

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.11.012
文章编号: 1005-8982 (2023) 11-0069-06

综述

多发性骨髓瘤的克隆异质性与克隆演变*

陈琳, 陈建斌

(重庆医科大学附属第一医院 血液内科, 重庆 400016)

摘要: 多发性骨髓瘤(MM)是血液系统恶性肿瘤,即使患者在治疗后达到深度缓解,最终仍会复发,这可能与克隆异质性和克隆演变有关。克隆异质性是MM的特征,在骨髓微环境和抗肿瘤治疗的选择压力下,亚克隆遵循不同的进化模式发生演变,如分支进化模式、线性进化模式、中性进化模式等,克隆演变贯穿于MM各个阶段,推动着MM的发生、耐药及复发。该文对MM克隆异质性、克隆演变及临床意义进行综述,以期临床治疗决策提供新思路。

关键词: 多发性骨髓瘤; 克隆异质性; 克隆演变; 骨髓微环境; 抗肿瘤治疗

中图分类号: R733.3

文献标识码: A

Clonal heterogeneity and clonal evolution of multiple myeloma*

Chen Lin, Chen Jian-bin

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing 400016, China)

Abstract: Multiple myeloma (MM) is a malignant tumor of the hematological system. Even if the patient reaches deep remission after treatment, it will eventually relapse, which may be related to clonal heterogeneity and clonal evolution. Clonal heterogeneity is a characteristic of MM. Under the pressure of bone marrow microenvironment and anti-tumor therapy, subclones follow different evolutionary patterns, such as branching evolution, linear evolution, neutral evolution and so on. Clonal evolution runs through all stages of MM, promoting the occurrence, drug resistance and relapse of MM. This article reviews the clonal heterogeneity, clonal evolution and clinical significance of MM, in order to provide new ideas for clinical treatment decision-making.

Keywords: multiple myeloma; clonal heterogeneity; clonal evolution; bone marrow microenvironment; anti-tumor therapy

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖的血液系统肿瘤,骨髓中异常增生的浆细胞产生大量单克隆免疫球蛋白,导致高钙血症、肾功能不全、贫血、骨病等临床表现。MM是世界第2大常见的血液恶性肿瘤,2016年中国MM患者年龄标准化发病比例1.03/10万人^[1]。随着新型治疗药物的出现及造血干细胞移植的应用,MM生存率逐渐提高^[2],超过50%的患者在规范治疗后能达到完全

缓解以上的疗效,但是大部分患者最终会面临复发,目前MM仍被认为不可治愈^[3]。

MM是一个多阶段疾病,经过多次治疗后复发进展的患者可能会出现免疫球蛋白表型的改变或髓外病变^[4-5],克隆演变可能是推动此过程的内在动力。由于荧光原位杂交、全基因组测序和第二代测序等精密技术投入研究,MM克隆异质性及克隆演变理论被逐渐认识和完善。

收稿日期: 2023-02-08

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目面上项目 (No: 2021MSXM219)

[通信作者] 陈建斌, E-mail: cqchenjianbin2007@126.com; Tel: 13018365290

1 克隆异质性

癌症干细胞与正常干细胞一样具有自我更新和分化的能力,肿瘤生长和进展由少量干细胞推动^[6]。但在1979年,LEIBSON等^[7]利用小鼠诱导的S107骨髓瘤系发现连续传代的骨髓瘤细胞存在免疫球蛋白水平的改变,而且不同表达水平的骨髓瘤细胞可以保持短期的稳定传代,由此开始了关于MM克隆异质性与克隆演变的研究。1993年JELINEK等^[8]进一步验证,在1例浆细胞白血病患者MM细胞株中发现近二倍体和近四倍体核型同时存在,首次揭示MM亚克隆共存状态。随着全基因组测序与全外显子组测序用于MM研究^[9],MM复杂的基因组结构逐渐被揭示,其克隆异质性和克隆演变也得到佐证。EGAN等^[10]通过全基因组测序研究1例t(4;14)患者的各阶段肿瘤样本,证明同一患者在不同时期存在不同的克隆亚群,基因突变随着时间而起伏,MM在诊断时即具有克隆异质性。

意义不明的单克隆丙种球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undermined significance, MGUS)和冒烟型骨髓瘤(smoldering myeloma, SMM)都有进展至MM的风险,每年约有1%的MGUS和10%的SMM进展为MM^[11]。WALKER等^[12]对MGUS和SMM阶段的基因组进行测序,发现从MGUS到浆细胞白血病的阶段都存在克隆异质性,进展过程中遗传复杂性逐渐增加,MGUS是MM最早的临床阶段,高危SMM是MGUS和MM之间的过渡状态,驱动MM发病的优势克隆已经存在于高危SMM阶段。DUTTA等^[13]研究同样证明MGUS/SMM时期已经存在MM阶段的亚克隆,这些亚克隆是MM发病和进展的内在因素,但是该研究发现亚克隆结构的改变并不是进展为MM的唯一条件,肿瘤微环境等外在因素也可能发挥重要作用。

18F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像/CT线计算机体层成像仪(PET/CT)和弥散加权磁共振成像证明了MM是一种空间异质性疾病。RASCHE等^[14]通过多区域测序,在>75%患者髂嵴与局灶性病变之间的遗传差异,包括CDKN2C和TP53的失活,以及影响丝裂原活化蛋白激酶基因的突变,证明了MM存在空间遗传异质性。虽然在最近的一项前瞻性研究中大部分患者溶骨性病变和骨髓的浆细胞具有>80%的共同突变,但是与骨病发展相关的

基因在溶骨性病变的表达水平更高^[15]。

由此可见,MM并不是单一克隆的疾病,而是由不同的亚克隆群组成,这些分子亚群贯穿于疾病的不同阶段,并且可以分布在不同部位,即MM的肿瘤克隆具有时间和空间异质性。

2 克隆演变的模式

克隆演变是一个自然选择过程,它能够增强肿瘤可塑性和提高肿瘤适应能力。克隆演变在肿瘤转化的初期就已经开始,随着肿瘤的生长,新的遗传事件在肿瘤细胞中积累,不同亚群继续进展,最终导致克隆异质性的形成及增加^[16]。KEATS等^[17]首次在细胞遗传学高风险患者的连续基因组分析中发现MM存在三种克隆进化模式,后续相关研究也观察到MM克隆演变遵循不同的克隆进化模式。

2.1 分支进化模式

分支进化模式基于达尔文的“适者生存”理论,KEATS等^[18]开创性提出肿瘤发生也是一个进化过程,肿瘤中不同的亚克隆竞争有限的营养,并面临由肿瘤微环境和治疗等因素驱动的选择压力。在疾病发展过程中,优势克隆减少甚至消失,而储备克隆显示出生长优势,这些储备克隆的增加可能影响疾病的生物学行为。1例发生9次疾病进展的MM患者,其肿瘤异质性和肿瘤突变负荷最初呈下降趋势,但在整个病程中呈上升趋势,而且治疗后消失的各种体细胞单核苷酸变异在后期再次出现,该患者的克隆演变即为分支进化模式^[19]。MM的进展似乎主要是通过分支模式驱动的^[20-21]。FARSWAN等^[20]对62例MM患者在诊断和进展两个时间点收集的标本进行了全外显子组测序,在72.58%的患者中观察到分支进化,进展过程中部分基因突变频率减少,如PABPC1、BRAF、KRAS、CR1、DIS3和ATM基因,而在KMT2C、FOXD4L1、SP140、NRAS和其他基因中则观察到突变频率增加。另一项研究也同样观察到66%的患者存在分支进化,并且无论患者治疗反应如何,分支进化都占据克隆演变的主导地位,是导致复发的主要模式^[21]。

2.2 线性进化模式

分支进化模式不是克隆演变的唯一模式,多项研究还观察到约MM存在另一种克隆演变模式,即线性进化模式^[20-22]。在线性进化模式中,单个高度

适应的亚克隆获得了强大的选择优势,使其能够在肿瘤中消除其他所有亚克隆,故克隆演变按顺序进行,单个亚克隆群体完全被另一个亚克隆取代^[23]。在 RASCHE 等^[22]研究中,约 1/3 患者检测到复发时的 MM 细胞都来自一个扩增的亚克隆,这些遵循线性进化模式的患者在初诊时通常没有或只有有限数量的 PET/CT 阳性的局灶性病变。另一项研究观察到不同遗传学异常的 MM 可能遵循不同的克隆演变模式,其中 t(4;14) 的 MM 主要以线性进化模式进展,获得性拷贝数变异不受高剂量马法兰或来那度胺维持治疗的影响^[24]。

2.3 中性进化模式

中性进化是分支进化的极端情况,其假设肿瘤在大部分周期中没有适应性变化,突变随着时间的推移而积累,导致遗传漂移和广泛的肿瘤异质性,但异质性在驱动肿瘤生长方面没有意义^[23]。在中性进化的细胞群中,所有亚克隆都以相同的速率生长,因此突变数量和反向等位基因频率之间呈线性关系^[25]。JOHNSON 等^[26]分析了来自英国 3 期试验骨髓瘤 XI 的 333 例患者及来自 CoMMpass 研究的 434 例患者的全外显子组测序数据,通过分析肿瘤中的等位基因突变频率分布发现,17%~20% 的 MM 属于中性进化模式,其中具有 IgH 易位的肿瘤比超二倍体肿瘤更有可能遵循中性进化模式。值得注意的是,中性进化模型可以导致突变数量和反向等位基因频率之间的线性关系,但并不意味着线性关系可以证明中性进化的存在,使用目前可用的批量测序数据证明肿瘤符合中性进化模式不一定可靠^[27]。

3 骨髓微环境与克隆演变的关系

骨髓微环境由不同的细胞成分和非细胞成分组成,非细胞成分包括液体环境或细胞外基质。微环境中的可溶性因子可以趋化骨髓瘤浆细胞的运输和归巢(如 CXCL12^[28]),由骨髓间充质细胞释放的外泌体可以促进肿瘤生长^[29],与之相应的,骨髓瘤浆细胞也可以通过分泌细胞因子和生长因子来改变微环境,骨髓微环境与肿瘤细胞之间的相互作用在 MM 生存和进展方面都起着关键作用^[30]。这种相互作用同样也影响着 MM 克隆演变,当亚克隆占据了生态位,其特异性骨髓微环境可以限制其他克隆的入侵,导致骨髓依赖性较低的克隆髓外进展^[14]。一

名 MM 患者的个案报道证实了这种可能性,该患者骨髓与髓外病灶来源的恶性浆细胞都存在 t(4;14) 和 RB 缺失,然而,只有髓外浆细胞瘤的浆细胞检测到 P53 缺失^[31]。在另一项动物实验中,SHEN 等^[32]用小鼠模型 PrEDiCT 跟踪 MM 的克隆动力学,同样观察到原发肿瘤和转移部位存在显著的克隆异质性,而具有进化优势的亚克隆主导了转移。

与正常骨髓微环境相比,MM 骨髓微环境的炎症信号显著增强,TIRIER 等^[33]在细胞相互作用分析中发现,骨髓瘤细胞表现出炎症细胞因子(例如 CCL3、GRN、AREG 和 MIF)的上调,这些细胞因子主要靶向骨髓和树突状细胞区室中的受体。研究报道了一种 TAM3 亚型,该细胞分泌的 IL18 可以通过影响 NK 细胞的分化抑制复发难治性多发性骨髓瘤(relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM) NK 效应细胞的活性,而在 1q 增益的特异性骨髓微环境中 TAM3 细胞增加而 NK 效应细胞减少^[33],可见优势克隆具有塑造骨髓微环境的能力。总之,亚克隆和微环境之间存在相互作用,亚克隆可以改变骨髓微环境的结构并调节其功能,骨髓微环境则可以选择和扩展具有特定表型特征的亚克隆。

4 抗肿瘤治疗对克隆演变的影响

克隆演变是一个优势克隆更替的过程,除了与骨髓微环境之间的双向选择,抗肿瘤治疗也参与了克隆筛选。抗肿瘤治疗能够清除敏感的亚克隆,留下最初存在或在治疗期间获得的耐药亚克隆,进而影响克隆演变的进程,导致 MM 耐药和复发。17p 缺失、1q 增益和 16q 缺失是常见的获得性遗传学异常,在治疗期间获得新的遗传学异常或拷贝数增加的患者与较短的生存时间有关^[34]。CORRE 等^[35]对经过了完全相同的抗肿瘤治疗的骨髓瘤患者进行大规模靶向测序,观察到 42% 的患者复发时获得新的突变,共涉及 23 个基因(KRAS、WHSC1、NRAS、CYLD1 等),其中 2 例患者在复发时出现克隆性 TP53 突变,这些突变在肿瘤细胞的进化过程中获得增殖优势,从而在复发时完全克隆。研究者还观察到一些与耐药有关的突变在治疗过程中频率增加,如 NRAS、KRAS 和 TP53 突变,但其他突变却保持稳定,证明这些突变在抗肿瘤治疗期间或在微小残留病灶阶段被进一步选择^[35]。

大剂量马法兰常用于自体造血干细胞移植,在接受大剂量马法兰治疗的患者中,突变增加最为显著,而且在这些患者中均检测到SBS-MM1突变特征^[36]。马法兰暴露使肿瘤在诊断和复发之间检测到的总体和非同义突变频率增加,然而,这些突变中的大多是在异染色质和晚期复制区域获得,很少涉及骨髓瘤关键的驱动基因^[37],自体造血干细胞移植仍然是MM重要的治疗手段。

LIANG等^[38]评估了多种抗肿瘤药物对靶基因表达的抑制作用,在该研究中RRMM组沙利度胺、马法兰、来那度胺和环磷酰胺靶基因的表达水平与初诊多发性骨髓瘤组无显著差异,而地塞米松、硼替佐米和多柔比星靶基因的表达水平下降。在RRMM细胞中与凋亡相关的FOXO/p53信号通路被抑制,而与存活、增殖、迁移和干细胞特征相关的calcium/Rap1/JAK-STAT/VEGF/mTOR信号通路被激活,这些信号通路主要由单核苷酸变异、基因组染色体结构变异和拷贝数变异驱动,是耐药克隆演变的主要驱动力^[38]。作为MM一线用药之一的来那度胺具有免疫调节、抗血管生成和抗肿瘤的作用,与观察患者相比,接受来那度胺维持治疗的患者没有出现特定的突变、拷贝数或结构特征,与来那度胺作用机制相关的其他基因突变,包括Cullins 1、Cullin-4A、Ikaros、Aiolos和Basigin的调节因子,也未在肿瘤复发时发现^[21],说明来那度胺维持治疗不会增加耐药的可能性,对克隆演变进程的影响较小。

5 克隆异质性和克隆演变的临床意义

MM的治疗和预后需要以肿瘤生物学为指导,所以在诊断初期进行细胞遗传学评估十分重要,荧光原位杂交是临床上常用的检测方式,R-ISS将Del 17p、t(4;14)、t(14;20)定义为高危,近期新发布的R2-ISS还新增了1q+作为风险评估的参考,细胞遗传学高危常提示预后不良^[39]。由于MM克隆异质性的特点^[10,14,20],仅在疾病诊断时选择单一部位穿刺送检可能会遗漏预后显著的细胞遗传学突变,多部位、多阶段的重复细胞遗传学评估或许能够改善这种情况,但多次骨髓穿刺对患者来说是痛苦的负担,采用循环肿瘤浆细胞进行遗传表征检测为风险分层提供了微创替代方案,关于其适用性有待研究。

克隆演变影响患者的治疗反应和生存时间,不同克隆演变模式的预后也有差异。与克隆稳定的患者相比,分支进化模式与线性进化模式的患者总生存期更短^[24,34],亚克隆的获得与较短的病程和较差的治疗反应有关^[40],而且新获得细胞遗传性异常的患者和拷贝数明显改变的患者预后比稳定的患者差^[34]。虽然也有研究发现复发时获得del17p或1q21的患者与初诊时具有这些遗传学异常患者的中位进展时间没有太大差别^[41],但是由于研究使用的检测技术限制,不能排除复发后获得的高风险克隆在初诊时已经作为亚克隆存在,后续有望使用全基因组测序、二代测序等更精密技术进一步验证。

虽然当前观点认为在MM出现症状时才需要治疗,但克隆异质性与克隆演变在MM初期就已经存在,甚至可以追溯至MGUS和SMM阶段^[13],这支持对高危细胞遗传学异常的MGUS/SMM患者进行早期治疗,至于这些措施是否真的可以使患者获益则需要更多的临床研究证明。目前MM的治疗方案主要以最大程度地清除肿瘤细胞为目标,多药联合治疗是大范围消除多个亚克隆,而靶向治疗则更具有针对性,亚克隆对于药物的敏感度不同,根据细胞遗传学异常情况进行靶向治疗可以成为未来治疗的思路之一。在抗肿瘤治疗和骨髓微环境的选择压力下,遵循不同克隆进化模式的MM出现优势克隆的更替,单克隆免疫球蛋白可能在治疗过程中发生变化,出现免疫球蛋白表型改变^[4,42],甚至发生髓外病变^[32]。及时对免疫球蛋白表型转变或髓外复发的患者进行疗效评估,根据克隆演变的发生情况指导治疗方案的选择也可以成为未来的研究思路。

一线治疗方案及自体造血干细胞移植使大部分MM患者获得了完全缓解,与疾病复发有关的微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)成为监测预后的重要指标,当前的诊疗指南将根除MRD作为MM患者长期生存的主要治疗目标之一^[43],实现MRD阴性的患者预后得到明显改善^[44],以MRD驱动的个体化治疗正在探索中。可惜的是,即使是MRD阴性的患者仍有可能面临复发,并且出现新的突变^[21]。抗肿瘤治疗使MRD成为耐药亚克隆的宿主,具有基因不稳定性的高危遗传学异常往往更容易发生治疗相关克隆演变^[45]。在AN等^[45]一项研究中,

44%的MRD阴性患者可以检测到细胞遗传学异常, 肿瘤细胞数量的减少未能降低细胞遗传学异常细胞比例。对于MRD检测不应只局限于残留浆细胞数量, 还应该同时重视残留浆细胞的生物学行为和质量, 因此对MRD进行细胞遗传学评估作为MRD检测的补充, 以此更好地了解患者的治疗反应, 同时也为MRD驱动的个体化治疗提供更全面的指导。

6 结论

MM具有克隆异质性和克隆演变的特征, 在骨髓微环境及抗肿瘤治疗的选择压力下, 亚克隆遵循不同的克隆进化模式在空间和时间中演变, 分支进化是MM进展的主要驱动力。亚克隆和骨髓微环境存在相互作用, 亚克隆可以改变骨髓微环境的结构并调节其功能, 微环境则可以选择和扩展具有特定表型的亚克隆。抗肿瘤治疗能够清除敏感的亚克隆, 留下耐药亚克隆, 进而影响克隆演变的进程, 导致MM耐药和复发。克隆异质性及克隆演变对MM的预后和治疗具有指导意义, 以克隆异质性和克隆演变为参考的个体化治疗有待在未来进一步研究。

参 考 文 献 :

[1] XU J D, WANG Y, WEI Z, et al. Single-cell transcriptomes combining with consecutive genomics reveal clonal evolution and gene regulatory networks in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 794144.

[2] LIU J M, LIU W P, MI L, et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006-2016: an analysis of the global burden of disease study 2016[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 136.

[3] LANGSETH Ø O, MYKLEBUST T Å, JOHANNESSEN T B, et al. Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 1982-2017[J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(3): 418-425.

[4] van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272): 410-427.

[5] 张贺洋, 于锦香, 李艳. 多发性骨髓瘤克隆演变一例报道并文献复习[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(17): 2110-2112.

[6] 李勇华, 肖芷芳, 庞妍, 等. 多发性骨髓瘤克隆演变1例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23(5): 560-562.

[7] AYOB A Z, RAMASAMY T S. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 20.

[8] LEIBSON P J, LOKEN M R, PANEM S, et al. Clonal evolution of myeloma cells leads to quantitative changes in immunoglobulin

secretion and surface antigen expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979, 76(6): 2937-2941.

[9] JELINEK D F, AHMANN G J, GREIPP P R, et al. Coexistence of aneuploid subclones within a myeloma cell line that exhibits clonal immunoglobulin gene rearrangement: clinical implications[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(21): 5320-5327.

[10] CHAPMAN M A, LAWRENCE M S, KEATS J J, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma[J]. *Nature*, 2011, 471(7339): 467-472.

[11] EGAN J B, SHI C X, TEMBE W, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides[J]. *Blood*, 2012, 120(5): 1060-1066.

[12] SCHMIDT T, CALLANDER N. Diagnosis and management of monoclonal gammopathy and smoldering multiple myeloma[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(12): 1720-1729.

[13] WALKER B A, WARDELL C P, MELCHOR L, et al. Intracлона heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms[J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 384-390.

[14] DUTTA A K, FINK J L, GRADY J P, et al. Subclonal evolution in disease progression from MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability[J]. *Leukemia*, 2019, 33(2): 457-468.

[15] RASCHE L, CHAVAN S S, STEPHENS O W, et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 268.

[16] MERZ M, MERZ A M A, WANG J, et al. Deciphering spatial genomic heterogeneity at a single cell resolution in multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 807.

[17] SALOMON-PERZYŃSKI A, JAMROZIAK K, GŁODKOWSKA-MRÓWKA E. Clonal evolution of multiple myeloma-clinical and diagnostic implications[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(9): 1534.

[18] KEATS J J, CHESI M, EGAN J B, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2012, 120(5): 1067-1076.

[19] NOWELL P C. The clonal evolution of tumor cell populations[J]. *Science*, 1976, 194(4260): 23-28.

[20] FARSWAN A, JENA L, KAUR G, et al. Branching clonal evolution patterns predominate mutational landscape in multiple myeloma[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(11): 5659-5679.

[21] JONES J R, WEINHOLD N, ASHBY C, et al. Clonal evolution in myeloma: the impact of maintenance lenalidomide and depth of response on the genetics and sub-clonal structure of relapsed disease in uniformly treated newly diagnosed patients[J]. *Haematologica*, 2019, 104(7): 1440-1450.

[22] RASCHE L, SCHINKE C, MAURA F, et al. The spatio-temporal evolution of multiple myeloma from baseline to relapse-refractory states[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4517.

- [23] DAVIS A, GAO R L, NAVIN N. Tumor evolution: linear, branching, neutral or punctuated?[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1867(2): 151-161.
- [24] CROFT J, ELLIS S, SHERBORNE A L, et al. Copy number evolution and its relationship with patient outcome-an analysis of 178 matched presentation-relapse tumor pairs from the myeloma XI trial[J]. *Leukemia*, 2021, 35(7): 2043-2053.
- [25] WILLIAMS M J, WERNER B, BARNES C P, et al. Identification of neutral tumor evolution across cancer types[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(3): 238-244.
- [26] JOHNSON D C, LENIVE O, MITCHELL J, et al. Neutral tumor evolution in myeloma is associated with poor prognosis[J]. *Blood*, 2017, 130(14): 1639-1643.
- [27] MCDONALD T O, CHAKRABARTI S, MICHOR F. Currently available bulk sequencing data do not necessarily support a model of neutral tumor evolution[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(12): 1620-1623.
- [28] REDONDO-MUÑOZ J, GARCÍA-PARDO A, TEIXIDÓ J. Molecular players in hematologic tumor cell trafficking[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 156.
- [29] ROCCARO A M, SACCO A, MAISO P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1542-1555.
- [30] GARCÍA-ORTIZ A, RODRÍGUEZ-GARCÍA Y, ENCINAS J, et al. The role of tumor microenvironment in multiple myeloma development and progression[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(2): 217.
- [31] LÓPEZ-ANGLADA L, GUTIÉRREZ N C, GARCÍA J L, et al. P53 deletion may drive the clinical evolution and treatment response in multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 84(4): 359-361.
- [32] SHEN Y J, MISHIMA Y, SHI J T, et al. Progression signature underlies clonal evolution and dissemination of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2021, 137(17): 2360-2372.
- [33] TIRIER S M, MALLM J P, STEIGER S, et al. Subclone-specific microenvironmental impact and drug response in refractory multiple myeloma revealed by single-cell transcriptomics[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6960.
- [34] YAN Y T, QIN X Q, LIU J H, et al. Clonal phylogeny and evolution of critical cytogenetic aberrations in multiple myeloma at single-cell level by QM-FISH[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(2): 441-451.
- [35] CORRE J, CLEYNEN A, ROBIU du PONT S, et al. Multiple myeloma clonal evolution in homogeneously treated patients[J]. *Leukemia*, 2018, 32(12): 2636-2647.
- [36] MISUND K, HOFSTE OP BRUININK D, COWARD E, et al. Clonal evolution after treatment pressure in multiple myeloma: heterogenous genomic aberrations and transcriptomic convergence[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1887-1897.
- [37] MAURA F, WEINHOLD N, DIAMOND B, et al. The mutagenic impact of melphalan in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2021, 35(8): 2145-2150.
- [38] LIANG Y Z, HE H Y, WANG W D, et al. Malignant clonal evolution drives multiple myeloma cellular ecological diversity and microenvironment reprogramming[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 182.
- [39] D'AGOSTINO M, CAIRNS D A, LAHUERTA J J, et al. Second revision of the international staging system (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European myeloma network (EMN) report within the HARMONY project[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29): 3406-3418.
- [40] SANDMANN S, KARSCH K, BARTEL P, et al. The role of clonal evolution on progression, blood parameters, and response to therapy in multiple myeloma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 919278.
- [41] MERZ M, JAUCH A, HIELSCHER T, et al. Longitudinal fluorescence in situ hybridization reveals cytogenetic evolution in myeloma relapsing after autologous transplantation[J]. *Haematologica*, 2017, 102(8): 1432-1438.
- [42] CAMPBELL J P, HEANEY J L J, PANDYA S, et al. Response comparison of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance to the same anti-myeloma therapy: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(12): e584-e594.
- [43] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 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.
- [44] OLIVA S, BRUININK D H O, RIHOVA L, et al. Minimal residual disease assessment by multiparameter flow cytometry in transplant-eligible myeloma in the EMN02/HOVON 95 MM trial[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(6): 106.
- [45] AN G, YAN Y T, XU Y, et al. Monitoring the cytogenetic architecture of minimal residual plasma cells indicates therapy-induced clonal selection in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2020, 34(2): 578-588.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 陈琳, 陈建斌. 多发性骨髓瘤的克隆异质性与克隆演变[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 69-74.

Cite this article as: CHEN L, CHEN J B. Clonal heterogeneity and clonal evolution of multiple myeloma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(11): 69-74.