

多发性骨髓瘤伴单纯骨旁髓外病变临床分析 ——单中心连续性 834 例患者资料研究

邓书会 徐燕 安刚 隋伟薇 李增军 邹德慧 赵耀中 齐军元 邱录贵

【摘要】 目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者中单纯骨旁髓外病变(bEMD)的发生率、临床特征、预后意义,以及与严格的髓外病变(sEMD)的相关性。**方法** 对 1993 年 1 月至 2013 年 3 月收治的 834 例连续性初诊 MM 患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** ① 834 患者中初诊伴 bEMD 者 32 例(3.8%),伴 sEMD 者 40 例(4.8%)。与伴 sEMD 者比较,伴 bEMD 者乳酸脱氢酶(LDH)水平显著降低(180.9 U/L 对 299.2 U/L, $P=0.034$),治疗后的总体反应率(ORR)明显增高(95.7%对 66.7%, $P=0.009$);与无 EMD 者比较,其 LDH 水平和 ORR 差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。② 未接受自体造血干细胞移植(ASCT)的患者中,初诊时伴 sEMD(39 例)、bEMD(24 例)及无 EMD(671 例)者的中位总体生存(OS)时间分别为 14.0、37.5 和 38.0 个月,中位疾病进展(TTP)时间分别为 11.5、27.0 和 22.0 个月,与伴 sEMD 者比较,后两组患者的 OS、TTP 时间均明显延长(P 值均 <0.05),但后两组间比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。③ 随访过程中,bEMD 的发生率为 0.5%,发生 sEMD、bEMD 和无 EMD 者的中位 OS 时间分别为 26.0、17.0 和 40.0 个月,中位 TTP 时间分别为 13.0、11.0 和 25.0 个月,发生 bEMD 与其他两组患者间差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。**结论** 伴 bEMD 的 MM 患者具有不同于伴 sEMD 者的临床特征,其预后明显好于后者,与无 EMD 者比较预后相近,提示单纯伴 bEMD 对 MM 患者预后无明显不良影响。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 预后; 髓外病变

Clinical analysis of multiple myeloma patients with bone-related extramedullary disease: a longitudinal study on 834 consecutive patients in a single center of China Deng Shuhui, Xu Yan, An Gang, Sui Weiwei, Li Zengjun, Zou Dehui, Zhao Yaozhong, Qi Junyuan, Qiu Lugui. State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Qiu Lugui, Email: drqiu99@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To analyse the incidence, clinical features, prognosis of bone-related extramedullary disease (bEMD) and its relationship with strict EMD (sEMD) in MM patients. **Methods** The records of 834 consecutive newly diagnosed patients with MM in our hospital between 1993 and 2013 were retrospectively reviewed. **Results** ① Among 834 patients at diagnosis, 32 cases (3.8%) showed bEMD, and 40 cases (4.8%) showed sEMD. Patients with bEMD at presentation showed significant lower level of lactate dehydrogenase (180.9 U/L vs 299.2 U/L, $P=0.034$) and higher overall response rate (ORR) (95.7% vs 66.7%, $P=0.009$) compared with sEMD patients. While the above two parameters were comparable between patients with bEMD and without EMD. ② As to the prognosis of patients without autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), the overall survival (OS) of patients with sEMD, bEMD and without EMD was 14.0, 37.5, and 38.0 months, respectively. The time to progression (TTP) of the three groups was 11.5, 27.0, and 22.0 months, respectively. Compared to the patients with sEMD, the outcomes (both OS and TTP) of the other two groups was significantly better ($P<0.05$). Patients with bEMD at presentation was comparable to the patients without EMD, but the two groups were better than the patients with sEMD. ③ The incidence of bEMD during follow-up was 0.5%. The OS of patients with sEMD, bEMD and without EMD during follow-up was 26.0, 17.0, and 40.0

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.012

基金项目:国家自然科学基金(81172255);天津市科技支撑计划(重大科技专项)(12ZCDZSY17600)

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;实验血液学国家重点实验室

通信作者:邱录贵,Email:qiulg@ihcams.ac.cn

months, respectively. The TTP of the three groups was 13.0, 11.0, and 25.0 months, respectively. The outcomes (both OS and TTP) of patients with bEMD at relapse/progression showed no significant difference as compared with the other two groups ($P>0.05$). **Conclusions** The clinical features of MM patients with bEMD are different from the patients with sEMD. Outcomes of this population is significantly better than the latter, and is comparable to the patients without EMD. It suggests that bEMD alone has no negative prognostic significance in MM patients.

【Key words】 Multiple myeloma; Prognosis; Extramedullary disease

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一类异质性很大的克隆性浆细胞疾病。通常情况下,浆细胞的增殖局限于骨髓,少数情况下累及其他组织和器官,被称为髓外病变(extramedullary disease, EMD)。多个研究显示伴有EMD的MM患者预后极差,即使应用新药治疗仍然不能改善^[1-11]。但因为目前对EMD仍无统一定义,所以在不同的研究中其发生率、临床特征等存在很大差异。多数研究采用的是比较严格的EMD(strict EMD, sEMD)标准^[5-10],即仅包括非骨旁的器官、组织的浆细胞瘤侵犯,而排除了单纯骨旁EMD(bone-related EMD, bEMD),如椎骨、肋骨等。这是因为多数学者认为非bEMD代表了浆细胞生物学行为的改变,而单纯骨旁连续性的软组织浸润仅是肿瘤负荷较大的一种表现。但也有学者认为浆细胞常规定位于骨骼中央,突破骨皮质的bEMD也代表了其生物学的异常,建议应用广义的EMD标准,即包括bEMD和非bEMD。不同的定义使得各个研究结果之间很难进行比较。单纯bEMD是否具有临床意义?其与非bEMD即sEMD之间是否具有相关性?在本研究中我们通过对单中心20年连续性诊治的834例初诊MM患者资料进行回顾性分析,旨在对上述问题进行初步探讨。

病例和方法

1. 病例:1993年1月至2013年3月在我院连续性诊治的初诊MM患者共834例,其中并发EMD者90例(10.8%)。EMD定义为骨髓以外的浆细胞肿瘤,包括软组织、皮肤、肌肉、淋巴结、肝、脾、中枢神经系统、胸腹腔、其他脏器等。其中仅累及骨骼周围的连续性软组织浸润,我们定义为bEMD;而非骨旁的器官、组织侵犯(局灶或者弥漫),我们定义为sEMD。如果患者bEMD与sEMD同时存在,则归为sEMD组。同时我们排除了独立的髓外浆细胞瘤、骨髓浆细胞瘤及浆细胞白血病患者。确定患者是否存在EMD的检查手段包括查体、CT、X线、超声以及其他影像学(MRI、PET-CT)检查。

2. 方法:入选患者除接受上述检查外还接受了血常规、血清肌酐、钙、乳酸脱氢酶(LDH)、血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、C反应蛋白(CRP)、血清白蛋白(ALB)、血清免疫球蛋白定量、24 h尿蛋白定量、骨髓穿刺、骨髓活检、血清(尿液)蛋白电泳以及免疫固定电泳检查。28例患者进行了髓外病灶的病理检查。2006年后患者开始常规进行原位免疫荧光杂交(FISH)检查。标本来源于经CD138磁珠单抗筛选的患者骨髓浆细胞。本研究经我院伦理委员会批准,并获得患者的知情同意。基础数据来源于病例资料及数据库。随访资料收集于治疗过程的历次访视。

患者均根据Durie-Salmon(DS)标准进行诊断及分期^[12]。2003年以后采用国际骨髓瘤工作组(IMWG)的诊断标准^[13]。有相应资料的患者进行了国际骨髓瘤分期体系(ISS)的分期。疗效标准采用IMWG的疗效标准,即分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总体反应率(ORR)定义为PR及以上。

总生存(OS)时间定义为从诊断之日起至末次随访日止,死亡的患者计算至死亡日止。疾病进展(TTP)时间定义为从确诊之日起至发生疾病进展/复发之日止,至末次随访日仍无以上事件发生者则计算至末次随访日止,如果治疗无效,则计TTP时间为0。

3. 统计学处理:采用SPSS13.0软件进行统计学分析。生存分析采用Kaplan-Meier法,显著性检验采用Log-rank法,并用COX比例风险回归模型进行多参数分析,率的比较采用 χ^2 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

一、初诊伴bEMD患者情况

1. 初诊伴bEMD患者临床特征:初诊时32例(3.8%)患者伴有bEMD,40例(4.8%)患者伴有

sEMD。伴 bEMD 的 32 例患者中 20 例(62.5%)侵犯胸肋部,13 例(40.6%)侵犯椎体旁,2 例(6.3%)侵犯颅骨及肩胛骨。将所有初诊患者分为伴 bEMD、伴 sEMD 和无 EMD 三组,对其年龄、性别、HGB、LDH、血 β_2 -MG、CRP、ALB、血 M 蛋白、M 蛋白类型、轻链类型、CD56 表达、DS 分期、ISS 分期等临床特征进行比较;有染色体核型结果的 389 例患者,对其染色体核型异常、13 号染色体缺失发生率进行比较;有 FISH 结果的 273 例患者,对其 Rb-1 缺失、IgH/FGFR3 易位、IgH/CCND1 易位、IgH/MAF 易位、P53 缺失和 1q21 扩增发生率进行比较。结果见表 1。

与初诊伴 bEMD 患者比较,伴 sEMD 患者 LDH 水平显著增高($P=0.034$),无 EMD 患者发病年龄较大、男性比例较低、IgG 型比例较高、IgD 型比例较低、HGB 水平较低,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表 1)。

伴 bEMD 组 32 例患者中 16 例(51.6%)接受沙利度胺为基础的方案治疗,17 例(54.8%)接受以硼替佐米为基础的方案治疗,4 例(12.5%)仅接受常规化疗。以上治疗方案与伴 sEMD、无 EMD 组患者比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);诱导治疗结束后,8 例(25.0%)接受自体造血干细胞移植(ASCT)巩固治疗,这一比例明显高于伴 sEMD 组

(1 例,2.5%)及无 EMD 组(91 例,11.9%)(P 值均 >0.05)。1 例(3.1%)浆细胞瘤患者局部接受放射治疗。伴 bEMD 组 23 例患者可评价疗效,ORR 为 95.7%,明显高于伴 sEMD 组的 66.7%($P=0.009$),CR+VGPR 率为 52.2%,明显高于伴 sEMD 组(21.2%)及无 EMD 组(24.9%)。考虑 ASCT 这一强化治疗可能对患者缓解程度有影响,我们在非 ASCT 患者中再次进行疗效比较,结果显示伴 bEMD 患者的 ORR 及 CR+VGPR 率仍明显高于伴 sEMD 者,但与无 EMD 者比较差异无统计学意义(表 1)。

2. 初诊伴 bEMD 患者预后:834 例患者中 811 例有随访资料,中位 OS 时间为 39.0 个月,中位 TTP 时间为 24.0 个月。入组患者时间跨度较长,接受 ASCT 比例较低,但初诊伴 bEMD 患者中接受 ASCT 的比例明显较高,为消除治疗偏倚,仅在非移植患者中进行预后比较。

初诊伴 bEMD、sEMD 及无 EMD 组患者的中位 OS 时间分别为 37.5、14.0 和 38.0 个月,伴 bEMD 组、无 EMD 组患者的中位 OS 时间与 sEMD 组比较差异有统计学意义(P 值分别为 0.002、 <0.001),而前两组比较差异无统计学意义($P=0.328$);三组患者的中位 TTP 时间分别为 27.0、11.5 和 22.0 个月,伴 bEMD

表 1 初诊伴骨旁髓外病变(bEMD)、伴严格的髓外病变(sEMD)和无 EMD 的多发性骨髓瘤患者临床特征比较

初诊时临床特征	bEMD 组(32 例)	sEMD 组(40 例)	P 值 ^a	无 EMD 组(762 例)	P 值 ^b
年龄[岁, M (范围)]	51(33~69)	58(26~73)	0.197	57(26~86)	0.005
男/女比例	4.33:1	2.33:1	0.273	1.66:1	0.031
骨髓瘤类型[阳性例数/检查例数(%)]					
IgG	10/32(31.2)	19/40(47.5)	0.162	365/746(48.9)	0.050
IgA	11/32(34.4)	6/40(15.0)	0.054	181/746(24.3)	0.194
IgD	3/32(9.4)	3/40(7.5)	0.852	16/740(2.2)	0.010
轻链型	6/32(18.8)	7/40(17.5)	0.986	150/740(20.3)	0.834
不分泌型	2/32(6.2)	2/40(5.0)	0.881	23/740(3.1)	0.326
HGB(g/L, M)	95.8	95.6	0.980	84.2	0.020
LDH(U/L, M)	180.9	299.2	0.034	199.8	0.651
P53 缺失[阳性例数/检查例数(%)]	3/23(13.0)	10/29(34.5)	0.076	26/221(11.8)	0.857
接受 ASCT[阳性例数/观察例数(%)]	8/32(25.0)	1/40(2.5)	0.004	47/760(6.2)	0.001
接受放疗[阳性例数/观察例数(%)]	1/32(3.1)	3/40(7.5)	0.421	—	—
ORR[有效例数/可评价例数(%)]	22/23(95.7)	22/33(66.7)	0.009	529/567(93.3)	0.656
CR+VGPR[阳性例数/可评价例数(%)]	12/23(52.2)	7/33(21.2)	0.005	141/567(24.9)	0.031
非移植 ORR[有效例数/可评价例数(%)]	15/16(93.8)	21/32(65.6)	0.034	484/521(92.9)	0.896
非移植 CR+VGPR [阳性例数/可评价例数(%)]	7/16(43.8)	7/32(21.9)	0.037	103/521(19.8)	0.134

注:a:bEMD 与 sEMD 比较;b:bEMD 与无 EMD 比较;ASCT:自体造血干细胞移植;—:不涉及放疗;ORR:总有效率;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解

组、无EMD组患者的中位TTP时间与sEMD组比较差异有统计学意义(P 值分别为0.004、 <0.001),而前两组比较差异无统计学意义($P=0.342$)(图1)。

0.001)。自发生髓外播散后,bEMD和sEMD组患者中位OS时间分别为2.0和8.0个月,两组差异无统计学意义($P=0.540$)(图2)。

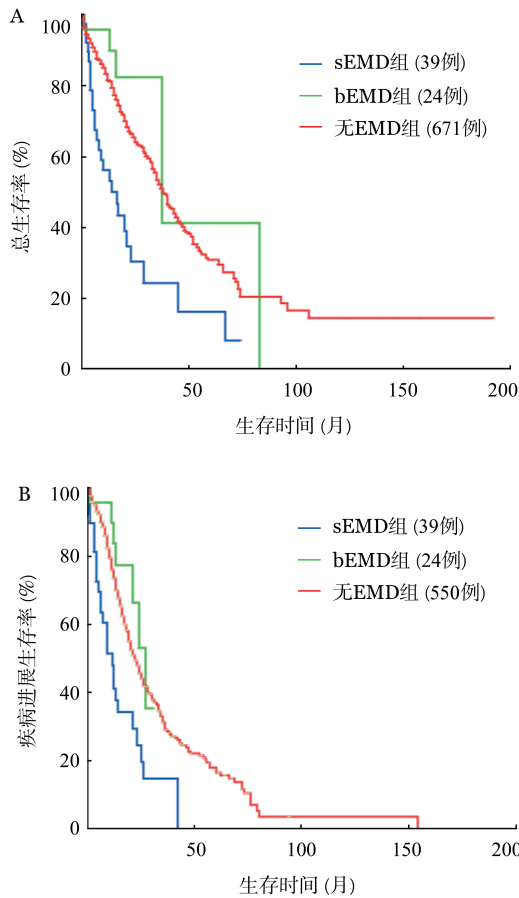


图1 初诊时伴骨旁髓外病变(bEMD)、伴严格的髓外病变(sEMD)和无EMD的多发性骨髓瘤患者的总生存(A)、疾病进展(B)生存曲线

二、随访过程中发生bEMD复发/进展患者情况

1. 患者临床特征:患者总体中位随访时间为32(1~192)个月。随访过程中4例(0.5%)患者发生bEMD,发生时距初诊中位随访37(7~69)个月;24例(2.9%)患者发生sEMD,发生时距初诊中位随访17.5(2~76)个月。4例发生bEMD者均同时伴有髓内PD,发生sEMD的24例患者中10例(41.7%)不伴有髓内PD。

2. 患者预后:随访过程中发生bEMD、sEMD和无EMD组患者的中位OS时间分别为17.0、26.0和40.0个月,bEMD组与其他两组间差异无统计学意义,sEMD组与无EMD组比较明显缩短($P=0.035$)。三组患者的中位TTP时间分别为11.0、13.0和25.0个月,bEMD组与其他两组间差异无统计学意义,sEMD组与无EMD组比较明显缩短($P=$

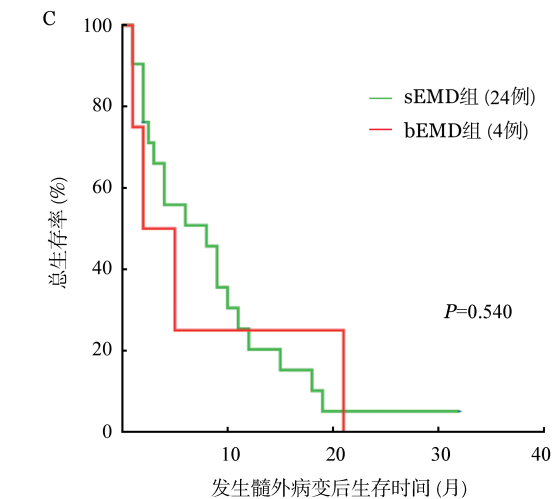
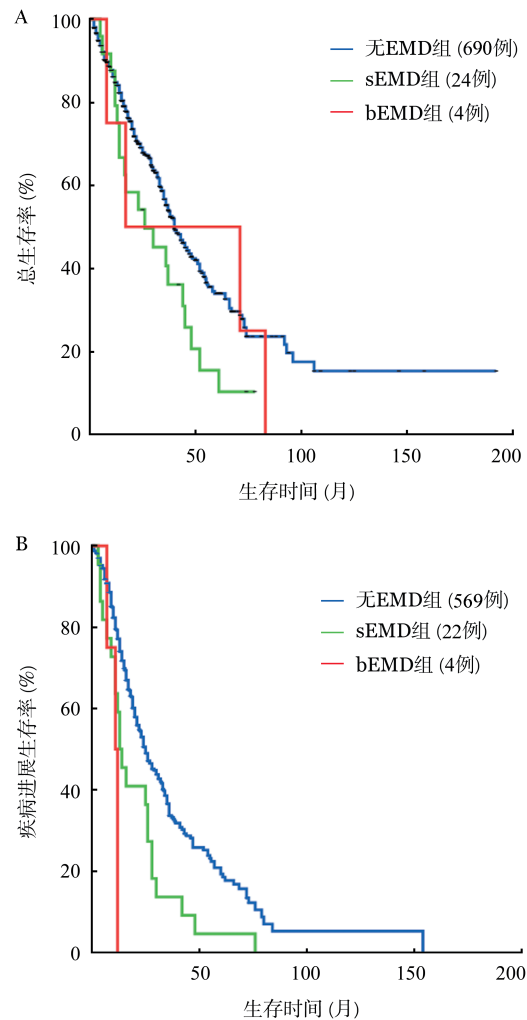


图2 随访过程中发生伴骨旁髓外病变(bEMD)、伴严格的髓外病变(sEMD)和无EMD的多发性骨髓瘤患者的总生存(A)、疾病进展生存(B)以及发生EMD后bEMD组与sEMD组患者的总生存(C)曲线

讨 论

EMD 在 MM 中是一种较为罕见的临床表现。近年来,来自世界各地的研究均显示其发生率有明显的上升趋势,但不同的研究中 EMD 发生率差异极大,究其原因,对 EMD 定义的定义是非常重要的一个方面^[1-11]。早期研究中采用的多是较为广义的 EMD 定义,即包括非骨旁器官、组织的浆细胞瘤侵犯,也包括骨骼周围的软组织浸润。如意大利 Varettoni 等^[11]对单中心 1 003 例 MM 患者进行研究发现初诊时 EMD 的发生率为 7%,随访中 EMD 的发生率为 6%。在中国台湾地区的一项流行病学研究中,研究者统计了 25 年的 MM 患者数据,结果显示其中初诊时 EMD 的发生率高达 22%^[14]。近年来,一种 sEMD 的定义应用更为广泛,即仅包括非骨旁的器官、组织的浆细胞瘤侵犯(局灶或弥漫),而排除了单纯骨旁的浸润,如椎骨、颅骨、鼻窦等^[5-10]。Usmani 等^[9]应用这一定义,采用 PET-CT 的方法对共计 1 965 例患者进行研究,结果显示 TT (Total therapy) 治疗方案、非 TT 治疗方案、无既定方案三组患者在初诊时 EMD 发生率分别为 2.41%、4.35% 和 4.50%,移植后复发/进展时 EMD 发生率分别为 3.43%、5.2% 和 7.24%。因为存在以上差异,使得 EMD 这一 MM 患者中重要的预后不良因素在不同研究中的比较非常困难。那么 bEMD 是否与 sEMD 具有同样的临床意义? 它是不是无 EMD 与 sEMD 之间的一个过渡阶段? 目前很少有研究系统地回答这一问题,因此我们进行了本研究。

本组病例中初诊 MM 患者合并存在 bEMD 的比例为 3.8%。对初诊患者临床特征进行的比较发现, bEMD 与 sEMD 患者相比 LDH 水平显著较低,与无 EMD 患者相比 LDH 水平无明显差异。既往多个临床研究显示, LDH 在 MM 中提示肿瘤高负荷及较高比例的早期死亡,与预后不良显著相关^[15-17]。而就 EMD 进行的多个大宗临床病例分析及我们未发表的研究结果均显示, LDH 升高与 EMD 有显著相关性^[7, 11]。综上,这一结果提示在常规临床特征方面,初诊 bEMD 与 sEMD 存在较大差异,而与无 EMD 患者可能更为相近。细胞遗传学方面的分析显示,初诊 bEMD 与 sEMD 患者相比, P53 缺失发生率较低,但差异未显示出统计学意义(13.0%对 34.5%, $P=0.076$); 与无 EMD 患者相比差异无统计学意义。既往多个研究结果显示 MM 患者中 P53 缺失可能与瘤细胞髓外播散相关,提示在肿瘤生物学

特征方面, bEMD 同样倾向于无 EMD 患者,而非 sEMD^[9, 18-19]。此外与无 EMD 患者相比, bEMD 患者还具有发病年龄轻、男性比例高、IgG 型比例低、IgD 型比例高、HGB 水平高的特点。这在其他广义 EMD 的研究中也有述及,提示伴 bEMD 者与无 EMD 者可能仍具有某些不同的特点^[1, 11]。

初诊患者疗效及预后方面的分析显示,无论治疗后缓解水平、还是患者生存情况(OS 及 TTP),伴 bEMD 患者均与无 EMD 患者无明显差异,两者均明显优于伴 sEMD 患者。既往的研究中很少单独探讨伴 bEMD 的临床意义。Shin 等^[3]回顾性分析了 93 例伴 EMD MM 患者的结果,其中伴 bEMD 患者 64 例,伴 sEMD 患者 29 例,两组患者 ASCT 后中位 OS 时间分别为 67、37 个月,中位 TTP 分别为 28、12 个月,伴 bEMD 患者的预后明显好于伴 sEMD 者。但是,文中没有比较伴 bEMD 患者与无 EMD 患者的预后有无差异。我们的研究结果提示,至少在非 ASCT 患者中,诊断时单纯伴 bEMD 对 MM 患者预后无明显不良影响。

本组患者随访过程中发生 bEMD 的比例仅为 0.5%,较既往文献明显偏低,考虑与中位随访时间偏短(32 个月)以及随访过程中不够重视、发生漏检有关。因为仅有 4 例 bEMD 患者,所以很难对临床特征进行分析,但是我们注意到以下两点:①4 例 bEMD 患者均同时伴有髓内 PD,而 sEMD 患者中 10 例(41.7%)不伴有髓内 PD;②bEMD 患者中位随访 37 个月, sEMD 患者中位随访 17.5 个月。这些均提示后续病程中 bEMD 的发生可能与疾病晚期、较大的肿瘤负荷相关,而非一种独特的生物学行为。预后分析显示,随访过程中发生 bEMD 患者的 OS 及 TTP 时间均较短,但与其他组别患者的差异无统计学意义,可能与患者例数太少有关。以上结果仍有待大规模及随访更加缜密的临床研究证实。

总之,在本研究中我们的结果显示,伴 bEMD MM 患者临床特征更倾向于无 EMD 患者,而非 sEMD 患者。在非 ASCT 患者中,初诊伴 bEMD 的 MM 患者预后明显好于伴 sEMD 者,与无 EMD 者相比差异无统计学意义,提示伴 bEMD 对 MM 患者预后无明显不良影响。建议在以后的研究中对二者进行区分。

参 考 文 献

- [1] Lee SE, Kim JH, Jeon YW, et al. Impact of extramedullary plasmacytomas on outcomes according to treatment approach in

- newly diagnosed symptomatic multiple myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(3):445-452.
- [2] Wirk B, Wingard JR, Moreb JS. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(1): 10-18.
- [3] Shin HJ, Kim K, Lee JW, et al. Comparison of outcomes after autologous stem cell transplantation between myeloma patients with skeletal and soft tissue plasmacytoma [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(5): 414-421.
- [4] Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 981-992.
- [5] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28): 3805-3812.
- [6] Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma [J]. *Leukemia*, 2011, 25(6): 906-908.
- [7] Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse [J]. *Haematologica*, 2014, 99(2): 360-364.
- [8] Chen HF, Wu TQ, Li ZY, et al. Extramedullary plasmacytoma in the presence of multiple myeloma: clinical correlates and prognostic relevance [J]. *Onco Targets Ther*, 2012, 5: 329-334.
- [9] Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents [J]. *Haematologica*, 2012, 97(11): 1761-1767.
- [10] Papanikolaou X, Repousis P, Tzenou T, et al. Incidence, clinical features, laboratory findings and outcome of patients with multiple myeloma presenting with extramedullary relapse [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(7):1459-1464.
- [11] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2): 325-330.
- [12] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 2版. 北京: 科学出版社, 1998: 373-380.
- [13] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group [J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(5): 749-757.
- [14] Huang SY, Yao M, Tang JL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years [J]. *Cancer*, 2007, 110(4): 896-905.
- [15] Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del (17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(20):2173-2180.
- [16] Zhuang J, Da Y, Li H, et al. Cytogenetic and clinical risk factors for assessment of ultra high-risk multiple myeloma [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(2):188-193.
- [17] Gkatzamanidou M, Kastiris E, Gavriatopoulou MR, et al. Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(5):409-413.
- [18] Billecke L, Murga Penas EM, May AM, et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(1): 87-94.
- [19] Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(10): 1357-1360.

(收稿日期:2014-12-16)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:投稿请登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),打开首页作者服务中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”,对论文写作有明确要求。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页在线办公中的“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部