

# 细胞遗传学异常检测对多发性骨髓瘤危险度分层及预后评估

刘丹, 姚红霞, 王谷云

海南省人民医院血液内科, 海南 海口 570000

**摘要:** **目的** 探讨细胞遗传学异常分析对多发性骨髓瘤(MM)患者危险度分层及预后评估的作用。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月 200 例初治的 MM 患者临床资料,采用原位荧光杂交法(FISH)对骨髓标本进行分子遗传学异常检测,分析不同染色体异常与临床指标、浆细胞表面免疫表型、治疗效果及预后的关系。**结果** FISH 细胞遗传学异常检出率为 77.00%,其中 IGH 重排、RB1 缺失、P53 缺失、1q21 扩增检出率分别为 48.50%、57.00%、14.50%、51.50%。IGH 重排阳性组浆细胞比例、国际分期系统(ISS)Ⅲ期、Durier-Salmon 分期(DS)Ⅲ期比例高于阴性组;RB1 缺失阳性组 CD28 表达率高于阴性组;P53 缺失阳性组血钙( $\text{Ca}^{2+}$ )水平、骨髓中浆细胞比例、CD28 表达率及 ISS Ⅲ期、DS Ⅲ期比例高于阴性组,而 CD117 表达率低于阴性组( $P < 0.05$ )。1q21 扩增阳性组与阴性组临床指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。T-VAD 方案(沙利度胺,长春新碱,吡柔比星,地塞米松)中 IGH 重排、P53 缺失阳性组有效率均低于阴性组( $P < 0.05$ );PD 方案(硼替佐米,地塞米松)中 P53 缺失阳性组有效率低于阴性组( $P < 0.05$ )。IGH 重排阳性组总生存时间(OS)短于阴性组( $P < 0.05$ );P53 缺失阳性组 OS 与无进展生存时间(PFS)均短于阴性组( $P < 0.05$ )。**结论** MM 患者细胞遗传学异常发生率高,且多种遗传学异常并存;细胞遗传学异常与临床指标、免疫表型、治疗效果及预后存在一定的相关性,其中 P53 缺失是 OS 及 PFS 减低,预后不良的因素,临床应重视对 MM 患者进行细胞遗传学异常的检测,以此指导临床治疗及预后分层评估。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; 细胞遗传学; 原位荧光杂交法; 基因异常

中图分类号: R 738.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)02-0190-05

## Significance of cytogenetic abnormality detection for risk stratification and prognostic evaluation of multiple myeloma

LIU Dan, YAO Hong-xia, WANG Gu-yun

Department of Hematology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570000, China

**Abstract: Objective** To investigate the role of cytogenetic abnormality analysis in risk stratification and prognosis assessment for patients with multiple myeloma(MM). **Methods** The clinical data of 200 newly treated patients with MM from January 2015 to December 2017 were retrospectively analyzed. In situ fluorescence hybridization(FISH) was used to detect molecular cytogenetic abnormalities in the bone marrow specimen, and the relationship between different chromosomal abnormalities and clinical index, cytoplasmic surface immunophenotype, treatment efficacy and prognosis was analyzed. **Results** FISH result showed that the detection rate of cytogenetic abnormalities was 77.00% in which the detection rates of IGH rearrangement, RB1 deletion, P53 deletion and 1q21 amplification were 48.50%, 57.00%, 14.50% and 51.50%, respectively. Plasma cell ratio, the ratio of International Staging System(ISS)Ⅲ stage, the ratio of Durier-Salmon Staging System(DS)Ⅲ stage in IGH rearrangement positive group were significantly higher than those in negative group. The expression rate of CD28 in RB1 deletion positive group was significantly higher than that in RB1 deletion negative group. The blood calcium( $\text{Ca}^{2+}$ ) level, plasma cell ratio in bone marrow, CD28 expression rate, the ratio of ISS Ⅲ stage and DS Ⅲ stage in P53 deletion positive group were significantly higher than those in P53 deletion negative group, while CD117 expression rate in P53 deletion positive group was significantly lower than that in P53 deletion negative group (all  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the clinical indexes between 1q21 amplification positive and negative groups ( $P > 0.05$ ). In T-VAD regimen(thalidomide, vincristine, pirarubicin, dexamethasone), the effective rates of IGH rearrangement positive and P53 deletion positive were significantly lower than those of IGH rearrangement negative and P53

deletion negative (all  $P < 0.05$ ). In PD regimen (bortezomib, dexamethasone), the effective rate of P53 deletion positive was significantly lower than that of P53 deletion negative ( $P < 0.05$ ). The overall survival time (OS) in IGH rearrangement positive group was significantly shorter than that in IGH rearrangement negative group ( $P < 0.05$ ). The OS and the progression free survival time (PFS) in P53 deletion positive group were significantly lower than those in P53 deletion negative group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The MM patients have high incidence of cytogenetic abnormalities and coexistence of multiple genetic abnormalities. The cytogenetic abnormality is related to clinical indicator, immunophenotype, therapeutic effect and prognosis. P53 deletion is a factor of poor prognosis with shorter OS and PFS. The detection of cytogenetic abnormalities should be paid attention in clinic for guiding the clinical treatment and prognosis stratified evaluation of MM patients.

**Key words:** Multiple myeloma; Cytogenetics; Fluorescence in situ hybridization; Gene abnormality

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种单克隆浆细胞恶性肿瘤, 由于起病隐匿, 多数患者就诊时即已为晚期, 预后差。研究表明, MM 在病情进展及预后方面表现出明显的异质性<sup>[1]</sup>。因此, 寻求敏感的危险度分层指标及预后预测因素成为临床亟待解决的问题。研究发现, 97% 以上的 MM 患者存在染色体异常, 且染色体异常与治疗反应及预后具有明显相关性<sup>[2]</sup>。国外 Mayo 中心根据细胞遗传学将新诊断的 MM 分为标危、中危及高危三层, 标危患者中位生存期为 6~7 年, 高危患者仅为 2~3 年, 即使进行造血干细胞移植, 其预后也较差<sup>[3]</sup>。临床对于 MM 患者存在染色体异常基本达成共识, 但对于不同类型染色体异常对治疗方案的选择及预后的影响尚存在较大争议。本研究采用荧光原位杂交法 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 对 200 例 MM 患者进行分子遗传学异常检测, 分析不同类型染色体异常与临床表现、生物学指标、治疗效果及预后的关系。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在我院初治的 MM 患者 200 例临床资料。纳入标准: (1) 符合国际骨髓瘤工作组 (International Myeloma Working Group, IMWG) 中相关诊断标准<sup>[4]</sup>, 经骨髓象分析、X 线片、血象分析及实验室检查确诊; (2) 符合国际分期系统 (international staging system, ISS)<sup>[5]</sup>、Durier-Salmon 分期系统 (durier-salmon staging system, DS) 的分期标准<sup>[6]</sup>; (3) 初诊患者; (4) 接受 3 个疗程以上规律化疗; (5) 预计生存期 3 个月以上。排除标准: (1) 伴有严重心、肝、肾、肺或血液系统疾病; (2) 继发性浆细胞增多者; (3) 原发病加重而出现器官功能衰竭者; (4) 资料缺失或失去随访者。其中男 109 例, 女 91 例, 年龄 36~75 ( $57.38 \pm 6.04$ ) 岁; 免疫球蛋白分型: IgG 型 81 例, IgA 型 63 例, IgD 型 9 例, 轻链型 35 例, 不分泌型 12 例。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 200 例患者中 114 例接受 T-VAD 方案化疗: 长春新碱 (V) 0.4 mg, 第 1~4 天; 吡柔比星 (A) 10 mg, 第 1~4 天; 地塞米松 (D) 10~20 mg, 第 1~4 天, 间歇 3 周; 化疗间歇顿服沙利度胺 (T) 150~200 mg。其余 86 例治疗反应差的给予 PD 方案化疗: 硼替佐米 (P) 1.3 mg/m<sup>2</sup>, 第 1、4、8、11 天; 地塞米松 (D) 10~30 mg, 第 1~4 天, 8~11 天。持续治疗 3 个以上疗程。

**1.2.2 FISH 检测** FISH 由武汉康盛达检测中心检测, 200 例患者在治疗前均采集骨髓血 5 ml, 肝素抗凝, 置于 -20 °C 冰箱中保存。取出骨髓血样本制作玻片。加热玻片、变性、梯度脱水、干燥, 置于烤片机上等待杂交。采用的探针组合为 12q32 (IGH)、13q14 (RB1)、17p13 (P53)、1q21 (均购于北京金菩嘉医疗科技有限公司)。按照探针: 去离子水: 杂交缓冲液 2: 1: 7 的比例配置探针混合液, 湿盒杂交过夜。玻片洗涤后采用 Olympus BX5 荧光显微镜 (日本 Olympus 公司生产) 在 DAPI/FITC/TEXAS Red 三色滤光镜激发下观察 200 个间期细胞的荧光杂交信号, 采用 Video Test Fish 2.0 图像分析系统 (Video Test 公司开发) 进行图像分析。

**1.2.3 免疫表型检测** 同时收集患者免疫表型检测资料, 200 例患者治疗前采集患者骨髓血 4 ml, EDTA-K2 抗凝, 采用 FACS Calibur 型流式细胞仪 (美国 Becton Dickinson 公司生产) 检测浆细胞表面 CD28、CD117 表达情况。

**1.2.4 实验室指标检查** 收集患者血红蛋白 (Hb)、血清  $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG)、血肌酐 (Cr)、血钙 ( $Ca^{2+}$ )、乳酸脱氢酶 (LDH) 等检测结果, 仪器为 HITACHI 7170S 全自动生化分析仪 (日本 HITACHI 公司生产)。同时统计骨髓中浆细胞比例, 记录是否存在溶骨性病变及髓外浸润情况。

**1.2.5 疗效标准** 完成 3 个化疗疗程后, 参考 2016 年版美国国立综合癌症网络 (national comprehensive

cancer network, NCCN) 制定的疗效标准<sup>[7]</sup>, 将治疗效果分为完全缓解、部分缓解、微小缓解、复发、进展。有效率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 微小缓解) / 总例数 × 100%。

1.2.6 预后观察 记录无进展生存时间 (progression free survival, PFS) 及总生存时间 (overall survival, OS)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件包对数据进行统计学分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验或 *F* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  或秩和检验; 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。

## 2 结果

2.1 FISH 检测结果 FISH 细胞遗传学异常检出 154 例, 占 77.00%。各基因异常检出率见表 1。

2.2 各基因异常与临床指标及免疫表型的关系

IGH 重排阳性组浆细胞比例、ISS III 期比例、DS III 期比例高于阴性组; RB1 缺失阳性组 CD28 表达率高于阴性组; P53 缺失阳性组  $Ca^{2+}$  水平、浆细胞比例、CD28 表达率及 ISS III 期比例、DS III 期比例高于阴性组, 而 CD117 表达率低于阴性组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05); 1q21 扩增阳性组与阴性组临床指标

比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

2.3 各基因异常与治疗效果的关系 T-VAD 方案中完全缓解 10 例, 部分缓解 15 例, 微小缓解 30 例, 复发 21 例, 进展 38 例, 有效率为 48.25%。T-VAD 方案中 IGH 重排、P53 缺失阳性组有效率均低于阴性组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。PD 方案中完全缓解 10 例, 部分缓解 19 例, 微小缓解 16 例, 复发 17 例, 进展 24 例, 有效率为 52.33%。PD 方案中 P53 缺失阳性组有效率低于阴性组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 各基因异常与生存时间的关系 对 200 例患者随访 6 ~ 30 (19.54 ± 4.53) 个月。IGH 重排阳性组、P53 缺失阳性组 OS 时间短于阴性组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); P53 缺失阳性组 PFS 短于阴性组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。RB1 缺失、1q21 扩增与 OS、PFS 无明显相关性 (*P* > 0.05)。见图 1、图 2、图 3。

表 1 200 例患者各基因异常检出率

基因异常	例数	检出率 (%)
IGH 重排	97	48.50
RB1 缺失	114	57.00
P53 缺失	29	14.50
1q21 扩增	103	51.50

表 2 各基因异常与临床指标的关系

临床指标	IGH 重排		RB1 缺失		P53 缺失		1q21 扩增	
	阳性 (n=97)	阴性 (n=103)	阳性 (n=114)	阴性 (n=86)	阳性 (n=29)	阴性 (n=171)	阳性 (n=103)	阴性 (n=97)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	58.23 ± 6.11	57.94 ± 5.88	57.83 ± 6.03	57.68 ± 6.16	58.06 ± 6.20	57.87 ± 6.28	58.11 ± 5.85	58.35 ± 5.79
Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	90.29 ± 16.41	91.26 ± 15.87	90.47 ± 16.02	91.22 ± 16.67	91.06 ± 16.24	92.07 ± 16.17	91.19 ± 15.86	91.35 ± 15.98
$\beta_2$ -MG (mg/dL, $\bar{x} \pm s$ )	8.13 ± 2.06	7.96 ± 1.89	8.27 ± 2.13	8.03 ± 2.25	8.29 ± 2.26	8.14 ± 2.04	8.41 ± 2.05	8.85 ± 2.29
Cr ( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	98.55 ± 16.37	94.87 ± 15.76	90.83 ± 16.53	88.78 ± 16.58	98.26 ± 16.28	95.17 ± 16.22	88.47 ± 15.67	87.65 ± 15.21
$Ca^{2+}$ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.13 ± 0.46	1.94 ± 0.44	2.04 ± 0.43	2.07 ± 0.45	2.46 ± 0.41*	1.96 ± 0.46	2.11 ± 0.43	1.95 ± 0.47
LDH (IU/L, $\bar{x} \pm s$ )	188.14 ± 46.20	177.85 ± 47.79	207.92 ± 48.14	187.77 ± 46.25	198.15 ± 51.11	174.76 ± 48.37	188.20 ± 51.43	168.46 ± 49.68
浆细胞比例 (% , $\bar{x} \pm s$ )	52.14 ± 12.20*	39.85 ± 10.79	44.74 ± 12.33	40.73 ± 10.74	53.27 ± 11.04*	37.87 ± 10.28	41.43 ± 11.47	39.59 ± 10.63
溶骨性病变 [例 (%)]	89(91.75)	93(90.29)	104(91.23)	78(90.70)	28(96.55)	154(90.06)	94(91.26)	88(90.72)
髓外浸润 [例 (%)]	3(3.09)	1(0.97)	3(2.63)	1(1.16)	1(3.45)	3(1.75)	1(0.97)	3(3.09)
ISS 分期 [例 (%)]								
I ~ II 期	35(36.08)	66(64.08)	49(42.98)	42(48.84)	1(3.45)	90(52.63)	45(43.69)	46(47.42)
III 期	62(63.92)*	47(35.92)	65(57.02)	44(51.16)	28(96.55)*	81(47.37)	58(56.31)	51(52.58)
DS 分期 [例 (%)]								
I ~ II 期	5(5.15)	26(25.24)	16(14.04)	15(17.44)	0	31(18.13)	14(13.59)	17(17.53)
III 期	92(94.85)*	77(74.76)	98(85.96)	71(72.56)	29(100.00)*	140(81.87)	89(86.41)	80(82.47)
免疫表型 [例 (%)]								
CD28	11(11.34)	10(9.71)	20(17.54)*	1(1.16)	18(62.07)*	3(1.75)	12(11.65)	9(8.74)
CD117	15(15.46)	16(15.53)	16(14.04)	15(17.44)	1(3.45)*	30(17.54)	13(12.62)	18(18.56)

注: 与阴性组比较, \**P* < 0.05。

表 3 各基因异常与治疗有效率的关系 (%)

治疗方法	例数	IGH 重排		RB1 缺失		P53 缺失		1q21 扩增	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
T-VAD 方案	114	36.17(17/47)*	56.72(38/67)	45.07(32/71)	53.49(23/43)	11.11(1/9)*	50.48(53/105)	45.76(27/59)	50.91(28/55)
PD 方案	86	50.00(25/50)	55.56(20/36)	48.84(21/43)	55.81(24/43)	30.00(6/20)*	59.09(39/66)	47.73(21/44)	57.14(24/42)

注: 与阴性组比较, \**P* < 0.05。

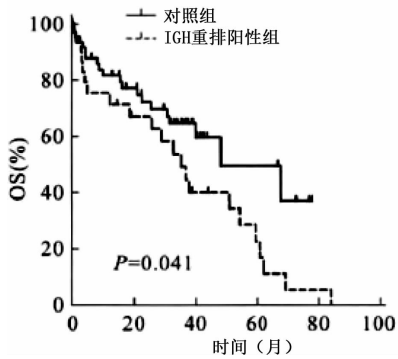


图 1 IGH 重排与 OS 的关系

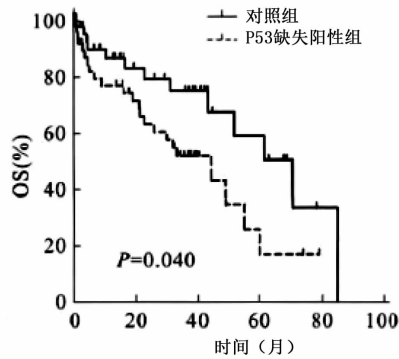


图 2 P53 缺失与 OS 的关系

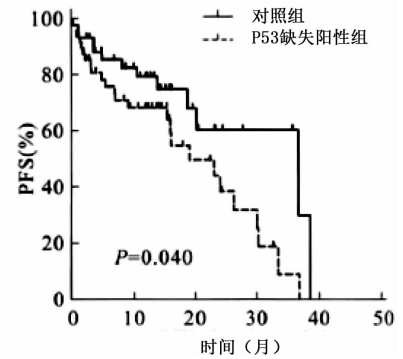


图 3 P53 缺失与 PFS 的关系

### 3 讨论

MM 作为一种高度异质性的疾病,不同患者疾病进展及预后存在较大差别。近年国外内研究证明,细胞遗传学异常检测对 MM 病情的判断、治疗方案的制定及预后评价均有重要意义<sup>[2,8]</sup>。多项研究表明,大部分 MM 患者均存在染色体异常,且多为复杂核型,其中以涉及 1、14 号染色体结构异常,13、17 号染色体缺失最多见<sup>[3-9]</sup>。因此,本研究所选择的研究对象遗传学异常主要发生在 12q32 易位、13q14 缺失、17p13 缺失、1q21 等。

IGH 基因定位于染色体 14q32 上。有研究表明,MM 在发生过程中经历了体细胞超频突变及类别转换,其中 14q13 易位是典型表现<sup>[10]</sup>。研究发现,IGH 易位是非随机的特异性细胞学变化,随着病情进展,IGH 易位的频率逐渐升高<sup>[11]</sup>。研究报道,在初诊 MM 患者中,IGH 易位检出率为 42%,且 IGH 重排的检出率随着 ISS 分期的升高而升高<sup>[12]</sup>。本研究中,IGH 重排阳性率为 48.50%,略高于文献报道。进一步研究发现,IGH 重排阳性组浆细胞比例、ISS III 期比例、DS III 期比例高于阴性组。由此提示,IGH 重排与 MM 患者的病情进展有关。IGH 重排对预后的影响受易位点的影响。Sergentanis 等<sup>[13]</sup>研究发现,t(11;14)对 OS 及 PFS 无明显影响,而 t(4;14)、t(14;16)阳性的预后欠佳。以往研究发现,t(4;14)阳性 MM 患者即使接受造血干细胞移植,预后也较差<sup>[14]</sup>。有研究表明,硼替佐米可以克服 t(4;14),Mayo 中心已将其从预后危险分层高危组调整为中危组<sup>[3]</sup>。本研究中,T-VAD 方案中 IGH 重排阳性组有效率低于阴性组,但 PD 方案中 IGH 重排阳性组与阴性组有效率比较差异无统计学意义,这可能与硼替佐米可以克服 t(4;14)引发的不良预后有关。

13 号染色体突变也是 MM 较为常见的核型异常,主要变现为 13q14 缺失,而 13q14 缺失主要累及 RB1<sup>[15]</sup>。RB1 是抑癌基因,其在 MM 患者的发生率

为 47% ~ 60%<sup>[16]</sup>。本研究中,RB1 缺失检出率为 57.00%,与文献报道基本相符。前期研究表明,RB1 缺失是 MM 患者预后的不良因素<sup>[17]</sup>。但近年研究发现,RB1 缺失并不能作为 MM 不良预后的独立因素。本研究中,RB1 缺失阳性组 CD28 表达率高于阴性组,但其与其他临床指标无明显相关性,且对 OS 及 PFS 也没有影响。笔者认为,RB1 缺失常与其他染色体异常同时存在,其对预后的不良影响可能与其他染色体异常同时并存有关。

17p13 缺失可导致 P53 基因突变,而 P53 突变被证实与多种恶性肿瘤的发生及发展密切相关。蒙珊等<sup>[18]</sup>对 94 例初诊 MM 患者进行 FISH 检测,发现 P53 缺失与患者的生存时间均有关,是 OS 及 PFS 的独立危险因素。本研究中,P53 缺失阳性组  $Ca^{2+}$  水平、浆细胞比例、ISS III 期比例、DS III 期比例高于阴性组。此外,无论是 T-VAD 还是 PD 方案,P53 缺失阳性组有效率均低于阴性组。杨璐璐等<sup>[19]</sup>对 MM 患者进行浆细胞表面免疫表型检测发现,CD28 的高表达与 ISS 高分期相关,且易发生骨髓浸润、高钙血症及肾功能损害等,而 CD117 高表达患者预后较好。本研究中,P53 缺失阳性组 CD28 表达率高于阴性组,而 CD117 表达率低于阴性组,这可能是 P53 缺失患者预后不良的一个重要因素。进一步研究发现,P53 缺失阳性组 OS 及 PFS 均短于阴性组,证实 P53 缺乏患者病情进展快,治疗反应性差,预后相对不良。

1q21 是 MM 患者最常见的染色体异常。国外研究报道,MM 患者 1q21 扩增发生率为 45% ~ 55%<sup>[20]</sup>。本研究中,1q21 扩增阳性率为 51.50%,与文献报道相符。有研究认为,1q21 扩增与 MM 的进展密切相关,且 1q21 的扩增比例与 MM 的恶性程度呈正相关<sup>[21]</sup>。但本研究未发现 1q21 与临床指标、治疗效果及生存时间之间存在明显相关性,其原因有待进一步研究。

综上所述,MM 患者细胞遗传学异常发生率高,且多种遗传学异常并存;IGH 重排、RB1 缺失、P53 缺

失与临床指标、免疫表型、治疗效果及预后存在一定的相关性,其中 P53 缺失是 OS 及 PFS 预后不良的因素,临床应重视对 MM 患者进行细胞遗传学异常的检测,以此指导临床治疗及预后分层评估。

#### 参考文献

- [1] Daudignon A, Quilichini B, Ameye G, et al. Cytogenetics in the management of multiple myeloma: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH) [J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2016, 74(5): 588 - 595.
- [2] 胡凯, 王晶, 朱明霞, 等. 不同预后分层的多发性骨髓瘤患者免疫表型特征分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(6): 1624 - 1627.
- [3] 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.
- [4] 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 - e548.
- [5] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3412 - 3420.
- [6] Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival [J]. *Cancer*, 1975, 36(3): 842 - 854.
- [7] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(7): 719 - 734.
- [8] Scott EC, Hari P, Sharma M, et al. Post-transplant outcomes in high-risk compared with non-high-risk multiple myeloma: a CIBMTR analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(10): 1893 - 1899.
- [9] Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4630 - 4634.
- [10] Cleynen A, Szalat R, Kemal Samur M, et al. Expressed fusion gene landscape and its impact in multiple myeloma [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1893.
- [11] Smol T, Daudignon A. Comparison of IGH profile signals using t(4;14) and IGH break-apart probes by FISH in multiple myeloma [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2017, 153(1): 18 - 21.
- [12] Hermansen NE, Borup R, Andersen MK, et al. Gene expression risk signatures maintain prognostic power in multiple myeloma despite microarray probe set translation [J]. *Int J Lab Hematol*, 2016, 38(3): 298 - 307.
- [13] Sergeantanis TN, Kastritis E, Terpos E, et al. Cytogenetics and survival of multiple myeloma: isolated and combined effects [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(6): 335 - 340.
- [14] Chan H, Phillips M, Maganti M, et al. Single-center experience in treating patients with t(4;14) multiple myeloma with and without planned frontline autologous stem cell transplantation [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(3): 225 - 234.
- [15] Chavan SS, He J, Tytarenko R, et al. Bi-allelic inactivation is more prevalent at relapse in multiple myeloma, identifying RB1 as an independent prognostic marker [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(2): e535.
- [16] 李燕, 杨涛, 李静, 等. 细胞肿瘤高危遗传学异常在多发性骨髓瘤危险度分层中的应用 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(14): 3843 - 3845.
- [17] 辛雪, 傅铮铮, 孙爱宁. 多发性骨髓瘤细胞遗传学及预后相关分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(6): 2474 - 2479.
- [18] 蒙珊, 赵万红, 杨云, 等. iFISH 技术检测多发性骨髓瘤遗传学异常及其临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(3): 440 - 445.
- [19] 杨璐璐, 聂玉, 刘欣, 等. 免疫组织化学联合荧光原位杂交技术检测多发性骨髓瘤分子细胞遗传学异常 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(8): 3345 - 3350.
- [20] Abramova TV, Obukhova TN, Mendeleeva LP, et al. Prognostic value of 1q21 amplification in multiple myeloma [J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(7): 32 - 38.
- [21] Weinhold N, Kim D, Seckinger A, et al. Concomitant gain of 1q21 and MYC translocation define a poor prognostic subgroup of hyperdiploid multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2016, 101(3): 116 - 119.

收稿日期: 2018-08-05 修回日期: 2018-08-15 编辑: 王国品