

182例初诊伴高危细胞遗传学异常 多发性骨髓瘤患者的预后分析

刘雪莲 白晶 樊红琼 杨艳萍 岳婷婷 张烨 杨珮钰 高素君 李薇 靳凤艳

吉林大学白求恩第一医院肿瘤中心血液科, 长春 130021

通信作者: 靳凤艳, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

【摘要】 目的 分析伴高危细胞遗传学异常(HRCA)及不同遗传学异常组合的初治多发性骨髓瘤(MM)患者的临床特征及预后,探讨HRCA的预后价值。方法 回顾性分析2009年11月至2018年5月收治的182例初诊MM患者。HRCA包括FISH检出的1q+、del(17p)、t(4;14)、t(14;16),非HRCA包括FISH检出的del(13q)、t(11;14)。比较仅携带单一HRCA与1种HRCA伴非HRCA及≥2种HRCA(即“双/三打击”)组间临床特征的差异,应用Kaplan-Meier曲线分析其对生存的影响。结果 1种HRCA伴非HRCA组与≥2种HRCA组(即“双/三打击”)中位无进展生存(PFS)时间分别为19.1和12.1个月($P=0.248$),中位总生存(OS)时间为29.6和29.3个月($P=0.774$),均分别低于仅携带单一HRCA组(中位PFS时间32.2个月, $P=0.040$, $P=0.001$;中位OS时间42.3个月, $P=0.021$, $P=0.041$)。合并分析后显示:1种HRCA伴其他遗传学异常组(无论高危、非高危)生存时间较仅携带单一HRCA组明显缩短[中位PFS时间15.1对32.2个月($HR=2.126$,95% CI 1.176~3.843, $P=0.005$);中位OS29.3对42.3个月($HR=1.442$,95% CI 0.705~2.950, $P=0.011$)]。结论 基于FISH细胞遗传学检测“双/三打击”具有重要预后价值。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 细胞遗传学异常; 高危; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81670190)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.004

Prognostic analysis of 182 newly diagnosed multiple myeloma patients with high risk cytogenetic abnormalities

Liu Xuelian, Bai Jing, Fan Hongqiong, Yang Yanping, Yue Tingting, Zhang Ye, Yang Peiyu, Gao Sujun, Li Wei, Jin Fengyan

Department of Hematology, Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Jin Fengyan, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

【Abstract】 Objectives To evaluate the clinical characteristics and prognosis of high risk cytogenetic abnormalities (HRCA) and various combinations of cytogenetic abnormality in patients with newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM). **Methods** This retrospective study collected 182 NDMM patients in the First Affiliated Hospital of Jilin University between Nov. 2009 and May 2018. HRCA included 1q+, del(17p), t(4;14), and t(14;16) detected by FISH, and non-HRCA included del(13q), t(11;14) detected by FISH. The clinical characteristics among three groups, including cases who carrying a single HRCA, 1 HRCA in combination with non-HRCA and cases carrying two or more HRCAs (double/triple-hit) were observed. Kaplan-Meier curve was used to analyze both progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for the three groups. **Results** The survivals of patients with 1 HRCA in combination with non-HRCA were similar to those with two or more HRCAs (double/triple-hit), the median PFS (mPFS) was 19.1 m vs 12.1 m ($P=0.248$) and median OS (mOS) was 29.6 m vs 29.3 m ($P=0.774$). Furthermore, the prognosis of these two groups were both inferior to patients with a single HRCA, respectively. (mPFS: 32.2 m, $P=0.040$, $P=0.001$; mOS: 42.3 m, $P=0.021$, $P=0.041$). Strikingly, both the mPFS and the mOS of patients with 1 HRCA in combination with non-HRCA (regardless of high risk or not) were significantly shorter than that of cases with a single HRCA (mPFS: 15.1 m vs 32.2 m, $HR=2.126$, 95% CI 1.176-3.843, $P=0.005$; mOS: 29.3 m vs 42.3 m, $HR=1.442$, 95% CI 0.705-2.950, $P=0.011$). **Conclusion** It is of prognostic significance value for detecting double/triple-hit based on FISH cytogenetics in NDMM.

【Key words】 Multiple myeloma; Cytogenetic abnormality; High risk; Prognosis

Fund program: The National Natural Science Foundation of China (81670190)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.004

多发性骨髓瘤(MM)疾病异质性强,患者个体间预后差异大,染色体不稳定性及其相关的细胞遗传学异常(cytogenetic abnormality, CA)是造成异质性的最主要原因^[1]。当前常用的MM危险分层/预后评价体系主要包括R-ISS分期、国际骨髓瘤工作组(IMWG)2014/2016年危险分层标准、美国梅奥诊所mSMART 3.0等^[2-5],均已纳入了多种原发性或继发性CA,其中1q+、del(17p)、IgH重排[包括t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)]及染色体核型del(13)被定义为高危细胞遗传学异常(high-risk CA, HRCA),均具有独立预后价值^[4]。随着近年来新药和新疗法的不断涌现,高危亚型MM的疗效和预后得到改善,但并非所有高危MM患者都能从中获益。这对当前的危险分层和预后评价体系提出了新的挑战,即如何对现有高危MM进一步分层,以甄别出其中更高危的MM亚型。据此,本研究通过分析伴HRCA及不同遗传学异常组合患者的预后,探讨基于FISH细胞遗传学检测“双/三打击”类型的预后价值,以期将HRCA及其与其他CA伴随的不同组合纳入MM危险分层/预后评价体系提供临床依据。

病例与方法

1. 病例:筛查2009年11月至2018年5月在我院肿瘤中心住院治疗的所有316例初治MM患者。入组标准:诊断均符合2014年IMWG诊断标准^[6];具备血清学、骨髓细胞形态学、基线FISH检测结果[包括1q+、del(17p)、del(13q)/13q14、t(11;14)、t(4;14)、t(14;16)],具有完整的随访资料,最终共182例符合上述条件者纳入本研究。

2. 研究设计:根据2016年IMWG细胞遗传学危险分层标准^[4],参考国内外研究的FISH阈值^[7-9],对HRCA定义如下:1q+(cut-off值6.0%)、del(17p)(cut-off值20.0%)、t(4;14)(cut-off值7.3%)和t(14;16)(cut-off值7.0%),其他非HRCA包括del(13p)/13q14和t(11;14)。由于我院FISH检测指标中不包括t(14;20),且文献报道t(14;20)检出率 $\leq 1\%$ ^[4,10],对统计分析结果影响较小,故该HRCA未纳入研究。本研究观察了携带不同数目CA患者的生存情况,并在Mayo mSMART 3.0提出的“双/三打击”概念^[11]基础上,进一步比较了HRCA及其不同组合

[包括仅携带单一HRCA、1种HRCA伴非HRCA和 ≥ 2 种HRCA(即“双/三打击”)]的临床特征与生存情况。182例初诊MM患者(140例为CD138分选后FISH),40例仅携带单一HRCA(30例为分选后),36例为1种HRCA同时伴非HRCA(28例为分选后),20例为 ≥ 2 种HRCA(17例为分选后)。上述未进行CD138分选骨髓标本中浆细胞比例均 $\geq 55\%$,57例未携带上述任何CA患者,因无法评价CA对预后的影响,未纳入生存分析。

3. 治疗及疗效评价:治疗方案包括含蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、卡非佐米)、免疫调节剂(来那度胺、沙利度胺)、细胞毒药物(美法仑、多柔比星、环磷酰胺)及自体造血干细胞移植(ASCT)的诱导、巩固和维持治疗。182例患者中位总体疗程数为4(1~37)个,其中120例(66.0%)接受以硼替佐米为基础的治疗,48例(26.4%)接受以传统化疗或沙利度胺为基础的治疗,10例(5.5%)接受含来那度胺或卡非佐米的其他新药治疗,另有4例(2.2%)患者放弃治疗。此外,分别有16例(8.8%)接受了ASCT,18例(9.9%)进行了维持治疗。疗效判断依据2016年IMWG更新的疗效评价标准^[12]进行。

4. 随访:采用电话或查阅门诊、住院病历的方式进行随访。随访截止时间为2018年7月31日。总生存(OS)时间定义为MM确诊之日至死亡或随访截止日期;借鉴其他以非药物(或治疗)为主要目标的临床研究^[13-15],本研究将无疾病进展生存(PFS)时间定义为MM确诊之日至疾病进展、复发或死亡日期。

5. 统计学处理:应用SPSS 22.0和Graphpad Prism 6.0软件进行统计学分析。百分率的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法;生存分析采用Kaplan-Meier法,显著性检验采用Log-rank法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:本研究共纳入182例初诊MM患者,其中男101例、女81例,中位年龄61(30~87)岁;IgG型83例、IgA型47例、轻链型42例、IgD型4例、不(寡)分泌型6例;DS分期:I+II期14例(7.7%),III期168例(92.3%);ISS分期:I+II期

84例(46.1%),Ⅲ期98例(53.9%);R-ISS分期:I+Ⅱ期130例(77.1%),Ⅲ期39例(22.9%);LDH正常124例(77.7%),高于正常上限(≥ 220 U/L)36例(22.3%);骨髓浆细胞比例 $< 30\%$ 和 $\geq 30\%$ 分别占37.1%和62.9%。基线FISH检测结果:1q+异常占41.8%(等于和大于3拷贝者分别占18.3%和12.6%),del(17p)异常占12.1%,del(13q)/13q14异常占39.6%,del(1p)异常占13.1%,IgH重排占37.9%[其中t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)依次为13.2%、7.1%和1.6%]。

2. 伴HRCA及不同遗传学异常组合患者的临床特征比较:182例初诊MM患者中,仅携带单一HRCA组与1种HRCA伴其他CA(包括高危和非高危)组分别为40例和56例;另有86例未携带HRCA患者,因无法评价HRCA的影响,未纳入分析。组间比较显示:1种HRCA伴其他CA(包括高危和非高危)组平均年龄小于仅携带单一HRCA组($P = 0.05$);骨髓瘤肾病发生率显著高于仅携带单一HRCA组(60.7%对22.5%, $\chi^2 = 13.779, P < 0.001$)。其他特征如男性、R-ISS Ⅲ期、血LDH升高、 ≥ 2 系免疫不全麻痹虽亦更多见于1种HRCA伴其他CA(包括高危和非高危)组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

3. 伴HRCA及不同遗传学异常组合患者的治疗及疗效:40例仅携带单一HRCA组与56例携带1种HRCA同时伴其他CA(包括高危和非高危)组患者治疗情况分布均衡,两组患者中位总疗程数均为4个;两组中分别有55.0%和64.3%的患者接受 ≥ 4 个疗程的诱导治疗;67.5%和64.3%为以硼替佐米为主的治疗;两组间接受其他方案(包括传统细胞毒药物、沙利度胺;卡非佐米、来那度胺等新药)以及ASCT和维持治疗的患者比例亦相近(均 $P > 0.05$)。但疗效分析显示:两组间近期疗效[包括严格的完全缓解率、完全缓解率、深度缓解率(\geq VGPR)以及总体反应率(ORR)]差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 携带不同遗传学异常数目对预后的影响:182例初诊MM患者中,携带1种CA 66例,2种CA 43例, ≥ 3 种CA 16例(其中3例携带4种CA);57例未携带任何CA,因无法评价CA对预后的影响,未纳入分析。中位随访时间为17.4(0.8~73.9)个月,生存分析显示:携带1种、2种和 ≥ 3 种CA组,中位PFS时间分别29.9、27.1和11.2个月(图1A);中位OS时间分别42.3、29.6和31.5个月(图1B)。合并后

表1 单一高危细胞遗传学异常(HRCA)及伴其他细胞遗传学异常(CA)患者的临床特征比较[例(%)]

临床特征	仅携带单一HRCA(40例)	1种HRCA伴其他CA(56例)	χ^2 值	P值
年龄				
< 55岁	9(22.5)	18(32.1)	1.073	0.300
55~74岁	25(62.5)	35(62.5)	0.000	1.000
≥ 75 岁	6(15.0)	3(5.4)	1.545	0.214
性别				
男	18(45.0)	35(62.5)	2.890	0.089
女	22(55.0)	21(37.5)		
M蛋白				
IgG	20(50.0)	22(39.3)	1.088	0.297
IgA	11(27.5)	16(28.6)	0.013	0.908
IgD	1(2.5)	2(3.6)	0.000	1.000
轻链型	7(17.5)	13(23.2)	0.462	0.497
不/寡分泌型	1(2.5)	3(5.4)	0.030	0.863
DS分期				
I/Ⅱ期	4(10.0)	3(5.4)	0.216	0.642
Ⅲ期	36(90.0)	53(94.6)		
ISS分期 ^a				
I/Ⅱ期	20/40(50.0)	19/52(36.5)	1.678	0.195
Ⅲ期	20/40(50.0)	33/52(63.4)		
R-ISS分期 ^a				
I/Ⅱ期	30/38(78.9)	28/46(60.9)	3.182	0.074
Ⅲ期	8/38(21.1)	18/46(39.1)		
LDH(IU/L) ^a				
< 220	31/36(86.1)	32/46(69.6)	3.106	0.078
≥ 220	5/36(13.9)	14/46(30.4)		
BMPC ^a				
< 30%	15/38(39.5)	15/54(27.8)	1.388	0.239
$\geq 30\%$	23/38(60.5)	39/54(72.2)		
初诊症状				
高钙血症	6(15.0)	10(27.9)	0.137	0.711
肾功能不全	9(22.5)	34(60.7)	13.779	<0.001
贫血	29(72.5)	44(78.6)	0.472	0.492
溶骨性病变	38(95.0)	50(89.3)	0.390	0.533
髓外病变	3(7.5)	11(19.6)	1.873	0.171
免疫不全麻痹 ^a				
0~1	10/34(29.4)	7/49(14.3)	2.820	0.093
≥ 2	24/34(70.6)	42/49(85.7)		
最佳疗效 ^a				
sCR	5/33(15.2)	10/54(18.5)	0.163	0.687
CR	10/33(30.3)	13/54(24.1)	0.409	0.523
\geq VGPR	20/33(60.6)	34/54(63.0)	0.048	0.826
总反应	27/33(81.8)	43/54(79.6)	0.062	0.803

注:^a数据为例数/检测或评估例数(%).BMPC:骨髓浆细胞计数;sCR:严格的完全缓解;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解

分析,携带 ≥ 2 种CA组和携带1种CA组中位PFS时间分别为15.5和29.9个月($HR = 1.931, 95\% CI 1.154 \sim 3.231, P = 0.027$)(图1C);中位OS时间分别为29.6和42.3个月($HR = 1.431, 95\% CI 0.776 \sim$

2.639, $P = 0.052$) (图1D), 前者较后者明显缩短。

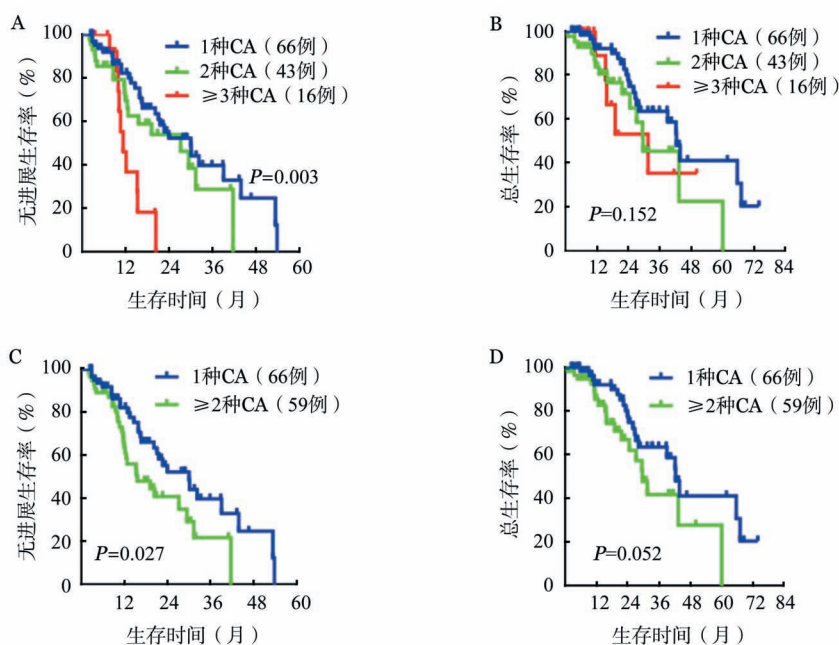
5. 伴HRCA及不同遗传学异常组合对预后的影响: ≥ 2 种CA组中共有16种不同高危/不良CA的组合, 其中1q+伴del(13q)/13q14最为多见(36.0%), 其次为1q+同时伴del(13q)/13q14, t(4;14)和del(17p)伴del(13q)/13q14(分别占12%和10%), 1q+伴t(11;14)占8%, 其他组合均只占2%~5%。依据最近更新的mSMART 3.0分层, 其中20例为 ≥ 2 种HRCA(即“双/三打击”), 36例为1种HRCA伴非HRCA, 另有3例患者未携带任何HRCA。生存分析显示: 1种HRCA伴非HRCA组和 ≥ 2 种HRCA(“双/三打击”)组中位PFS时间分别为19.1和12.1个月, 与仅携带单一HRCA组的32.2个月相比明显缩短($HR = 1.681$, 95% CI 0.867~3.262, $P = 0.040$; $HR = 2.666$, 95% CI 1.259~5.644, $P = 0.001$); 中位OS时间分别为29.6和29.3个月, 与仅携带单一HRCA组的42.3个月相比亦明显缩短($HR = 1.431$, 95% CI 0.653~3.135, $P = 0.021$; $HR = 1.442$, 95% CI 0.568~3.663, $P = 0.041$); 而1种HRCA伴非HRCA组和 ≥ 2 种HRCA(“双/三打击”)组间生存情况相近, 中位PFS和OS时间差异均无统计学意义($P = 0.248$, $P = 0.774$) (图2A、B)。将1种HRCA伴非HRCA组和 ≥ 2 种HRCA组合并后分析发现: 1种HRCA伴其他CA(无论高危或非高危)组和仅携带单一HRCA组中位PFS时间分别为15.1和

32.2个月($HR = 2.126$, 95% CI 1.176~3.843, $P = 0.005$), 中位OS时间分别为29.3和42.3个月($HR = 1.442$, 95% CI 0.705~2.950, $P = 0.011$), 前者明显缩短(图2C、D)。

讨 论

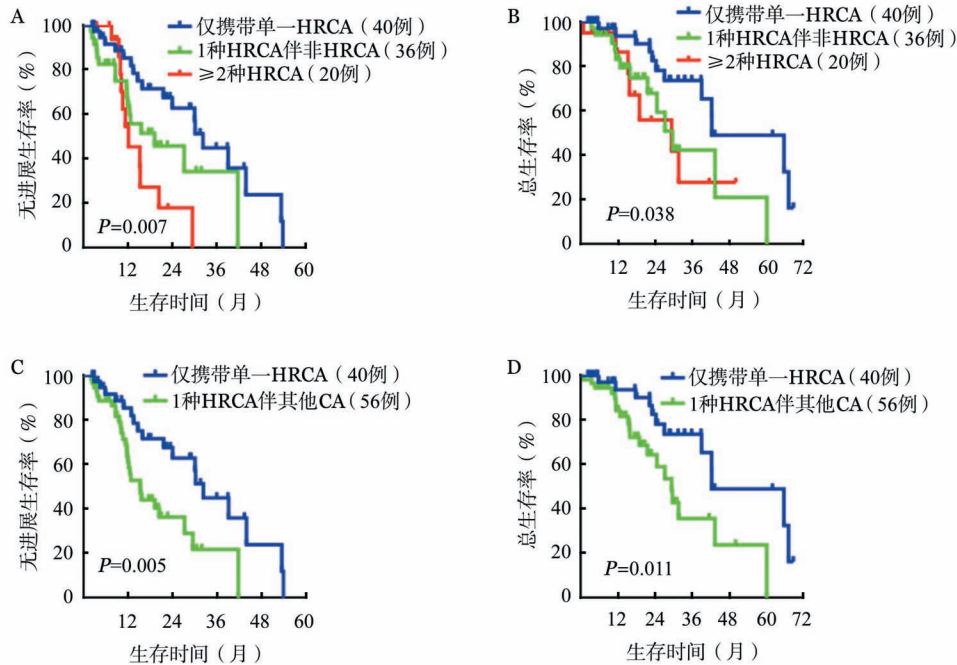
尽管近20年内初诊MM的治疗取得了重大突破, 但并非所有患者都能获益, 一些患者长期预后较差, 被视为高危MM^[16]。研究表明, 在高危MM患者中, 多种危险因素共存者预后更差^[17-18], 如何在初诊时发现和界定这类高危患者, 仍存在很大挑战。在当前MM危险分层/预后评价体系中, 基于FISH检测的细胞遗传学分层仍主要基于单一CA^[2,4-5]。2016年IMWG指出, 2种高危/不良CA共存(约占20%)对预后的影响可能远远大于一种HRCA^[4]。

近来, 几项研究借鉴并引入了淋巴瘤中“双打击”的概念^[19], 目前文献中主要有两种“双打击”MM的定义: 一种为Walker等^[20]基于二代测序提出的TP53双等位基因失活或ISS-III伴TP53双等位基因失活和(或)CKS1B扩增的“双打击”MM, 但作者指出必须通过深度测序, 才能区分出TP53的双等位基因缺失与TP53缺失及1q扩增(≥ 4 拷贝)与1q gain (=3拷贝)间的微小差别以确定该“双打击”亚型。由于该技术尚未在临床普及应用, 且该定义未包括除1q+以外的其他HRCA, 故临床推广可能受限。



A、B:携带1、2、 ≥ 3 种CA组间无进展生存、总生存的比较; C、D:携带1、 ≥ 2 种CA组间无进展生存、总生存的比较

图1 携带不同数量细胞遗传学异常(CA)的多发性骨髓瘤患者预后分析



A、B:仅携带单一HRCA、1种HRCA伴非HRCA和≥2种HRCA(“双/三打击”)组间无进展生存、总生存的比较;C、D:仅携带单一HRCA与1种HRCA伴其他CA(包括高危/非高危)组间无进展生存、总生存的比较

图2 携带单一高危细胞遗传学异常(HRCA)及伴其他细胞遗传学异常(CA)组预后比较

另一种为 Mayo 刚刚更新的 mSMART 3.0 分层^[11], HRCA 定义为 del(17p)/TP53 突变、1q21+ 和不良 IgH 易位 [包括 t(4;14)、t(14;16) 和 t(14;20)], 并将具备上述任何 ≥2 种 HRCA 定义为“双/三打击”, 但目前尚未见临床数据报道。Walker 等的研究中“双打击”患者仅占有所有 MM 患者的 6.1%, 中位 PFS 和 OS 时间分别为 15.4 和 20.7 个月, 其中位 OS 与 2012 年 Boyd 等^[21]按 ≥2 种不良 CA 定义的高危 MM (21.7 个月) 相近, 但中位 PFS 尚优于后者 (11.7 个月)。本研究中“双/三打击”患者的中位 PFS 时间 (12.1 个月) 与 Walker 等^[20]的结果相近, 而中位 OS 时间 (29.3 个月) 略优于上述两个研究^[20-21]。尽管本组患者均未检测 t(14;20), 研究中对于 HRCA 的定义与 mSMART 3.0 略有不同, 但借鉴文献报道^[4,10], t(14;20) 在所有 MM 患者中比例 ≤1%, 故在 HRCA 及其不同组合的亚组中比例可能进一步降低, 因此对统计分析结果影响较小。

2 种 HRCA 对预后的影响已有少数报道^[13,15,21]。MRC IX 研究显示^[21]: 62% 携带 1 种不良 IgH 重排 [包括 t(4;14)、t(14;16) 和 t(14;20)] 的患者伴 1q+, 12.4% 伴 del(17p), 将其定义为高危 MM, 其中位 PFS 时间为 23.4 个月, 而这三种 CA 共存则预后最差, 中位 PFS 时间仅为 9.1 个月。该项目的后续研究还显示, 超二倍体 (hyperdiploidy) 伴 1 种 HRCA 患者

的预后 (OS 和 PFS) 较不伴 HRCA 者更差^[4]。但该研究主要以不良 CA 的数量 (即 0、1 和 > 1 种 CA) 进行分组, 未比较不同 HRCA 组合对预后的影响, 且当时的治疗方案尚未包括目前一线新药, 已不能完全反映目前新药时代的真实情况, 正如作者所指出, 新药 (如硼替佐米) 的应用已改变了某些不良 CA [如 t(4;14)、del(17p)] 的预后价值, 故该体系有待更新和进一步验证。本研究初始以不良 CA 的数量 (即 1、2 和 ≥3 种 CA) 进行分组, 发现携带不同数目 CA 患者间存在生存差异, 合并分析后 (即 1 和 ≥2 种 CA) 差异具有统计学意义, 这一结果与 MRC IX 研究类似, 再次强调了基于不同数目 FISH 细胞遗传学改变完善 MM 预后分层的重要性。更为重要的是, 我们在 CA 数目分组的基础上同时比较了单一 HRCA 及其与其他 CA 的不同组合 (即仅携带单一 HRCA、1 种 HRCA 伴非 HRCA 和 ≥2 种 HRCA) 对预后的影响, 且本组患者中约 70% 左右接受了含新药 (包括硼替佐米、沙利度胺、来那度胺以及卡非佐米等) 为主方案的诱导治疗, 能够更加客观地反映当前新药时代 HRCA 的预后价值。我们发现携带 1 种和 ≥2 种 HRCA 患者间可能存在一类与“双/三打击”预后相似的中间亚型 (即 1 种 HRCA 同时伴非 HRCA)。由此, 我们认为 1 种 HRCA 同时伴其他 CA (无论高危或非高危) 患者预后均显著差于仅携

带单一HRCA者。

综上,本研究证实了高危MM中的确存在mSMART 3.0中定义的预后更差的“双/三打击”亚型,强调了基于FISH细胞遗传学检测“双/三打击”的重要预后价值并进一步发现:1种HRCA同时伴非HRCA的生存(PFS和OS)与“双/三打击”患者相近,均显著劣于仅携带单一HRCA患者,这提示1种HRCA同时伴其他CA(无论高危或非高危)患者预后均显著差于仅携带单一HRCA者。由此,本组结果可能为在当前MM危险分层/预后评价系统中纳入和完善基于FISH细胞遗传学的“双/三打击”定义和指标提供有力临床依据,从而为进一步实现对初诊MM患者客观、准确地进行危险分层和预后评价以及针对高危患者制定更有效的个体化治疗方案等提供可能。

参考文献

- [1] Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas-current concepts in cytogenetic classification and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(7): 409-421. DOI: 10.1038/s41571-018-0018-y.
- [2] 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [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):e538-548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [7] 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. DOI: 10.3324/haematol.2009.016436.
- [8] 吴昊,张慧,何海燕,等. 532例多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常及对预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9):739-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.002.
- [9] 王存邦,吴静,杨珂,等. 多发性骨髓瘤遗传学异常的回溯性分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(6):1681-1687. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.06.017.
- [10] Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics[J]. *Blood*, 2012, 119(9):2100-2105. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390658.
- [11] mSMART 3.0: Classification of active MM [DB/OL]. <https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines>.
- [12] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [13] 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.
- [14] Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients[J]. *Leukemia*, 2014, 28(3):675-679. DOI: 10.1038/leu.2013.225.
- [15] Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience[J]. *Blood*, 2015, 125(13):2095-2100. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587964.
- [16] Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma[J]. *Blood*, 2015, 126(13):1536-1543. DOI: 10.1182/blood-2015-06-653261.
- [17] Avet-Loiseau H. Ultra high-risk myeloma[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010:489-493. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.489.
- [18] Weinhold N, Ashby C, Rasche L, et al. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma[J]. *Blood*, 2016, 128(13):1735-1744. DOI: 10.1182/blood-2016-06-723007.
- [19] Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2011, 117(8):2319-2331. DOI: 10.1182/blood-2010-09-297879.
- [20] 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. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.
- [21] 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.

(收稿日期:2019-03-07)

(本文编辑:王叶青)