

荧光原位杂交技术检测多发性骨髓瘤染色体异常

曹鹏飞¹, 陈方平¹, 程晔²

(中南大学 1. 湘雅医院血液科, 长沙 410008; 2. 湘雅医学院检验系, 长沙 410078)

[摘要]目的: 探讨荧光原位杂交(FISH)技术检测多发性骨髓瘤患者染色体异常的临床价值。方法: 运用FISH技术, 采用5种特异性DNA探针检测20例多发性骨髓瘤(MM)患者染色体异常, 并与常规细胞遗传学分析结果比较。结果: FISH显示20例MM患者中18例出现染色体异常, 总异常检出率为90%, 其中14q32易位65%(13/20), del(13q14)阳性率为55%(11/20), 1q21异常25%(5/20), p53阳性率15%(3/20)。常规染色体分析异常检出率仅为15%(3/20)。结论: del(13q14)和14q32易位是MM患者最常见的染色体异常。FISH比传统的染色体检查更敏感可靠, 并可作为MM预后评估的一项指标。

[关键词] 骨髓瘤; 原位杂交技术; 染色体畸变

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.10.003

Detection of chromosomal aberrations in multiple myeloma with fluorescence in situ hybridization

CAO Pengfei¹, CHEN Fangping¹, CHEN Ye²

(1. Department of Hematology, Xiangya Hospital, Changsha 410008; 2. Department of Clinical Laboratory, Xiangya School Medicine, Central South University, Changsha 410078, China)

ABSTRACT

Objective: To detect of chromosomal abnormalities in multiple myeloma (MM) patients with fluorescence in situ hybridization (FISH).

Methods: FISH was performed in 20 MM patients using 5 specific DNA probes. The difference in chromosomal abnormalities was compared by FISH and other routine cytogenetic tests.

Results: Eighteen of the 20 patients showed chromosomal abnormalities (90%). The positive rates of t(14q32), del(13q14), dup(1q21), and p53 gene were 65% (13 in 20), 55% (11 in 20), 25% (5 in 20), and 15% (3 in 20), respectively. The abnormal rate of the conventional chromosome examination was 15% only.

Conclusion: FISH is more sensitive than traditional chromosomal tests and can be used as an index in prognostic evaluation for MM. Del(13q14) and t(14q32) are the most common chromosomal abnormalities in MM patients.

KEY WORDS

myeloma; in situ hybridization; chromosomal aberration

收稿日期 (Date of reception): 2011-12-29

作者简介 (Biography): 曹鹏飞, 硕士, 主管技师, 主要从事血液学检验及肿瘤基础研究。

通信作者 (Corresponding author): 陈方平, Email: xychenfp@2118.cn

基金项目 (Foundation item): 卫生部科研课题 (WKJ2007-3-001)。This work was supported by the fund from Ministry of Health, P. R. China (WKJ2007-3-001).

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是以骨髓中克隆性浆细胞恶性增殖和异常积累为特征的肿瘤,至今发病机制仍未完全阐明,常规化疗完全缓解率低,预后差异很大^[1]。近年来随着细胞和分子遗传学的进展,研究^[2]表明几乎所有的MM患者都存在染色体异常的改变,并发现这些染色体异常与MM的发病机制、分期及预后等方面有密切的关系。由于骨髓瘤细胞有丝分裂指数低,以及一些患者染色体存在微小的核型改变,常规细胞遗传学方法仅能检测到25%~35%的患者存在异常核型^[3]。间期荧光原位杂交技术(FISH)克服了CC的缺陷,大大提高了其染色体异常检出率^[4]。本研究采用间期FISH技术和5种特异性基因探针对20例MM患者进行染色体核型异常分析,并评价其基因异常以及血清学指标与预后的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

病例组:20例初治MM患者均为2007年1月至2009年12月在中南大学湘雅医院诊断的门诊及住院患者,其中男13例,女7例,年龄47~86(61±7.9)岁。常规进行细胞形态学、免疫学分型、血尿免疫球蛋白测定、X线、CT和/或MRI等检查,诊断和分

型参照《血液病诊断与疗效标准》^[5]。

20例MM患者免疫学检查资料:IgA型4例(其中κ型3例,λ型1例),IgG型12例(其中κ型9例,λ型3例),不分泌型4例。

依据Durie & Salmon分期:I期1例、II期10例(II a期5例,II b期5例)、III期9例(III a期4例,III b期5例)。依据ISS分期:I期3例、II期4例、III期13例(表1)。

影像学检查:X线、CT或MRI检查显示95%(19/20)的患者存在不同程度的骨骼破坏。

主要实验室检查:Hb浓度为39~99 g/L者17例,占85%;血沉(ESR)增快者(24~113 mm/h)19例,占95%。肾功能检测项目中血肌酐升高者10例,占50%;尿素氮升高者7例,占35%;两者均升高者7例,占35%。C-反应蛋白升高者(8.2~23.9 mg/L)16例,占80%。血清β₂-微球蛋白升高者16例,占80%。

预后:根据NCCN标准,治疗1~3疗程后获得非常好的部分缓解(VGPR)者占10%(2/20),部分缓解(PR)者占55%(11/20),微小缓解(MR)者占25%(5/20),疾病稳定(SD)者占5%(1/20),疾病进展(PD)者占5%(1/20)。

对照组为同期在我科进行造血干细胞移植术的健康捐献者20例,其中男11例,女9例,年龄21~45(31±6.1)岁。

表1 20例MM患者的一般资料

Table 1 General data of 20 patients with MM

病例	性别	年龄/岁	免疫学分型	D-S分期	Alb/(g/L)	CRP/(mg/L)	β ₂ -MG/(mg/L)	原幼浆细胞比例/%	随访时间/月	是否健在
1	男	53	κ IgA型	II a	34.2	19.2	2.5	28.5	16	是
2	男	62	κ IgA型	II b	23.4	11.1	15.8	74.5	18	是
3	男	62	不分泌型	I	39.7	23.9	4.9	22.5	14	否
4	男	66	κ IgG型	II a	33.4	15.3	10.8	18.5	13	是
5	女	63	λ IgG型	III b	33.3	17.5	16	22.4	1	否
6	男	66	λ IgG型	III a	45.8	16.7	9.7	31.5	10	是
7	男	52	不分泌型	II b	28.1	5.7	7.1	19.5	4	否
8	女	64	不分泌型	II a	34.5	8.2	8.2	84.0	12	是
9	男	64	λ IgA型	III a	29.2	15.6	0.8	37.5	12	是
10	男	61	κ IgG型	III b	28.2	2.29	6.9	23.0	1	否
11	男	64	κ IgG型	III b	26.5	16.9	15.4	10.5	9	是
12	男	86	κ IgG型	III b	23.7	20.4	11.3	13.5	5	否
13	男	47	不分泌型	II a	50.5	6.4	4.6	91.5	5	是
14	女	73	κ IgA型	II b	24.9	15.7	6.2	33.0	5	否
15	女	70	κ IgG型	III b	31.2	15.9	16.1	41.5	6	是
16	女	57	λ IgA型	III a	17.3	10.2	9.5	21.5	4	是
17	女	56	κ IgG型	II b	24.9	19.3	2.7	36.0	6	是
18	男	58	κ IgG型	III a	30.5	2.7	7.1	40.8	6	是
19	女	49	κ IgG型	II a	24.3	10.2	4.5	40.8	18	是
20	男	59	κ IgG型	II b	22.3	11.6	9.5	32.0	5	是

1.2 方法

1.2.1 常规细胞遗传学分析

两组染色体制备采用不加任何刺激剂的 RPMI 1640 培养液培养 24 h, R 显带分析染色体分裂相的中期。核型描述依据《人类细胞遗传学国际命名体制 (1995)》^[6]。

1.2.2 FISH

1.2.2.1 骨髓涂片预处理

两组标本取其新鲜骨髓涂片 5 张, 自然干燥后将玻片置于 56 °C 烤片机上 10~20 min。再置于室温 100% 甲醇溶液 5 min, 取出玻片除去多余甲醇后置于室温 100% 乙酸溶液 30 min。将玻片依次置于 -20 °C 预冷的 70% 乙醇、85% 乙醇、100% 乙醇中各 2 min 脱水。自然干燥玻片。

1.2.2.2 FISH 操作步骤

探针: 采用了 5 种探针, 分别为 1q21, RB-1(视网膜母细胞瘤基因), D13S319, p53, IGH(免疫球蛋白重链基因), 分别定位于 1q21, 13q14, 13q14.3, 17p13.1, 14q32(以上探针均购于北京金菩嘉公司)。

标本准备及变性: 用钻石笔在玻片背面固定标本的对应位置标记出杂交区域。确保变性液温度达到 (73±1)°C。将玻片在变性液中浸泡 5 min。依次置于预冷的 70%, 85%, 100% 乙醇中各 3 min 进行梯度脱水, 晾干。置于 45~50 °C 烤片机上预热 2~5 min 后与探针杂交。

探针混合物准备及变性: 室温下将 7 μL 杂交缓冲液、1 μL 去离子水、2 μL 探针加入到离心管, 离心 1~3 s。置于 (73±1) °C 水浴箱中变性 5 min, 将该试管置于 45~50 °C 水浴箱中, 杂交前取出。

探针与样本杂交: 将 10 μL 变性后的探针混合物滴于玻片杂交区域, 立即加盖盖玻片, 用封片胶封边。将玻片置于预热的湿盒中, 42 °C 保温箱中过夜杂交。

玻片洗涤: 将杂交后的玻片去除盖玻片, 放入 67 °C 预温的 0.4×SSC/0.3% NP-40 液中, 轻轻晃动, 洗涤 1.5 min。转至室温, 置于 2×SSC/0.1% NP-40 液中, 洗涤 30 s。70% 乙醇脱水 3 min, 室温干燥。

复染: 加 15 μL DAPI 复染剂, 加盖玻片, 复染 20 min。

1.2.2.3 荧光显微镜检测及结果判断

在荧光显微镜下选择合适的滤光片波长观察。在正常间期细胞中 1q21 探针表现为两个红色信号 (2R), RB1 探针表现为两个绿色信号 (2G), D13S319 探针表现为两个红色信号 (2R), p53 探针表现为两个绿色信号 (2G), IGH 探针表现为两个黄色信号 (2Y)。

2 结果

2.1 对照组

20 份正常对照组标本中每一种探针观察 500 个间期细胞, 统计出异常情况的百分比并建立阈值。1q21 的阈值为 7.3%, RB1 的阈值为 6.9%, D13S319 的阈值为 7.8%, p53 的阈值为 8.1%, IGH 的阈值为 7.5%。

2.2 病例组

2.2.1 常规染色体检查

常规染色体检查: 20 例患者中检出 3 例 (15%) 患者染色体异常, 分别为 3 号患者: 48(x, y), +11, +14q+, +18[5]/46, xy[5]; 6 号患者: 46(x, y), inv(3)[4]/46, xy[11]; 12 号患者: 47(x, y)inv(4), 6q-, +11, -13+mar[6]/46(x, y) [9]。其余 17 例 (85%) 检测结果正常 (表 2)。

2.2.2 FISH 检查结果

FISH 结果显示: 20 例 MM 患者中 18 例出现染色体异常, 总异常检出率为 90%, 检出率明显高于常规染色体检查。IGH 阳性 65% (13/20)、RB1 阳性 40% (8/20)、D13S319 阳性 30% (6/20)、1q21 阳性 25% (5/20)、p53 阳性 15% (3/20), 未见异常者占 10% (2/20) (表 3)。图 1 显示了运用 FISH 技术检测时荧光显微镜下正常或异常的荧光信号。

2.2.2.1 各个阶段 MM 患者染色体畸变

表 3 显示了染色体畸变与 Durie-Salmon 分期的关系。RB1 和 p53 基因缺失与疾病进展相关, 随着疾病的进展 RB1 和 p53 基因缺失数目增加。

2.2.2.2 染色体 1q21 异常

20 例 MM 患者中 1q21 异常的阳性率为 15%, 多发生在 MM 的中晚期 (图 1B)。1q21 代表染色体位点, 在 MM 中该位点扩增者预后差。

2.2.2.3 染色体 13q14 缺失

本研究中 RB1 和 D13S319 均为针对 13q14 的探针。20 例 MM 患者中两者的缺失率分别为 40% 和 25%, 总阳性率为 55% (图 1C, 1D), 提示 13q14 的缺失是多发性骨髓瘤常见的染色体异常。

2.2.2.4 染色体 17p13 缺失

del(17p13) 导致 p53 基因的缺失, 应用 p53 探针检测发现 15% 的病例有 17p13 缺失 (图 1E, 1F 及表 2)。表 3 提示 del(17p13) 与多发性骨髓瘤 Durie & Salmon 分期有关 (I 期患者 0%, II 期患者 0%, III 期患者 30%); 说明 p53 基因缺失与疾病的进展有关, 提示预后最差。

2.2.2.5 染色体 14q32 重排导致的 IGH 基因易位

20 例患者中 65% 有 IGH 异常 (图 1G, 1H),

显示 IGH 异常是 MM 最常见的染色体异常。表 3 显示 IGH 异常在不同肿瘤分期中的分布, 其中 100%

的 I 期患者和 70% 的 II 期患者存在 IGH 异常, 表明 IGH 易位是 MM 发生的较早事件。

表 2 20 例 MM 患者常规细胞遗传学检测和 FISH 检测结果

Table 2 Conventional cell genetics detection and FISH test results of 20 patients with MM

病例	常规细胞遗传学	1q21	RB1	D13S319	p53	IGH	FISH
1	46(x,y) [15]	+	-	-	-	-	+
2	46(x,y) [20]	-	-	-	-	-	-
3	48(x,y),+11,+14q+,+18[15] / 46,xy[5]	-	+	-	-	+	+
4	46(x,y) [20]	-	-	-	-	-	-
5	46(x,x) [20]	-	+	-	-	+	+
6	46(x,y),inv(3) [4]/46,xy [11]	-	+	-	+	-	+
7	46(x,y) [15]	-	+	-	-	+	+
8	46(x,x) [15]	-	-	-	-	+	+
9	46(x,y) [20]	-	-	-	+	-	+
10	46(x,y) [20]	-	+	-	-	+	+
11	46(x,y) [15]	+	-	-	+	+	+
12	47(x,y)inv(4),6q-,+11, -13+mar[6]/46(x,y) [9]	-	-	+	-	+	+
13	46(x,y) [15]	-	-	+	-	+	+
14	46(x,x) [20]	-	-	-	-	+	+
15	46(x,x) [20]	-	-	-	-	+	+
16	46(x,x) [20]	+	+	+	-	-	+
17	46(x,x) [15]	+	+	+	-	+	+
18	46(x,y) [20]	-	-	+	-	-	+
19	46(x,x) [20]	-	-	-	-	+	+
20	46(x,y) [20]	+	+	-	-	+	+
	阳性率 / %	25	40	25	15	65	90

+: 阳性; -: 阴性。

表 3 肿瘤分期 (D-S 分期) 与 MM 常见异常基因畸变的相关性

Table 3 Correlation of tumor stage (D-S stage) and MM common abnormal gene distortion

D-S 分期	n	1q21		RB1		D13S319		p53		IGH 异常	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100
II a	5	2	40	1	20	1	20	0	0	4	80
II b	5	2	40	2	40	1	20	0	0	3	60
III a	4	1	25	2	50	2	50	1	25	2	50
III b	5	0	0	3	60	1	20	2	40	3	60

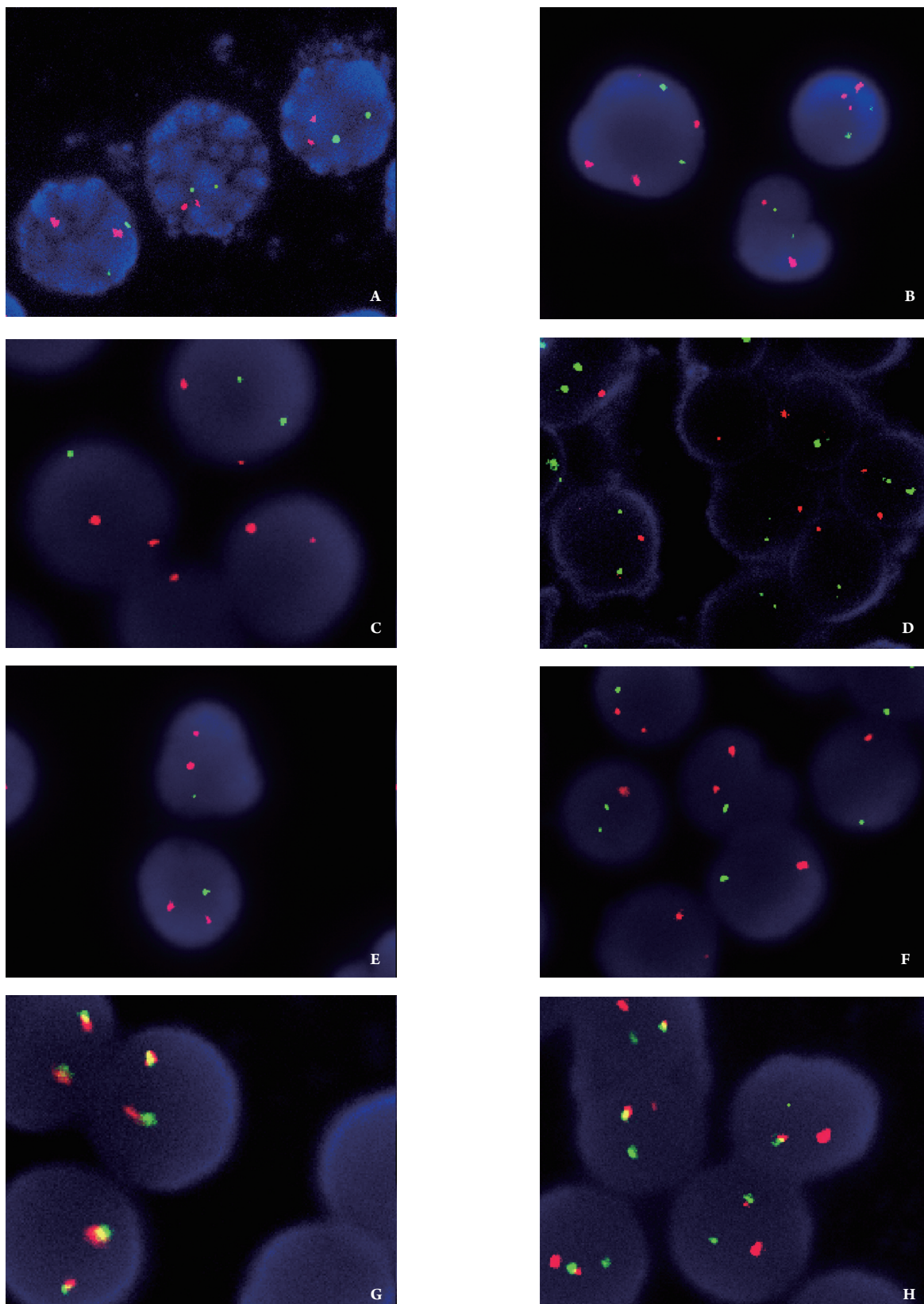


图 1 FISH 检测结果 (× 1000)。A: 正常 (2 红 2 绿); B: 1q21 扩增 (3 红 2 绿); C: RB1 缺失 (2 红 1 绿 / 0 绿); D: D13S319 缺失 (1 红); E: p53 缺失 (1 绿); F: D13S319, p53 共同缺失 (1 红 1 绿); G: IGH 正常 (2 黄); H: IGH 分离 (1 红 1 绿 1 黄)。

Figure 1 Results of FISH (× 1000). A: Normal (2R2G); B: 1q21 amplification (3R2G); C: RB1 deletion (2R1G/0G); D: D13S319 deletion (1R); E: p53 deletion (1G); F: D13S319 and p53 both deletion (1R1G); G: IGH normal (2Y); H: IGH separate (1R1G1Y).

3 讨论

MM 具有典型、复杂的细胞遗传学异常改变。MM 的细胞遗传学异常往往涉及多条染色体, 一些断裂点位于染色体的端粒端, 染色体形态不理想; 同时骨髓瘤细胞增殖速度非常低, 通常不到 1% 的肿瘤细胞处于增殖期。因此, 常规染色体检测方法只能在 25%~35% 的患者中发现克隆性染色体异常^[3,7]。

FISH 技术可以通过设定特异性的基因探针来识别染色体异常, 甚至可以使用未培养的间期细胞, 大大提高了检测的灵敏度和特异性, 也缩短了检测时间^[8]。本研究通过常规染色体显带分析 20 例 MM 患者, 异常检出率仅为 15%。而通过采用 5 种特异性探针应用 FISH 技术的异常检出率提高至 90%, 其中病例 3 及病例 12 用两种方法均检出大致相同的染色体变异, 而病例 6 用常规染色体与 FISH 技术检测的结果并不一致, 主要原因可能是常规染色体检测阳性敏感性较 FISH 技术低, FISH 技术能更进一步确认常规细胞遗传学分析中的染色体异常, 并发现常规细胞遗传学分析中漏检的异常, 由此可见 FISH 技术较常规染色体检测异常更敏感, 其缺点是不能检测完整的染色体变异。

MM 的遗传学改变多为同时包含数量和结构改变的复杂核型异常, 所有 46 条染色体均有受累。90% MM 为非整倍体核型, 其中超二倍体最为常见(30%~70%), 其余依次为二倍体、假二倍体、三倍体、四倍体^[9]。本研究通过 FISH 检测显示: 20 例 MM 患者 14q32 易位 65% (13/20), del(13q14) 阳性率为 55% (11/20), 1q21 异常 25% (5/20), p53 阳性率 15% (3/20)。由此可见在 MM 的染色体异常中, 以与 14q32 有关的易位和 13q 的缺失最常见, 与 Steward 等^[10-11]报道基本一致。

检测 13 号染色体完全或部分缺失, 常用的针对 13q14 的探针为 RB-1 和 D13S319。分别定位于 13q14 和 13q14.3 区域, RB1 为抑癌基因, 其失活多发生在 MM 晚期, D13S319 缺失多发生在中晚期, 由于 13 号染色体异常的检出与疾病危重、疗效和预后较差密切相关, 因此目前认为 13 号染色体上存在 MM 肿瘤抑癌基因。13 号缺失(13 单体和部分缺失)是传统化疗和大剂量化疗加自体造血干细胞移植的负性预后指数^[12-14], del(13) 与 MM 某些预后因素如高 β 2-微球蛋白、高 C-反应蛋白及浆细胞增殖率较快有关^[15-17]。以上研究表明 13 号缺失对 MM 的生物学行为确有影响。

本研究采用 FISH 技术在 15% 的 MM 患者中检测到 p53 基因缺失, 其检出率与 Schop 等^[17-18]报道

基本一致。本研究还发现 del(17p13) 与 MM Durie & Salmon 分期有关, 在一定程度上说明 p53 基因缺失与疾病的进展有关, 提示预后不良。研究^[19]指出 del(17p13) 导致 p53 基因的缺失, 是疾病进展的继发性改变, 该异常与侵袭性病程和短的生存期相关, p53 基因缺失提示预后最差。

14q32 含编码 B 细胞 IGH 的基因, 与之相关的易位是 MM 最常见的异常。本研究采用 FISH 技术在 65% 的 MM 患者中检测到 IGH 基因异常, 并发现 100% 的 I 期患者和 70% 的 II 期患者有 IGH 异常, 表明 IGH 易位是 MM 中发生较早的事件, 与 Smadja 等^[20]报道基本一致。针对 14q32 IGH 基因的易位包括 t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), t(6;14)(p21;q32), t(14;16)(q32;q23) 和 t(14;20)(q32;q11), 分别涉及 CCND1, FGFR3, MMSET/WHSC1, CCND3 和 MAF/MAFB 5 种伙伴基因, 易位导致原癌基因过表达。

总之, FISH 技术直观, 敏感性和特异性高, 能明显提高异常染色体的检出率, 但一次只能检测一个或几个候选位点。因此, FISH 技术并不能完全取代常规显带技术, 而是其重要的补充。只有将两者联合应用才能提供更全面的细胞遗传学信息, 在血液系统疾病的诊断、鉴别诊断、治疗、预后评估以及追踪白血病患者微小残留等方面发挥重要的作用。

参考文献

1. 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 453.
SUN Yan, SHI Yuankai. Handbook of clinical tumor department of Internal Medicine[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 453.
2. 张艳, 江滨, 黄晓军, 等. 多发性骨髓瘤的细胞遗传学研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(1): 76-78.
ZHANG Yan, JIANG Bin, HUANG Xiaojun, et al. The cell genetics study of Multiple myeloma[J]. Journal of Experimental Hematology, 2007, 15(1): 76-78.
3. Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, et al. Cytogenetics findings in 200 patients with multiple myeloma[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1995, 82(1): 41-49.
4. Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, Hahn-Ast C, et al. Chromosomal aberrations in 130 patients with multiple myeloma studied by interphase FISH: diagnostic and prognostic relevance [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2006, 167(1): 20-25.
5. 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2版. 北京: 科学技术

- 出版社, 1998: 373-380.
- ZHANG Zhinan, SHEN Ti. Standard of diagnosis and treatment of Hematology[M]. 2nd ed. Beijing: Science and Technology Press, 1998: 373-380.
6. Walker BA, Wardell CP, Chiecchio L, et al. Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2011, 117(2): 553-562.
 7. Calasanz MJ, Cigudosa JC, Otero MD, et al. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: primary breakpoints and clinical correlations [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1997, 18(2): 84-93.
 8. Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83 (9): 2934-2938.
 9. Harrison CJ, Mazzullo H, Cheung KL, et al. Cytogenetics of multiple myeloma: interpretation of fluorescence in situ hybridization results[J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(6): 944-952.
 10. Steward AK, Fonseca R. Review of molecular diagnostics in multiple myeloma [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2007, 7(4): 453-459.
 11. Terpos E, Eleutherakis-Papaiakovou V, Dimopoulos MA. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(5): 803-814.
 12. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myeloma [J]. *Blood*, 2007, 109(8): 3489-3495.
 13. Dewald GW, Therneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and /or interphase cells at diagnosis of myeloma [J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3553-3558.
 14. Nilsson T, Lenhoff S, Rylander L, et al. High frequencies of chromosomal aberration in multiple myeloma and monoclonal gammaopathy of undertermined significance in direct chromosome preparation[J]. *Br J Haematol*, 2004, 126(4): 487-494.
 15. Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization[J]. *Blood*, 2000, 95(1): 1925-1930.
 16. Chiecchio L, Protheroe RK, Ibrahim AH, et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1610-1619.
 17. Schop RF, Jalal SM, Van Wier SA, et al. Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenstrom macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2002, 132(1): 55-60.
 18. Chang H, Sloan S, Li D, et al. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1(p53) deletions[J]. *Br J Haematol*, 2004, 127(3): 280-284.
 19. Reece D, Song KW, Fu T, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13[J]. *Blood*, 2009, 114(3): 5225-5225.
 20. Smadja NV, Leroux D, Soulier J, et al. Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 38(3): 234-239.

(本文编辑 彭敏宁)