

31 例细胞周期蛋白 D1 基因阳性多发性骨髓瘤患者的临床及骨髓病理学特征分析

孙琦 安刚 刘恩彬 李占琦 张洪菊 杨晴英
孙福军 马跃 绿霖 张培红 汝昆

【摘要】 目的 探讨细胞周期蛋白 D1(CCND1)基因阳性多发性骨髓瘤(MM)患者的临床及骨髓病理学特征。方法 回顾性分析 158 例初诊 MM 患者资料。所有患者均行骨髓活检及免疫组织化学染色、流式细胞术、FISH 检测。CCND1 基因阳性患者中有 24 例同时行细胞遗传学检查。结果 158 例患者中 CCND1 基因阳性者 31 例,CCND1 基因阴性者 127 例。31 例 CCND1 基因阳性患者中,男 19 例,女 12 例,其中 IgG 型 11 例,IgA 型 4 例,IgD 型 4 例,IgM 型 1 例,轻链型共 6 例,不分泌型 5 例;阳性检出率在 IgD(57.1%)、不分泌型(50.0%)中较 IgA(12.1%)、IgG 型(14.1%)高(P 值均 <0.05),在 κ 和 λ 型中差异无统计学意义(15.9%对 19.0%, $P=0.627$)。31 例 CCND1 基因阳性患者中浆细胞形态为小细胞型者 24 例(77.4%),为成熟浆细胞型者 6 例(19.4%),为不成熟浆细胞型者 1 例(3.2%);流式细胞术检查示均为 CD38⁺CD138⁺CD19⁻CD45⁻,其 CD56 阳性率较阴性组低(35.5%对 61.4%, $P=0.009$),CD20 阳性率较阴性组高(29.0%对 4.0%, $P<0.001$);免疫组织化学染色示 cyclinD1⁺者 22 例(71.0%)。结论 IgD 型和不分泌型 MM 患者 CCND1 基因阳性检出率较高,常常表现为小细胞型形态,伴 CD20 高表达和 CD56 表达减低,多表达 cyclinD1。主要需与淋巴浆细胞淋巴瘤等具有浆细胞样分化特征的小 B 细胞淋巴瘤相鉴别。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 细胞周期蛋白 D; 病理学; 骨髓; 原位杂交,荧光

The clinic and pathologic significance of plasma cell myeloma with CCND1 Sun Qi, An Gang, Liu Enbin, Li Zhanqi, Zhang Hongju, Yang Qingying, Sun Fujun, Ma Yue, Xian Mu, Zhang Peihong, Ru Kun. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Ru Kun, Email: kunru@yahoo.com

【Abstract】 Objective To study the clinical and pathologic features of multiple myeloma (MM) with CCND1. **Methods** Retrospectively analyzed the clinical and pathologic profiles of 158 patients with MM from 2010 to 2013. The clinical and morphologic features of bone marrow aspiration, biopsy and immunophenotypic analysis which was carried out by flow cytometry and immunohistochemistry were analyzed in all patients with MM respectively. CCND1 translocation was studied by FISH method in all cases. Classical cytogenetic studies of bone marrow were performed in 24 cases whose CCND1 was positive. **Results** In the 158 patients with MM, CCND1 was detected in 31 patients (19.6%). In 31 patients, type IgA, IgD, IgG, IgM, light-chain only and nonsecretory MM were 4 cases, 4 cases, 11 cases, 1 case, 6 cases and 5 cases respectively. A high incidence of CCND1 was observed in IgD and nonsecretory MM compared with IgA and IgG respectively ($P<0.05$), but no statistical significance was reached between κ and λ type patients ($P=0.627$). The morphology of plasma cell in bone marrow biopsies were small Lymphocyte-Like 24 cases, mature plasma cell 6 cases and immature plasma cell 1 case. Immunophenotype of all 31 cases was CD38⁺CD138⁺CD19⁻CD45⁻, CD56⁺ in 11 cases, CD20⁺ in 9 cases, CD117⁺ in 3 cases. MM with CCND1 showed a strong association with CD20 expression, the lack of CD56 expression. Immunohistochemistry showed positive for cyclinD1 in 22 cases. **Conclusions** A high incidence of CCND1 was detected in the IgD and nonsecretory MM, and correlated with Small Lymphocyte-Like, higher positive rate of CD20, cyclinD1 and the lack of CD56 expression. MM with CCND1 must be distinguished from LPL and other mature B cell lymphomas which have plasmacytoid

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.012

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院病理科(孙琦、刘恩彬、李占琦、张洪菊、杨晴英、孙福军、马跃、绿霖、张培红、汝昆),淋巴瘤诊疗中心(安刚)

通信作者:汝昆,Email:kunru@yahoo.com

differentiation.

【Key words】 Multiple myeloma; Cyclin D; Pathology; bone marrow; In situ hybridization, fluorescence

随着细胞遗传学及分子遗传学技术的发展,目前发现30%~90%的多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)患者出现染色体异常(包括结构异常和数量异常),其中最常见的结构异常发生于14q32的IgH位点,与之易位的癌基因位点中尤以11q13最常见,形成t(11;14)(q13;q32)染色体异常即IgH-细胞周期蛋白D1(CCND1)融合基因,发生率约为20%,且文献报道该部分MM患者具有相对独特的病理学表现^[1]。我们回顾性分析31例经FISH检测CCND1基因阳性MM患者的临床及病理学资料,旨在总结与探讨其骨髓病理学特征。

病例和方法

1. 病例:2010年1月至2013年12月我院初诊MM患者共158例,均符合2008年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类诊断标准^[2],经FISH检测CCND1基因阳性者31例,对这31例患者的临床病理资料进行复习,其中男19例,女12例,男女比例为1.6:1,中位年龄59(33~77)岁。

2. 骨髓活检:取患者髂后上棘骨髓标本,经4%中性甲醛固定、石蜡包埋制片(厚3 μm)、HE染色后进行形态学观察。骨髓活检增生程度按造血组织面积占造血组织和脂肪组织面积之和的比例,采用五级划分法进行划分^[3];瘤细胞累及骨髓的分布方式按文献^[4]方法进行归类;骨髓瘤细胞的形态学分类参照文献^[5-6]进行,其中小细胞型的定义为胞体小至中等大、胞质偏少、核质比大于0.6、核小、染色质凝集,无核仁,类似于浆细胞样淋巴细胞。

3. 流式细胞术(FCM)检测:采用新鲜外周血或骨髓单个核细胞,用流式细胞仪(FACS Calibur,美国BD公司产品)进行四色或五色免疫荧光染色。侧向角与CD138设门,圈定细胞群,经参数分析,确定免疫表型,单抗包括:sIgM、CD19、CD20、CD22、CD79a、CD38、CD138、κ(胞质κ)、λ(胞质λ)、CD56和CD45。

4. 免疫组织化学染色:常规Elivision二步法,选用适合石蜡切片的抗体CD20、PAX5、CD19、CD38、cyclinD1、CD138、CD56、κ、λ和CD117(以上试剂购自上海Dako医疗器械技术服务有限公司和上海泉晖贸易有限公司)。显色剂DAB为美国Sigma公司

产品。

5. 染色体核型分析:染色体制备采用骨髓24 h短期培养法,火焰法滴片,R显带,普通显微镜分析中期核分裂象。依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN1995)》进行染色体核型描述。

6. FISH:对所有标本先通过抗CD138磁珠进行分选,然后滴片,所用CCND1/IgH双色双融合重排探针购自美国Vysis公司。在荧光显微镜下观察结果,Analysis软件采集图像。用已知阳性套细胞淋巴瘤患者作为阳性对照,正常骨髓者骨髓作为阴性对照,每个标本计数200个细胞中的荧光信号。结果判定:正常间期细胞荧光信号特征为2个橘红色和2个绿色;当发生基因重排时,荧光信号特征为2个黄色(橘红色信号与绿色信号融合在一起)、1个橘红色和1个绿色。阳性阈值采用欧洲骨髓瘤协作网(European Myeloma Network, EMN)推荐标准,即阳性信号百分率≥10%定义为CCND1/IgH融合基因阳性^[7]。

7. 统计学处理:采用SPSS17.0软件进行统计学分析。两组率之间的比较使用卡方检验,均数比较采用独立t检验或方差分析的双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:158例初诊MM患者中CCND1基因阳性者31例,阴性者127例。两组患者在年龄、性别、血常规方面的差异无统计学意义(P 值均 >0.05),在组织学类型和CD20、CD56阳性率方面的差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

31例CCND1基因阳性患者中,骨痛及腰背痛26例(83.9%),贫血11例(35.5%),泡沫尿5例(16.1%),出血3例(9.7%),B症状(发热、盗汗、体重减轻)12例(38.7%),脾大(肋缘下2.0 cm)、肝大(肋缘下3.5 cm)和浅表淋巴肿大各1例(3.2%)。影像学检查均发现全身多发性骨破坏。

根据血清M蛋白类型进行分类:IgG型11例,IgA型4例,IgD型4例,IgM型1例,轻链型共6例,不分泌型5例。158例MM患者中各免疫球蛋白类型者CCND1基因阳性检出率见表2。IgD与IgA(57.1%对12.1%, $P=0.007$)、IgG(57.1%对14.1%, $P=$

0.010)比较,不分泌型与IgA(50.0%对12.1%, $P=0.004$)、IgG(50.0%对14.1%, $P=0.006$)比较,差异均有统计学意义; κ 和 λ 型者差异无统计学意义(15.9%对19.0%, $P=0.627$)。

表1 CCND1 阳性组与阴性组多发性骨髓瘤患者临床及病理学特征的比较

临床特征	CCND1 阳性组 (31例)	CCND1 阴性组 (127例)	P值
男性[例(%)]	19(61.3)	89(70.1)	0.346
年龄[岁,M(范围)]	59(33~77)	58(26~77)	0.408
血常规[M(范围)]			
WBC($\times 10^9/L$)	5.1(1.2~11.5)	4.5(1.9~14.7)	0.323
HGB(g/L)	80(55~129)	90(49~189)	0.262
PLT($\times 10^9/L$)	134(14~274)	144(15~452)	0.651
组织学类型[例(%)]			
小细胞型	24(77.4)	3(2.4)	<0.001
非小细胞型	7(22.6)	124(97.6)	<0.001
免疫表型[例(%)]			
CD20	9(29.0)	5(4.0)	<0.001
CD56	11(35.5)	78(61.4)	0.009
CD117	3(9.7)	33(26.0)	0.052
CD19	0	3(2.4)	0.388
CD45	0	2(1.6)	0.480

表2 158例多发性骨髓瘤患者中各免疫球蛋白类型者CCND1 阳性率比较

Ig类型	例数	阳性例数	阳性率(%)
IgA	33	4	12.1
IgD	7	4	57.1
IgG	78	11	14.1
IgM	1	1	100.0
轻链型($\kappa+\lambda$)	29	6	20.1
不分泌型	10	5	50.0
κ 型	69	11	15.9
λ 型	79	15	19.0

注: κ 型:包括IgA κ 、IgD κ 、IgG κ 、IgM κ 、 κ 轻链型; λ 型:包括IgA λ 、IgD λ 、IgG λ 、IgM λ 、 λ 轻链型

2. 骨髓活检:31例CCND1基因阳性患者中,3例(9.7%)增生低下,2例(6.5%)增生大致正常,26例(83.9%)增生活跃。浆细胞比例占0.400~0.900,分布方式呈散在、簇状或弥漫的片状。24例(77.4%)为小细胞型,形态为胞体小至中等大,胞质偏少、核质比大于0.6、核小、染色质凝集,无核仁,类似于浆细胞样淋巴细胞(图1)。6例(19.3%)为成熟浆细胞型,胞质较多,可见核旁空晕,核较大,核染色质粗,未见核仁。1例(3.2%)为不成熟浆细胞型,核染色质细致,可见明显的核仁。未见浆母细胞型。

3. 免疫分型:FCM检查结果示31例CCND1基

因阳性患者肿瘤细胞均为CD38⁺CD138⁺CD19⁻CD45⁻,其中 κ ⁺者13例(41.9%), λ ⁺者18例(58.1%);免疫组织化学染色显示CD56⁺者11例(35.5%),CD20⁺者9例(29.0%),CD117⁺者3例(9.7%),cyclinD1⁺者22例(71.0%)(图2)。

4. FISH检测:31例患者骨髓标本CCND1基因检测均为阳性(图3),阳性信号百分率为14.4%~100.0%。24例标本同时行染色体核型分析,结果为19例(19/24)为正常核型,5例(5/24)异常核型,其中3例同时存在11号和14号染色体异常,但未形成t(11;14)(q13;q32),仅1例出现典型的t(11;14)(q13;q32)。

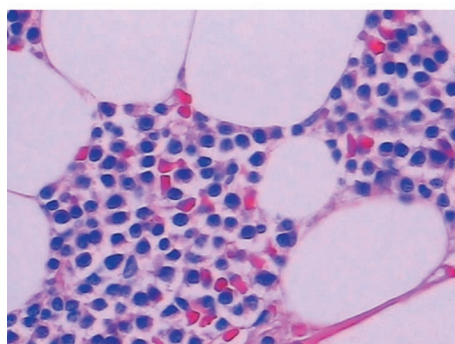


图1 多发性骨髓瘤患者骨髓活检石蜡包埋切片示小细胞型骨髓瘤细胞(HE染色, $\times 400$)

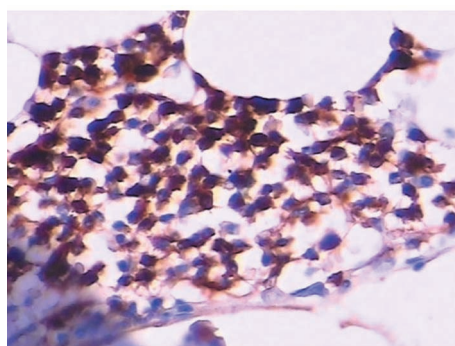


图2 多发性骨髓瘤患者骨髓活检免疫组织化学染色示cyclinD1阳性(Elivision法染色, $\times 400$)

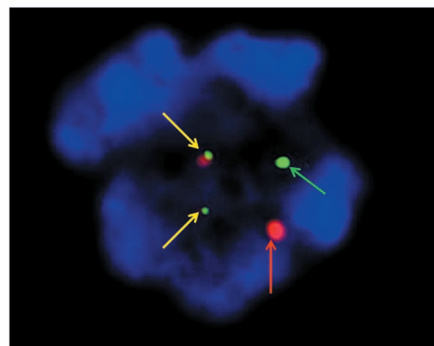


图3 FISH检测示CCND1基因重排阳性[荧光信号特征为2个黄色(橘红色信号与绿色信号融合在一起)、1个橘红色和1个绿色, $\times 1000$]

讨 论

MM是发生于骨髓的多灶性浆细胞肿瘤,病理学上,表现为肿瘤性浆细胞的多灶性骨髓累及和免疫表型异常。瘤细胞的形态学具有多样性,包括小细胞型、成熟浆细胞型、不成熟型、浆母细胞型和间变型多种形态学亚型。免疫表型的异常包括浆细胞限制性表达 κ 或 λ 以及抗原的异常表达,如CD45⁻、CD19⁻、CD56⁺,尚可异常表达CD20、PAX5、CD117、CD13、CD33等^[8]。MM无特征性的遗传学改变,遗传学检查主要用于疾病的预后分层,目前发现MM患者中30%~90%存在染色体异常,如出现t(11;14)或t(4;14)、del(13)、del(17p)和超二倍体等^[1],因此,目前认为从遗传学水平可将MM分为具有不同特征及预后的独立疾病亚型,其中最常见异常为t(11;14)及其形成的IgH-CCND1融合基因,发生率约为20%^[1]。本文158例初诊MM患者经FISH检测CCND1基因阳性率为19.6%(31/158),与文献报道一致。

研究发现CCND1基因阳性的MM具有较为独特的实验室与病理学特征。首先,从瘤细胞分泌的免疫球蛋白类型看,尽管以IgA型和IgG型为主,但文献报道CCND1基因阳性率却在上述两型中并不高,反而在IgM、IgE和不分泌型MM中更为多见,三组总的阳性率达83%^[9]。我们的研究结果与安刚等^[10]的研究结果一致,同样证实不分泌型和IgD型患者的CCND1基因阳性率比IgA和IgG型者高。导致上述差异的原因与机制尚不明确。本研究中仅有1例IgM型,且为CCND1基因阳性,因例数太少,无法进行统计学分析。同时,有文献报道CCND1基因阳性与 λ 型有关^[5,11]。本研究中 κ 型和 λ 型患者组CCND1基因阳性率分别为15.9%和19.0%,但两者差异并无统计学意义($P=0.627$),故认为CCND1基因阳性与轻链亚型无关。

其次,CCND1阳性的MM具有典型的形态学和免疫表型特征。如前所述,MM的形态学具有多样性,小细胞型是较为特殊的一种形态学亚型,该型瘤细胞胞体相对偏小,形态近似于浆细胞样淋巴细胞,容易与伴有浆细胞样分化特点的淋巴瘤,尤其是淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)混淆。过去的研究认为,存在t(11;14)的瘤细胞形态为小细胞型,且常伴CD20的表达^[12]。Garand等^[5]对172例初诊MM患者进行FISH检测,发现存在t(11;14)者中52.0%为小细胞型(浆细胞样淋巴细胞),而小细胞型者中

93.0%出现t(11;14)。在我们观察的31例CCND1基因阳性患者中有24例(77.4%)为小细胞型,形似浆细胞样淋巴细胞,与国外学者的报道一致;成熟浆细胞型和不成熟浆细胞型分别为6例和1例。CCND1基因阳性的MM患者不仅形态学特点突出,免疫表型也有特色:除表达浆细胞标志CD138和CD38外,部分患者可出现CD20异常表达,且往往免疫组织化学染色cyclinD1阳性(71.0%,22/31)。2003年和2005年的两项研究数据则显示CD20阳性MM患者CCND1基因阳性率明显高于CD20阴性者,分别为83.0%(10/12)对17.0%(2/12)和32.0%(21/66)对8%(19/244)^[13-14]。在我们的研究中,CD20阳性患者中CCND1基因阳性率为69.2%(9/13);同时我们将CCND1阳性与阴性组患者CD20表达情况进行比较,发现阳性组CD20阳性率为29.0%(9/31),明显高于阴性组的4.0%(5/127)($P<0.001$),与上述研究结论一致。虽然CD56在MM中的表达率可达70%~80%,但CCND1基因阳性者较阴性者CD56阳性率减低^[8,15]。我们的结果也是如此,分别为35.5%和61.4%($P=0.009$)。通过文献复习和本研究结果可以发现,CCND1基因阳性的MM是较为独特的病理学亚型,但t(11;14)是否具有预后意义则存在争议。有的学者认为t(11;14)与预后不良有关^[16],有的学者则认为并无预后意义或者是预后良好的指标^[17-18]。近期,美国的Mayo医学中心将具有t(11;14)的初治MM归入标危组,提示CCND1基因阳性并无明显的预后价值^[19]。

鉴于t(11;14)的MM形态以小细胞型(浆细胞样淋巴细胞)为主,同时常为CD20阳性而又缺乏CD56的表达,而多种成熟小B细胞淋巴瘤可出现浆细胞样分化的形态表现,其中以LPL和边缘区淋巴瘤(MZL)最为显著,部分慢性淋巴细胞白血病(CLL)亦可出现浆细胞样分化,滤泡性淋巴瘤(FL)和套细胞淋巴瘤(MCL)浆细胞样分化虽不明显,但也可见于少部分病例。因此需要逐一进行鉴别。首先,FL、CLL、MCL和MZL均不表达CD138,而且FL为CD10阳性、CLL和MCL表达CD5,三者与小细胞型MM的鉴别并不困难^[2];再者MM患者常见多发性骨质破坏、高钙血症及肾损等临床表现,也有助于与小B细胞淋巴瘤区分。小细胞型MM与LPL最易混淆,因为大多数LPL累及骨髓^[20],而且两者均出现M蛋白及其相关症状、形态上表现为浆细胞样淋巴细胞形态、免疫表型呈CD138⁺CD38⁺CD20⁺,鉴别主要依据以下几点:①LPL缺乏多发性

骨质破坏、高钙血症及肾功能损伤等 MM 常见的临床症状;②LPL 多以 IgM 型为主, IgA 和 IgG 型少见, 而 MM 患者中 IgM 型非常罕见, 而以 IgA 和 IgG 型多见^[21-22];③LPL 组织学可见小淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞三种细胞, 往往伴肥大细胞增多和含铁血黄素沉着, 而 MM 缺乏此特点;④LPL 的免疫组织化学染色 cyclinD1 和 FISH 的 CCND1 基因检测均为阴性;⑤近来的研究报道 90% 的 LPL 出现 MYD88 基因突变, 该突变不见于 MM^[23], 除此之外, LPL 常见的其他遗传学改变如 6q21-、t(9;14)(p13;q32) 和 +4 等均有助于鉴别^[24]。

总之, CCND1 基因阳性的 MM 是一组具有独特的实验室与病理学特征的遗传学亚型, IgD 型和不分泌型 MM 患者中 CCND1 基因阳性率较高, 常常表现为小细胞型形态、伴 CD20 高表达和 CD56 表达减低, 多表达 cyclinD1, 主要需与 LPL 等伴浆细胞样分化形态的小 B 细胞淋巴瘤相鉴别。

参考文献

- [1] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome [J]. *Blood*, 2007, 109(8): 3489-3495.
- [2] Isaacson PG, Piris MA, Berger F, et al. Splenic B-cell marginal zone lymphoma// Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008: 200-209.
- [3] 陈文杰, 陈辉树. 造血系统疾病临床病理学[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997: 11-17.
- [4] 陈辉树, 刘恩彬, 王婷婷, 等. 131 例浆细胞性骨髓瘤的病理形态与临床研究[J]. *中华病理学杂志*, 2004, 33(1): 44-48.
- [5] Garand R, Avet-Loiseau H, Accard F, et al. t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2003, 17(10): 2032-2035.
- [6] Heerema-Mckenney A, Waldron J, Hughes S, et al. Clinical, immunophenotypic, and genetic characterization of small lymphocyte-like plasma cell myeloma: a potential mimic of mature B-cell lymphoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(2): 265-270.
- [7] Ross FM, Avet-Loiseau H, Amey G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders [J]. *Haematologica*, 2012, 97(8): 1272-1277.
- [8] Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(4): 482-488.
- [9] Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, et al. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants [J]. *Blood*, 2003, 101(4): 1570-1571.
- [10] An G, Xu Y, Shi L, et al. t(11;14) multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(10): 1251-1257.
- [11] Lai JL, Michaux L, Dastugue N, et al. Cytogenetics in multiple myeloma: a multicenter study of 24 patients with t(11;14)(q13;q32) or its variant [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1998, 104(2): 133-138.
- [12] Tinguely M, Jenni B, Reineke T, et al. Chromosomal translocations t(4;14), t(11;14) and proliferation rate stratify patients with mature plasma cell myelomas into groups with different survival probabilities: a molecular epidemiologic study on tissue microarrays [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(5): 690-696.
- [13] Robillard N, Avet-Loiseau H, Garand R, et al. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2003, 102(3): 1070-1071.
- [14] Mateo G, Castellanos M, Rasillo A, et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(10): 3661-3667.
- [15] Yeung J, Chang H. Genomic aberrations and immunohistochemical markers as prognostic indicators in multiple myeloma [J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(7): 832-836.
- [16] Ioannou MG, Stathakis E, Lazaris AC, et al. Immunohistochemical evaluation of 95 bone marrow reactive plasmacytoses [J]. *Pathol Oncol Res*, 2009, 15(1): 25-29.
- [17] Fonseca R, Blood EA, Oken MM, et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients [J]. *Blood*, 2002, 99(10): 3735-3741.
- [18] Moreau P, Facon T, Leleu X, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy [J]. *Blood*, 2002, 100(5): 1579-1583.
- [19] Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(10): 999-1009.
- [20] Viswantha D, Foucar K. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma involving bone marrow [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2003, 20(3): 196-210.
- [21] Smith D, Yong K. Multiple myeloma. *BMJ*, 2013, 346: f3863.
- [22] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(1): 21-33.
- [23] Naderi N, Yang DT. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(4): 580-585.
- [24] Sargent RL, Cook JR, Aguilera NI, et al. Fluorescence immunophenotypic and interphase cytogenetic characterization of nodal lymphoplasmacytic lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(11): 1643-1653.

(收稿日期: 2015-04-09)

(本文编辑: 刘志红)