430	0.600
1q21 扩增(阳性/阴性)	2.353	1.090 ~ 5.078	0.029	1.910	1.105 ~ 3.303	0.020

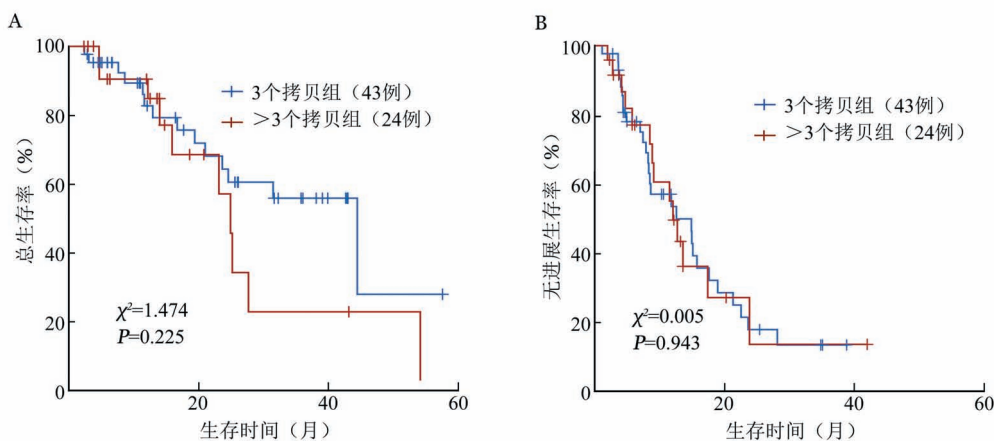


图 2 1q21 扩增拷贝数对初治多发性骨髓瘤患者总生存(A)和无进展生存(B)的影响

于国外研究报道,但与国内 An 等^[7]报道的 48.9% 相近,提示中国人群中初治 MM 患者的 1q 发生率可能高于欧美人群。

1q 或 1q 区基因(如 CKS1B)过表达与 MM 患者预后及生存不良密切相关^[12,14]。本研究中有 70% 以上患者接受以 Btz 为基础的诱导治疗,部分接受以沙利度胺及来那度胺等为基础的治疗,伴 1q MM 患者的 PFS 和 OS 时间显著短于非 1q 者。多因素分析结果则显示,1q 是影响初治 MM 患者预后的独立不良因素。提示在新药时代,伴 1q MM 患者的预后并未得到明显的改善。

2016 年 IMWG 共识中指出,多个遗传学异常伴随出现的危险性高于单一遗传学异常^[1]。del(1p)也是一种影响预后的独立危险因素^[15]。在本研究结果显示,1q 患者中 del(1p) 的发生率为 27.8%,与前期报告相符^[16],而在非 1q 患者中仅为 9.4%,两者差异有统计学意义。1q 患者中 IGH 重排的发生率较非 1q 患者高(72.2%对 57.6%),与文献^[17]报道的 1q 患者中 IGH 重排发生率(72%)相近,提示两者共存的现象较为常见。但 1q 患者中 del(17p) 的发生率则较非 1q 患者低(20.5%对 12.0%)。提示在分析 1q 患者疗效和生存时,应考虑多种遗传学异常共存因素的影响^[18]。关于 1q 拷贝数与预后的关系,目前认识尚不一致^[12,19-20]。我们的研究结果显示,1q 拷贝数 3 和 > 3 个患者的 OS 和 PFS 差异无统计学意义,支持 An 等^[20]提出的结论:至少在中国人群中,1q 拷贝数多少不具备附加预后价值。

Btz、来那度胺等新药的应用,并未显著改善伴 1q MM 患者的疗效和预后^[8,19-21]。我们的研究结果显示,1q 患者接受含或不合 Btz 的治疗,其 PFS 和 OS 差异无统计学意义;尽管伴和不伴 1q 患者对 Btz 的疗效反应差异无统计学意义,但后者的预后明显优于前者;在 1q 患者中,与接受不含 Btz 组相比,以 Btz 为基础的方案能显著增加患者的深度缓解率,序贯 auto-HSCT 巩固治疗,则可明显延长其 PFS 时间,且 OS 时间亦呈现延长趋势。Shah 等^[22]研究发现,1q 患者对 Btz、来那度胺或两者联合治疗的反应与非 1q 患者相似,但未比较 auto-HSCT 对 1q 患者预后的影响。据此我们认为,尽管 Btz 治疗本身并不能使 1q 患者长期获益,但可以诱导良好的缓解,序贯 auto-HSCT 巩固治疗,则可能改善该高危亚型患者的生存。Dispenzieri^[23]认为,对初治、适合移植的 1q MM 患者,建议以 Btz 和免疫调节剂(如 VRd 方案)诱导治疗 3~6 个月(4 个周期),然后进行 2 次

auto-HSCT,再用含 Btz 方案巩固 1 年以上;对于不适合移植的患者,则建议以 Btz 联合免疫调节剂(如 VRd 方案)治疗 12 个月,再以含 Btz 方案巩固 1 年以上。因此,肯定了当前 Btz 在治疗 1q MM 中的作用。

鉴于单基因(如 CKS1B)检测难以预测 MM 患者的预后^[24],IMWG 等一直在探讨采用 GEP 进行危险分层^[25-29]。本研究通过对 GEP 数据库分析发现,1q 组和非 1q 组 MM 患者样本的全基因组、1 号染色体或 1q21 区的 GEP 均截然不同:1q 不仅显著上调该区基因的表达,并导致全基因组众多基因表达的异常,主要与 DNA 修复和细胞周期有关,两者均与细胞增殖有关;1 号染色体长臂基因以上调为主,而短臂中则以下调占优,可能与 1q 常伴 del(1p)有关;但与 3 拷贝相比, ≥ 4 拷贝仅增加 4 个基因的表达,支持拷贝数增加对预后无附加影响的结果。

综上,本研究结果证实,1q 是 MM 的高发、高危遗传学异常之一,与肿瘤负荷显著相关,常与 IGH 重排和 del(1p) 伴随存在,但伴 del(17p) 则相对较少,而两种以上遗传学异常共存的预后可能更差。Btz 治疗可显著增加 1q 患者的深度缓解率,序贯 auto-HSCT 巩固治疗,可能改善该高危亚型患者的生存。1q 不仅影响该染色体区基因的表达,也导致 1 号染色体及全基因组中众多基因的表达异常。因此,针对 1q 的 GEP 分析,有助于对该高危亚型更精确的危险分层,并可能解析其高危性的分子基础。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200.
- [2] Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17046. DOI: 10.1038/nrdp.2017.46.
- [3] Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients[J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(4): 313-325. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.03.019.
- [4] Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value[J]. *Blood*, 2010, 116(15): e56-65. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279596.
- [5] Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(5): 335-348. DOI: 10.1038/nrc3257.
- [6] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 269-277. DOI: 10.1038/leu.2013.247.

- [7] 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. DOI: 10.1016/j.exphem.2014.11.004.
- [8] Nahi H, Våtsveen 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. DOI: 10.1111/ejh.12546.
- [9] Moreau P. How I treat myeloma with new agents [J]. *Blood*, 2017, 130 (13): 1507-1513. DOI: 10.1182/blood-2017-05-743203.
- [10] 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): e538-548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [11] 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): e328-328e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [12] Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation [J]. *Blood*, 2006, 108 (5): 1724-1732. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009910.
- [13] Agnelli L, Forcato M, Ferrari F, et al. The reconstruction of transcriptional networks reveals critical genes with implications for clinical outcome of multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (23): 7402-7412. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0596.
- [14] Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1949-1952. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5726.
- [15] Li F, Hu L, Xu Y, et al. Identification of characteristic and prognostic values of chromosome 1p abnormality by multi-gene fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (5): 1197-1201. DOI: 10.1038/leu.2015.254.
- [16] Chang H, Qi X, Jiang A, et al. 1p21 deletions are strongly associated with 1q21 gains and are an independent adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(1): 117-121. DOI: 10.1038/bmt.2009.107.
- [17] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial [J]. *Leukemia*, 2012, 26(2): 349-355. DOI: 10.1038/leu.2011.204.
- [18] 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. DOI: 10.1002/hon.2018.
- [19] Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p [J]. *Blood*, 2012, 119 (4): 940-948. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379164.
- [20] An G, Xu Y, Shi L, et al. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (2): 353-359. DOI: 10.3324/haematol.2013.088211.
- [21] Chang H, Trieu Y, Qi X, et al. Impact of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib: Adverse effect of 1q21 gains [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(1): 95-98. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.05.002.
- [22] Shah GL, Landau H, Londono D, et al. Gain of chromosome 1q portends worse prognosis in multiple myeloma despite novel agent-based induction regimens and autologous transplantation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(8): 1823-1831. DOI: 10.1080/10428194.2016.1260126.
- [23] Dispenzieri A. Myeloma: management of the newly diagnosed high-risk patient [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016 (1): 485-494. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.485.
- [24] 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. DOI: 10.1038/sj.leu.2404403.
- [25] Fabris S, Ronchetti D, Agnelli L, et al. Transcriptional features of multiple myeloma patients with chromosome 1q gain [J]. *Leukemia*, 2007, 21 (5): 1113-1116. DOI: 10.1038/sj.leu.2404616.
- [26] Walker BA, Leone PE, Jenner MW, et al. Integration of global SNP-based mapping and expression arrays reveals key regions, mechanisms, and genes important in the pathogenesis of multiple myeloma [J]. *Blood*, 2006, 108(5): 1733-1743. DOI: 10.1182/blood-2006-02-005496.
- [27] Shaughnessy JD, Zhan F, Burington BE, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1 [J]. *Blood*, 2007, 109(6): 2276-2284. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038430.
- [28] Chng WJ, Chung TH, Kumar S, et al. Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (5): 1071-1078. DOI: 10.1038/leu.2015.341.
- [29] Mitra AK, Harding T, Mukherjee UK, et al. A gene expression signature distinguishes innate response and resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(6): e581. DOI: 10.1038/bcj.2017.56.

(收稿日期: 2017-09-13)

(本文编辑: 刘志红)