

高危多发性骨髓瘤遗传学研究进展

秦心怡, 罗云*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2026年2月6日; 录用日期: 2026年2月28日; 发布日期: 2026年3月11日

摘要

多发性骨髓瘤(MM)是骨髓浆细胞恶性增殖性血液肿瘤, 高危MM (High-risk multiple myeloma, HRMM) 因早期复发、治疗抵抗而预后不良。遗传学异常是其核心特征, 主要包括del (17p)、t (4; 14)、t (14; 16)、1q21扩增等染色体异常, 以及TP53、RAS、NF-κB通路等基因突变。随着荧光原位杂交、二代测序技术的应用, 对HRMM遗传机制认识不断深化。本文从细胞遗传学和分子遗传学层面, 系统综述HRMM的染色体异常、基因突变、表观遗传学改变及信号通路异常研究进展, 为精准诊断和个体化治疗提供理论依据。

关键词

多发性骨髓瘤, 高危, 细胞遗传学, 分子遗传学, 基因突变

Advances in Genetic Research on High-Risk Multiple Myeloma

Xinyi Qin, Yun Luo*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 6, 2026; accepted: February 28, 2026; published: March 11, 2026

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a malignant proliferative hematologic tumor of bone marrow plasma cells. High-risk multiple myeloma (HRMM) carries a poor prognosis due to early relapse and treatment resistance. Genetic abnormalities constitute its core characteristics, primarily involving chromosomal alterations such as del (17p), t (4; 14), t (14; 16), and 1q21 amplification, alongside mutations in genes including TP53, RAS, and the NF-κB pathway. Advances in fluorescence in situ hybridization (FISH) and next-generation sequencing technologies have deepened our understanding of

*通讯作者。

the genetic mechanisms underlying HRMM. This article provides a systematic review of chromosomal abnormalities, gene mutations, epigenetic alterations, and signaling pathway dysregulation in HRMM from cytogenetic and molecular genetic perspectives, offering theoretical foundations for precision diagnosis and personalized treatment.

Keywords

Multiple Myeloma, High-Risk, Cytogenetics, Molecular Genetics, Gene Mutation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是起源于骨髓浆细胞的恶性克隆性疾病, 是第二常见血液系统恶性肿瘤, 约占所有恶性肿瘤的 1.8%, 中位发病年龄 69 岁[1]。随着人口老龄化, MM 发病率逐年上升, 我国年发病率约 1~2/10 万[2]。尽管蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单抗及 CAR-T 等新疗法使中位总生存期从约 3 年延长至 6~8 年[3], 但 MM 仍难治愈, 患者间生存差异悬殊, 部分早期复发、快速进展, 生存期不足 2 年[4]。高危 MM 是指携带特定不良遗传学异常或具侵袭性临床特征的亚型, 占新诊断患者 15%~25% [5]。公认的高危遗传学异常包括 del (17p)、t (4; 14)、t (14; 16)、t (14; 20)及 1q21 扩增等[6]。本文从细胞遗传学和分子遗传学层面系统综述 HRMM 遗传学研究进展, 为临床诊疗提供参考。

2. 多发性骨髓瘤与高危分层概述

2.1. 多发性骨髓瘤的基本特征

MM 是以骨髓中克隆性浆细胞异常增殖为特征的恶性肿瘤, 其发病是多步骤、多阶段过程。MM 临床表现复杂多样, 主要包括骨质破坏、贫血、肾功能损害和高钙血症, 即“CRAB”症状[7]。骨质破坏最常见, 约 70%~80%患者诊断时即存在溶骨性病变, 发生机制涉及破骨细胞活化和成骨细胞抑制失衡, MM 细胞通过分泌 RANKL、DKK1 等因子重塑骨髓微环境, 促进骨溶解[8]。贫血与骨髓浸润、促红细胞生成素相对不足及炎症因子抑制等相关, 约 70%患者诊断时存在。肾功能损害见于 20%~40%患者, 主要机制包括轻链沉积致管型肾病、高钙血症、脱水及药物毒性等[9]。

2.2. 高危多发性骨髓瘤的界定

高危多发性骨髓瘤(High-risk multiple myeloma, HRMM)的界定经历了从临床特征到遗传学异常的演变。早期主要基于临床和实验室指标定义, 如高肿瘤负荷、肾功能损害、浆细胞白血病、髓外病变等[10]。随着细胞遗传学和分子生物学技术发展, 遗传学异常逐渐成为核心标准, 因其更直接反映肿瘤细胞内在生物学特性。目前国际上对 HRMM 遗传学定义已基本达成共识。IMWG 将 del (17p)、t (4; 14)、t (14; 16)、t (14; 20)及 1q21 扩增定义为高危遗传学异常[11]。梅奥诊所 mSMART 3.0 系统还纳入 TP53 突变和基因表达谱高危评分[12]。2024 年《高危多发性骨髓瘤诊断与治疗中国专家共识》对定义进行全面更新[13], 将 HRMM 定义为具有以下一项或多项特征: 高危细胞遗传学异常(del (17p)阳性细胞 $\geq 10\%$ 、t (4; 14)、t (14; 16)、t (14; 20)、1q21 扩增拷贝数 ≥ 4 、del (1p32))、TP53 双等位基因失活(del (17p)合并 TP53 突变)、R-ISS III 期、原发性浆细胞白血病、髓外病变。该定义整合遗传学异常和临床特征, 更全面反映 HRMM

生物学特性。

3. 高危多发性骨髓瘤的细胞遗传学特征

3.1. 染色体核型异常

染色体核型异常是 MM 最基本的遗传学特征。从染色体数目角度, MM 可分为超二倍体(hyperdiploid, HD)和非超二倍体(Non-hyperdiploid, NHD)两大类[14]。HD-MM 染色体数目在 48~75 条之间, 约占 50%~60%; NHD-MM 约占 40%~50%, 代表 MM 发生的两条不同途径。复杂核型指存在 3 种或以上染色体异常, 检出率约 10%~20% [15], 反映基因组不稳定性增加。研究证实, 复杂核型与不良预后显著相关, 尤其当异常数目 ≥ 5 种时, 患者 PFS 和 OS 均显著缩短。

3.2. 高危相关的染色体易位

染色体易位是 MM 中最重要的原发性遗传学异常, 主要涉及 14 号染色体长臂 32 区的免疫球蛋白重链(Immunoglobulin heavy chain, IGH)基因位点。IGH 易位通过将强效增强子置于癌基因附近, 导致其异常高表达[16]。IGH 易位约见于 40%~50% 的 MM 患者, 根据易位伙伴基因不同可分为高危和标危两类。t(4; 14)是最常见的高危 IGH 易位, 检出率约 10%~15% [17], 导致 FGFR3 和 MMSET 基因与 IGH 基因并置。MMSET 是组蛋白甲基转移酶, 其过表达导致全基因组 H3K36me2 水平升高, 影响大量基因表达调控[18], 还参与 DNA 损伤修复, 增强肿瘤细胞对 DNA 损伤的耐受能力。t(4; 14)阳性患者对传统化疗反应差, 但对蛋白酶体抑制剂相对敏感, 含硼替佐米方案可显著改善预后[19]。t(14; 16)易位导致 MAF 基因过表达, 检出率约 2%~5%, 与不良预后显著相关。MAF 主要靶基因包括 CCND2、ITGB7 等[20]。与 t(4; 14)不同, t(14; 16)阳性患者对蛋白酶体抑制剂反应较差[5]。t(14; 20)易位导致 MAFB 基因过表达, 检出率约 1%~2%, 同样与不良预后相关, 但因发生率极低, 最佳治疗策略尚不明确。

t(11; 14)是最常见的 IGH 易位, 检出率约 15%~20%, 导致 CCND1 过表达, 通常与较好预后相关[21], 且对 BCL-2 抑制剂维奈克拉高度敏感[22]。其中, MYC 基因重排在新诊断 MM 中检出率约 15%~20%, 在复发难治性 MM 中可高达 45% [23], 与疾病进展和不良预后相关。

3.3. 染色体缺失与扩增

染色体缺失和扩增是 MM 中常见的继发性遗传学异常, 通常在疾病进展中逐渐累积。del(17p)是目前公认最具不良预后意义的遗传学异常, 被视为 HRMM 标志性特征[24]。17p 缺失导致 TP53 抑癌基因单拷贝丢失, p53 功能丧失使肿瘤细胞逃脱正常生长控制和凋亡机制。其中, 双等位基因失活是最经典的双打击模式。del(17p)合并 TP53 突变导致 p53 功能完全丧失, 细胞进入“遗传无政府状态”。约 60% 的 del(17p)阳性患者同时携带 TP53 突变, 这类患者中位总生存期仅 18~24 个月, 显著短于仅有 del(17p)(约 30 个月)或仅有 TP53 突变(约 36 个月)的患者[25]。TP53 双等位基因失活患者突变负荷显著增高, 染色体不稳定性加剧, 对几乎所有细胞毒性药物产生广泛耐药。中国专家共识明确将其定义为“超高危”亚型[13]。常见的双打击/多重打击组合包括: (1) del(17p)合并 1q21 扩增(约 15%~20%), TP53 缺失解除基因组稳定性约束, 1q21 扩增提供的 CKS1B 和 MCL-1 过表达形成“失控增殖 + 抗凋亡”双重打击; (2) t(4; 14)合并 del(17p)(约 5%), 从表观遗传学紊乱和基因组监控失效两个维度破坏细胞正常调控; (3) t(14; 16)合并 1q21 扩增, 导致高度侵袭性表型和早期髓外播散; (4) del(17p)合并 del(1p32), 两个不同染色体上的抑癌基因同时缺失。而“多重打击”指同时携带三个或以上高危遗传学异常, 约 10%~15% 的 HRMM 患者属此类型。这类患者同时具有染色体结构异常、染色体数目异常和基因点突变, 呈现极高的基因组不稳定性、快速克隆演化、原发耐药和高频率髓外病变。大规模研究显示, 携带 ≥ 3 个高危异常的患者

中位无进展生存期仅 6 个月, 中位总生存期不足 12 个月。双重打击/多重打击形成涉及克隆演化的多步骤累积。初诊时的起始事件(如 IGH 易位)在 MGUS 或 SMM 阶段已存在, 继发性异常(如 1q21 扩增、del (17p))随疾病进展逐步累积。治疗压力加速克隆选择, 携带多个高危异常的克隆因生存优势被富集。单细胞测序揭示, 复发时主导克隆往往累积更多高危异常, 形成“遗传学恶化”轨迹。

1 号染色体异常是 MM 中最常见的继发性遗传学异常, 主要包括 1q21 扩增和 1p 缺失[26]。1q21 扩增检出率约 30%~40%, 该区域包含 CKS1B 和 MCL1 等驱动基因。1q21 扩增的预后意义与拷贝数密切相关, 当拷贝数 ≥ 4 时患者预后显著恶化。最新 R2-ISS 分期系统和专家共识均将 1q21 扩增(≥ 4 拷贝)纳入高危遗传学异常定义。金媛媛等[27]研究显示, 1q21 扩增是老年 MM 患者最常见的遗传学异常, 阳性率高达 59.2%。1p 缺失主要涉及 1p32 和 1p12 区域, 分别导致 CDKN2C 和 FAM46C 基因丢失, 检出率约 10%~20%, 已被部分指南纳入高危遗传学异常范畴。del (13q)检出率约 40%~50%, 导致 RB1 抑癌基因丢失, 但目前已不再被视为独立高危因素。8q24 扩增涉及 MYC 基因位点, 检出率约 10%~15%, 与疾病进展相关。

3.4. 超二倍体与亚二倍体核型

根据染色体数目可将 MM 分为超二倍体(HD)和非超二倍体(NHD)两大类, 这一分类具有重要生物学意义和预后价值。HD-MM 染色体数目在 48~75 条之间, 约占 50%~60%, 特征是奇数号染色体三体或多体, 最常受累染色体包括 3、5、7、9、11、15、19 和 21 号。HD-MM 通常与较好预后相关, 患者中位 OS 显著长于 NHD-MM, 且对免疫调节剂反应较好。然而, 部分 HD-MM 患者可同时携带高危遗传学异常, 这类患者预后与 NHD-MM 相似甚至更差。值得注意的是, HD-MM 与 IGH 易位通常互斥, 约 70% 的 NHD-MM 患者携带 IGH 易位, 而 HD-MM 中 IGH 易位检出率仅 10%~15% [28], 提示两者代表 MM 发生的不同途径。亚二倍体 MM 染色体数目 < 44 条, 检出率约 5%~10%, 通常与不良预后相关。假二倍体 MM 染色体数目在 44~46 条之间, 但存在结构异常, 预后介于 HD-MM 和亚二倍体 MM 之间。NHD-MM 与 IGH 易位高度相关, 其中高危易位在 NHD-MM 中检出率显著高于 HD-MM, 提示 IGH 易位可能是 NHD-MM 发生的起始事件。

4. 高危多发性骨髓瘤的分子遗传学机制

4.1. 关键致病基因突变

二代测序技术的广泛应用揭示了 MM 复杂的基因突变谱系。与实体瘤相比, MM 的突变负荷相对较低, 中位非同义突变数约为 35~50 个/外显子组, 但突变谱具有高度异质性。TP53 是 MM 中最重要的抑癌基因, 其突变在新诊断 MM 中的检出率约为 5%~8%, 但在复发难治性 MM 中可高达 25%~30%。TP53 突变通常为错义突变, 集中于 DNA 结合域, 导致 p53 蛋白功能丧失。约 60% 的 del (17p)阳性患者同时携带 TP53 突变, 形成双等位基因失活, 这类患者的预后最差。RAS/MAPK 信号通路是 MM 中最常见的突变通路, 约 40%~50% 的 MM 患者携带该通路的基因突变。KRAS 和 NRAS 突变率分别约为 20%~25%, 这些突变通常为热点突变, 集中于第 12、13 和 61 位密码子, 导致 RAS 蛋白持续激活。NF- κ B 信号通路在 MM 的发生发展中发挥重要作用, 约 20% 的 MM 患者携带该通路的基因突变。TRAF3 缺失或突变见于约 10% 的 MM 患者, 导致非经典 NF- κ B 通路持续激活。此外, DIS3、FAM46C 等基因突变也见于 10%~15% 的 MM 患者, 与不良预后相关。

4.2. 表观遗传学改变

表观遗传学改变是指不涉及 DNA 序列变化的可遗传基因表达调控, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白

修饰和非编码 RNA 调控等。在 MM 中, DNA 甲基化模式呈现全基因组低甲基化和启动子区高甲基化并存的特点[29]。全基因组低甲基化可导致基因组不稳定性增加, 促进染色体重排和突变累积。启动子区高甲基化导致抑癌基因沉默, 常见的受累基因包括 CDKN2A、CDKN2B、DAPK1 等。DNMT 抑制剂可逆转异常的 DNA 甲基化, 在 MM 中具有一定的抗肿瘤活性。组蛋白修饰异常也在 MM 中普遍存在。t(4;14)易位导致 MMSET 过表达, 引起全基因组 H3K36me2 水平升高, 同时伴随 H3K27me3 水平下降。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)在 MM 中常过表达, 导致抑癌基因表达抑制。HDAC 抑制剂帕比司他已被批准用于复发难治性 MM 的治疗。非编码 RNA 在 MM 中也发挥重要调控作用。多种 miRNA 表达异常, 如 miR-21、miR-221/222 上调促进细胞生存, 而 miR-15a/16-1、miR-34a 下调导致癌基因过表达。长链非编码 RNA 如 MALAT1、NEAT1 在 MM 中高表达, 参与基因表达调控和耐药性形成[30]。

4.3. 信号通路异常

MM 的发生发展涉及多条信号通路的异常激活。JAK/STAT 信号通路主要由 IL-6 等细胞因子激活, 是 MM 中最重要的促生存通路之一。IL-6 是 MM 细胞最重要的生长因子, 激活 JAK1/JAK2 后磷酸化 STAT3, 后者入核调控抗凋亡基因(BCL-XL, MCL1)、细胞周期基因(CCND1, c-MYC)和血管新生基因(VEGF)的表达[31]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 MM 中常异常激活, 可由生长因子刺激、PTEN 失活等机制引起。活化的 AKT 磷酸化多种下游底物, 调控细胞生存、代谢和增殖。mTOR 抑制剂在 MM 中进行了临床试验, 与其他药物联合使用可能提高疗效。Wnt/ β -catenin 信号通路在 MM 的骨病发生中发挥重要作用。MM 细胞分泌 DKK1 等 Wnt 抑制因子, 阻断成骨细胞中的 Wnt 信号, 导致骨质破坏。部分 MM 细胞中 β -catenin 异常激活, 促进细胞周期进程和耐药性。DNA 损伤修复通路的异常与 MM 的基因组不稳定性及耐药性密切相关。TP53 失活导致细胞对 DNA 损伤诱导的凋亡产生抵抗。部分 MM 患者存在同源重组修复(HRR)通路缺陷, 对 PARP 抑制剂敏感, 为治疗提供了新的靶点。

4.4. 高危遗传学异常介导的耐药机制

高危遗传学异常通过特定分子机制介导靶向治疗耐药。del(17p)/TP53 失活使肿瘤细胞对蛋白酶体抑制剂诱导的内质网应激-凋亡信号产生抵抗, 同时 DNA 损伤修复检查点失效加速耐药克隆演化[25]; t(4;14)易位中 MMSET 过表达增强 DNA 损伤修复能力并上调 BCL-2/MCL-1 抗凋亡蛋白, FGFR3 激活持续刺激 RAS/MAPK 和 PI3K/AKT 通路提供促生存信号[18]; 1q21 扩增通过 CKS1B 促进细胞周期进程和 MCL-1 拮抗免疫调节剂诱导的线粒体凋亡[32]。RAS/MAPK 通路突变在治疗压力下被选择性富集(复发难治性 MM 携带率 50% vs 初诊 40%), 通过 RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 双轴传递促生存信号并上调 P-糖蛋白等药物外排泵[32][33]。NF- κ B 通路组成性激活(TRAF3、CYLD 缺失)诱导抗凋亡基因、细胞周期基因和多药耐药基因表达[34]; 表观遗传学异常如启动子区超甲基化沉默 BIM/NOXA 等凋亡相关基因, HDAC 过表达抑制促凋亡基因转录[29]。克隆演化是耐药的根​​本驱动力, 单细胞测序揭示复发患者主导克隆与初诊时不同且累积更多高危遗传学异常[35], 靶向耐药克隆特异性分子标志或“进化预适应”策略是未来研究方向。

5. 结论

高危多发性骨髓瘤是 MM 中预后最差的亚型, 遗传学异常是其最核心的定义特征和预后决定因素。从细胞遗传学层面, HRMM 的主要特征包括高危染色体易位[t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)]、染色体缺失[del(17p)、del(1p)]、染色体扩增(1q21 扩增)以及复杂核型和亚二倍体等。从分子遗传学层面, HRMM 涉及 TP53、RAS/MAPK、NF- κ B 等关键通路的基因突变, 以及 DNA 甲基化异常、组蛋白修饰紊乱和非编

码 RNA 调控失衡等表观遗传学改变。随着 FISH、NGS 等检测技术的进步, 对 HRMM 遗传学机制的认识不断深化, 危险分层体系持续完善。基于遗传学特征的个体化治疗是改善 HRMM 预后的关键策略。未来研究应进一步阐明高危遗传学异常的分子机制, 开发针对性的靶向治疗策略, 最终实现 HRMM 的精准诊疗。

参考文献

- [1] Cowan, A.J., Green, D.J., Kwok, M., Lee, S., Coffey, D.G., Holmberg, L.A., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*, **327**, 464-477. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- [2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 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.
- [3] Kumar, S.K., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Gertz, M.A., Buadi, F.K., Pandey, S., *et al.* (2013) Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma: Changes in Early Mortality and Outcomes in Older Patients. *Leukemia*, **28**, 1122-1128. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.313>
- [4] Rajkumar, S.V. (2022) Multiple Myeloma: 2022 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*, **97**, 1086-1107. <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>
- [5] Sonneveld, P., Avet-Loiseau, H., Lonial, S., Usmani, S., Siegel, D., Anderson, K.C., *et al.* (2016) Treatment of Multiple Myeloma with High-Risk Cytogenetics: A Consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*, **127**, 2955-2962. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-631200>
- [6] Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H.M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., *et al.* (2015) Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 2863-2869. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.2267>
- [7] Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M., *et al.* (2014) International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *The Lancet Oncology*, **15**, e538-e548. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70442-5)
- [8] Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M. and Dimopoulos, M.A. (2018) Pathogenesis of Bone Disease in Multiple Myeloma: From Bench to Bedside. *Blood Cancer Journal*, **8**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0037-4>
- [9] Dimopoulos, M.A., Sonneveld, P., Leung, N., Merlini, G., Ludwig, H., Kastiris, E., *et al.* (2016) International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 1544-1557. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.0044>
- [10] Greipp, P.R., Miguel, J.S., Durie, B.G.M., Crowley, J.J., Barlogie, B., Bladé, J., *et al.* (2005) International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 3412-3420. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.242>
- [11] Chng, W.J., Dispenzieri, A., Chim, C., Fonseca, R., Goldschmidt, H., Lentzsch, S., *et al.* (2013) IMWG Consensus on Risk Stratification in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **28**, 269-277. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.247>
- [12] Mikhael, J.R., Dingli, D., Roy, V., Reeder, C.B., Buadi, F.K., Hayman, S.R., *et al.* (2013) Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clinic Proceedings*, **88**, 360-376. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.019>
- [13] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 高危多发性骨髓瘤诊断与治疗中国专家共识(2024 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(1): 1-10.
- [14] Chretien, M., Corre, J., Lauwers-Cances, V., Magrangeas, F., Cleyne, A., Yon, E., *et al.* (2015) Understanding the Role of Hyperdiploidy in Myeloma Prognosis: Which Trisomies Really Matter? *Blood*, **126**, 2713-2719. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-650242>
- [15] Fonseca, R., Blood, E., Rue, M., Harrington, D., Oken, M.M., Kyle, R.A., *et al.* (2003) Clinical and Biologic Implications of Recurrent Genomic Aberrations in Myeloma. *Blood*, **101**, 4569-4575. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3017>
- [16] Bergsagel, P.L. and Kuehl, W.M. (2005) Molecular Pathogenesis and a Consequent Classification of Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 6333-6338. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.021>
- [17] Avet-Loiseau, H., Leleu, X., Roussel, M., Moreau, P., Guerin-Charbonnel, C., Caillot, D., *et al.* (2010) Bortezomib plus Dexamethasone Induction Improves Outcome of Patients with T(4;14) Myeloma but Not Outcome of Patients with Del(17p). *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 4630-4634. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.3945>
- [18] Martinez-Garcia, E., Popovic, R., Min, D., Sweet, S.M.M., Thomas, P.M., Zamdborg, L., *et al.* (2011) The MMSET

- Histone Methyl Transferase Switches Global Histone Methylation and Alters Gene Expression in T(4;14) Multiple Myeloma Cells. *Blood*, **117**, 211-220. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298349>
- [19] Avet-Loiseau, H., Hulin, C., Campion, L., Rodon, P., Marit, G., Attal, M., *et al.* (2013) Chromosomal Abnormalities Are Major Prognostic Factors in Elderly Patients with Multiple Myeloma: The Intergroupe Francophone Du Myélome Experience. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 2806-2809. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.2598>
- [20] Hurt, E.M., Wiestner, A., Rosenwald, A., Shaffer, A.L., Campo, E., Grogan, T., *et al.* (2004) Overexpression of C-Maf Is a Frequent Oncogenic Event in Multiple Myeloma That Promotes Proliferation and Pathological Interactions with Bone Marrow Stroma. *Cancer Cell*, **5**, 191-199. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(04\)00019-4](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(04)00019-4)
- [21] Fonseca, R., Blood, E.A., Oken, M.M., Kyle, R.A., Dewald, G.W., Bailey, R.J., *et al.* (2002) Myeloma and the T(11;14) (q13;q32); Evidence for a Biologically Defined Unique Subset of Patients. *Blood*, **99**, 3735-3741. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.10.3735>
- [22] Kumar, S., Kaufman, J.L., Gasparetto, C., Mikhael, J., Vij, R., Pegourie, B., *et al.* (2017) Efficacy of Venetoclax as Targeted Therapy for Relapsed/refractory T(11;14) Multiple Myeloma. *Blood*, **130**, 2401-2409. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788786>
- [23] Affer, M., Chesi, M., Chen, W.D., Keats, J.J., Demchenko, Y.N., Tamizhmani, K., *et al.* (2014) Promiscuous MYC Locus Rearrangements Hijack Enhancers but Mostly Super-Enhancers to Dysregulate MYC Expression in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **28**, 1725-1735. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.70>
- [24] Thakurta, A., Ortiz, M., Engel, J., *et al.* (2019) Prognostic Impact of TP53 Mutation and Deletion in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*, **134**, 1835.
- [25] Weinhold, N., Ashby, C., Rasche, L., Chavan, S.S., Stein, C., Stephens, O.W., *et al.* (2016) Clonal Selection and Double-Hit Events Involving Tumor Suppressor Genes Underlie Relapse in Myeloma. *Blood*, **128**, 1735-1744. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-723007>
- [26] Hanamura, I. (2021) Gain/amplification of Chromosome Arm 1q21 in Multiple Myeloma. *Cancers*, **13**, Article No. 256. <https://doi.org/10.3390/cancers13020256>
- [27] 金媛媛, 傅琤琤, 陈子兴. 老年多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常特征及预后分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 582-587.
- [28] Fonseca, R., Debes-Marun, C.S., Picken, E.B., Dewald, G.W., Bryant, S.C., Winkler, J.M., *et al.* (2003) The Recurrent Igh Translocations Are Highly Associated with Nonhyperdiploid Variant Multiple Myeloma. *Blood*, **102**, 2562-2567. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0493>
- [29] Walker, B.A., Mavrommatis, K., Wardell, C.P., Ashby, T.C., Bauer, M., Davies, F.E., *et al.* (2018) Identification of Novel Mutational Drivers Reveals Oncogene Dependencies in Multiple Myeloma. *Blood*, **132**, 587-597. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-840132>
- [30] Bolli, N., Avet-Loiseau, H., Wedge, D.C., Van Loo, P., Alexandrov, L.B., Martincorena, I., *et al.* (2014) Heterogeneity of Genomic Evolution and Mutational Profiles in Multiple Myeloma. *Nature Communications*, **5**, Article No. 2997. <https://doi.org/10.1038/ncomms3997>
- [31] Kortuem, K.M., Braggio, E., Bruins, L., Barrio, S., Shi, C.S., Zhu, Y.X., *et al.* (2016) Panel Sequencing for Clinically Oriented Variant Screening and Copy Number Detection in 142 Untreated Multiple Myeloma Patients. *Blood Cancer Journal*, **6**, e397. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.1>
- [32] Lionetti, M., Barbieri, M., Manzoni, M., *et al.* (2015) Molecular Spectrum of RAS/RAF/MEK/ERK Pathway Alterations in Multiple Myeloma. *Oncotarget*, **6**, 24543-24558.
- [33] Ramakrishnan, V., Kimlinger, T., Haug, J., Painuly, U., Wellik, L., Halling, T., *et al.* (2012) Anti-Myeloma Activity of Akt Inhibition Is Linked to the Activation Status of PI3K/Akt and MEK/ERK Pathway. *PLOS ONE*, **7**, e50005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050005>
- [34] Hideshima, T., Chauhan, D., Richardson, P., Mitsiades, C., Mitsiades, N., Hayashi, T., *et al.* (2002) NF-kappaB as a Therapeutic Target in Multiple Myeloma. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 16639-16647. <https://doi.org/10.1074/jbc.m200360200>
- [35] Lohr, J.G., Kim, S., Gould, J., Knoechel, B., Drier, Y., Cotton, M.J., *et al.* (2016) Genetic Interrogation of Circulating Multiple Myeloma Cells at Single-Cell Resolution. *Science Translational Medicine*, **8**, 363ra147. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac7037>