

伴 t(4;14) 易位的多发性骨髓瘤的诊疗进展*

宋洋¹ 杨波² 卢学春²

[摘要] 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是常见的造血系统恶性肿瘤,其发病率在我国血液肿瘤中位居第 2 位,特征为骨髓克隆浆细胞异常增殖。随着新药的应用,MM 的治疗取得重大进展,但其仍是无法治愈性疾病。14 号染色体上免疫球蛋白重链(IgH)的易位是 MM 重要的遗传学改变,这导致癌基因(如 CCND1、MAF 和 MMSET)的激活。在所有易位中,t(4;14)(p16.3;q32.3)是最常见的细胞遗传异常之一,发病率高(15%),并与较差的临床预后密切相关。t(4;14)易位 MM 患者的 MMSET 升高,其断点位置影响 t(4;14)易位患者的预后,表明 MMSET 可能是该亚型的靶点。该综述描述了与 t(4;14)易位 MM 相关的分子特征,评估了 t(4;14)易位 MM 患者的预后情况,总结了临床治疗 t(4;14)易位 MM 的药物疗效和安全性数据,并讨论了这一独特 MM 分型的个体化治疗方案,这些内容可以为 t(4;14)易位 MM 患者寻找有效治疗方案提供线索。

[关键词] 多发性骨髓瘤;t(4;14);细胞遗传学;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.015

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Progress in diagnosis and treatment of t(4; 14) positive multiple myeloma

SONG Yang¹ YANG Bo² LU Xuechun²

(¹Medical School of Chinese PLA, Beijing, 100853, China; ²Department of Hematology, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital)

Corresponding author: LU Xuechun, E-mail: luxuechun@126.com

Abstract Multiple myeloma(MM) is a common malignant tumor of the hematopoietic system, characterized by abnormal proliferation of bone marrow clonal plasma cells. The incidence of MM ranks second among hematological tumors in China. With the application of new drugs, the treatment of MM has made significant progress, but it is still an incurable disease. The translocation of immunoglobulin heavy chain(IgH) on chromosome 14 is an important genetic change in MM, which leads to the activation of oncogenes (such as CCND1, MAF and MMSET). Among all translocations, t(4; 14)(p16.3; q32.3) is one of the most common cytogenetic abnormalities, with a high incidence(15%) and is closely related to poor clinical prognosis. The level of MMSET in MM patients with t(4; 14) translocation was elevated, and the prognosis was related to the different breakpoint positions. This suggests that MMSET may be the target of this subtype. This review describes the molecular characteristics related to t(4; 14) translocation MM, evaluates the prognosis of t(4; 14) translocation MM patients, summarizes the drug efficacy and safety data of clinical treatment of t(4; 14) translocation MM, and discusses the individualized treatment scheme of this unique MM isoform. These contents can provide clues for finding an effective treatment for MM patients with t(4; 14) translocation.

Key words multiple myeloma; t(4; 14); cytogenetics; treatment

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是最常见的造血系统恶性肿瘤,约占所有癌症的 0.9%^[1]。其特征是骨髓中克隆浆细胞异常增殖,通常伴有血清或尿液中检测到单克隆免疫球蛋白的分泌。近年来,MM 的治疗取得了重大进展,包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物、单克隆抗体等治疗方案大大提高了患者的反应率和存活率^[2]。尽管如此,该疾病仍无法治愈,几乎所有 MM 患者

都不可避免地复发,不符合移植条件患者的中位总生存期(overall survival, OS)为 4~5 年^[3]。此外,MM 具有高度异质性,临床预后差异较大,t(4;14)易位等遗传或临床定义的高风险 MM 患者预后差且复发率高^[4]。本文对近年来 t(4;14)易位 MM 的相关研究进展做一综述,主要聚焦于其分子特征及治疗方案。

1 t(4;14)易位 MM 的特征

1.1 t(4;14)易位 MM 的分子特征

t(4;14)是第 2 常见的 MM 易位,发生在约 15%的新诊断 MM(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者中,这种易位需通过荧光原位

*基金项目:国家重点研发计划(No:2020YFC2002706)

¹解放军医学院(北京,100853)

²解放军总医院第二医学中心血液科 国家老年疾病临床医学研究中心

通信作者:卢学春, E-mail: luxuechun@126.com

杂交或反转录聚合酶链反应的方法才能检测到。在大多数情况下,易位可导致组蛋白甲基转移酶(MMSET)基因和成纤维细胞生长因子受体3(FGFR3)基因的双重失调^[5]。断裂点位于14号染色体IgH位点的开关区域内,并在4号染色体端粒侧分裂MMSET和FGFR3。IgH有2个增强子,3'端增强子及E μ 内含增强子。t(4;14)易位后,IgH E μ 增强子驱动MMSET基因在4号染色体上表达,而IgH 3'增强子驱动FGFR3基因在14号染色体上表达。FGFR3及MMSET基因失调共同参与了MM的发生、发展。

1.1.1 FGFR3 成纤维细胞生长因子受体家族是一个受体酪氨酸激酶家族,共4个亚型(FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4),涉及关键细胞过程,如血管生成、增殖、分化和新陈代谢。FGFR信号失调可导致细胞的抗凋亡、血管生成等反应,这些都是癌症发生、发展的标志^[6]。

FGFR3是成纤维细胞生长因子受体家族中的一员,其蛋白包括806个氨基酸残基,分子量110~130 kDa,主要包括一个胞外配体结构域,一个跨膜结构域和一个胞内酪氨酸激酶结构域。FGFR3基因长度约16.5 kb,包含19个外显子和18个内含子。

配体(FGFs)结合到FGFR3细胞外结构域,FGFR3发生自身二聚化,使得细胞内酪氨酸激酶结构域磷酸化,多个下游信号蛋白被激活。研究表明,FGFR3激活与Ras-RAF-MARK信号通路、PI3K-AKT-mTOR信号通路,细胞周期控制蛋白(CDK4、CDK2和CCND1)相关^[7]。

1.1.2 MMSET MMSET也称为Wolf-Hirschhorn综合征候选者1(WHSC1)或核受体结合SET结构域2(NSD2),是核受体结合SET结构域(NSD)组蛋白甲基转移酶家族的成员,该家族还包括NSD1和NSD3^[8]。

MMSET基因包含25个外显子,大小90 kb。该基因具有复杂的表达模式,它编码的蛋白存在3种亚型:①MMSET I,由1365个氨基酸残基组成;②MMSET II,由647个氨基酸残基组成;③反应元件II结合蛋白的内含子转录物(RE-II BP),由584个氨基酸残基组成。MMSET是一种多域蛋白质,其中MMSET I及RE-II BP具有SET结构域,该结构域作为组蛋白赖氨酸甲基转移酶的功能集团,参与赖氨酸的甲基化。

MMSET是一种组蛋白赖氨酸甲基转移酶,其主要功能是参与组蛋白的甲基化修饰。研究表明,MMSET促进肿瘤的发生及其细胞增殖,促进肿瘤的侵袭迁移,参与肿瘤细胞周期的调控^[9]。MMSET激活多条肿瘤相关信号通路,包括WNT信号通路,NF- κ B通路及 γ -H2AX-MDC1通路。

Cheong等^[10]研究发现Twist-1是MMSET上调的关键转录因子,其诱导t(4;14)易位MM中

出现上皮细胞-间充质转化的表型特征,因此增强MM细胞的迁移功能。Huang等^[11]研究发现DNA损伤调节因子PARP1在氧化应激时通过多聚ADP-核糖基化修饰调节MMSET的表达,这表示MMSET参与DNA损伤调控过程。

1.2 t(4;14)在MM中的预后影响

t(4;14)易位MM患者的发病率随着年龄的增长而下降。研究发现,携带t(4;14)的患者被归类为高风险类别,预后差,与更短的无进展生存时间(progression-free survival,PFS)及OS相关。

Duek等^[12]使用单核苷酸多态性阵列回顾性分析了99例t(4;14)易位的MM患者,发现t(4;14)与更差的OS相关,其OS为4.2年。一项回顾性研究显示,对于NDMM患者,新药并未改善t(4;14)易位MM患者的OS,t(4;14)易位患者的OS为62.5个月,同时存在t(4;14)易位及del(17p)患者的OS为48.6个月^[13]。

t(4;14)患者间的预后也存在异质性。Stong等^[14]比较了258例t(4;14)患者的全基因组测序、转录组测序和相关临床数据,发现只有约25%的t(4;14)患者的OS小于24个月。该研究基于MMSET 5'编码区域内的不同断点位置,将t(4;14)患者分为无中断组(断点位于MMSET基因上游)、早期中断组(断点位于MMSET 5'UTR中)和延迟中断组(断点位于MMSET基因中)。研究发现,3组间OS差异有统计学意义。延迟中断组、早期终端组、无终端组的中位OS分别为28.6、59.2、75.1个月。延迟中断组具有更差的临床预后。

一项包含2027例MM患者的回顾性研究显示,t(4;14)易位患者相较于其他分型更易出现贫血、血小板减少(血小板 $<150 \times 10^9/L$)、 β_2 微球蛋白水平升高(β_2 微球蛋白 >5.5 mg/mL)、白蛋白水平降低(≤ 3.5 g/dL)、浆细胞增殖的标志物:浆细胞标记指数增高等临床化验指标的改变^[15]。这些更差的临床化验指标与不良预后相关。

我国一项纳入1015例初诊MM患者的回顾性研究显示,t(4;14)易位患者也可同时伴有其他细胞遗传学改变,最常见的为del(13q),1q扩增,del(17p)^[16]。同时存在2种细胞遗传学异常,与更差的预后相关。

2 t(4;14)易位MM的治疗

既往15年中,MM的存活率显著提高,这得益于硼替佐米、来那度胺的使用。过去十年中,卡非佐米、伊沙佐米、泊马度胺、帕比司他、达雷妥尤单抗、艾萨妥昔单抗和塞利尼索等药物应用于MM的治疗,疾病预后进一步改善。对于t(4;14)易位MM,硼替佐米似乎改善了t(4;14)的不良预后,串联自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation,ASCT)治疗使t(4;14)患者的OS延长。在本文中,笔者总结了不同药物方案对t(4;14)易

位 MM 的治疗效果。

2.1 蛋白酶体抑制剂在 t(4;14)易位 MM 中的治疗

硼替佐米、来那度胺、地塞米松(VRd)方案是目前 NDMM 的标准治疗方案。硼替佐米是第一代蛋白酶体抑制剂,其是一种二肽硼酸,选择性地抑制泛素蛋白酶体通路。它是 26S 蛋白酶体的选择性和可逆抑制剂,具有抗增殖和抗肿瘤活性。有研究显示 t(4;14)易位 MM 适合基于硼替佐米的治疗方案。

SWOG S0777^[17]为多中心、开放的Ⅲ期临床研究,其旨在评估在来那度胺和地塞米松(Rd)中添加硼替佐米是否会提高 NDMM 患者的 PFS。NDMM 患者的 PFS(43 个月 vs 30 个月)和 OS(75 个月 vs 64 个月)在 VRd 相较于 Rd 有显著改善。17 例 t(4;14)易位的 NDMM 患者,使用 VRd 的中位 PFS 为 34 个月,使用 Rd 为 15 个月。因此,在 NDMM 患者中,VRd 可以显著改善 PFS 和 OS,但对于 t(4;14)易位的 NDMM 患者,PFS 中位数的改善差异无统计学意义,这可能与入组患者病例数较少有关。

2.2 免疫调节药物在 t(4;14)易位 MM 中的治疗

来那度胺是一代免疫调节剂,具有抗肿瘤、免疫调节和抗血管生成等多重作用。对于 t(4;14)易位 MM 患者,来那度胺疗效并不显著,需搭配其他药物组合使用。在一项回顾性、单中心研究中,旨在评估在进行自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHCT)后,使用单剂来那度胺维持治疗或来那度胺联合地塞米松、伊沙佐米、埃洛妥珠单抗联合治疗高危染色体异常患者的疗效^[18]。包括 t(4;14)易位在内的高危染色体异常患者,综合组有更好的 PFS 趋势($HR = 0.59, 95\% CI 0.32 \sim 1.09, P = 0.09$),但 OS 差异无统计学意义($HR = 0.79, 95\% CI 0.37 \sim 1.65, P = 0.53$)。

泊马度胺是第三代免疫调节剂。较一代、二代免疫调节药物而言,泊马度胺相对药理更强、毒性更小且患者耐受度更佳^[19]。在Ⅲ期临床研究 OP-TIMISM 中^[20],泊马度胺、硼替佐米和地塞米松(PVd)组相较于硼替佐米、地塞米松(Vd)组显著提高了复发难治性 MM(relapsed/refractory multiple myeloma, RRMM)的 PFS 和总体反应率(overall response rate, ORR)。对于 t(4;14)易位在内的高危组患者, PVd 的中位 PFS 为 14.7 个月, Vd 为 9.9 个月($HR = 0.39, 95\% CI 0.13 \sim 1.17, P = 0.080$)。PVd 与 Vd 比较, ORR 显著改善(94.4% vs 57.1%, $P = 0.027$)。

2.3 单克隆抗体在 t(4;14)易位 MM 中的治疗

达雷妥尤单抗是一种针对 CD38 的单克隆抗体,与肿瘤细胞表达的 CD38 结合,通过补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用

和抗体依赖性细胞吞噬作用以及 Fc γ 受体等多种免疫相关机制诱导肿瘤细胞凋亡。CASSIOPE-IA^[21]是一项多中心、开放的Ⅲ期临床研究,其旨在评估在 AHCT 前后在 VTd 中添加达雷妥尤单抗的安全性及有效性。其中高风险组患者被定义为 del(17p)和(或)t(4;14)易位患者,共 168 例。在高风险组中达雷妥尤单抗、硼替佐米、沙利度胺、地塞米松(D-VTd)的完全反应率为 24%(20 例),VTd 的完全反应率为 28%(24 例)。高风险组 D-VTd 较 VTd 的 PFS 未见明显改善。因此, AHCT 前后的 D-VTd 未明显提高 t(4;14)易位 NDMM 的反应深度和 PFS,但安全性可接受。

艾萨妥昔单抗是一种抗 CD38 单克隆抗体,能够发挥包括促进程序性肿瘤细胞死亡(凋亡)和免疫调节活性等作用。其与泊马度胺-地塞米松或卡非佐米-地塞米松联合使用,用于 RRMM。ICAR-IA-MM 是一项多中心、开放的Ⅲ期临床研究,旨在评估艾萨妥昔单抗联合泊马度胺、地塞米松治疗 RRMM 患者的疗效^[22]。在 t(4;14)易位 MM 患者中,艾萨妥昔单抗的添加明显改善了 PFS(7.5 个月 vs 2.8 个月)。该研究显示,包括 t(4;14)易位在内的 RRMM 患者,艾萨妥昔单抗联合泊马度胺、地塞米松治疗具有持续的好处。

2.4 AHCT 在 t(4;14)易位 MM 中的治疗

高剂量马法兰和 AHCT 仍然是 NDMM 患者的标准治疗方案。有研究显示,与单次 AHCT 相比,接受串联 AHCT 患者的 OS 呈优越的趋势。在一项多中心、随机、开放的Ⅲ期临床研究中,将硼替佐米-马法兰-泼尼松(VMP)作为强化疗法与 NDMM 中的 ASCT 进行比较^[23]。与 VMP 比较, AHCT 的 PFS 显著提高(56.7 个月 vs 41.9 个月),其中 11% 为 t(4;14)易位的 MM 患者。这项研究显示对于包括 t(4;14)易位在内的 NDMM 患者,使用 AHCT 作为强化疗法,在新药时代依然具有其效应。

2.5 嵌合抗原受体 T 细胞疗法在 t(4;14)易位 MM 中的治疗

嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)是一种新兴的免疫疗法,其在 RRMM 的治疗中展现出广阔前景。针对 MM 研究最广泛的靶点是 B 细胞成熟抗原(BCMA),其是肿瘤坏死受体超家族中的跨膜蛋白,参与调节 B 细胞增殖和存活。针对 BCMA 的 CAR-T 细胞在大多数 RRMM 患者中产生快速而高效反应,包括高风险细胞遗传学患者,但大多数患者的反应持续时间不超过 1 年^[24]。

CARTITUDE-1 是一项多中心、开放 I b/II 期临床研究, cilta-cel 是一种 CAR-T 细胞疗法,含有 2 种针对单域抗体的 BCMA,用于治疗预后不良的 RRMM 患者^[25]。共 97 例 RRMM 患者入组, ORR 为 97%, 12 个月的 PFS 率为 77%, OS 率为 89%。其中, t(4;14)易位患者共 3 例。因此,包括

t(4;14)易位在内的 RRMM 患者单次 cilta-cel 细胞的输注出现早期、高效及持久的反应,其安全性是可控的,但仍需长期、大样本随访,评估其安全性及有效性。

Teclistamab 是一种 T 细胞重定向双特异性抗体,既可结合 T 细胞表面的 CD3,也可结合骨髓瘤细胞表面的 BCMA。一项 I ~ II 期临床研究显示,对于 3 种治疗方案无效的 165 例 RRMM 患者,其中 16 例为 t(4;14)易位 MM 患者^[26]。在接受 teclistamab 治疗当中,ORR 为 63.0%,65 例患者(39.4%)获得完全缓解,PFS 为 11.3 个月。该研究显示,Teclistamab 在 RRMM 患者包括 t(4;14)易位 MM 患者中出现高效、持久的反应。

然而,CAR-T 细胞疗法的安全性有待提高,常见的不良反应为中性粒细胞减少、贫血、白细胞减少等,也存在如细胞因子释放综合征、神经毒性和心血管并发症等亟待解决的不良反应^[27-28]。

2.6 其他药物在 t(4;14)易位 MM 中的治疗

塞利尼索是口服的选择性核输出抑制剂,可阻断核输出蛋白 1,迫使肿瘤抑制蛋白的核积累和激活,抑制核因子 κ B,是骨髓瘤的潜在新疗法^[29]。MARCH^[30]是一项在中国的多中心、II 期临床研究,旨在评估塞利尼索 80 mg 与低剂量地塞米松(Sd)组合在 RRMM 患者中的有效性。共 82 例患者入组,其中 21 例为 t(4;14)易位的 RRMM 患者,其 ORR 为 19%(95%CI 5.4%~41.9%)。因此,Sd 对 t(4;14)易位的 RRMM 具有临床益处。

帕比司他是一种有效的口服非选择性泛组蛋白脱乙酰酶抑制剂,与硼替佐米、地塞米松联合使用治疗 RRMM 患者。在一项多中心、随机、双盲的 I 期临床研究中,旨在评估 RRMM 患者的帕比司他联合 VRd 的疗效,其中包含 2 例 t(4;14)易位的 MM 患者,患者 ORR 为 44%(90%CI 24%~66%),临床响应率为 61%(90%CI 39%~80%)^[31]。帕比司他被证明总体耐受良好,并具有克服来那度胺和(或)硼替佐米耐药性的潜力。

MMSET 过表达是 t(4;14)易位 MM 的普遍特征。MMSET 是 t(4;14)易位 MM 的潜在治疗靶点,因此探索和开发选择性及有效性高的小分子抑制剂很重要。Shen 等^[32]发现了 LEM-14 及 LEM-14-1189 是 NSD2 特异性抑制剂,可特异性抑制 MMSET 的活性。Ferreira 等^[33]通过虚拟筛选和实验验证,确定了小分子拮抗剂 3f,其为第一个阻止 NSD2 和组蛋白 H3K36me2 N 端 PWWP 结构域之间蛋白质-蛋白质相互作用的拮抗剂。Jiang 等^[34]发现极光激酶 A 在 S56 残基下磷酸化 MMSET,以增强 MMSET 甲基转移酶活性,并形成阳性调节环路,促进 MM 化学耐药性。极光激酶 A 抑制剂(MLN8237)与硼替佐米对 t(4;14)阳性 MM 细胞具有显著的协同作用。

目前,各种研究正努力加深对 MMSET 的深

入了解,其作为 t(4;14)易位 MM 的潜在治疗靶点,开发靶向抑制剂有望在下一代癌症治疗中发挥重要作用。

3 小结

t(4;14)易位是 MM 中最常见的易位之一,存在于 15%的患者中,即使在蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物的新药物时代,t(4;14)也是独立的预后不良因素。目前,针对 t(4;14)易位的 MM 患者临床治疗方案取得一定的进展,组合药物、免疫治疗、新兴药物等的应用,都为 t(4;14)易位 MM 的精确和个性化治疗的未来带来了希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma [J]. *Med Sci(Basel)*, 2021, 9(1):3.
- [2] Madhira BR, Konala VM, Adapa S, et al. Recent advances in the management of smoldering multiple myeloma [J]. *World J Oncol*, 2020, 11(2):45-54.
- [3] van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma [J]. *Lancet*, 2021, 397(10272):410-427.
- [4] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(5):548-567.
- [5] Zeissig MN, Zannettino ACW, Vandyke K. Tumour dissemination in multiple myeloma disease progression and relapse: a potential therapeutic target in high-risk myeloma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12):3643.
- [6] Zheng J, Zhang W, Li LF, et al. Signaling pathway and small-molecule drug discovery of FGFR: a comprehensive review [J]. *Front Chem*, 2022, 10:860985.
- [7] Kacew A, Sweis RF. FGFR3 alterations in the era of immunotherapy for urothelial bladder cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(5):575258.
- [8] Topchu I, Pangeni RP, Bychkov I, et al. The role of NSD1, NSD2, and NSD3 histone methyltransferases in solid tumors [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6):285.
- [9] Chen R, Chen Y, Zhao WQ, et al. The role of methyltransferase NSD2 as a potential oncogene in human solid tumors [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:6837-6846.
- [10] Cheong CM, Mrozic KM, Hewett DR, et al. Twist-1 is upregulated by NSD2 and contributes to tumour dissemination and an epithelial-mesenchymal transition-like gene expression signature in t(4;14)-positive multiple myeloma [J]. *Cancer Lett*, 2020, 475(2):99-108.
- [11] Huang XX, LeDuc RD, Fornelli L, et al. Defining the NSD2 interactome: PARP1 PARylation reduces NSD2 histone methyltransferase activity and impedes chromatin binding [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(33):12459-12471.
- [12] Duek A, Trakhtenbrot L, Amariglio N, et al. Newly diagnosed multiple myeloma patients carrying mono-

- allelic deletion of the whole locus of immunoglobulin heavy chain gene have a better prognosis compared to those with t(4;14) and t(14;16)[J]. *Genes Chromosome Cancer*, 2019, 58(8):516-520.
- [13] Chalopin T, Vallet N, Theisen O, et al. No survival improvement in patients with high-risk multiple myeloma harbouring del(17p) and/or t(4;14) over the two past decades[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(3):635-638.
- [14] Stong N, Ortiz-Estévez M, Towfic F, et al. The location of the t(4;14) translocation breakpoint within the NSD2 gene identifies a subset of patients with high-risk NDMM [J]. *Blood*, 2023, 141(13):1574-1583.
- [15] Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(8):82.
- [16] 原瑞凤, 董玉君, 李春蕊, 等. 初治多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常流行病学的多中心回顾性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(1):10-15.
- [17] Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT)[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(5):53.
- [18] Pasvolosky O, Milton DR, Rauf M, et al. Lenalidomide-based maintenance after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with high-risk multiple myeloma[J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(11):752. e1-752752. e6.
- [19] 任立伟, 吴涛, 王宗慧, 等. 泊马度胺在复发/难治性多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(5):388-392.
- [20] Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: a subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 108(1):73-83.
- [21] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192):29-38.
- [22] Harrison SJ, Perrot A, Alegre A, et al. Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics [J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(1):120-131.
- [23] Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(6):e456-e468.
- [24] Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2267-2280.
- [25] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CAR-TITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297):314-324.
- [26] Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(6):495-505.
- [27] 茆诗源, 马瑞聪, 聂山林, 等. CART 细胞治疗患者住院期间心血管不良事件发生的危险因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12):1106-1111.
- [28] 董斐斐, 傅维佳, 秦永文, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):83-85.
- [29] 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组, 吴德沛, 胡豫, 等. 塞利尼索在多发骨髓瘤临床应用的专家共识(2022)[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9):605-611.
- [30] Qiu LG, Xia ZJ, Fu CC, et al. Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): a phase II, single-arm study [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):108.
- [31] Laubach JP, Tuchman SA, Rosenblatt JM, et al. Phase 1 open-label study of panobinostat, lenalidomide, bortezomib + dexamethasone in relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(2):20.
- [32] Shen YP, Morishita M, Lee D, et al. Identification of LEM-14 inhibitor of the oncoprotein NSD2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(1):102-108.
- [33] Ferreira de Freitas R, Liu YL, Szweczyk MM, et al. Discovery of small-molecule antagonists of the PW-WP domain of NSD2 [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(3):1584-1592.
- [34] Jiang HM, Wang YX, Wang JJ, et al. Posttranslational modification of Aurora A-NSD2 loop contributes to drug resistance in t(4;14) multiple myeloma [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4):e744.

(收稿日期:2022-08-20 修回日期:2023-05-08)

(本文编辑:阮方)