

# 多发性骨髓瘤细胞遗传学异常及预后的研究进展

庞爱萍 吴春林 罗泉芳 陈钦玘 王 薇  
广西壮族自治区南溪山医院 广西 桂林 541001

**【摘要】**: 多发性骨髓瘤属于血液系统恶性肿瘤疾病, 无法治愈。近几年, 细胞遗传学检测技术在不断进步, 结果显示, 绝大多数的多发性骨髓瘤病人都伴随着基因变异。从这一点可以看出, 细胞遗传学揭示了多发性骨髓瘤的本质, 也成为了影响患者预后的核心因素。基于此, 文章对多发性骨髓瘤细胞遗传学异常及预后的研究进展展开综述。

**【关键词】**: 多发性骨髓瘤; 细胞遗传学异常; 预后; 研究进展

## Research Progress on Cytogenetic Abnormalities and Prognosis of Multiple Myeloma

Aiping Pang Chunlin Wu Quanfang Luo Qinpin Chen Wei Wang  
Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region Guangxi Guilin 541001

**Abstract:** Multiple myeloma is a blood systemic malignancy and cannot be cured. In recent years, the cytogenetic testing technology has been continuously improved, and the results show that the vast majority of multiple myeloma patients are accompanied by genetic variation. From this, it is clear that cytogenetics reveals the nature of multiple myeloma and also becomes a central factor affecting patient prognosis. Based on this, the progress of cytogenetic abnormalities and prognosis of multiple myeloma is reviewed.

**Keywords:** Multiple myeloma; Cytogenetic abnormalities; Prognosis; Research progress

### 引言

多发性骨髓瘤为浆细胞恶性肿瘤疾病, 伴有遗传学抑制性, 在血液系统恶性疾病中的占比高达 10%-15%, 集中于中老年人, 骨痛、贫血、持续性感染、高钙血症、肾功能异常是其主要的疾病表现<sup>[1]</sup>。多发性骨髓瘤生存期数月至 15 年以上不等, 尽管近几年由于部分新药的出现, 显著改善了患者的预后, 但是该病依然不可治愈<sup>[2]</sup>。因此, 要求临床建立精确的预后判断体系, 以此方可确保治疗方案的精准性。多发性骨髓瘤的预后受多方因素影响, 但是, 近几年, 已经有大量的证据表明, 在大部分的多发性骨髓瘤病人中都存在着细胞遗传的异常, 这些异常将会对病人的预后产生直接的影响<sup>[3]</sup>。

### 1 多发性骨髓瘤常见的细胞遗传学改变

从有丝分裂中期分裂相来分析显带, 是细胞遗传学传统的研究方法。但是, 骨髓瘤细胞属于终末分化细胞, 增殖率较低, 无法从分裂相中进行分析<sup>[4]</sup>。同时, 多发性骨髓瘤由于其染色体结构的复杂性和形状的特殊性, 仅凭传统的分带法很难鉴别出其是否存在, 这也是多发性骨髓瘤研究进展缓慢的原因之一<sup>[5]</sup>。随着基因工程技术在多发性骨髓瘤中的广泛应用, 为多发性骨髓瘤的研究提供了新的思路。在这些技术中, 最有代表意义的是, 荧光原位杂交技术<sup>[6]</sup>。目前, 普遍认为, 多发性骨髓瘤的遗传细胞学改变, 为复杂核型异常, 兼具数量与结构的改变, 24 条染色体均有涉及<sup>[7]</sup>。以此, 全部病例都存在基因变异。换句话说, 不存在在基因正常的多发性骨髓瘤, 所有的正常的分裂阶段都来源于混合的正常造血细胞。

### 2 多发性骨髓瘤的细胞分析遗传学异常对预后的影响

#### 2.1 1q21 扩增

多发性骨髓瘤中, 常见 1 号染色体异常。结合基因

表达谱分析, 30% 与多发性骨髓瘤预后相关的基因定位于 1 号染色体<sup>[8]</sup>。在这些异常中, 1q21 基因的扩增最为普遍。综合国内外文献, 此情况的发生率为 28%, 而我国为 49%<sup>[9]</sup>。在 1 条染色体的长臂区, 存在着许多尚未被全部鉴定的致病基因。当前, 对该区域 2 号染色体 1 号染色体上多个致病基因进行了深入的研究。而 1q21 则包含了白介素 6 (IL-6) 的受体基因<sup>[10]</sup>。在多发性骨髓瘤病人中, IL-6 能促进浆液细胞的增生和分泌  $\beta 2$  型微球蛋白。在疾病发展过程中, 1q21 的发生率逐渐升高。结合相关报道, 1q21 基因扩增的多发性骨髓瘤, 即使用了硼替佐米, 效果也不明显<sup>[11]</sup>。由此可知, 1q 21 扩增为多发性骨髓瘤患者预后不良的相关因素。

#### 2.2 17p13 缺失

在多发性骨髓瘤患者处于意义未明确单克隆免疫球蛋白血症时期, 细胞遗传学异常就已经存在。那么, 17p13 缺失为继发性细胞遗传学异常, 伴随着病情发展, 其检出率会增加<sup>[12]</sup>。结合国际骨髓瘤工作组对 2642 例多发性骨髓瘤患者的间期荧光原位杂交检测数据进行分析, 结果显示, 17p13 的检出率为 13.6%, 此区域中定位存在肿瘤抑制基因 TP53, 关联调控细胞的周期与凋亡<sup>[13]</sup>。临床方面, 17p13 缺失患者的疾病侵袭性更强, 更容易发生高钙血症、急性肾功能损害。而且, 硼替佐米对伴有该基因突变的患者治疗效果较差。但是结合最新的研究数据, 来那度胺、地塞米松 + 蛋白酶体抑制剂, 能够有效延长 17p13 患者的生存周期<sup>[14]</sup>。

### 3 预后分层

从细胞学和分子生物学角度对多发性骨髓瘤的预后分层有着很大的指导意义。由于硼替佐米具有更高的疗效针对 (4; 14) 转位, 因此, 用 FISH 进行测定, (4; 14) 当

转录呈阳性时,病人从原来的危险人群降低到中等危险人群,可以实现对病人的个性化处理<sup>[15]</sup>。2011国际多发性骨髓瘤专家组同意将ISS分期,细胞遗传学结合应用于17p-、(14;16)易位、(4;14)易位、-13/13q-、ISS II期及III期的高危多发性骨髓瘤定义<sup>[16]</sup>。在多发性骨髓瘤的预后分层中,ISS分期、FISH和GEP的分级对多发性骨髓瘤的预后起着很大的作用。(4;14)易位、17p-,ISS在多发性骨髓瘤预后分层中对多发性骨髓瘤的无进展生存率和总生存率均有较高的预测作用。ISS分期、日常活动能力(ADL)量表、日常生活活动(IADL)量表、染色体异常、并发症等因素在评估老年多发性骨髓瘤的预后时起着关键作用。在临床上,ISS、CA、LDH对初诊多发性骨髓瘤的预后判断有重要意义<sup>[17]</sup>。R-ISS分级不仅能评价病人的总体生存率,还能为病人的预后提供参考。因为在大部分的研究中,多发性骨髓瘤的病人都为低危,这很可能会造成在统计数据上的选择偏倚<sup>[18]</sup>。此外,FISH和LDH并没有进行合理的校正,这很可能会造成在对预后的评价上存在一些差别。此外,宿主因素也会对预后造成影响<sup>[14]</sup>。因此,还需要将其纳入到一个更深层次的研究中。

#### 4 治疗策略

卡非佐米是第二代抗肿瘤药物,能与20S类胰岛素类药物(Pis)特异性、不可逆性结合,其抗肿瘤作用优于硼替索米<sup>[19]</sup>。对266名复发性难治性多发性骨髓瘤进行了临床试验,结果显示,卡非佐米治疗复发性难治性多发性骨髓瘤的疗效分别为3.7%,MOS为15.6个月。在此基础上,FDA在2012年批准了卡非佐米作为治疗耐药的新药物。下一步的试验将集中在卡非佐米的组合上<sup>[18]</sup>。文献报道,卡非佐米、来那度胺及地塞米松的临床效果均好于来那度胺及地塞米松,其患者的无进展生存率仅为26.3%及17.6%。最后的研究结果确认了卡非佐米,来那度胺和地塞米松的疗效优于来那度胺和地塞米松。

泊马度胺为第三代IMiD,对多发性骨髓瘤有较好的治疗作用。泊马度胺是在2013年被FDA批准的一种化疗药物<sup>[20]</sup>。前期研究发现,在两种以上药物同时使用的情况下,泊马度胺与高/低剂量铂的ORR为31%/10%。泊马度胺和地塞米松结合克拉霉素对复发性及难治性多发性骨髓瘤的ORR为60%。

#### 5 结语

随着检测技术的不断发展,遗传学异常检出率逐步提高,可以将分子基因水平进行细分,对多发性骨髓瘤患者的风险程度与预后进行评价,并根据风险程度,为其制定精准的治疗方案。

#### 参考文献:

- [1] 常慧娟,孟夜,朱玉榕,等.多发性骨髓瘤/浆细胞白血病差异表达基因生物学功能、关键基因表达水平及其与预后的关系[J].山东医药,2023,63(03):44-47.
- [2] 丁贺,曹杨琳,何杨,等.SMAD7在多发性骨髓瘤中的表达及对细胞增殖和耐药的影响[J].上海交通大学学报(医学版),2022,42(07):858-865.
- [3] 蔡宜诺,刘景华,王吉刚,等.新诊断多发性骨髓瘤肾功能亚型组间细胞遗传学及生化特点比较[J].现代肿瘤

医学,2022,30(09):1664-1667.

- [4] 陈佳琦,曲春生,朱红俊,等.姜黄素对多发性骨髓瘤RPMI-8226细胞RASSF2A表达及启动子区甲基化的影响[J].中国卫生检验杂志,2021,31(23):2887-2889+2893.
- [5] 高勇,于萍,韩姝坤,等.Th9、Th17和Treg细胞及其细胞因子在初诊多发性骨髓瘤中的研究[J].中国输血杂志,2021,34(08):840-843.
- [6] 杨彦,潘志兰,张志敏.多发性骨髓瘤患者骨髓细胞周期素D1、D3、p21的表达及与预后的相关性研究[J].微循环学杂志,2021,31(03):58-62.
- [7] 张伟,李芳芳,戴素华,等.多发性骨髓瘤患者外周血CD14~+CD16~+单核细胞亚群的表达及意义[J].徐州医科大学学报,2021,41(05):373-376.
- [8] 徐凯红,牧启田,欧阳桂芳,严笑.153例多发性骨髓瘤的细胞遗传学分析[J].检验医学,2020,35(12):1243-1247.
- [9] 陈果,曾韞璟,王平,等.新型CD45阴性细胞分选技术在多发性骨髓瘤细胞遗传学检测中的临床应用[J].第三军医大学学报,2020,42(17):1681-1686.
- [10] 吕佳,贺扬欣,王锦程,等.多发性骨髓瘤伴肾损害患者肾脏病理及细胞遗传学检查的回顾性分析[J].中国实验血液学杂志,2020,28(04):1272-1277.
- [11] 刘卉,赵建强,倪增峰,等.多发性骨髓瘤患者外周血Tim-3的表达变化及与T、B细胞功能异常的关系[J].中国实验血液学杂志,2020,28(03):881-885.
- [12] 许婷,唐亚男,何月茹,等.NK细胞及调节性T细胞在多发性骨髓瘤中的表达水平及其意义[J].临床血液学杂志,2020,33(03):187-190.
- [13] 金媛媛,陈丽娟,史青林,等.老年多发性骨髓瘤细胞遗传学特征分析[J].实用老年医学,2019,33(12):1190-1192.
- [14] 吴雅珣,何松,钱丽萍,等.STAT1在多发性骨髓瘤增殖及细胞黏附介导耐药中的作用[J].临床与实验病理学杂志,2019,35(12):1432-1436.
- [15] 唐荣芳,董敏,伍志梅,等.硼替索米对多发性骨髓瘤患者免疫功能、炎症反应及肾功能的影响[J].海南医学院学报,2019,25(08):623-626.
- [16] Chen Jeffrey,Vaughan Victoria Claire,Matisko Morgan,etal. Reticular Patches in a Patient With Multiple Myeloma: Answer[J]. The American Journal of Dermatopathology,2022,44(9): 700-701.
- [17] Weiss Stephen,Mapara Markus,Lentzsch Suzanne,etal. The role of checkpoint inhibitor PD-1H/VISTA in osteoclast activation and bone disease in multiple myeloma[J]. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia,2022,22(S): 15-15.
- [18] Wan Yike,Chen Mengping,Li Xin,etal. Single-cell RNA-seq reveals XBP1-SLC38A2 axis as a player in immunosuppressive T lymphocytes in multiple myeloma[J]. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia,2022,22(S): 18-18.
- [19] Slade Michael,Fiala Mark,Kelley Sarah,etal.

External validation of the simplified score to predict early relapse in multiple myeloma (S-ERMM) in the MMRF CoMMpass dataset[J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*,2022,22(S): 20-21.

[20] Cowan Annie,Ferrari Federico,Freeman

Samuel,etal.The PANGEA model: dynamic modeling for personalized prediction of precursor disease progression to multiple myeloma[J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*,2022,22(S): 21-22.