

原发性浆细胞白血病 27 例临床特征和预后分析*

庞海丽¹ 张丹凤¹ 樊文娟¹ 郭荣群¹ 姜中兴¹

[摘要] 目的:探讨原发性浆细胞白血病(primary plasma cell leukemia,pPCL)患者的临床特征及预后分析。方法:选取在郑州大学第一附属医院 2018 年 5 月—2022 年 5 月就诊的 pPCL 患者,收集患者的临床特征、细胞免疫表型、FISH 检测、NGS 基因检测、治疗和预后情况,结合收集的资料进行单因素和多因素生存分析。结果:27 例 pPCL 患者中位发病年龄为 58(29~82)岁,男 13 例(48.1%)。单因素生存分析结果显示,年龄、是否化疗、外周血中浆细胞(PBPCs)比例、CD27 表达、血钙 >2.65 mmol/L、 β 2-MG 水平影响 pPCL 患者预后($P<0.05$);多因素生存分析显示,是否接受化疗、PBPCs 比例、CD27 表达、血钙 >2.65 mmol/L 独立影响患者的总生存($P<0.05$)。结论:是否接受化疗、PBPCs、CD27 表达、血钙 >2.65 mmol/L 独立影响患者的总生存,即提示初诊时患者未接受化疗、PBPCs 水平越高、伴有 CD27 表达、血钙 >2.65 mmol/L,患者的疾病进展和死亡的风险越高。

[关键词] 原发性浆细胞白血病;临床特征;免疫表型;细胞遗传学;治疗;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.011

[中图分类号] R733.7 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics and prognosis of 27 patients with primary plasma cell leukemia

PANG Haili ZHANG Danfeng FAN Wenjuan GUO Rongqun JIANG Zhongxing
(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, China)

Corresponding author: JIANG Zhongxing, E-mail: jiangzx313@126.com

Abstract Objective: To explore the clinical features and prognosis of patients with primary plasma cell leukemia(pPCL). **Methods:** The pPCL patients who visited the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May 2018 to May 2022 were selected, and the clinical characteristics, cellular immunophenotype, FISH detection, NGS gene detection, treatment and prognosis of the patients were collected, and univariate and multi-factor survival analysis was carried out based on the collected data. **Results:** The median age of onset was 58 years in 27 patients with pPCL and 13 cases (48.1%) were male. The results of univariate survival analysis showed that age, whether to receive chemotherapy, the proportion of PBPCs, the expression of CD27, serum calcium >2.65 mmol/L, β 2-MG affected the prognosis of patients with pPCL($P<0.05$). Multivariate survival analysis showed that only whether to receive chemotherapy, the proportion of PBPCs, the expression of CD27 and serum calcium >2.65 mmol/L independently affected the overall survival of patients($P<0.05$). **Conclusion:** Whether to receive chemotherapy, the proportion of PBPCs, the expression of CD27 and serum calcium >2.65 mmol/L independently affect the patient's overall survival. That is, when the primary-care patient does not receive chemotherapy, the higher the level of PBPCs, accompanied by CD27 expression and serum calcium >2.65 mmol/L, the higher risk of disease progression and death.

Key words primary plasma cell leukemia; clinical features; immunophenotype; cytogenetics; treatment; prognosis

原发性浆细胞白血病(primary plasma cell leukemia,pPCL)是一种罕见且极具侵袭性的浆细胞恶性肿瘤,在浆细胞肿瘤中的占比不足 1%^[1],pPCL 具有发病率极低、疾病进程快、常规治疗反应率低和病死率高等特点^[2]。本研究回顾性分析了 27 例 pPCL 患者的临床特征和预后特点,为临

床诊治提供思路。

1 资料与方法

1.1 资料

按照 2013 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的诊断标准^[3]收集郑州大学第一附属医院 2018 年 5 月—2022 年 5 月就诊的 pPCL 患者 27 例。主要收集患者性别、发病年龄、临床表现、初诊时外周血中浆细胞(PBPCs)比例、血红蛋白计数(HB)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、白蛋白

*基金项目:国家自然科学基金(No:82100219)

¹郑州大学第一附属医院血液科(郑州,450000)

通信作者:姜中兴,E-mail:jiangzx313@126.com

(ALB)、球蛋白(GLO)、血清钙离子、乳酸脱氢酶(LDH)、β₂微球蛋白(β₂-MG)、血肌酐(Scr)水平、M蛋白类型、骨髓浆细胞(BMPCs)比例、骨髓流式细胞术(FCM)比例、细胞免疫表型、荧光原位杂交技术(FISH)检测、二代测序(NGS)基因检测(TP53、DIS3、KRAS、CCND1、ATM、MYC、BRAF、CARD11、CRNB、CUL48、CYLD、DNMT3A、FAM46C、FAT1、FGFR2、FGFR3、IRF4、LTB、MAX、MLL、MYD88、NFKB1、NFKB2、NRAS、NT5C2、PRDM1、TRAF3、UTX)、过表达基因检测(CCND1、CCND2、CCND3、BCL2、MYC、FGFR3)、治疗方法以及预后等。

1.2 随访

随访截至 2022 年 8 月 31 日,采取住院复查、门诊复查、电话随访等方式,全部患者均获得随访。总生存期(OS)定义为疾病确诊日期至患者死于任何疾病、末次随诊或截止观察日期的时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用独立 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(范围)表示,使用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。生存率计算用 Kaplan-Meier 法,对于预后评价的单因素及多因素分析采用 Cox 回归方法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 GraphPad-prism 7 绘制生存曲线。

2 结果

2.1 临床特征

27 例 pPCL 患者中位发病年龄为 58(29~82)岁;男 13 例(48.1%),女 14 例(51.9%);18 例(66.7%)伴有髓外浸润,9 例(33.3%)伴有胸水或腹水,14 例(51.9%)伴有肝、脾或淋巴结肿大;9 例(33.3%)首发症状为骨痛,2 例(7.4%)有明确骨折影像学证据;3 例(11.1%)有明确出血症状。

2.2 实验室检查

27 例 pPCL 患者实验室指标见表 1。所有患者都伴有贫血,其中,中重度贫血患者占 77.8%(21/27);81.5%(22/27)的患者伴有血小板减少;63.0%(17/27)的患者伴有白细胞增多。48.1%(13/27)的患者出现高钙血症;92.6%(25/27)的患者伴有 β₂-MG 升高,其中 β₂-MG ≥ 5.5 mg/L 的患者占 81.5%(22/27);55.6%(15/27)的患者伴有 LDH 升高;44.4%(12/27)的患者出现肾功能不全;44.4%(12/27)的患者出现低白蛋白血症;55.6%(15/27)的患者出现球蛋白增多。BMPCs > 20% 的患者占 92.6%(25/27),所有患者 FCM 均 > 20%。M 蛋白类型中 IgG 型最常见,其次是单纯轻链型,见表 2。

表 1 27 例 pPCL 患者的实验室指标

指标	数值
年龄/岁	58.7 ± 13.2
BMPCs/%	60.5 ± 18.0
FCM/%	54.7 ± 21.2
HB/(g/L)	75.0 ± 16.8
PLT/(×10 ⁹ /L)	66.9 ± 33.9
PBPCs/%	33.0(20.0~86.0)
WBC/(×10 ⁹ /L)	12.9(4.5~86.0)
血钙/(mmol/L)	2.6(2.0~4.8)
Scr/(μmol/L)	132.0(38.0~659.0)
GLO/(g/L)	52.9(10.7~135.6)
ALB/(g/L)	36.5(18.4~99.2)
β ₂ -MG/(mg/L)	12.5(2.6~59.4)
LDH/(U/L)	266.0(11.0~1 072.0)

表 2 27 例 pPCL 患者的 M 蛋白类型

一般指标	例数(n=27)	比例/%
M 蛋白分型		
IgG	13	48.1
IgA	4	14.8
单纯轻链型	9	33.3
单纯 κ	4	14.8
单纯 λ	5	18.5
不分泌型	1	3.7
轻链分型		
κ	14	51.9
λ	12	44.4

2.3 BMPCs 免疫表型

CD138 和 CD38 表达率最高,表达相对多见的有 CD81、CD56、CD23、CD28、CD20,表达相对少见的有 CD4、CD117、CD27、CD33、CD22、CD200、CD19、CD71、CD57,见表 3。

表 3 27 例 pPCL 患者的免疫表型

类型	高表达例数	占比/%	类型	高表达例数	占比/%
CD138	25	92.6	CD117	3	11.1
CD38	24	88.9	CD27	3	11.1
CD81	16	59.3	CD33	3	11.1
CD56	11	40.7	CD22	1	3.7
CD23	9	33.3	CD200	1	3.7
CD28	7	25.9	CD19	1	3.7
CD20	5	18.5	CD71	1	3.7
CD4	3	11.1	CD57	1	3.7

2.4 细胞遗传学检测

27 例患者中 22 例患者进行 FISH 检测,其中 18 例(81.8%)存在 IGH 易位,14 例(63.6%)存在

1q21 扩增, 12 例 (54.5%) 存在 13q 缺失 [del(13q)], 1 例 (4.5%) 存在 17p 缺失 [del(17p)]。

27 例 pPCL 患者中 15 例完成了 NGS 基因检测, 其中 4 例 (26.7%) 出现 TP53 基因突变, 2 例 (13.3%) 出现 KRAS 基因突变, 出现 MYC、DIS3、IRF4、FAM46C、CCND1 基因突变的均有 1 例 (6.7%); 7 例 (46.7%) 出现 CCND1 基因过表达, 5 例 (33.3%) 出现 CCND2 基因过表达, 5 例 (33.3%) 出现 CCND3 基因过表达, 1 例 (6.7%) 出现 FGFR3 基因过表达。未发现其他突变基因及过表达基因。

2.5 总体治疗及生存情况

27 例 pPCL 患者中 16 例 (59.3%) 死亡, 11 例 (40.7%) 存活。中位随访时间为 25.3 个月, 中位 OS 为 21.5 个月。27 例 pPCL 患者 7 例未化疗, 均死亡, 其余 20 例接受治疗。总缓解率 [完全缓解 (CR) + 部分缓解 (PR)] 为 52.6% (10/19)。

9 例 (47.4%) 患者接受 VRD (硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松) 方案诱导治疗: 6 例 (66.7%) 存活, 7 例 (77.8%) 获得 CR 及以上疗效 (6 例 CR, 1 例 sCR), 1 例未缓解, 1 例疾病进展。CR 患者中有 3 例复发均死亡, 1 例行同胞全相合造血干细胞移植仍存活。8 例 (42.1%) 患者接受免疫调节剂 (IMiD)/蛋白酶体抑制剂 (PI) 单药联合其他药物的诱导治疗, 3 例 (37.5%) 存活, 仅 1 例 (12.5%) 获得 CR。3 例患者接受 VAD (A: 蒽环类) 方案治疗, 其中 1 例达 CR 后行同胞全相合造血干细胞移植, 出现移植物抗宿主病 (GVHD), 但持续处于 CR 存活状态, 1 例未缓解, 仍存活, 1 例未缓解死亡; 1 例患者接受 5 个疗程的 VCD (C: 环磷酰胺) 方案治疗, 未缓解, 后接受 EPOCH、DARA + VCD、DT-PACE + 泊马度胺 + 地西他滨等 5 种以上不同化疗方案治疗, 仍未缓解, 死亡; 1 例患者接受 1 个疗程 VACD 方案治疗后, 放弃治疗死亡; 1 例患者接受

1 个疗程 CRD 方案治疗后, 放弃治疗死亡; 2 例患者接受 VD 方案治疗, 均未缓解, 1 例死亡, 1 例存活。2 例接受 DARA 联合化疗的方案诱导治疗: 1 例患者接受 VRD + DARA 治疗后, 行自体造血干细胞移植 (ASCT) 后持续处于 CR 状态。1 例患者接受 VAD + DARA 方案治疗, 达 CR 后复发, 仍存活。1 例确诊后至外院行 CAR-T 治疗存活 29.3 个月后死亡。pPCL 患者生存曲线见图 1。

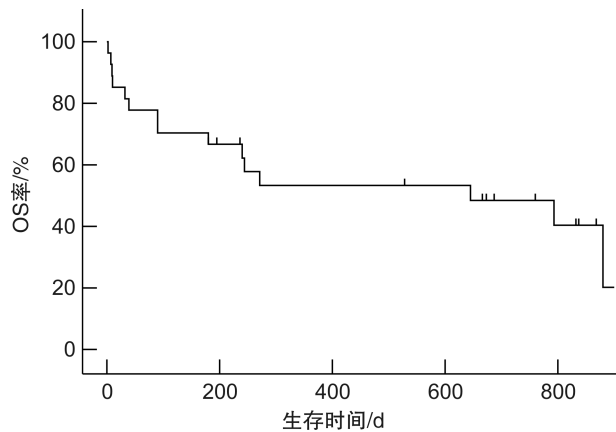


图 1 pPCL 患者生存曲线

2.6 生存预后分析

对临床表现、实验室指标、M 蛋白类型、免疫分型、FISH 检测、NGS 基因检测及是否化疗等所有因素进行 Cox 单因素生存分析, 结果显示: 年龄、是否化疗、PBPCs 比例、伴有 CD27 表达、血钙 > 2.65 mmol/L、β2-MG 水平会影响 pPCL 患者的预后 (P < 0.05), 将这些变量纳入多因素 Cox 回归分析, 结果发现未接受化疗、高水平 PBPCs 比例、伴有 CD27 表达、血钙 > 2.65 mmol/L 是影响 pPCL 患者预后的独立危险因素 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 单因素和多因素 Cox 生存分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
是否化疗	0.11 (0.03~0.37)	<0.001	0.08 (0.01~0.56)	0.012
PBPCs	1.04 (1.01~1.06)	0.005	1.06 (1.02~1.11)	0.003
CD27	5.46 (1.35~22.06)	0.017	13.00 (1.68~100.84)	0.014
血钙 > 2.65 mmol/L	3.72 (1.23~11.23)	0.020	5.41 (1.05~27.72)	0.043
β2-MG	1.05 (1.01~1.09)	0.020	1.03 (0.98~1.08)	0.235
年龄	1.05 (1.00~1.11)	0.041	1.07 (0.99~1.15)	0.088

表中仅纳入单因素分析中 P < 0.05 的因素。

3 讨论

PCL 是一种侵袭性浆细胞恶性肿瘤, 于 1906 年首次被描述。根据有无多发性骨髓瘤 (MM) 病

史可将 PCL 分为 pPCL 和继发性 PCL (sPCL)。本研究采用的诊断标准为 2013 年 IMWG 制定的循环浆细胞比例 ≥ 20% 和 (或) 其计数 ≥ 2 × 10⁹ / L

即可诊断为PCL^[3],而未采用2021年IMWG建议的循环浆细胞比例 $\geq 5\%$ 即可诊断为PCL^[4],考虑本研究中大部分病例来自新诊断标准发布之前,且该标准为外国研究学者根据外国患者的情况做出的诊断,是否适合国内应用,有待进一步验证,本研究采用2013年的诊断标准。

pPCL任何年龄均可以发病,主要见于中老年人,中位发病年龄为61岁^[2],男女比例约为1:1。pPCL患者通常伴有贫血,PLT减少,LDH升高,高钙血症,肝、脾和淋巴结肿大以及髓外浸润,但溶骨性损害较少见^[4-5]。本研究27例患者中位发病年龄为58岁,均出现不同程度的贫血,其中4例为重度贫血,17例为中度贫血,6例为轻度贫血。其一,可能是因为浆细胞分泌的IL-6会抑制骨髓造血^[6];其二,当浆细胞大量增殖,可以抑制骨髓中正常的造血,在上述机制作用下,就会导致pPCL患者出现严重的贫血。22例出现PLT减少,3例出现出血症状,15例出现LDH升高,13例出现高钙血症,12例出现低白蛋白血症,14例出现肝、脾、淋巴结肿大,18例出现髓外浸润,这些均与既往的研究情况相符^[2]。

流式细胞术能够很好地评估浆细胞的表征和克隆性,PCL和MM通常都高表达CD38和CD138,而缺乏CD4、CD19和C33,然而,PCL表现出比MM更不成熟的表型,更频繁地表达CD20、CD28和CD23,而较少表达CD71和CD117^[7-8]。CD56缺乏表达的MM患者更容易发生髓外侵袭^[9],在既往的研究中发现CD56表达情况在PCL中并不一致^[10],本研究中CD56表达率为40.7%。缺乏CD27表达通常是MM患者预后较差的标志^[11],目前尚未发现CD27表达与pPCL患者的预后关系^[12]。值得注意的是,本研究中88.9%的患者不表达CD27,但多因素生存分析发现CD27表达是影响患者预后的独立危险因素($P=0.014$)。本研究结论与MM相关研究相反,这可能是样本量较少导致的,也有可能pPCL患者中存在与CD27相关的特异性抗凋亡途径,这可能会影响患者预后,仍需更多数据资料进一步探讨。本研究中发现18.5%的pPCL患者表达CD20,Bezdekova等^[10]也发现CD20仅在pPCL患者中表达,而sPCL患者中完全不表达,这可能成为pPCL和sPCL鉴别的一种标志物。CD28在pPCL患者中表达低于MM,本研究中表达率为25.9%,与既往研究相符^[10]。Pellat-Deceunynck等^[13]发现CD28在92%的sPCL患者中表达,提示CD28能够区分sPCL和pPCL。CD81在PCL患者中的高表达普遍低于之前的MM研究,后者的阳性表达与较短的无进展生存期(PFS)和OS相关^[14],但在本研究中,未发现CD81与pPCL患者的OS相关。

CD117高表达被认为与MM患者较长的PFS和OS有关,本研究中仅3例患者出现CD117阳性,并不能证明CD117高表达对pPCL患者有任何好处。CD200似乎最有助于监测MM发展成sPCL,可能提示不好的预后^[10],在本研究中仅1例pPCL患者出现CD200阳性,且患者经过化疗后预后良好。本研究发现分别有1例患者出现CD19、CD22、CD57、CD71高表达,这与既往的研究情况相符^[10]。

本研究结果发现26.7% pPCL患者出现了TP53突变,这与Mosca等^[15]发现的25% pPCL患者出现TP53突变结果相似,到目前为止,所有研究均未发现TP53突变与pPCL患者预后相关^[16]。与MM比较,pPCL出现KRAS的突变频率更低^[17],在本研究中也仅发现了13.3%的pPCL患者出现了KRAS突变。既往研究发现pPCL往往具有MYC突变,但在本研究中仅发现6.7%的患者出现了MYC突变。Schinke等^[18]在5%的pPCL患者中检测到DIS3突变,而Cifola等^[17]在25%的患者中发现DIS3突变,本研究中仅发现6.7%的患者出现DIS3突变。本研究发现46.7%和33.3%的pPCL患者出现了CCND1和CCND3基因过表达,Kryukov等^[19]发现CCND1和CCND3基因在PCL中显著过度表达,表明PCL较MM存在明显的细胞周期失调,本研究发现仅1例患者出现FGFR3基因过表达,Chang等^[20]也发现PCL患者存在FGFR3基因表达上调。

涉及免疫球蛋白重链基因组IGH的染色体易位在pPCL中更为普遍^[21],本研究中高达81.8% pPCL患者出现了IGH易位,Visram等^[22]发现IGH易位染色体的获得是导致浆细胞内肿瘤发生的主要遗传事件;在MM中,1q21扩增常提示预后不良^[23],我们发现在pPCL中出现1q21扩增的比例高达63.6%,而Papadimitriou等^[24]纳入的pPCL中1q21扩增仅有32.0%;但他们发现在pPCL中显著存在13q缺失,在本研究中仅发现54.5%的pPCL患者出现RB1、D13S319缺失,考虑是因为本研究仅进行了RB1、D13S319两种缺失类型进行了检测,而未检测其他类型的13q缺失,例如D13S272、D13S25等缺失类型;Gavriatopoulou等^[25]还发现pPCL的17p缺失明显少于sPCL,在本研究中也仅发现了1例患者出现了17p缺失。

既往的研究显示pPCL患者中位OS为7个月至3年^[25-26],且随着临床药物和骨髓移植的治疗,生存时间呈现逐年上升的趋势。本研究中27例pPCL患者的中位OS为21.5个月,这可能是因为接受治疗的患者均给予了包含PI和IMiD的单药或联合诱导治疗,PI和IMiD对pPCL患者治疗疗

效已被证明,且 PI 的临床疗效优于 IMiD,两者联合用药治疗疗效明显优于单药治疗^[12]。本研究中 VRD 治疗组的存活率和缓解率均高于单药治疗组(66.7% vs 37.5%、77.8% vs 12.5%)。20 例治疗患者中仅 3 例行 HSCT,因病例数较少未进一步分析 HSCT 对预后的影响,但 3 例患者均存活,仍可提示 HSCT 会改善患者预后。对 pPCL 患者的预后进行单因素生存分析后再进行多因素生存分析,发现是否化疗、PBPCs 比例、伴有 CD27 表达、血钙 > 2.65 mmol/L 独立影响 pPCL 患者的 OS。PBPCs 水平常常反映患者肿瘤的负荷, PBPCs 水平越高, pPCL 患者的肿瘤负荷越重,骨髓微环境的免疫状态被破坏^[27],抵抗免疫监视,疾病进程越快,预后越差。高钙血症常与患者的骨质破坏和肾功能不全有关,但在 pPCL 患者中,溶骨性病变相对少见,而肾功能不全更常出现,这提示 pPCL 患者高钙血症的出现可能与肾功能不全密切相关。Jurczyszyn 等^[28]也发现循环浆细胞的绝对数、高钙血症与 pPCL 的预后相关。尽管 pPCL 患者的预后一般较差,但早期积极的化疗和 HSCT 可能会改善预后^[29]。

综上所述,本研究纳入 27 例 pPCL 患者,分析发现未接受化疗、高水平 PBPCs 比例、伴有 CD27 表达、血钙 > 2.65 mmol/L 是影响 pPCL 患者预后的独立危险因素。上述指标可精确识别中国初诊 pPCL 人群中的高危患者。对于这类高危患者,治疗应更加积极。而治疗方案的选择需国内更多的前沿、多中心的研究,为我国 pPCL 患者的精准治疗提供更加可靠的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李群,孙春艳,胡豫.原发性浆细胞白血病生物学的研究进展[J].中华血液学杂志,2022,43(7):603-607.
- [2] Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, et al. Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(1):8.
- [3] de Larrea CF, Kyle RA, Durie BM, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group [J]. *Leukemia*, 2013, 27(4):780-791.
- [4] Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11:192.
- [5] Zhang DF, Huang JC, Zhang WY, et al. Young female patients with multiple myeloma have low occurrence of osteolytic lesion [J]. *Bone*, 2018, 110:21-28.
- [6] Kang SJ, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(7):1116-1123.
- [7] Guo RQ, Hu FX, Weng QT, et al. Guiding T lymphopoiesis from pluripotent stem cells by defined transcription factors [J]. *Cell Res*, 2020, 30(1):21-33.
- [8] Rojas EA, Gutiérrez NC. Genomics of plasma cell leukemia [J]. *Cancers*, 2022, 14(6):1594.
- [9] 王权钢,白波,马梁明,等.初诊多发性骨髓瘤患者 CD56 表达与以硼替佐米联合来那度胺为基础方案诱导治疗疗效的临床研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(11):821-825.
- [10] Bezdekova R, Jelinek T, Kralova R, et al. Necessity of flow cytometry assessment of circulating plasma cells and its connection with clinical characteristics of primary and secondary plasma cell leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2021, 195(1):95-107.
- [11] Moreau P, Robillard N, Jégo G, et al. Lack of CD27 in myeloma delineates different presentation and outcome [J]. *Br J Haematol*, 2006, 132(2):168-170.
- [12] Bezdekova R, Jelinek T, Kralova R, et al. Necessity of flow cytometry assessment of circulating plasma cells and its connection with clinical characteristics of primary and secondary plasma cell leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2021, 195:95-107.
- [13] Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Jégo G, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 1998, 12(12):1977-1982.
- [14] Chen F, Hu YP, Wang XH, et al. Expression of CD81 and CD117 in plasma cell myeloma and the relationship to prognosis [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12):5920-5927.
- [15] Mosca L, Musto P, Todoerti K, et al. Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(1):16-23.
- [16] Gowin K, Skerget S, Keats JJ, et al. Plasma cell leukemia: a review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment [J]. *Leuk Res*, 2021, 111:106687.
- [17] Cifola I, Lionetti M, Pinatel E, et al. Whole-exome sequencing of primary plasma cell leukemia discloses heterogeneous mutational patterns [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(19):17543-17558.
- [18] Schinke C, Boyle EM, Ashby C, et al. Genomic analysis of primary plasma cell leukemia reveals complex structural alterations and high-risk mutational patterns [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(6):70.
- [19] Kryukov F, Demytyeva E, Kubiczkova L, et al. Cell cycle genes co-expression in multiple myeloma and plasma cell leukemia [J]. *Genomics*, 2013, 102(4):243-249.
- [20] Chang H, Qi XY, Yeung J, et al. Genetic aberrations

- including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(2):259-262.
- [21] Jung SH, Lee JJ. Update on primary plasma cell leukemia[J]. *Blood Res*, 2022, 57(S1):62-66.
- [22] Visram A, Suska A, Jurczyszyn A, et al. Practical management and assessment of primary plasma cell leukemia in the novel agent era[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28:100414.
- [23] 杨玉,林彩芹,李春雨,等. 1q21 扩增对于初治多发性骨髓瘤预后影响的异质性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9):628-635.
- [24] Papadimitriou SI, Terpos E, Liapis K, et al. The cytogenetic profile of primary and secondary plasma cell leukemia: etiopathogenetic perspectives, prognostic impact and clinical relevance to newly diagnosed multiple myeloma with differential circulating clonal plasma cells[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2):209.
- [25] Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias[J]. *Leukemia*, 2018, 32(9):1883-1898.
- [26] Ge XY, Meng WH, Wang WB, et al. Causes of death in primary plasma cell leukemia differ from multiple myeloma; a STROBE-compliant descriptive study based on SEER database[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(29):e29578.
- [27] Zhang DF, Huang JC, Wang FF, et al. BMI1 regulates multiple myeloma-associated macrophage's pro-myeloma functions[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):495.
- [28] Jurczyszyn A, Radocha J, Davila J, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(6):831-839.
- [29] Mina R, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents[J]. *Cancer*, 2019, 125(3):416-423.
- (收稿日期:2022-11-02 修回日期:2023-04-03)

(上接第 513 页)

- [17] Guglielmi C, Martelli MP, Diverio D, et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of *PML* gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases[J]. *Br J Haematol*, 1998, 102(4):1035-1041.
- [18] Albano F, Mestice A, Pannunzio A, et al. The biological characteristics of CD34⁺ CD2⁺ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes [J]. *Haematologica*, 2006, 91(3):311-316.
- [19] Ng CH, Chng WJ. Recent advances in acute promyelocytic leukaemia[J]. *F1000Research*, 2017, 6:1273.
- [20] Lou YJ, Ma YF, Suo SS, et al. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(9):938-944.
- [21] Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, et al. Impact of CD56 continuously recognizable as prognostic value of acute promyelocytic leukemia; results of multivariate analyses in the Japan adult leukemia study group (JALSG)-APL204 study and a review of the literature[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1444.
- [22] Guru Murthy GS, Szabo A, Michaelis L, et al. Improving outcomes of acute promyelocytic leukemia in the current era: analysis of the SEER database[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(2):169-175.
- [23] Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008:391-399.
- (收稿日期:2022-07-13 修回日期:2023-04-12)