

# 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

原瑞凤<sup>1</sup> 董玉君<sup>2</sup> 李春蕊<sup>3</sup> 黄文荣<sup>4</sup> 张立莱<sup>5</sup> 朱强<sup>2</sup> 徐莉<sup>1</sup> 徐延洁<sup>3</sup> 许谦<sup>3</sup>  
高广勋<sup>1</sup> 靳凤艳<sup>5</sup>

<sup>1</sup>空军军医大学西京医院血液科, 西安 710032; <sup>2</sup>北京大学第一医院血液科, 北京 100034; <sup>3</sup>华中科技大学同济医学院附属医院血液科, 武汉 430030; <sup>4</sup>中国人民解放军总医院血液科, 北京 100853; <sup>5</sup>吉林大学白求恩第一医院血液科, 长春 130012

通信作者: 靳凤艳, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

**【摘要】** **目的** 了解我国初诊多发性骨髓瘤(MM)患者细胞遗传学异常(CA)的构成和频率, 基于2018年更新的危险分层标准(mSMART3.0)分析双打击MM(DHMM)及三打击MM(THMM)的发生率。**方法** 纳入全国5个中心的初诊MM患者, 磁珠分选CD138细胞或浆细胞比例 $\geq 50\%$ 的骨髓标本行初诊同期FISH(iFISH)检测CA的基线结果, 分析原发CA(pCA)、继发CA(sCA)、高危(HR)CA和DHMM/THMM的发生率, 并分析不同CA组合的情况。**结果** 共纳入初诊MM患者1 015例, IgH重排、del(13q)/13q14、1q21扩增、del(17p)发生率分别为54.0%、46.4%、46.1%、9.9%。其中, 1q21扩增拷贝数=3、 $\geq 4$ 的发生率分别为35.8%、12.7%。454例患者具有完整CA基线结果, pCA中t(4;14)、t(11;14)和t(14;16)发生率分别为14.1%、11.2%和4.8%; 44.3%患者携带 $\geq 2$ 种CA, 包括2种CA(28.0%)、3种CA(13.4%)和 $\geq 4$ 种CA(2.9%); 83.3%的1q扩增患者伴其他CA, 以del(13q)/13q14最常见(61.1%), IgH重排次之(31.5%); 95.0%的del(17p)患者伴其他CA, 以del(13q)/13q14最常见(75.2%), 1q21扩增次之(49.5%); 68.6%的IgH重排患者伴其他CA, 以del(13q)/13q14和1q21扩增最常见(均为61.9%); 根据2016年国际骨髓瘤工作组的定义, 57.7%患者携带HRCA; 依据2018年mSMART 3.0的定义, DHMM(HRCA=2)和THMM(HRCA $\geq 3$ )患者分别占14.3%和2.9%。**结论** 更新了我国初诊MM患者的CA谱, 发现基于CA的HR MM占初诊MM患者的比例近58%, 并首次报道DHMM和THMM的发生率约为17%。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤; 细胞遗传学; 流行病学; 高危; 双打击

**基金项目:** 国家自然科学基金(81670190、81670189、81870160)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.003

## Epidemiological analysis of cytogenetic abnormalities in patients with newly-diagnosed multiple myeloma: a multi-center retrospective study

Yuan Rui Feng<sup>1</sup>, Dong Yu Jun<sup>2</sup>, Li Chun Rui<sup>3</sup>, Huang Wen Rong<sup>4</sup>, Zhang Liming<sup>5</sup>, Zhu Qiang<sup>2</sup>, Xu Li<sup>1</sup>, Xu Yanjie<sup>3</sup>, Xu Qian<sup>3</sup>, Gao Guangxun<sup>1</sup>, Jin Fengyan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xian 710032, China;

<sup>2</sup>Department of Hematology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; <sup>3</sup>Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;

<sup>4</sup>Department of Hematology, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>5</sup>Department of Hematology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130012, China

Corresponding author: Jin Fengyan, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To analyze the frequency and composition of risk-related cytogenetic abnormalities (CAs) in patients with newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM). **Methods** The frequency and composition of risk-related CAs from a cohort of 1 015 Chinese patients with NDMM were determined by interphase fluorescence in situ hybridization (iFISH), individually or in combination. **Results** Of the cohort of 1 015 Chinese patients with NDMM, the frequencies of IgH arrangement, del(13q)/13q14, 1q gain and del(17p) were 54.0%, 46.4%, 46.1% (35.8% and 12.7% for 3 or more than

3 copies) and 9.9%, respectively. Among 454 patients who had the baseline information for all risk-related CAs [except t(14;20), which was not covered by the FISH panels performed routinely at all five centers], the frequencies of t(4;14), t(11;14) or t(14;20) were 14.1%, 11.2% and 4.8%, respectively; of them, 44.3% patients carried 2 or more CAs (28.0%, 13.4% and 2.9% for 2, 3 or  $\geq 4$  CAs); 83.3%, 95.0% or 68.6% patients with 1q gain, del(17p) or IgH rearrangement had 1 or more additional CA(s), with del(13q)/13q14 as the most frequently accompanied CA; 57.7% patients carried at least 1 HRCA; the incidences of double-hit (DH) MM(DHMM) (= 2 HRCAs) and triple-hit (TH) (THMM) ( $\geq 3$  HRCAs) were 14.3% and 2.9%, respectively. **Conclusions** Our results provided an up-to-date profile of CAs in Chinese NDMM patients, which revealed that approximately 58% patients might carry at least 1 HRCA, and 17% could experience so-called DHMM or THMM who presumably had the worst outcome.

**【Key words】** Multiple myeloma; Cytogenetic abnormality; Epidemiology; High risk; Double-hit

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81670190, 81670189, 81870160)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.003

生物学和临床特征的高度异质性是多发性骨髓瘤(MM)的重要特征,而以染色体畸变为主的细胞遗传学异常(CA)的多样性是其主要原因。目前认为,CA可分为原发性(pCA)和继发性(sCA)两类,分别驱动MM的发生和疾病进展<sup>[1]</sup>。鉴于CA在疗效和预后中的决定性作用,其已成为目前临床常用的几种MM危险分层/预后评价体系的核心指标<sup>[2-5]</sup>,其中,pCA中的IgH重排[t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)]和sCA中的染色体拷贝数异常[1q21扩增、del(17p)]等被定义为高危(HR)CA,均具有独立的预后价值<sup>[4]</sup>。最近研究提示,携带多种HRCA患者的预后明显劣于一种HRCA<sup>[4]</sup>,据此,美国梅奥诊所在2018年刚刚更新的mSMART 3.0中,首次把双打击(double-hit, DHMM)和三打击(triple-hit, THMM)列入危险分层体系,但其发生率尚未见报道。关于我国MM患者中各种CA的发生率已有报道<sup>[6-7]</sup>,但随着近年来MM危险分层/预后评价体系的不断更新及引入DHMM/THMM等新的指标,有必要对我国MM患者人群中CA的频率和构成进行重新调查和分析,尤其是了解HRCA及DHMM/THMM的发生率,以利于临床实践中对MM患者进行更精确的分层治疗和预后预测。因此,本研究通过分析来自5个中心1 015例初诊MM(NDMM)患者FISH检测基线CA的结果,更新我国MM患者的CA谱,了解多种CA并存的频率和构成,并明确HRMM、DHMM和THMM的发生率,为我国MM临床精准诊疗打下基础。

## 病例与方法

1. 临床资料:入组条件:诊断符合2014年国际骨髓瘤工作组(IMWG)诊断标准<sup>[8]</sup>;具备初诊间期FISH(iFISH)检测的基线结果(骨髓标本要求分选

CD138细胞或浆细胞比例 $\geq 50\%$ );具有基线水平血清学、骨髓细胞形态学结果。本研究纳入的FISH检测指标包括t(11;14)、t(4;14)、t(14;16)、1q21扩增、del(17p)、del(13q)/13q14和del(1p)。我们筛查了2009年9月至2018年9月吉林大学白求恩第一医院、空军军医大学西京医院、北京大学第一医院、华中科技大学同济医学院附属医院、解放军总医院等5个中心的共1 366例NDMM患者,351例未进行CD138磁珠分选,且浆细胞比例 $< 50\%$ ,考虑会影响CA的阳性率,故未纳入本研究。余1 015例符合上述入组条件者纳入本研究,其中960例患者的骨髓标本进行了CD138磁珠分选,而55例由于骨髓浆细胞比例大于50%未进行CD138分选。1 015例患者均进行了IgH重排、1q21扩增、del(17p)、del(13q)/13q14检测,454例具备常见CA的基线结果,包括1q21扩增、del(17p)、del(13q)/13q14、t(11;14)、t(4;14)、t(14;16),用于分析不同CA组合及HRCA、DHMM和THMM的频率。另外,355例患者检测了del(1p)。由于t(14;20)发生率低( $\leq 1\%$ )<sup>[4]</sup>,5个中心的常规FISH检测中均未包括这一CA,故未纳入本研究。

2. CD138细胞免疫磁珠分选(MACS):抽取15~20 ml骨髓标本,肝素抗凝,密度梯度离心法分离骨髓单个核细胞,MACS法分选CD138阳性细胞:用MACS缓冲液制备细胞悬液,每 $2 \times 10^7$ 个细胞加MACS缓冲液80  $\mu$ l,与20  $\mu$ l CD138磁珠混匀,4  $^{\circ}$ C孵育15 min;过柱分离CD138阳性细胞,将纯化的浆细胞固定处理。对于预留骨髓FISH标本的患者进行CD138阳性细胞分选;若无预留标本且骨髓浆细胞 $\geq 50\%$ ,则不进行CD138分选。

3. 研究设计:参考国内外研究<sup>[4,9]</sup>,本研究定义CA阈值如下:t(4;14) = 7.3%、t(11;14) = 7.0%、

t(14; 16) = 5.8%、1q21 = 6.0%、del(17p) = 20%、del(13p)/13q14 = 5.3%、del(1p) = 5.2%。1q拷贝数计算如下：①3拷贝：计数100个克隆性浆细胞，≥20%细胞出现3拷贝；②>3拷贝：计数100个克隆性浆细胞，≥20%细胞大于3拷贝。本研究中将1q21拷贝数≥3定义为1q扩增。

根据2016年IMWG细胞遗传学危险分层标准<sup>[4]</sup>，本研究定义1q扩增、del(17p)、t(4; 14)和t(14; 16)为HRCA。根据2018年mSMART 3.0危险分层标准<sup>[10]</sup>，本研究定义2个HRCA为DHMM、≥3个HRCA为THMM。

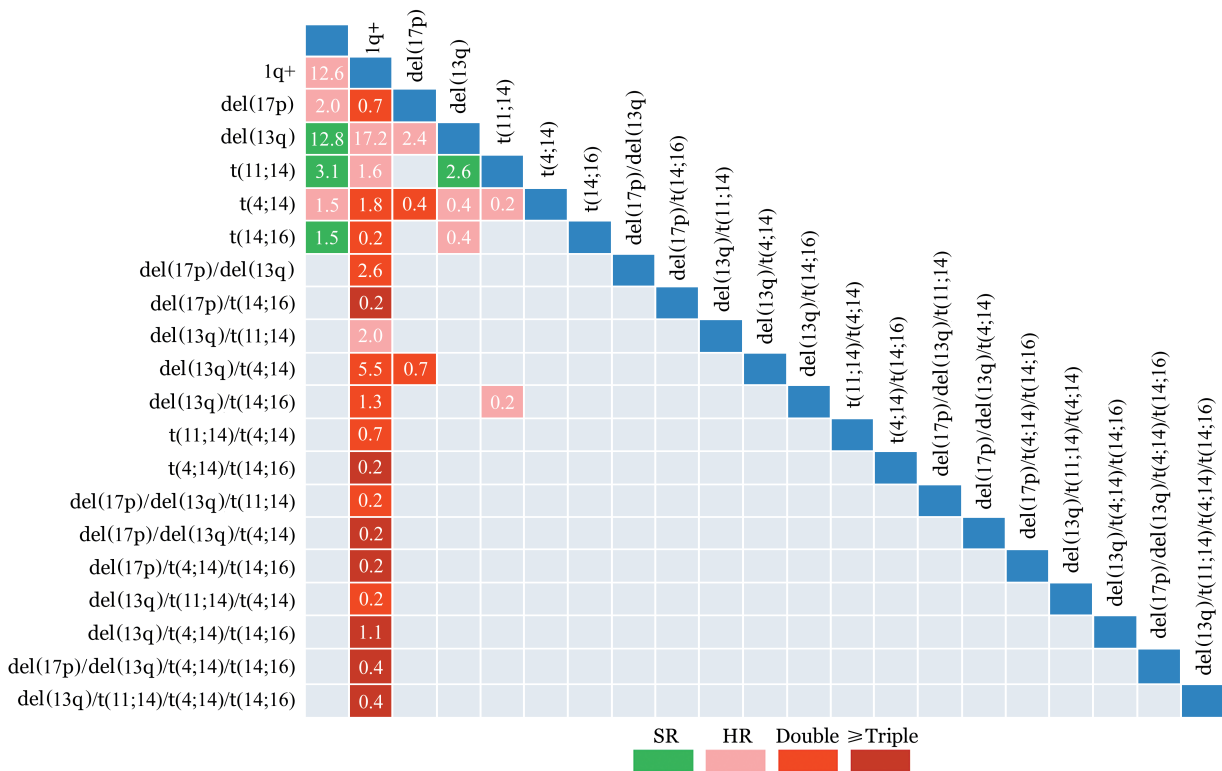
### 结 果

1. 临床特征：本研究共纳入1 015例NDMM患者，其中男性占63.5%，女性占36.5%，中位年龄61(25~90)岁；IgG型42.9%、IgA型24.5%、轻链型26.2%、IgD型3.4%、不(寡)分泌型2.5%；DS分期：I、II期21.5%，III期78.5%；ISS分期：I、II期44.7%，III期55.3%；R-ISS分期：I、II期73.5%，III期26.5%；LDH正常者76.1%，高于正常上限(≥220 U/L)者23.9%；骨髓浆细胞比例<30%、≥30%者分别占45.1%和54.9%。

2. CA的构成和分布：具备IgH重排、1q21扩增、del(17p)、del(13q)/13q14基线结果的1 015例患者中，CA分布情况如下：468例(46.1%)伴随1q21扩增，其中441例检测了1q21拷贝数，=3个拷贝和>3个拷贝者分别为158例(35.8%)和56例(12.7%)；101例(9.95%)携带del(17p)，其中阳性率20%~50%的患者36例(3.55%)，阳性率>50%的患者65例(6.4%)；471例(46.4%)携带del(13q)/13q14。其次，在具备1q扩增、del(17p)、del(13q)/13q14、t(11; 14)、t(4; 14)、t(14; 16)等6种常见CA基线结果的454例患者中，携带t(4; 14)、t(11; 14)、t(14; 16)的患者分别为64例(14.1%)、51例(11.2%)和22例(4.8%)。此外，在具备del(1p)基线结果的355例患者中，携带del(1p)者41例(11.5%)。

3. 多种CA的组合：454例具备6种常见CA基线结果的患者中，108例(23.8%)未携带任何CA(CA=0)，其余患者(76.2%)均携带不同数量的CA，其中携带1、2、3、4、5种CA者分别占31.9%、28.0%、13.4%、2.0%和0.9%(图1)。

468例携带1q扩增患者中，78例(16.7%)不伴其他CA，其余390例(83.3%)则伴有至少1种其他CA，其中伴del(13q)/13q14和del(17p)者分别占



图中数字为相应CA所占百分比(%)；SR：标危CA；HR：高危CA；Double：双打击；Triple：三打击

图1 454例初诊多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常(CA)的构成和分布

61.1%和10.7%。其次,在222例具备IgH重排的患者中,1q扩增伴IgH重排者70例(31.5%),其中伴t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)者分别占20.3%、10.4%和8.1%。此外,在169例具备del(1p)结果的患者中,1q扩增伴del(1p)者占14.8%。上述结果提示1q扩增常伴有其他CA,最常见的是del(13q)/13q14,其次为t(4;14),其他均在15%以下,依次为del(1p)、del(17p)、t(11;14)和t(14;16)。

101例携带del(17p)的患者中,仅5例(5.0%)不伴其他CA,而其余95.0%患者至少伴1种其他CA,其中伴del(13q)/13q14和1q扩增者分别占75.2%和49.5%,其次为del(1p)和t(4;14),分别占21.6%和19.6%,伴其他IgH重排者相对较少,包括t(14;16)和t(11;14),分别占8.7%和2.2%。提示del(17p)单独出现的频率极低,绝大多数伴有其他CA,尤其是del(13q)/13q14和1q扩增。

此外,118例携带IgH重排[包括t(4;14)、t(11;14)和t(14;16)]的患者中,37例(31.4%)不伴其他CA,73例(61.9%)伴del(13q)/13q14,73例(61.9%)伴1q扩增,11例(9.3%)伴del(17p)。提示携带IgH重排患者中50%以上伴其他CA,且以伴del(13q)/13q14和(或)1q扩增最为常见。

4. HR、DH、TH亚型的发生率:本研究中纳入的HRCA包括1q扩增、del(17p)、t(4;14)和t(14;16)。在454例具备6种常见CA基线结果的患者中,262例(57.7%)携带至少1种HRCA;携带≥2种HRCA者为78例(17.2%),其中包括DHMM 65例(14.3%)和THMM 13例(2.9%),其中携带3和4个HRCA者分别占2.2%和0.7%)。

## 讨 论

几乎每例MM患者都携带一个或多个CA,其作为MM发生和疾病进展的驱动因素,具有确切的临床预后价值<sup>[1]</sup>。随着新药和新疗法进入临床,NDMM患者的疗效和生存已得到显著改善,一些过去被定义为不良或HR的CA已经能被新药克服,但一些新的预后因素又不断出现。因此,包括IMWG和梅奥诊所在内的危险分层/预后预测体系更新越来越快,而对HRMM的定义也更加深入和精确。由于一些CA在危险分层中意义改变,MM患者人群中CA(特别是HRCA及最近提出的DHCA和CHCA<sup>[10]</sup>)的构成和频率也随之发生了变化。因此,本研究通过分析多中心1015例NDMM患者FISH检测的基线CA结果,更新了我国MM患者的CA

谱。同时了解到我国患者中基于HRCA亚型MM的发生率近58%,而DH、TH亚型MM的发生率约17%,这些患者的预后极差,被视为“超HR”MM<sup>[11]</sup>。

多项研究显示,不同种族之间的CA谱存在明显的差异。例如,Baker等<sup>[12]</sup>研究发现美国黑人MM患者中IgH重排的发生率低于白人患者,但超二倍体发生率却明显高于后者。另一项多中心研究发现,约2/3美国黑人MM患者不伴t(11;14)、t(4;14)、del(13q)和del(17p),但在白人患者中则仅有1/3不伴上述4种CA<sup>[13]</sup>。关于亚裔MM患者的CA谱报道较少<sup>[7,14-19]</sup>,且多为单中心研究。我国的一项多中心研究共纳入2004至2009年就诊的672例NDMM患者(骨髓浆细胞比例均大于20%),其中553例进行了FISH检测,发现CA中以del(13q)为最常见(60.4%),其次为IgH重排(57.6%)、1q扩增(49.0%)和del(17p)(34.7%)<sup>[7]</sup>。在本研究纳入的1015例NDMM患者中,1q扩增发生率为46.1%,其中拷贝数=3和>3者分别占35.8%和12.7%,略低于我国前期研究报道的结果(49%)<sup>[6]</sup>,但高于多数西方国家的报道(40%)<sup>[9,20-21]</sup>。del(17p)的发生率在不同研究中差别较大,主要与设定的阈值不同相关。例如,若设定del(17p)阳性的阈值为7%~9%,del(17p)的发生率可达33%~35%<sup>[7,21]</sup>。在2016年IMWG的危险分层标准中,推荐del(17p)阳性的最低阈值为20%<sup>[4]</sup>。据此,本研究设定del(17p)阳性的阈值为大于20%,发现del(17p)的发生率为9.95%(64%患者>50%,36%患者20%~50%),与del(17p)阳性阈值设为20%的多数国内外研究报道相近<sup>[6,22]</sup>,包括美国梅奥诊所<sup>[23]</sup>、德国海德堡癌症中心<sup>[9]</sup>、英国癌症中心<sup>[20]</sup>。此外,我国NDMM患者中标危t(11;14)的发生率为12%,低于IMWG报道的20%<sup>[4]</sup>;本研究中del(1p)的频率(11.5%)也明显低于IMWG的报道(30%),考虑可能与仅用1种探针检测CA的检出率较低有关;而其他CA[包括del(13q)/13q14、t(4;14)、t(14;16)]的频率则与国外报道相近。此外,本研究还显示,我国NDMM患者中约44.3%患者携带≥2种CA,其中携带2、3、4、5种CA的比例分别为28.0%、13.4%、2.0%和0.9%。进一步亚组分析表明:95%携带del(17p)患者伴其他CA[按频率由高到低排序,分别为del(13q)/13q14、1q扩增、t(4;14)、t(14;16)、t(11;14)],83.3%的1q21扩增患者伴其他CA[频率由高到低排序,分别为del(13q)/13q14、t(4;14)、del(17p)、t(11;14)、t(14;16)],68.6%的IgH重排患者

伴其他 CA [频率由高到低排序, 分别为 del(13q)/13q14、1q 扩增、del(17p)]。提示我国 NDMM 患者中携带 1 种以上 CA 者居多, 其中 del(13q)/13q14 为最常见的伴随 CA。

关于携带 HRCA 的患者在 NDMM 患者中所占比例的报道甚少, 具体发生率尚不明确。根据最近更新的细胞遗传学危险分层标准 (包括 2016 年 IMWG 和 2018 年 mSMART 3.0), HRCA 定义为 1q 扩增 (40%)、del(17p) (7%)、t(4; 14) (15%)、t(14; 16) (4%) 和 t(14; 20) (1%)。我们分析了前 4 种常见 HRCA [由于本研究 5 个中心的 FISH 检测项目中均未包括 t(14; 20), 故该 HRCA 未纳入本研究] 的频率, 在具备上述所有 CA 基线结果的 454 例 NDMM 患者中, 57.7% 携带至少 1 种 HRCA, 提示我国 NDMM 患者人群中 DHMM 占 50% 以上, 发生率较高。2016 年 IMWG 指出, 不同 HRCA 共存对预后的不良影响显著大于单一 HRCA<sup>[14]</sup>。据此, 在近期几项国外研究中引入了 DH 概念, 提出多种不良预后因素组合导致预后和生存更差<sup>[24-25]</sup>。在 2018 年更新的 mSMART 3.0 中, 首次将携带任何 2 种和 ≥3 种 HRCA 的组合分别定义为 DHMM 和 THMM<sup>[10]</sup>, 但其发生率尚未明确。因此, 本研究进一步分析了上述 454 例具备所有 CA [t(14; 20) 除外] 基线结果的患者, 发现 DHMM 和 THMM 患者分别占 14.3% 和 2.9%, 提示我国 NDMM 患者中携带 2 种或更多 HRCA 的“超 HR”亚型的发生率为 17%。

综上, 本研究通过多中心研究, 分析了 1 015 例 NDMM 患者的基线 CA 结果, 更新了我国 MM 患者的 CA 谱 (不同 CA 的构成与分布), 进一步分析表明, 携带 HRCA 的 HR 患者比例约占 58%, 其中 DHMM 和 THMM 的发生率约为 17%。由此可见, 我国 NDMM 人群中 HR 患者的较高, 亟需更加精准有效的分层治疗, 同时也凸显了 MM 治疗向个体化治疗发展的必要性。

### 参考文献

- [1] Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas- current concepts in cytogenetic classification and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (7):409-421. DOI: 10.1038/s41571-018-0018-y.
- [2] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (26):2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [3] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (2):269-277. DOI: 10.1038/leu.2013.247.
- [4] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group [J]. *Blood*, 2016, 127 (24):2955-2962. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [6] An G, Xu Y, Shi L, et al. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (2):353-359. DOI: 10.3324/haematol.2013.088211.
- [7] Lai YY, Huang XJ, Cai Z, et al. Prognostic power of abnormal cytogenetics for multiple myeloma: a multicenter study in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(15):2663-2670.
- [8] 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):e538-548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [9] Neben K, Jauch A, Bertsch U, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2010, 95(7):1150-1157. DOI: 10.3324/haematol.2009.016436.
- [10] 刘雪莲, 白晶, 樊红琼, 等. 182 例初诊伴高危细胞遗传学异常多发性骨髓瘤患者的预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (8):644-649. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.004.
- [11] Avet-Loiseau H. Ultra high-risk myeloma [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010:489-493. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.489.
- [12] Baker A, Braggio E, Jacobus S, et al. Uncovering the biology of multiple myeloma among African Americans: a comprehensive genomics approach [J]. *Blood*, 2013, 121(16):3147-3152. DOI: 10.1182/blood-2012-07-443606.
- [13] Greenberg AJ, Philip S, Paner A, et al. Racial differences in primary cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: a multicenter study [J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5:e279. DOI: 10.1038/bcj.2015.8.
- [14] Oh S, Koo DH, Kwon MJ, et al. Chromosome 13 deletion and hypodiploidy on conventional cytogenetics are robust prognostic factors in Korean multiple myeloma patients: web-based multicenter registry study [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(8):1353-1361. DOI: 10.1007/s00277-014-2057-5.
- [15] Lim AS, Lim TH, See KH, et al. Cytogenetic and molecular aberrations of multiple myeloma patients: a single-center study in Singapore [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (10):1872-1877.

- [16] Govindasamy P, Pandurangan P, Tarigopula A, et al. Cytogenetic Abnormalities in Multiple Myeloma Patients at a Tertiary Healthcare Center in India [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(1):235-241. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.1.235.
- [17] Huang SY, Yao M, Tang JL, et al. Clinical significance of cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization analysis in newly diagnosed multiple myeloma in Taiwan [J]. Ann Oncol, 2005, 16 (9):1530- 1538. DOI: 10.1093/annonc/mdi273.
- [18] Jung HA, Jang MA, Kim K, et al. Clinical Utility of a Diagnostic Approach to Detect Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: A Single Institution Experience [J]. Ann Lab Med, 2018, 38(3):196-203. DOI: 10.3343/alm.2018.38.3.196.
- [19] 吴昊, 张慧, 何海燕, 等. 532例多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常及对预后的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(9): 739-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.002.
- [20] Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value [J]. Blood, 2010, 116 (15):e56-65. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279596.
- [21] Lakshman A, Painuly U, Rajkumar SV, et al. Natural history of multiple myeloma with de novo del(17p) [J]. Blood Cancer J, 2019, 9(3):32. DOI: 10.1038/s41408-019-0191-y.
- [22] Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project [J]. Leukemia, 2013, 27 (3):711-717. DOI: 10.1038/leu.2012.282.
- [23] Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics [J]. Blood, 2012, 119(9):2100-2105. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390658.
- [24] Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis [J]. Leukemia, 2019,33 (1):159- 170. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.
- [25] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial [J]. Leukemia, 2012, 26 (2):349-355. DOI: 10.1038/leu.2011.204.

(收稿日期:2019-06-11)

(本文编辑:律琦)

## 中华医学会血液学分会第十一届委员会委员名单

主任委员 吴德沛

前任主任委员 王建祥

候任主任委员 胡豫

副主任委员 肖志坚 刘启发 赵维莅 张晓辉

常务委员(按姓氏笔画为序) 王景文 牛挺 方美云 付蓉 刘代红 刘启发 吴德沛

肖志坚 张曦 张连生 张晓辉 李娟 李薇 李建勇 杨林花 陈协群

周剑峰 周道斌 胡豫 赵维莅 侯明 侯健 黄河 赖永榕

委员兼秘书长 陈苏宁

委员(按姓氏笔画为序) 王昭 王少元 王景文 王季石 牛挺 方美云 付蓉

朱尊民 江明 江倩 刘利 刘林 刘竞 刘澎 刘代红 刘启发

纪春岩 闫金松 农卫霞 杜欣 苏雁华 吴德沛 肖志坚 沈建平 邵宗鸿

张梅 张曦 张连生 张晓辉 李剑 李娟 李薇 李文倩 李军民

李建勇 李振宇 杨仁池 杨同华 杨林花 陈协群 陈苏宁 陈洁平 邱林

罗建民 周凡 周剑峰 周道斌 胡豫 赵维莅 赵谢兰 侯明 侯健

施均 姜中兴 姚红霞 徐才刚 高素君 黄河 黄晓军 黄瑞滨 常英军

崔丽娟 韩悦 韩艳秋 梁爱斌 曾庆曙 赖永榕 蔡真 魏辉 潘耀柱

糜坚青