

多发性骨髓瘤髓外病变诊治进展^{*}

Advances of extramedullary disease in multiple myeloma

庄俊玲¹

【关键词】 多发性骨髓瘤;髓外病变;诊断;治疗

Key words multiple myeloma; extramedullary disease; diagnosis; therapy

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.07.003

【中图分类号】 R733.3 【文献标志码】 C



专家简介:庄俊玲,博士,北京协和医院血液内科副主任,主任医师,硕士生导师。亚洲骨髓瘤工作组(Asian Myeloma Network)会员,中国医师协会整合血液病学专业委员会委员,北京医学会血液病学分会青年委员会副主任委员,《中华血液学杂志》通讯编委,《中华内科学杂志》英文摘要编辑。曾以访问学者身份先后两次在美国 Vanderbilt 大学和 MD Anderson 肿瘤中心学习,在 Blood, Leukemia Lymphoma, Leukemia Research, PLoS One, Bone, Am J Hematol 等中英文杂志发表论文 30 余篇。承担国家自然科学基金,北京自然科学基金,教育部归国人员基金等项目。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性克隆性浆细胞疾病,随着近 20 年来各种新药(蛋白酶体抑制剂 PIs、免疫调节剂 IMiDs、单克隆抗体等)的广泛应用,患者生存期(overall survival, OS)从 4 年延长至 8 年左右^[1]。大部分患者表现为骨髓累及的“液体肿瘤”,少数则发生“实体瘤”特征的髓外浆细胞瘤,又被称为髓外病变(extramedullary disease, EMD)。随着全身影像学检查的广泛应用,EMD 的检出率也逐渐升高,诊治也越来越受到重视。本文将以病例评论的形式向读者阐述 EMD 的定义、分类、临床特征、预后、治疗方案等。

1 EMD 的定义

对髓外病变的确切定义一直存在争议,字面上解释为骨髓以外部位的浆细胞瘤,主要包括骨旁浆细胞瘤(EMD-B)和软组织浆细胞瘤(EMD-S)^[2-3]。有学者认为软组织病变才是真正的 EMD,浆细胞表现为更为幼稚的浆母细胞,生物学行为也更为侵袭。而骨旁病变多为髓内浆细胞突破骨膜形成,更接近髓内特征。大多研究将二者均纳入 EMD。另外,浆细胞白血病(plasma cell leukemia, PCL)被认为是一种超高危 MM,不属于 EMD 范畴。单纯孤立性浆细胞瘤(solitary plasmacytoma, SP)尚未进展至 MM 阶段也不能称为

EMD,而 MM 患者可有 SP 病史^[4]。

EMD 在整个病程中都可能发生,新诊断 MM 患者合并 EMD 时称为原发性 EMD。复发 EMD 有两种形式,一是既往无髓外病灶,复发时出现;另一种诊断时即有 EMD,并以 EMD 形式复发,这占到原发 EMD 的一半左右^[2]。

2 EMD 的发生率

在新药时代之前,尸检显示 EMD-B 的发生率高达 70%,肝脏累及率 40%,说明 EMD 可能是 MM 进展的自然结局^[5-6]。

整个 MM 进程中有 10%~30% 患者发生 EMD。Varettoni 等^[2]报道了 1971—2007 年间 1 003 例 MM 患者,EMD 发生率为 13%,起病时即合并者占 7%。Gagelmann 等^[7]总结了 3 744 例一线自体移植 MM 患者的临床资料,从 2005—2014 年,EMD 发生率从 6.5% 升高至 23.7%,总发生率为 18.2%,其中 EMD-B 为 14.5%,而 EMD-S 为 3.7%。随着影像检查的广泛应用,EMD 诊断率也越来越高,而大多数病灶并未被活检证实。

一些学者担忧新药应用会增加 EMD 的发生率,就目前结果来看并无更多证据支持^[8]。一项纳入 2000—2010 年 1 965 例 MM 患者的研究显示^[9],新诊断时 EMD 发生率在 2.41%~4.50%,自体移植后 5 年内 EMD 的累计发生率为 3.43%~7.24%。危险因素主要为基因表达谱(GEP)高危(10.8% vs 2.0%, $P < 0.001$)和诊断时细胞遗传学高危(7.0% vs 4.1%, $P = 0.004$)。

^{*} 基金项目:北京自然科学基金(No:7192175);中国医学科学院创新工程项目(No:CAMS-2016-I2M-3-025)

¹ 中国医学科学院北京协和医院血液内科(北京,100730)
通信作者:庄俊玲, E-mail: zhuangjunling@pumch.cn

另外,异基因造血干细胞移植(Allo-SCT)后 EMD 发生率高达 30%,这与移植后免疫抑制、疾病本身高危更易出现髓外进展等有关^[10]。

复发 EMD 发生率从 3%~30%,自体移植后为 8.3%~20.0%,不同研究的数据不同可能与 EMD 定义以及诊断手段有关。随着新药应用越来越多,患者生存期延长,累计 EMD 发生率也会随之升高^[8,11]。

3 EMD 的临床特征和相关因素

新诊断患者合并 EMD 的临床预测因素并不明确,出现乳酸脱氢酶(LDH)升高、贫血、血小板减少、非分泌型 MM 的发生率相对较高^[12]。Mangiavacalli 等^[13]则发现严重溶骨病变和高钙血症更易合并 EMD,但多因素分析并未证实。复发 EMD 多出现于 2 线治疗以上的患者中。

EMD-B 的发生率高于 EMD-S,后者累及部位主要有肾脏(27.3%),淋巴结(17.3%),中枢神经系统(10.1%),肺和气道(6.5%),消化道(5.8%),胸膜和心脏(5.0%)等。骨旁 EMD 则可出现在任何骨骼周围。绝大部分 EMD(93.5%)仅累及 1 个部位,而累及 2 个或以上部位的患者预后显著不佳^[3,7,11-12]。

浆细胞如何从骨髓中逃逸形成 EMD 的机制尚不明确,缺氧状态和黏附分子改变可能与之相关^[14-15]。Weinstock 等^[15]对 EMD 组织进行免疫组织化学染色,结果发现髓外浆细胞较髓内组织表达 CD44 显著升高,CXCR4 也呈中等度升高。另外治疗中克隆演变可能使浆细胞生物学行为发生改变,或者早期药物杀死了大部分敏感克隆,残留的耐药克隆逐渐成为主流^[16]。

与 EMD 发生相关的危险因素报道最多的是不良细胞遗传学^[17]。Besse 等^[18]报道了 18 例 MM 患者的 EMD 组织细胞遗传学改变,其中 12 例是和骨髓同时取材的配对样本。结果显示,所有细胞遗传学异常发生率在 EMD 组织均高于髓内浆细胞,其中 t(4;14)发生率最高,而超二倍体更多见于骨髓浆细胞中。Deng 等^[19]统计了 834 例新诊断 MM 患者 EMD-S 发生率为 4.8%,骨髓 17p 缺失发生率显著高于非 EMD 患者(34.5% vs 11.9%, $P=0.037$)。Rasche 等^[17]报道 357 例 MM 患者中有 24 例 EMD 复发者,髓外浆细胞出现 13q 缺失(11/19)、t(4;14)(10/19)和 17p 缺失(4/19)最为常见。而提示预后良好的 t(11;14)几乎不发生于 EMD 组织中。SP 尽管也是髓外病变,但细胞遗传学改变轻微,说明不同组织浆细胞生物学行为不同很可能是由遗传学异常决定的^[20]。

除细胞遗传异常之外,癌基因突变或过表达也是 EMD 发生的机制之一^[21-22]。包括 p53 基因或

Ras 基因突变,以及 FAK 基因上调等。有报道骨髓浆细胞 Myc 过表达更易发生 EMD,而且 SP 组织出现 Myc 或其他基因异常更提示向 MM 发展^[20]。骨髓浆细胞 GEP 高危患者更易出现 EMD。

4 EMD 的预后和治疗

出现 EMD 通常提示预后不良^[12,23]。Varettoni 等^[2]进行的时间依赖性分析显示,病程中任何时间出现 EMD 均与 OS 缩短显著相关(HR 3.26, $P<0.0001$),复发 EMD 患者生存期不足 6 个月。Gagelmann 等^[7]报道 3 744 例接受 ASCT 患者,EMD 患者 3 年 PFS(39.9%, $P=0.001$)和 OS(58%, $P<0.001$)均比非 EMD 患者差。2 个或更多部位累及生存更差,3 年 PFS 仅 22.7%($P=0.001$)。Usmani 等^[9]报道小石城 936 例 TT 队列和 1 092 例真实世界病例的数据显示,ASCT 前出现 EMD 的患者 5 年 OS 仅 31%,而非 EMD 为 59%($P<0.0001$)。

EMD 异质性显著,多数报道 EMD-B 的预后优于 EMD-S^[3,9,20]。Gagelmann 等^[7]报道 EMD-B 与非 EMD 的 MM 患者 3 年 PFS(47.9% vs 50.0%, $P=0.78$)和 OS 接近($P=0.09$),而发生远处累及的 EMD-S 组 3 年 OS 仅为 58.0%($P<0.001$)。复发后 EMD-S 总生存期仅 5 个月,显著短于 EMD-B 复发后 12 个月($P=0.006$)^[3]。EMD 不同累及部位的临床转归也不尽相同,其中皮肤和肝脏/胃肠道最差,3 年 PFS 仅 20%左右^[7]。

关于 EMD 的治疗,目前尚无前瞻性研究结果,很难提出有针对性的方案。总的原则是按照高危 MM 进行治疗,尤其是 EMD-S^[12,23-24]。建议符合移植条件的 EMD 患者接受包含新药的三药诱导治疗,之后续以单次或双次 ASCT,移植后至少应用包含来那度胺的维持治疗^[24-26]。放疗或手术对于局部病灶的疗效是肯定的。

Wu 等^[27]发现 75 例诊断时发生 EMD 的患者接受 ASCT 则 OS 与非 EMD 的 384 例患者接近(62 个月 vs 68 个月, $P=0.88$),说明 ASCT 可能克服 EMD 的不良影响。而 Usmani 等^[9]报道即使进行 ASCT,移植前发生 EMD 的患者 5 年总体 OS 也显著缩短。Gagelmann 等^[7]大宗队列研究发现,EMD-S 患者接受单次 ASCT 或双次移植 3 年 OS 接近(76.9% vs 77.0%),但较 EMD-B 组和非 EMD 患者为差。

Allo-HSCT 并不是 MM 的标准治疗方案,对高危患者或可有效,但 allo-HSCT 后高发 EMD 也让研究者对这种治疗有所顾虑^[28]。

具体药物选择方面,沙利度胺疗效有限,对高危患者尤为不佳^[11,29]。来那度胺治疗高危 MM 的作用有争议,与 PIs 联用效果显著^[16,30]。泊马度胺

对 EMD 患者有效率达 30%, 尤其 17p 缺失患者^[31]。硼替佐米对 EMD 更为有效, 能够部分克服 t(4;14) 或 17p 缺失造成的不良预后^[29,32]。其他新型作用机制药物如 CD38 单克隆抗体单药对复发 EMD 患者疗效为 21.4%, 与非 EMD 患者接近^[33]。另有报道嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T) 对 EMD 效果显著^[34]。

4.1 病例 1: 既往浆细胞瘤病史, 诊断时合并 EMD

PZJ, 男, 48 岁, 2012 年 3 月行左肘关节囊肿切除术, 术后病理为“浆细胞瘤”。当时血 M 蛋白和骨髓穿刺未见异常, 口服沙利度胺 2 个月。2013 年 7 月 CT 发现左肾周巨大包块 (图 1), 穿刺病理为“浆细胞瘤”。查血常规, 肾功能, 血钙正常, LDH 480 U/L。血 M 蛋白 12.30 g/L; 单克隆 IgG κ 型。2 次骨髓穿刺见正常浆细胞 2%。PET-CT 多发骨质破坏。诊断 MM, ISS I 期。给予硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松 (BCD) 方案 1 次, 肾周肿瘤无变化, 换用依托泊苷+地塞米松+阿霉素+卡铂 (EDAP) 方案 $\times$ 3 次, 肿瘤缩小达部分反应 (PR), 休疗 3 个月后迅速增大, 换用来那度胺+环磷酰胺+地塞米松 (LCD) $\times$ 2 次, 肿瘤侵及肠道穿孔, 死于感染性休克。OS 仅 12 个月。

评论 1: 既往 SP 病史患者有 MM 转化可能^[4,35]。诊断 SP 时骨髓未累及者 3 年内 10% 转化为 MM; 如诊断时骨髓出现 $<10\%$ 克隆性浆细胞, 则骨旁 SP 3 年转化率高达 60%, 而软组织 SP 为 20%。即使有浆细胞瘤病史, 也并不意味着转化为 MM 预后差, 主要取决于诊断时的预后因素。此患者诊断时浆细胞瘤病理切片荧光原位杂交 (FISH) 提示 Myc 易位阳性, 可能是导致肿瘤耐药的原因。

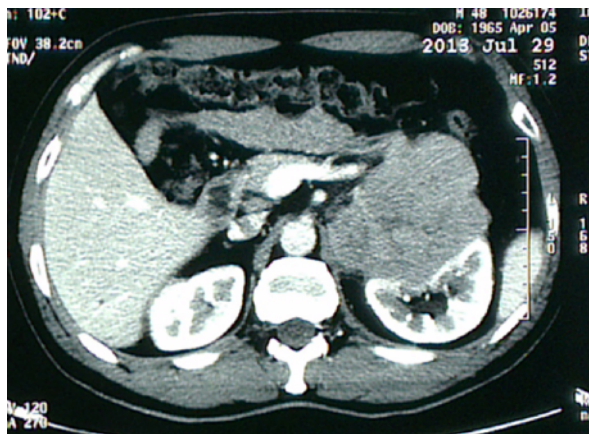


图 1 病例 1 患者肾周巨大浆细胞瘤

4.2 病例 2: 诊断时合并 EMD, 复发时仍为 EMD

SXJ, 女, 51 岁, 2011 年诊断 IgD λ 型 MM, ISS II 期, Hb 88 g/L, LDH 284 U/L, 骨髓 FISH 存在

1q21 扩增和 IGH 易位, 染色体为亚二倍体复杂核型。PET 显示多发骨质破坏, CT 显示胸膜多发软组织肿物 (图 2), 活检病理为浆细胞瘤。给予硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松 (PAD) 方案 $\times$ 4 次, 达到 PR, 胸膜浆细胞瘤明显缩小。之后回当地医院巩固化疗和沙利度胺维持。1 年时疾病复发, 出现原胸腔部位和腹腔新发浆细胞瘤。换用其他方案包括 EDAP、马法兰等无明显效果, 死于疾病进展。OS 为 24 个月。

评论 2: 尽管此患者 ISS 为 II 期, 但 LDH 升高, 不良细胞遗传学均提示预后不佳。按照修订 ISS 分期 (R-ISS) 应为 III 期^[36]。由于诊断时国内除硼替佐米外尚无其他新药可及, 马法兰大陆无供应, 因此尽管一线治疗是标准的 PAD 方案, 未续以 ASCT 巩固和来那度胺维持, 疾病仍很快复发, 而且沙利度胺对高危患者维持治疗无效。安娜等^[37]报道包含脂质体阿霉素的方案对复发 EMD 短期疗效满意, 但复发 EMD 患者中位 OS 仅 6 个月左右。

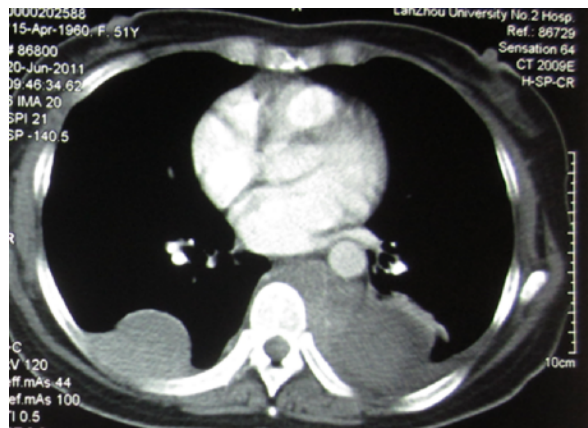


图 2 病例 2 胸膜多发浆细胞瘤

4.3 病例 3: 新诊断时无 EMD, 复发时为 EMD

CLX, 女, 58 岁, 2013 年诊断 IgG κ 型 MM, ISS III 期。无高危细胞遗传学异常, LDH 和肾功能正常。给予 BCD 方案 $\times$ 4 次达到 PR, LCD $\times$ 2 次后达到很好的部分反应 (VGPR), 续以 ASCT, 移植后达到严格完全反应 (sCR), 3 个月后开始来那度胺维持治疗。移植后半年突发腰 1 椎体骨折, 并迅速出现骨旁和软组织多发肿块, 先后 3 次手术, 仍发生截瘫。手术病理为浆细胞瘤。应用包含铂类的联合化疗无效, 最终死于疾病进展。OS 仅 23 个月。复发后血液学评估血尿 M 蛋白和血清游离轻链 (FLC) 始终正常。

评论 3: 此患者诊断时非高危, 整体治疗规范。ASCT 后发生 EMD 提示预后不良。疗效评估 “sCR” 并非真正缓解, 而是浆细胞失去分泌免疫球

蛋白特征,发生非分泌型逃逸(non-secretory escape),另有完整免疫球蛋白复发时仅以轻链形式存在,即 light chain escape。逃逸对应着肿瘤生物学行为转为高度侵袭性,预示耐药和短生存期^[38]。

5 总结

MM 合并 EMD 随着影像评估的广泛开展和患者生存期延长发生率逐渐增高,尽管 EMD 临床表现具有很大异质性,但总体提示预后不佳。建议合并 EMD 时进行全面细胞遗传学和临床危险因素指标评估,选用新药联合诱导,ASCT 和来那度胺维持的强化标准方案。复发 EMD 则考虑单克隆抗体或 CAR-T 等更新作用机制的方案。

参考文献

- [1] Anderson KC. Progress and paradigms in multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22: 5419—5427.
- [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: 325—330.
- [3] 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: 360—364.
- [4] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: e538—e548.
- [5] Gordon AJ, Churg J. Visceral involvement in multiple myeloma[J]. N Y State J Med, 1949, 49: 282.
- [6] Hayes DW, Bennett WA, Heck FJ. Extramedullary lesions in multiple myeloma; review of literature and pathologic studies[J]. AMA Arch Pathol, 1952, 53: 262—272.
- [7] Gagelmann N, Eikema DJ, Lacobelli 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: 890—897.
- [8] Varga C, Xie W, Laubach J, et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents; no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations[J]. Br J Haematol, 2015, 169: 843—850.
- [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: 1761—1767.
- [10] Minnema MC, van de Donk NW, Zweegman S, et al. Extramedullary relapses after allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation in multiple myeloma patients do not negatively affect treatment outcome[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41: 779—784.
- [11] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosinol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 3805—3812.
- [12] Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma[J]. Blood, 2016, 127: 971—976.
- [13] Mangiacavalli S, Pompa A, Ferretti V, et al. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread[J]. Ann Hematol, 2017, 96: 73—80.
- [14] Azab AK, Hu J, Quang P, et al. Hypoxia promotes dissemination of multiple myeloma through acquisition of epithelial to mesenchymal transition-like features[J]. Blood, 2012, 119: 5782—5794.
- [15] Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, et al. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2015, 169: 851—858.
- [16] 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: 906—908.
- [17] Rasche L, Bernard C, Topp M, et al. Features of extramedullary myeloma relapse; high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics; a retrospective single-center study of 24 cases[J]. Ann Hematol, 2012, 91: 1031—1037.
- [18] Besse L, Sedlarikova L, Greslikova H, et al. Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease[J]. Eur J Haematol, 2016, 97: 93—100.
- [19] Deng S, Xu Y, An G, et al. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of P53 deletion and poor survival; a retrospective single-center study of 834 cases[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15: 286—291.
- [20] Billecke L, Murga Penas EM, May AM, et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2013, 161: 87—94.
- [21] Wang SY, Hao HL, Deng K, et al. Expression levels of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) and focal adhesion kinase in patients with multiple myeloma and their relationship to clinical stage and extramedullary infiltration[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53: 1162—1168.
- [22] Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma[J]. Leuk Res, 2009, 33: 1357—1360.
- [23] Sevcikova S, Minarik J, Stork M, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma-controversies and future directions[J]. Blood Rev, 2019 Apr 13. pii: S0268-

- 960X(18)30096-1. doi:10.1016/j.blre.2019.04.002. [Epub ahead of print].
- [24] Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma[J]. Blood, 2015, 126:1536—1543.
- [25] Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54:1135—1141.
- [26] 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, 32:2173—2180.
- [27] Wu P, Davies FE, Boyd K, et al. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50:230—235.
- [28] Pérez-Simón JA, Sureda A, Fernández-Aviles F, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients[J]. Leukemia, 2006, 20:542—545.
- [29] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics; a consensus of the International Myeloma Working Group[J]. Blood, 2016, 127:2955—2962.
- [30] Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma[J]. Blood, 2016, 128:1174—1180.
- [31] Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results[J]. Blood, 2015, 125:1411—1417.
- [32] Bladé J, de Larrea CF, Rosinol L. Extramedullary involvement in multiple myeloma[J]. Haematologica, 2012, 97:1618—1619.
- [33] Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet, 2016, 387:1551—1560.
- [34] Mi JQ, Fan XH, Xu J, et al. Effective treatment of relapsed/refractory multiple myeloma including extramedullary involvement by BCMA-specific chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. Blood, 2017, 130:abstract 3115.
- [35] Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma; updated recommendations from a European Expert Panel[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11:10.
- [36] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group[J]. J Clin Oncol, 2015, 33:2863—2869.
- [37] 安娜, 申曼, 李新, 等. 异环磷酰胺联合脂质体多柔比星、地塞米松方案治疗复发/难治多发性骨髓瘤临床观察[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(44):3573—3576.
- [38] Patel UH, Drabick JJ, Malysz J, et al. Nonsecretory and light chain escape in patients with multiple myeloma[J]. Clin Lymoma Myeloma Leuk, 2018, 18:e515—e519.

(收稿日期:2019-05-22)