

多发性骨髓瘤合并中枢神经系统髓外病变 诊治进展

胡婉莉, 宋佳殷, 魏宇君, 陈 飞, 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(multiple myeloma, MM)是一种起源于骨髓的恶性浆细胞肿瘤,新诊断MM或复发难治MM均可合并髓外病变。其中,MM合并中枢神经系统髓外病变的发病率约1%,患者通常表现为局灶性神经功能缺损、视力改变、神经根病、头痛、精神状态改变、认知障碍症状等。增强磁共振成像是标准放射学检查方法,同时脑组织或脑脊液检查中可见单克隆浆细胞有助于诊断。治疗上,目前以蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等新药化疗、自体干细胞移植和放疗相结合的积极治疗策略,但MM合并髓外病变患者的预后仍较差,中位生存期仅6~10个月。

关键词: 多发性骨髓瘤;髓外病变;中枢神经系统;诊断;治疗;预后

中图分类号: R730.263 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)12-1028-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.12.B010

Progress on Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma with Extramedullary Disease of Central Nervous System

HU Wan-li, SONG Jia-yin, WEI Yu-jun, CHEN Fei, HUANG Zhong-xia

(Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

Abstract: Multiple myeloma(MM) is a malignant plasma cell tumor originating from the bone marrow, and can be combined with extramedullary disease(EMD) in either newly diagnosed MM (NDMM) or relapsed refractory MM(RRMM). The incidence of MM combined with extramedullary disease of central nervous system(CNS) is about 1%, and patients usually present with focal neurological deficits, visual changes, radiculopathy, headaches, changes in mental status, and symptoms of cognitive impairment. Enhanced MRI is a standard radiological examination method, meanwhile, monoclonal plasma cells detected with cerebrospinal fluid examination would help the diagnosis. The comprehensive treatment strategy, which combines chemotherapy with proteasome inhibitors and immunomodulators, autologous stem cell transplantation, and radiotherapy is generally adopted, the prognosis of these patients is still poor, with an average median survival time of only 6~10 months.

Subject words: multiple myeloma; extramedullary disease; central nervous system; diagnosis; treatment; prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,引起高钙血症、肾损害、贫血和骨损害等,其中位年龄70岁左右,近年来发病率呈逐年增加趋势,大部分患者确诊时已处于疾病的中晚期^[1]。虽然硼替佐米等靶向新药治疗使MM患者

的生存期延长为目前的平均5~7年,但随着病情的演变,复发难治多发性骨髓瘤(relapsed refractory MM, RRMM)患者肿瘤细胞浸润造成中枢神经系统(central nervous system, CNS)等髓外病变(extramedullary disease, EMD)的比例高于新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed MM, NDMM)患者,MM合并软组织EMD患者生存期小于1年,成为高危MM因素之一^[1-5]。因发生EMD时,其浆细胞母细胞化,M蛋白分泌减少或缺失^[3],临床上容易被忽视,且国际上对MM合并EMD缺乏标准治疗方案,成为MM诊治的难点之

基金项目: 北京市科技计划(Z171100000417010);北京市石景山区医学重点专科建设项目

胡婉莉、宋佳殷为共同第一作者

通信作者: 黄仲夏,主任医师,教授,博士;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: 2021-06-02; **修回日期:** 2021-08-08

一。本文主要对 MM 合并中枢神经系统 EMD 的诊治进展进行综述。

1 EMD 的发生

MM 合并髓外浸润或 EMD 是指骨髓瘤细胞向髓外组织器官播散,可发生在 MM 的各个阶段。有文献报道,髓外浸润在 MM 诊断时的发生率为 7%~18%,而在 MM 治疗中或复发时的发生率可达 20%,并且 MM 合并 EMD 提示疾病恶性程度高、进展速度快及预后差等,在 MM 终末期合并 EMD 或继发性浆细胞白血病的比例明显增加,是 MM 终末期的不良临床表现之一^[1-4]。

MM 合并 EMD 通常情况下分为两种,一种是骨病变部位的骨髓瘤细胞从骨皮质直接浸润邻近骨旁组织,形成骨旁髓外病变,即骨相关的 EMD (EMD-b),受累部位往往邻近椎骨、肋骨、胸骨、颅骨等,发生率为 3%~34%,其中由椎骨延伸的包块是最常见的类型。另一种为骨髓瘤细胞通过血源播散,转移侵犯远处器官或组织,累及皮肤、淋巴结、睾丸、椎体硬膜外、中枢神经系统等,称为非骨旁髓外病变或软组织髓外病变 (EMD-s),发生率为 3%~10%,最常见的部位是皮肤和皮下组织,占 69%^[4-5]。严格意义上的 EMD 是指软组织髓外病变即 EMD-s,可表现为单一或多发的结节或肿块;或骨髓瘤细胞弥漫浸润器官而没有局灶病变,如胸腔积液、脑脊液中发现浸润的骨髓瘤细胞证据等。中国 155 例 MM 合并 EMD 的研究中,中位年龄 63 岁,其中 EMD-s 的发生率为 36.10%,死亡风险高于合并 EMD-b 的 MM 患者^[6]。

EMD 的发生机制仍不明确,在 MM 中 EMD 的发生可能与骨髓微环境异常影响了 CXCR4、VLA-4、CD44、VCAM-1 等黏附分子表达异常,导致骨髓瘤细胞归巢和局部定位障碍有关^[3]。EMD-s 的标本有更高危的 FISH 基因学异常如 P53 缺失等,而且预后明显差于合并 EMD-b 的 MM 患者^[7]。多部位 EMD-b 和/或 EMD-s 是 NDMM 患者的独立不良预后因素^[8]。

2 中枢神经系统 EMD 的临床特点

与 EMD 类似,浆细胞白血病为 MM 的终末期

表现,其定义是通过白细胞分类计数或通过计数超过 2×10^9 每升循环克隆浆细胞在血液中观察到超过 20% 的克隆浆细胞。浆细胞白血病也是一种侵袭性浆细胞疾病,预后不佳^[9]。

研究对 2010—2018 年期间被诊断为血源播散 EMD 的 MM 患者 127 例进行分析,患者均通过影像学(87.3%)和/或活检(79%)诊断为血源性髓外复发的 MM。其中,44%最初被诊断为 ISS 3 期,57%出现浆细胞瘤,30%有高危细胞遗传学。血源性髓外复发的 MM 的中位时间为 32 个月。52% 的患者报告了多个血源性髓外复发的 MM 部位,主要涉及软组织、皮肤、胸膜/肺、肝脏和中枢神经系统。血源播散 EMD 的 MM 患者中位生存期仅 6.5 个月^[4]。

对来自 172 例 MM 合并中枢神经系统 EMD 的患者分析,从诊断 MM 到累及中枢神经系统的中位时间为 3 年。初诊 MM 时诊断为中枢神经系统累及的患者为 38 例(22%),复发/进展时诊断为 134 例(78%);与典型 MM 相比,合并中枢神经系统病变的 MM 患者发病年龄更早(53 岁 vs 65~70 岁)^[10]。

中枢神经系统受累与不利的细胞遗传学异常(尤其是 13 号染色体的易位和缺失)、高肿瘤质量、浆母细胞形态、额外的髓外骨髓瘤表现和循环浆细胞有关。这些特征的存在应提醒临床医生注意中枢神经系统受累的可能性^[11]。与标准风险患者相比,细胞遗传学高危患者的 OS 和 PFS 更差,及时进行新药治疗后桥接自体干细胞移植治疗。EMD 特别是 EMD-s 代表 MM 的一种侵袭性和大部分耐药的表型,经常与高风险的细胞遗传学相关,全基因组光学图谱分析发现 EMD 标本在 17p13 区域有拷贝数丢失,MM 患者骨髓 CD138⁺骨髓瘤细胞中 1 号染色体异常与髓外进展有关^[12]。

3 发病机制

MM 合并中枢神经系统 EMD 的发生机制仍不明确,主要有以下假说。

3.1 血源性转移

一些研究认为中枢神经系统受累的一个的重要因素,即在外周血液或脑脊液中出现单克隆浆细胞^[9]。有研究表明 40% 的浆细胞白血病患者有中枢神经系统受累,并且外周血出现循环浆细胞意味着更多

的肿瘤负荷和难治愈复发的风险增高^[13]。目前有些研究认为,高危的染色体异常类型与不同髓外受累部位相关,它们可能驱动不同的克隆浆细胞从骨髓原发灶向髓外转移,主要是 *p53* 突变/*del17p13* 的作用。*CD56* 是一种参与骨髓浆细胞迁移的黏附分子,其表达下调可促进 MM 细胞逃逸,在远处建立浆细胞转移浸润。有报道显示,80% 的非中枢神经系统受累 MM 患者中检测到 *CD56* 表达,其中骨髓 62.5%、脑脊液 88%。因此目前认为 *CD56* 阴性是 MM 合并中枢神经系统病变的主要诊断标志^[3]。除此之外, *Lamda* 轻链、LDH 升高是中枢神经系统 MM 的主要诊断标志。

3.2 中枢神经系统中浆细胞巢

与淋巴细胞白血病类似,中枢神经系统是治疗过程中单克隆浆细胞的避难所,目前所使用的大多数治疗 MM 的药物无法跨越血脑屏障,中枢神经系统中浆细胞巢持续生长。因此中枢神经系统的单克隆性浆细胞巢可成为 MM 在中枢神经系统复发的来源^[3,10]。

3.3 MM 的克隆异质性

该假说认为 MM 的克隆异质性可能对中枢神经系统复发有一定的影响,在这种髓外复发中,出现了有抗药性的克隆群体,因此患者表现出初诊时没有的实质肿瘤和脑脊液的高危特征,推测复发可能来自非初诊时存在的克隆^[3,10]。

4 诊断与鉴别诊断

MM 合并中枢神经系统 EMD 时,可表现为头痛和认知功能障碍这些非特异性和异质性表现,此时应高度警惕中枢神经系统 EMD 的可能,必须积极检查。增强磁共振(MRI)成像是 MM 合并中枢神经系统病变的标准放射学检查方法。通过相关部位的影像学检查可发现 80% 的 EMD 病变,全身 CT、MRI 或 FDG PET-CT 可以早期发现 EMD,明确诊断需要依靠病变处组织取活检送病理学检查^[14-16]。

脑脊液细胞学和流式细胞检查可发现 87%~91% 的 MM 合并中枢神经系统病变患者存在浆细胞和单克隆细胞增殖^[17]。一般 MM 合并中枢神经系统病变患者脑脊液中蛋白含量升高,葡萄糖含量下降。目前在脑脊液上使用异常游离光链检测是一种有力

的辅助诊断工具,并且似乎比细胞学更可靠。髓外浆细胞瘤在细胞形态学上通常表现为幼稚的浆母细胞样形态,具有不规则的核、细小的泡状染色质和突出的嗜酸性核,呈结节状增殖,并伴有不同程度的纤维化^[12]。由于 EMD 时病变部位的浆细胞母细胞化,免疫球蛋白分泌减少,故 MM 合并 EMD 时,骨髓中异常浆细胞百分比可能下降, M 蛋白的分泌也逐渐减少,使其病变更具有隐蔽性。因此评价 MM 肿瘤负荷时,应注意结合 CT、MRI 和 PET-CT 等放射影像检查,并注意与淋巴瘤或病程中并发的第二肿瘤等包块进行鉴别诊断^[3]。

5 治疗

MM 合并 EMD 的治疗包括治疗潜在的原发疾病、手术切除或局部放疗。EMD-b 与 EMD-s 相比,前者对传统化疗敏感,生存时间与无髓外病变骨髓瘤接近,而 EMD-s 则治疗效果相对差,疾病进展快速,并且生存时间明显缩短,发生 EMD-s 后生存期仅为 4 个月左右。总体来说,EMD 患者常因频繁的治疗失败而预后不良^[10]。MM 合并中枢神经系统 EMD 时,在后期往往更具侵袭性,在接受新药治疗时,免疫调节剂较蛋白酶体类药物治疗可获得更高的有效率($P=0.04$)。全身治疗相比较非全身治疗有生存优势(12 个月 vs 3 个月, $P=0.001$)^[18]。EMD 的最佳治疗策略应在全身治疗同时,以实现持久的长期局部控制为目标,并稳定承重的骨骼(如脊柱)。目前,EMD 的标准治疗是明确的局部放疗,因为其具有良好的局部控制率(85%~90%),可能转化为持久缓解,甚至治愈^[19]。目前通常采用常规化疗、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、自体干细胞移植和放疗相结合的积极治疗策略。

对于受累于中枢神经系统的 EMD,有研究主张采用颅内照射和鞘内注射及全身联合化疗(如甲氨蝶呤、阿糖胞苷、依达拉星和硫唑嘌呤),这种联合治疗可以穿过血脑屏障,从而使化疗药物渗透到中枢神经系统^[20]。可以应用能够穿透血脑屏障的药物,免疫调节剂可以穿过血脑屏障,脑脊液中药物浓度可达到其血药浓度峰值的 30%~60%^[21-26],但由于其神经系统的副作用、对 *del17p* 患者的低疗效以及药物起效时间长而不太被推荐使用。有动物实验证明

30%~40%来那度胺和泊马度胺可穿透血脑屏障,足以在淋巴瘤和骨髓瘤中有效清除脑脊液中的肿瘤细胞^[17],且研究表明,由于1/3的来那度胺耐药患者对泊马度胺仍有反应。POEMS综合征患者在接受来那度胺治疗时表现出VEGF的减少。因此推荐将IMiDs(免疫调节剂)作为具有穿越血脑屏障能力的抗血管生成剂使用。除此之外,某些能够跨越血脑屏障的蛋白酶体抑制剂也具有同样作用,有动物实验表明,马利佐米具有30%的中枢神经系统穿透力,也是目前已知唯一具有跨过血脑屏障能力的蛋白酶体抑制剂,在1例报告中,接受了马利佐米治疗的患者脑脊液浆细胞减少,神经系统症状相应减轻,并有影像学改善,但其在MM中的作用仍有待确定^[23]。

全身联合治疗是目前MM合并中枢神经系统病变治疗的推荐治疗方案,如CD38单克隆抗体Daratumumab联合泊马度胺等方案^[20,25]治疗中枢神经系统EMD,脑部肿块明显缩小。

对于中枢神经系统受累的血液系统恶性肿瘤,多篇报道显示,接受鞘内注射(ITC)的患者生存期较长,为7.2~20.0个月,而未接受ITC的患者为1.4~5.0个月,ITC通常与全身治疗联合应用,其理论上可穿透血脑屏障,单独应用可能无效。一系列研究表明,ITC和含IMiDs的方案与IMiDs的单药或其他药物相比,中位生存期更长(17.1个月 vs 4.6个月)^[10,24]。

6 预后因素

MM合并中枢神经系统EMD占MM的1%,属于EMD-s,往往在影像学检查早期诊断和/或脑脊液可发现中发现浸润的骨髓瘤细胞证据等,预后极差,生存期一般6~7个月^[10]。

Paludo等^[26]研究中,中枢神经系统受累的MM患者中位生存期为3.4个月。这种髓外复发没有标准的治疗方法,应及时开始有针对性的积极治疗,化疗、放疗和系统治疗。即使如此,在新型疗法的时代,中枢神经系统受累的预后仍然不乐观。

一项多中心回顾性研究表明,在诊断MM中枢神经系统病变之前接受过至少一线治疗或FISH检测到>1个细胞遗传学异常,都是降低总体生存率(OS)的独立危险因素,存在0/1/2个危险因素患者的中位OS分别为25个月、5.5个月和2个月($P<$

0.001)^[15]。非化疗相关性神经系统症状,在MM初诊后的任何时候出现,都应引起对中枢神经系统受累的怀疑。虽然中枢神经系统受累的MM患者预后一般较差,但先前未经治疗的患者和具有良好细胞遗传学特征的患者都可能会因有效的全身治疗和/或放射治疗而延长生存期。

在MM髓外病变的诊断与预后中,高乳酸脱氢酶水平和高危细胞遗传学特征的结合在EMD中出现频繁,这也导致了MM患者出现早期疾病进展和极高的疾病相关死亡风险。中枢神经系统受累的MM中, λ 和IgD亚型的不良预后类型、高肿瘤负荷、乳酸脱氢酶升高、 β_2 -微球蛋白升高以及除中枢神经系统以外的髓外受累,都是其高危因素。无论是诊断时出现的髓外病变还是复发时出现的髓外疾病,都是预后不良的象征,且后者预后更差^[3,10]。

7 MM合并眶周EMD

在MM中,眶周EMD的发病机制与中枢神经系统EMD类似,通常来源于眶周骨MM的直接蔓延或血源性播散。眶周EMD是否属于中枢神经系统EMD的概念较为模糊。

在对2480例病例的回顾中,大多数眼眶肿瘤是良性的,317例(13%)是淋巴增生性病变,其中只有1%是浆细胞瘤^[27]。Hotta等^[28]回顾分析2009—2014年在国家全球健康和医学中心眼科部门所有涉及眼科的造血肿瘤病例的医疗记录,研究了8例伴有视神经侵犯或外展神经麻痹的造血肿瘤患者,原发病为MM3例,急性淋巴细胞白血病1例,滤泡性淋巴瘤1例,艾滋病相关淋巴瘤3例。5年随访期间,有6例死亡。造血癌患者眼部受累,尤其是与艾滋病相关的淋巴瘤,与预后不良有关。

MM合并眶周EMD极为罕见,其发生率从1/800到1/200不等,75%的病例作为全身疾病的首发表现出现。通常表现为视力模糊、眼球突出、局灶性神经功能缺损、视力改变、神经根病、头痛、精神状态改变、认知障碍^[15],其中多数表现为单侧病变^[20],且很少有眼痛。大多数患者症状的发生是隐蔽的,伴有复视和视觉障碍的缓慢进展的表现。运动受限,尤其是在外展过程中。颅内扩散可导致乳头水肿和颅神经麻痹。非特异性症状,如低热、乏力和厌食等常见。一

般眶内病变比眶外病变具有更强的侵略性,但仅在病例报告中有所描述,而确切的发病率尚未描述。眼眶受累最常见于患有已知活动性疾病或疾病的初始表现的患者,但是其也可能是疾病复发的首发表现^[25,27-30]。

总的来说,眼内受累比眼眶受累少,而且视神经受累极为罕见,涉及视神经的MM可分为以下三大类:(1)高黏度综合征引起的缺血性视神经病变,视神经的直接浸润或浆细胞瘤对视神经的压迫^[20],具体为:过多的单克隆免疫球蛋白引起的高黏度综合征可损害微血管循环,导致下游缺血和视神经病变^[27];(2)视神经也可以直接被恶性浆细胞浸润;(3)髓外浆细胞瘤是软组织浆细胞瘤。视神经乳头自身孤立受累甚至比视神经受累更为罕见,仅在少数情况下已有描述^[27-30]。

眶周受累的MM其MRI表现与淋巴瘤类似,可见软组织影浸润。视神经受压的浆细胞瘤常常与球后视神经炎相混淆。通过眼底检查、MRI和实验室检查对视神经病变进行进一步检查,能够确定视力丧失的原因^[28]。对于诸如眶周MM的可触及肿物,细针穿刺细胞学为非侵入性检验MM眶周浸润提供了可能,细针穿刺物用多参数流式细胞分析,有利于EMD与淋巴瘤的鉴别诊断^[27-30]。

眼眶受累通常预示着疾病的恶化过程,预后很差。MM合并眶周EMD的治疗,包括治疗潜在的疾病,放射线或手术切除。针对诸如眶周MM等局部肿物,应用局部放疗缩小肿物,减轻肿瘤负荷也起到了积极的作用。

8 小 结

MM合并中枢神经系统病变发病率约1%,患者通常表现为局灶性神经功能缺损、视力改变、神经根病、头痛、精神状态改变、认知障碍症状,出现中枢神经系统表现应积极检查。MM合并中枢神经系统EMD预后极差,其发生机制目前认为可能与单克隆浆细胞的血源性转移相关。增强磁共振成像等影像学阳性和/或脑组织或脑脊液检查中可见单克隆浆细胞有助于诊断。治疗包括治疗MM的来那度胺等靶向新药、手术切除或局部放疗、鞘内注射等,尽管采取综合性治疗措施,该类患者的预后仍较差,中位

生存期仅6~10个月。MM合并眶周EMD,通常表现为视力模糊、眼球突出、局灶性神经功能缺损、视力改变等,其诊断和治疗参考MM合并中枢神经系统EMD的诊治方法。

参考文献:

- [1] Sevcikova S, Minarik J, Stork M, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma-controversies and future directions[J]. Blood Rev, 2019, 36:32-39.
- [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] Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, et al. Extramedullary multiple myeloma[J]. Leukemia, 2020, 34(1):1-20.
- [4] Avivi I, Cohen YC, Suska A, et al. Hematogenous extramedullary relapse in multiple myeloma—a multicenter retrospective study in 127 patients [J]. Am J Hematol, 2019, 94(10):1132-1140.
- [5] Beksac M, Seval GC, Kanellias N, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma StudyGroup and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome[J]. Haematologica, 2020, 105(1):201-208.
- [6] Li G, Song YP, Lv Y, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of multiple myeloma with extramedullary disease: a SEER-based study [J]. J Oncol, 2021, 2021:6681521.
- [7] 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.
- [8] He J, Yue X, He D, et al. Multiple extramedullary-bone related and/or extramedullary extraosseous are independent poor prognostic factors in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. Front Oncol, 2021, 11:668099.
- [9] Gundersen MT, Lund T, Moeller HEH, et al. Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(1):8.
- [10] Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice[J]. Am J Hematol, 2016, 91(6):575-580.
- [11] Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and ex-

- tramedullary manifestations[J]. *Br J Haematol*, 2002, 117(1): 103–108.
- [12] Kriegova E, Fillerova R, Minarik J, et al. Whole-genome optical mapping of bone-marrow myeloma cells reveals association of extramedullary multiple myeloma with chromosome 1 abnormalities[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14671.
- [13] Eskelund CW, Frost AN. Localized relapse of primary plasma cell leukaemia in the central nervous system[J]. *Case Rep Hematol*, 2015, 2015: 1–5.
- [14] 吴迪, 王雯娟, 张梅. 多发性骨髓瘤伴非骨旁髓外病变骨髓形态学特征[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(3): 807–811.
- Wu D, Wang WJ, Zhang M. Bone marrow morphology of multiple myeloma with non-bone-related extramedullary disease [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2018, 26(3): 807–811.
- [15] Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): e206–e217.
- [16] Martí A, Morón S, Chinchilla S, et al. PET/CT ¹⁸F-FDG with soft tissue plasmacytomas in multiple myeloma [J]. *Eur J Hybrid Imaging*, 2021, 5(1): 6.
- [17] 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.
- [18] Montefusco V, Francesca Gay F, Spada S, et al. Outcome of paraosseous extramedullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs [J]. *Haematologica*, 2020, 105(1): 193–200.
- [19] Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation therapy for solitary plasmacytoma and multiple myeloma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(4): 794–808.
- [20] 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.
- [22] Nahi H, Svedmyr E, Lerner R. Bendamustine in combination with high-dose radiotherapy and thalidomide is effective in treatment of multiple myeloma with central nervous system involvement[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(5): 454–455.
- [23] Badros A, Singh Z, Dhakal B, et al. Marizomib for central nervous system-multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(2): 221–225.
- [24] Dara A, Mook BB, Doorduijn JK, et al. Efficacy of intrathecal chemotherapy in patients with central nervous system involvement of hematological malignancies: a retrospective analysis[J]. *J Neuro Oncol*, 2018, 139(1): 117–123.
- [25] Lee M, Zhang X, Vinh Nguyen V, et al. Multiple myeloma in a young female presenting with neurological symptoms [J]. *Case Rep Hematol*, 2020, 2020: 1375174.
- [26] Paludo J, Painuly U, Kumar S, et al. Myelomatous involvement of the central nervous system [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(11): 644–654.
- [27] Bonavolontà G, Strianese D, Grassi P, et al. An analysis of 2,480 space-occupying lesions of the orbit from 1976 to 2011[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2013, 29(2): 79–86.
- [28] Hotta M, Ito T, Konishi A, et al. Multiple myeloma with central nervous system relapse early after autologous stem cell transplantation: a case report and literature review[J]. *Intern Med*, 2021, 60(3): 463–468.
- [29] Yoshida-Hata N, Katai N, Oshitari T. Ophthalmic manifestations of hematopoietic malignancy [J]. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2016, 2016: 6074968.
- [30] Wang SSY, Lee MB, George A, et al. Five cases of orbital extramedullary plasmacytoma: diagnosis and management of an aggressive malignancy[J]. *Orbit*, 2019, 8(3): 218–225.
- [31] Barmas-Alamdari D, Sodhi GS, Shenouda TA. Bilateral proptosis in a case of recurring multiple myeloma: uncommon orbital presentation of plasmacytoma [J]. *Int Med Case Rep J*, 2020, 13: 297–301.