多发性骨髓瘤伴髓外病变研究进展

李新, 黄仲夏

(首都医科大学附属北京朝阳医院西院, 北京100043)

摘要:多发性骨髓瘤(MM)伴髓外病变(EMD)的发病率和发现率逐年升高。EMD包括三种类型:①骨髓瘤侵及邻近骨皮质并通过局部生长形成软组织包块;②不与骨相连的软组织肿块或内脏肿块,通过血行转移至骨髓远处器官或组织,表现为单一或多发的结节或肿块;③骨髓瘤细胞弥漫浸润器官而没有局灶性病变,如胸水等。骨髓微环境通过引起信号分子级联反应介导骨髓瘤细胞增殖、转移、存活,促使骨髓瘤生长和恶性浆细胞归巢。伴EMD的MM患者总体生存期短、预后差。治疗上可选择蛋白酶体抑制剂联合IMiDs, VTD/PACE、单抗Dara, elotuzumab、抗BCMA、BCL-2靶向药物等,也可以考虑allo-SCT或序贯ASCT。

关键词:多发性骨髓瘤;髓外病变;预后;治疗

中图分类号:R733.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)02-0086-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.02.B002

Research Progress on Multiple Myeloma with Extramedullary Disease

LI Xin, HUANG Zhong-xia

(Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

Abstract:The incidence of multiple myeloma (MM)with extramedullary disease (EMD)has increased. There are three types of EMD clinically: ①Tumor mass adjacent to bone and extending into soft tissue.②A soft tissue mass or visceral mass not connecting to the bone;and metastasis to distant organs or tissues of the bone marrow by blood,manifesting as a single or multiple nodule or mass. ③ Myeloma cells diffuse into organs without focal lesions,such as pleural effusion. The bone marrow microenvironment plays a key role in the proliferation,transfer,homing and survival of plasmacyte. The survival time of patients with EMD is short and the prognosis is poor. Proteasome inhibitors combined with IMiDs, VTD/PACE, monoclonal antibodies Dara, elotuzumab, anti-BCMA, BCL-2 targeted drugs can be selected for treatment,allo-SCT or sequential ASCT can also be considered.

Subject words:multiple myeloma;extramedullary disease;prognosis;treatment

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓中单克隆性浆细胞恶性增殖性疾病,病灶通常局限于骨髓,但部分患者在骨髓原发灶处出现突出骨骼外的或远离骨髓原发灶的软组织浆细胞瘤,目前文献将此情况定义为髓外病变(extramedullary disease, EMD)。EMD可以在初诊时以首发症状(primary EMD)出现,但往往在疾病进展或复发时出现(secondary EMD)^[1-2]。文献报道的发生率不一,初诊MM伴EMD的发生率约为7%~18%,治疗过程中出

现的EMD约为6%~20%^[3-4]。多发性骨髓瘤伴EMD随着患者生存期的延长和检查手段以及临床医生的重视,目前发现率越来越高。本文综述近年来骨髓瘤伴EMD的研究进展。

1 多发性骨髓瘤伴髓外病变的发病机制

目前MM伴EMD的确切发病机制尚未阐明。文献报道,骨髓微环境通过引起信号分子级联反应介导骨髓瘤细胞增殖、转移、存活,促使骨髓瘤生长和恶性浆细胞归巢,起关键作用。EMD的发生可能与瘤细胞归巢受阻、瘤细胞侵袭能力增强及血管生成能力增强有关。①黏附分子表达发生改变:MM

基金项目:北京市科技计划课题(Z171100000417010);北京市石景山区医学重点扶持专科建设项目(20170006)

通信作者:黄仲夏,主任,主任医师,教授,硕士;首都医科大学附属北京朝阳医院西院血液与肿瘤科,北京市石景山区京原路5号(100043);E-mail:huangzhongxia@sina.com

收稿日期:2019-05-22; **修回日期:**2019-09-11

表达 VLA-4 和 CD44 分别与骨髓内皮细胞表达的 VCAM-1 和透明质酸 HA 结合,促使 MM 细胞归巢^[5]。②趋化因子受体表达发生改变层黏联蛋白及其受体 67LR 表达上调通过与黏联蛋白结合促进 MM 转移^[6]。CCR 及其相关配体:MM 活动性患者 CCR2、CXC4 呈现低水平表达,MCP-1、2、3 是 CCR2 的配体,主要由骨髓间质细胞分泌,参与 MM 归巢和局部定位。③王亚楠等^[7]研究发现趋化因子受体-7 (CC-chemokine receptor 7,CCR7) 在多发骨髓瘤中表达较高,其高表达与髓外病变发生相关,CCR7 可能是预测 MM 发生 EMD 的重要指标。④MM 细胞组成性表达 MMP9,表达上调与 MM 细胞的侵袭力有关。VEGF 促进血管生成,促进 MM 细胞迁移,IGF-1 促进 MM 细胞分泌 VEGF,Wnt 信号通路的激活可促进 MM 细胞迁移,穿过骨髓血管内皮细胞^[8]。⑤4 次跨膜蛋白家族表达下调。该蛋白在细胞表面广泛表达,介导一系列化学过程,例如黏附、增殖和迁移。该蛋白与多种恶性肿瘤的转移潜力呈负相关,MM 细胞 4 次跨膜蛋白表达下调与肿瘤细胞转移直接相关^[9]。⑥比较髓内骨髓瘤和髓外软组织浆细胞瘤的基因突变组学分析。分析了 14 例 2000—2015 年住院 MM 患者初诊和复发时 EMD 的骨髓及肿块的病理组织。9 例患者中有 6 例 (67%) 骨髓高表达活化的 RAS 突变,11 例患者中有 7 例 (64%) 在 EMD 样品中亦高表达,这与以往认为的从髓内转向髓外病变是基因突变导致的理论相矛盾。TP53 突变较少,大部分在复发的样品中检测到,TP53V197L 突变与放疗耐药相关^[10]。

2 多发性骨髓瘤伴髓外病变的临床表现

MM 合并 EMD 的临床表现各异,EMD 可以累积到所有部位。最常受累部位为椎骨、肋骨、颅骨、骨盆、皮肤、肝脏、乳腺、肾脏、胸膜和中枢神经系统 (CNS) 等等,以及外科手术部位瘢痕处。MM 伴 EMD 的生长方式有三种,一是局部生长,即从局部骨破坏 (椎骨、肋骨、颅骨等) 的地方突破骨皮质生长出来的软组织肿块;二是血源播散,即瘤细胞通过血液循环到皮肤、肝脏、乳腺、肾脏等器官形成多发结节,单个或多个大的皮下肿块,也可以浸润淋巴结及 CNS;三是外源性手术刺激,比如剖腹手术、导管插入等手术

过程刺激了瘤细胞,使其在术后疤痕处形成软组织包块。骨科或骨折后引起瘤细胞在局部的广泛播散。EMD 包括三种类型:①骨髓瘤侵袭及邻近骨皮质并通过局部生长形成软组织包块;②不与骨相连的软组织肿块或内脏肿块,通过血行转移至骨髓远处器官或组织,表现为单一或多发的结节或肿块;③骨髓瘤细胞弥漫浸润器官而无局灶性病变,比如胸水等。目前文献报道将第 1 种类型定义为骨相关的 EMD (bEMD),第 2 和 3 种类型称为严格意义上的 EMD (strict EMD 即 sEMD)。bEMD 从诊断到复发的发生率为 7%~34%,sEMD 从诊断到疾病复发的发生率为 1.7%~3.4%到 3.4%~10.0%^[11-13]。EMD 的发现主要是相关部位的影像学检查。MRI 或 PET-CT (敏感性 96%,特异性 78%)可以在早期发现 EMD。病变处取组织,送病理学检查可以明确诊断。

3 多发性骨髓瘤伴髓外病变的治疗

目前没有针对 MM 伴 EMD 患者接受标准抗骨髓瘤治疗的对照临床试验,大多文献报道是个案报道和小型的回顾性研究,且都是将 bEMD 和 sEMD 放在一起的研究报告,目前仍没有标准的治疗方案。NCCN 及中国 MM 指南均无推荐。许多药物的 III 期临床试验不是专门为分析 EMD 疗效设计的。治疗上通常包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、传统化疗药物及移植等。

3.1 蛋白酶体抑制剂—万珂

新药时代仍无法逆转髓外病变的不良预后。文献报道,一项研究中共 275 例 MM 患者,54 例 (19.6%) 在诊断时有髓外病变。154 例适合移植,其中 137 例 (89%) 接受新药为基础的诱导方案;121 例不适合移植,其中 96 例 (83%) 接受新药作为一线治疗。结果显示,合并 EMD 和无 EMD 两组患者的 2 年 OS 分别为 63.5%和 83.0%,中位 OS 分别为 44.3 个月和未达到,2 年 PFS 分别为 47.7%和 54.7%,中位 PFS 分别为 20.3 个月和 29.1 个月,说明万珂也不能完全逆转合并 EMD 这部分患者的不良预后^[14]。

3.2 免疫调节剂—来那度胺

一项回顾性多中心研究评估了来那度胺联合地塞米松治疗 18 例伴髓外病变的 MM 患者 (Calvo-Villas 2011) 的疗效。患者接受来那度胺 10~25mg,

1~21天, 28天为1个周期, 联合地塞米松。ORR为61.1%, 包括16.6% CR和22.2% VGPR。在11例缓解患者中, 3例患者浆细胞瘤大小缩小, 8例患者的浆细胞瘤完全消失。PFS为9.8个月, OS为14.6个月。18例患者中, 8例发生血液学毒性, 1例发生静脉血栓形成。

3.3 传统化疗药物

我们的研究^[15]回顾性分析了2005年5月至2013年5月北京朝阳医院西院血液科采用DECP方案(顺铂、依托泊苷、异环磷酰胺、地塞米松)治疗的20例复发难治性MM伴髓外浸润的患者资料。20例患者完成了至少2个疗程的治疗, 11例髓外肿块有所缩小, 达到PR, 总有效率为55%(11/20)。中位生存时间为30个月(9~121个月), 1年总生存率为73%, 2年总生存率为28%, 3年总生存率为21%。

3.4 自体干细胞移植

Gagelmann等^[16]分析了2005—2014年入选的3744例新诊断的MM患者, 其中接受单次ASCT的3391例, 序贯ASCT 353例。EMD的总体发生率为18.2%(682例), 发生率从6.5%(2005年)增长到23.7%(2014年)。骨旁浸润占543例, 器官累及139例。一线移植对于不伴EMD和有单个髓外病变的MM患者相比, 3年PFS相似(50.0% vs 47.9%), 3年OS相似(80.1% vs 77.7%)。对于单个骨旁EMD来说3年OS无影响($P=0.07$), 但单器官受累的EMD 3年PFS(39.9%)和3年OS(58%)较差($P=0.001$)。一线序贯移植和一线移植相比对EMD的PFS和OS影响不显著($P=0.13$)(3年PFS: 56.2% vs 48.3%; OS: 52.0% vs 64.9%)。Shin等^[17]回顾性分析了93例复发难治的MM伴EMD的患者接受ASCT的临床资料, ASCT后伴sEMD患者和伴bEMD患者PFS分别是12个月和28个月($P=0.001$), OS分别是37个月和67个月($P=0.037$), 结果显示尽管ASCT在sEMD的MM患者中可以达到较强的疗效, 但较伴bEMD患者的预后差。多因素分析显示伴sEMD是ASCT独立的不良预后因素, 而ASCT亦不能克服这个不良预后^[17]。Shin等^[18]还报道了ASCT对伴不良预后染色体核型EMD的疗效。290例MM患者接受ASCT后, 其中58例患者合并EMD, 均完善了FISH的检查结果: t(11;14), t(4;14), del(13q)和1q扩增的发生率分别为14.9%、6.3%、25.6%和42.9%。

没有t(14;16)和del(17p), t(11;14)的患者治疗反应差, 具有t(11;14)的EMD患者较具有其它核型异常的EMD患者髓外复发率高(42.9% vs 10%~33%)。具有这4个核型中任一核型的患者较无异常的患者均具有较差的PFS(6~12个月 vs 27~37个月)和OS(16~22个月 vs 68个月);但t(11;14)对EMD患者行ASCT是一个不利的预后因素。

3.5 其它治疗方案

文献报道了一例45岁女性MM患者, 移植1年后复发, 给予RVD治疗且万珂维持治疗1年后伴CNS髓外复发, 给予鞘注阿糖胞苷40mg、MTX 12.5mg, 激素20mg共5次, 并给予颅脊神经放疗36Gy。单药Dara化疗持续缓解^[19]。文献报道1例41岁男性MM患者, 右侧眶内髓外病变, 高危, 给予VTD-PACE化疗后ASCT 1个月后原位复发, 给予卡非佐米、来那度胺和地塞米松治疗4疗程后缓解^[20]。一例85岁MM患者, 女性, 诊断为(IgG-λ)with t(4;14)(p16;q32), 应用VD(万珂联合地塞米松)化疗和Rd维持治疗达到VGPR。第731天后患者疾病复发, 给予2个疗程的elotuzumab联合Rd方案治疗, 在第794天髓外复发。给予2个疗程的Pd(泊马度胺联合地塞米松), 2个疗程的Pcd和PVd(泊马度胺联合硼替佐米、地塞米松)治疗; 3个PVd化疗后达到PR, 继续应用PVd治疗11个周期而没有任何不良反应^[21]。

4 多发性骨髓瘤伴髓外病变的预后

EMD的患者生存期较短, 国内报道中位OS为28个月^[22]。Varettoni等^[2]报道中位OS和PFS分别为36个月和18个月。Gozzetti等^[23]报道了50例EMD患者, 其中35例患者应用新药治疗, 15例患者应用传统化疗药物治疗; 结果显示应用新药组的患者OS 25个月, 应用传统化疗药物组OS仅8个月。Tian等^[24]分析了新诊断的伴bEMD的MM患者的临床资料。回顾性分析了114例MM患者, 结果提示bEMD(n=36)的MM患者与无EMD(n=78)的患者相比, 无论在临床特点、OS及PFS差异均无统计学意义。肋骨(46.1%)和椎体旁(17.9%)是bEMD最常累及的部位, 多部位受累较单一部位受累的bEMD预后差, 双膦酸盐在延长bEMD患者的生存上起重要作用。

高微球蛋白和低白蛋白预示着 bEMD 患者的生存期短。Batsukh 等^[25]分析了新诊断 MM 患者伴 ELs (骨相关髓外病变)和 PLs(严格意义的髓外病变)的临床资料,其中 ELs 22 例,PLs 42 例,PLs 患者具有更差的实验室指标如高钙、高 LDH,高骨髓瘤细胞比例、ISS 分期差。中位随访 29.2 个月,PLs 和 ELs 患者的 2 年 OS 分别为 35.1%和 52.6%,中位 OS 分别为 27.8 个月和 54.2 个月,PFS 两者之间无差异。第一次复发后的 PFS,PLs 患者较 ELs 患者差,分别为 8.2 个月和 12.9 个月($P=0.017$)。文献报道伴头颈部 EMD 的 MM 患者临床资料,分析了从 1950 到 2016 年共 315 例头颈部 EMD 的 MM 患者,中位年龄 57 岁(11~85),涉及部位包括鼻窦 22.3%($n=70$)、鼻腔 17.5%($n=55$)、鼻咽部 10.8%($n=34$),EMP 的中位大小为 3.0cm (0.3~12.0cm),治疗有放疗 52%($n=164$)、手术 19%($n=60$)、化疗 5%($n=16$)、手术+放疗+化疗 0.95%($n=3$),放疗中位剂量为 45Gy(20~61Gy)。中位 OS 为 40 个月(0.5~298.0 个月),中位局部 PFS 为 36 个月 (0~298),5 年 OS 和 10 年 OS 分别为 78.33%和 68.61%,5 年肿瘤特异性生存率 (CSS) 和 10 年 CSS 分别为 90.15%和 83.31%。5 年 LPFS 和 10 年 LPFS 分别为 94.78%和 88.43%。5 年淋巴瘤 PFS 为 84.46%,10 年淋巴瘤 PFS 为 80.44%。单因素分析显示与局部复发相关的因素包括鼻窦受累、分泌型 EMP、治疗方式(手术+RT>单独 RT>手术)。骨髓瘤复发的预后因素往往是共存的,如受累部位(鼻窦)、骨破坏、损害部位大于 5cm 和治疗方式。研究表明在预防局部复发时手术+放疗的联合治疗模式优于单纯的治疗方式,理想的放疗剂量为 45Gy^[26]。

5 鉴别诊断

临床上容易与 EMD 相混淆的浆细胞瘤有两

种。一是孤立性浆细胞瘤:即原发于骨骼的,单个孤立的浆细胞瘤称为孤立性的浆细胞瘤(solitary plasmacytoma)。临床表现以局部骨骼肿物伴有疼痛为特征。诊断标准:①在 X 线、MRI 上呈现单个溶骨性肿瘤;②肿瘤组织活检证实为浆细胞瘤;③多部位骨髓穿刺为正常骨髓象;④一般不伴有单克隆免疫球蛋白增多。Table 1 是 Fotiou 等^[27]对孤立性骨浆细胞瘤,孤立性髓外浆细胞瘤,骨髓微小浸润的孤立性浆细胞瘤和骨髓瘤之间的比较。另一个是髓外浆细胞瘤:它是指原发于骨髓和骨骼之外其他部位的浆细胞瘤,约占全部浆细胞肿瘤的 4%,中位发病年龄 55 岁,约 30%的患者小于 50 岁,男女性比为 2:1。诊断标准包括:①组织活检证实为浆细胞瘤;②肿瘤发生于骨髓、骨骼之外的组织器官;③骨髓象正常,骨骼经 X 线和 MRI 检查正常。临床表现取决于髓外浆细胞瘤的发生部位,最好发部位是上呼吸道,文献报道发生于上呼吸道者占 75%,淋巴结和脾脏占 6%,甲状腺占 3%,睾丸占 1%,其它部位占 4%。治疗上首选放疗,局部放射剂量为 40~50Gy,肿瘤局限者可手术切除联合放疗,联合化疗的方案同 MM。文献报道,局部放疗或手术后切除后局部放疗是最佳治疗措施,可使大部分患者治愈。本病的预后优于孤立性浆细胞瘤,更优于 MM。文献报道,骨孤立性浆细胞瘤向 MM 的转化率明显高于软组织髓外浆细胞瘤(57.1% vs 5.5%)。髓外浆细胞早期病变放疗和/或手术切除有可能治愈,60%~70%的患者可存活 10 年以上^[28]。

6 小结

近年来随着检查手段的提高,MM 合并 EMD 的发现率较前升高,临床表现更是多样化。随着新药的不断应用,MM 患者总体生存延长,以 EMD 的形式复发的 MM 患者增多。伴 EMD 的 MM 患者总体生

Table 1 Diagnosis of solitary plasmacytoma

Index	Serum M-peak	Clonal PC	Radiological workup**	Other end organ damage(CRAB)
Solitary bone plasmacytoma	<3g/dl*	No clonal plasma cells(negative flow cytometry)	No additional lesions +normal MRI pattern	Absent
Solitary extramedullary Plasmacytoma	<3g/dl	No clonal plasma cells(negative flow cytometry)	No additional lesions +normal MRI pattern	Absent
Solitary plasmacytoma with minimalmarrow involvement	<3g/dl	Positive flow cytometry or <10% clonal PC	No additional lesions +normal MRI pattern	Absent
MM	≥3g/dl	If ≥10% clonal PC	>1 lesion or abnormal MRI pattern	Present

Notes: *: Usually less than <1/dl; **: Radiologic work up should include PET/CT and at least spine MRI. Otherwise, low-dose whole-body CT(IdWBCT) should be considered. Plain x-rays are not sufficient to establish solitary plasmacytoma.

存期短,预后差,专家共识将 EMD 作为高危 MM 治疗。文献报道伴 bEMD 的 MM 和不伴 EMD 的 MM 患者相比,OS 和 PFS 并没有统计学上差异,但 sEMD 的患者无论在临床表现、治疗疗效以及生存方面均差于 bEMD 的患者。治疗上可以选择蛋白酶体抑制剂联合 IMiDs,VTD/-PACE、单抗 Dara,elotuzumab、抗 BCMA、BCL-2 靶向药物等,也可以考虑 allo-SCT 或序贯 ASCT,或鼓励患者参加新药临床试验。目前已经设计了少量针对 EMD 和 SP 的具有希望的临床试验(NCT02336386,NCT100109889,NCT02516423)。目前 EMD 的治疗仍面临挑战,无论是哪种新药或临床试验都不能控制 EMD 的耐药,治疗需要个体化。

参考文献:

[1] Oriol A. Multiple myeloma with extramedullary disease[J]. *Adv Ther*,2011,28 Suppl 7:1-6.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol K, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma in the era of novel agents[J]. *Br J Haematol*,2015,169(6):763-765.

[5] 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.

[6] Selleri C, Ragno P, Ricci P, et al. The metastasis associated 67 kDa laminin receptor is involved in G-CSF induced hematopoietic stem cell mobilization [J]. *Blood*,2006,108(7):2476-2484.

[7] Wang YN, Gan SL, Wu FF, et al. Expression of CC-chemokine receptor 7 in patients with multiple myeloma and its relationship with extramedullary disease[J]. *Journal of Experimental Hematology*,2017,25(2):476-479. [王亚楠,甘思林,仵菲斐,等. CCR7 在多发性骨髓瘤中的表达及其与髓外病变的关系 [J]. *中国实验血液学杂志*,2017,25(2):476-479.]

[8] Vande Broek I, Asosingh K, Allegaert V, et al. Bone mar-

row endothelial cells increase the invasiveness of human multiple myeloma cells through upregulation of MMP- 9: evidence for a role of hepatocyte growth factor[J]. *Leukemia*,2004,18(5):976-982.

[9] Drucker L, Tohami T, Tartakover-Matalon S, et al. Promoter hypermethylation of tetraspanin members contributes to their silencing in myeloma cell lines [J]. *Carcinogenesis*,2006,27(2):197-204.

[10] de Haart SJ, Willems SM, Mutis T, et al. Comparison of intramedullary myeloma and corresponding extramedullary soft tissue plasmacytomas using genetic mutational panel analyses[J]. *Blood Cancer J*,2016,6:e426.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol K, 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.

[14] 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.

[15] Li X, Sun WJ, Jin FY, et al. Clinical observation of DECP combination chemotherapy for relapsing and refractory multiple myeloma patients with extramedullary plasmacytomas[J]. *Natl Med J China*,2014,94(16):1258-1260. [李新,孙万军,靳凤艳,等. DECP 方案治疗伴髓外浸润的复发难治性多发性骨髓瘤的临床观察 [J]. *中华医学杂志*,2014,94(16):1258-1260.]

[16] Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation:a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT [J]. *Haematologica*,2018,103(5):890-897.

[17] 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.

[18] Shin HJ, Kim K, Lee JJ, et al. The t(11;14)(q13;q32)

- translocation as a poor prognostic parameter for autologous stem cell transplantation in myeloma patients with extramedullary plasmacytoma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(4):227-235.
- [19] Elhassadi E, Murphy M, Hacking D, et al. Durable treatment response of relapsing CNS plasmacytoma using intrathecal chemotherapy, radiotherapy, and daratumumab[J]. Clin Case Rep, 2018, 6(4):723-728.
- [20] Mele G, Pastore D. Efficacy of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for extramedullary intracranial localization of multiple myeloma [J]. Case Rep Hematol, 2018, 2018:2312430.
- [21] Oka S, Takeuchi S, Shiragami H, et al. Successful treatment with pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone in a patient with frail refractory and relapsed multiple myeloma with extramedullary disease [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2018, 45(12):1779-1782.
- [22] 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.
- [23] Gozzetti A, Cerase A, Lotti F, et al. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients[J]. Cancer, 2012, 118(6):1574-1584.
- [24] Tian C, Wang L, Wu L, et al. Clinical characteristics and prognosis of multiple myeloma with bone-related extramedullary disease at diagnosis [J]. Biosci Rep, 2018, 31:38(3):pii:BSR20171697.
- [25] Batsukh K, Lee SE, Min GJ, et al. Distinct clinical outcomes between paramedullary and extramedullary lesions in newly diagnosed multiple myeloma[J]. Immune Netw, 2017, 17(4):250-260.
- [26] Venkatesulu B, Mallick S, Giridhar P, et al. Pattern of care and impact of prognostic factors on the outcome of head and neck extramedullary plasmacytoma: a systematic review and individual patient data analysis of 315 cases[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(2):595-606.
- [27] Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. How we manage patients with plasmacytomas[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2018, 13(3):227-235.
- [28] Chen SL, Wu YJ. Multiple Myeloma [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016. [陈世伦, 武永吉主编. 《多发性骨髓瘤》[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.]

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。