

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.007

## 浆细胞骨髓瘤的临床病理特征分析\*

石新兰,李玉广,贾 静,李振强,亢紫涵,赵 亮,潘美霖

首都医科大学石景山教学医院/北京市石景山医院病理科,北京 100043

**摘要:**目的 探讨浆细胞骨髓瘤(PCM)的临床病理特征、免疫表型、诊断及鉴别诊断。方法 回顾性分析 10 例 PCM 患者临床病理资料、组织学形态及免疫表型。结果 PCM 患者常因贫血、骨痛、乏力等原因就诊,骨髓穿刺活检是诊断 PCM 的重要方法。肿瘤性浆细胞在骨髓中的分布可呈间质型、结节型或塞实型 3 种模式。根据细胞形态将 PCM 分为高、中、低分化 3 种类型。结论 PCM 临床症状复杂多样,当患者出现贫血、骨痛、乏力等症状时应注意排查 PCM,而骨髓穿刺活检并结合免疫组织化学检查是诊断 PCM 必不可少的手段。

**关键词:**浆细胞骨髓瘤; 骨髓穿刺活检; 免疫组织化学

中图分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)16-2296-04

## Analysis on clinicopathological characteristics of plasma cell myeloma\*

SHI Xinlan, LI Yuguang, JIA Jing, LI Zhenqiang, KANG Zihan, ZHAO Liang, PAN Meilin

Department of Pathology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University/  
Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

**Abstract: Objective** To study the clinicopathological features, immunophenotype, diagnosis and differentiation diagnosis of plasma cell myeloma (PCM). **Methods** The clinicopathologic data, histological morphology and immunophenotype in 10 patients with PCM were retrospectively analyzed. **Results** Usually the patients consulted doctor because of anemia, bone pain, weakness and so on. Bone marrow biopsy was an important method to diagnose PCM, the distribution of neoplastic plasma cells in bone marrow could show the three patterns of interstitial type, nodular type or solid type. Based on the cellular morphology, PCM was divided into high differentiated, moderate differentiated and low differentiated types. **Conclusion** The clinical symptoms of PCM are complex and diverse, and when the patients appear the symptoms of anemia, bone pain and weakness, which should pay attention to check PCM, while bone marrow puncture biopsy assisted with immunohistochemical examination is an essential mean to diagnose PCM.

**Key words:** plasma cell myeloma; bone marrow puncture biopsy; immunohistochemistry

浆细胞骨髓瘤(PCM)占淋巴造血组织肿瘤的 10%~15%,起源于骨髓。近年来,PCM 的诊断方法和治疗手段不断改进,诊疗指南也在不断更新。国内《多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》规定,结合免疫组织化学的骨髓活检是 PCM 明确诊断所必须完成的检查项目<sup>[1]</sup>。但是,关于骨髓活检诊断 PCM 的文献不多,为了提高 PCM 病理诊断的准确性,本研究对其临床表现、病理形态特征及免疫表型进行总结和分,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2016 年 1 月至 2019 年 1 月在本院诊断为 PCM 的患者 10 例,其中男 2 例、女 8 例,年龄 54~83 岁、中位年龄 67.5 岁。所有病例均符合 2017 版淋巴造血组织肿瘤世界卫生组织(WHO)分类中 PCM 的诊断标准。

**1.2 骨髓活检标本制备** 所有组织均经 10%中性甲醛溶液固定,骨髓组织及骨组织经 50%甲酸溶液脱钙,石蜡包埋,4 μm 厚度连续切片,常规 HE 染色后光学显微镜观察。

**1.3 免疫组织化学染色** 免疫组织化学染色采用 PV-6000 两步法,DAB 显色,以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为空白对照。免疫组织化学所用抗体包括 CD3、CD5、CD20、CD79a、CD38、CD138、MUM-1、κ、λ、Ki-67 等均购自北京中杉金桥生物有限公司。

**1.4 病理组织学观察及诊断标准** 骨髓穿刺标本中,PCM 肿瘤细胞分布模式包括间质型、结节型及塞实型 3 种<sup>[2]</sup>。间质型:肿瘤细胞散在或灶性分布于各种造血细胞之间,切片中肿瘤细胞占有核细胞的比例≥30%;结节型:肿瘤细胞聚集成结节状,每个结节所含肿瘤细胞不少于 20 个,结节内不含正常造血细

\* 基金项目:北京市石景山区医学重点扶持专科建设项目(20170008)。

作者简介:石新兰,女,主任医师,主要从事临床病理诊断研究。

胞,但结节之间有正常造血组织分布;塞实型:肿瘤细胞均一而弥漫分布于整个切片中,无正常造血组织出现。

PCM 的诊断标准<sup>[3]</sup>:骨髓克隆性浆细胞占比≥10%或者活检证实为浆细胞瘤,同时,出现≥1 项以下骨髓瘤相关事件:(1)因为浆细胞增生性疾病所致的终末器官损害,如高钙血症、肾功能不全、贫血或溶骨性病变。(2)出现≥1 项以下恶性生物标记,如骨髓克隆性浆细胞比例≥60%;血清异常分泌与正常分泌的游离轻链之比≥100;MRI 检查到 1 个以上的病灶。

**1.5 免疫组织化学结果判定标准** CD3、CD5、CD20、CD38、CD138 以细胞膜出现棕黄色物质为阳性;CD79a 阳性染色表现为细胞膜和(或)细胞质棕黄色着色;κ、λ 阳性染色定位于细胞质;MUM-1、Ki-67 阳性染色定位于细胞核。采用半定量积分法判定免疫组织化学染色结果,按着色强度和阳性细胞比例计

分。阳性细胞比例计分:阳性细胞≤5%为 0 分,>5%~25%为 1 分,>25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分,>75%为 4 分。阳性细胞着色强度计分:无着色为 0 分,浅黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分。上述两项得分相乘:<1 分为阴性,≥1 分为阳性。

**2 结 果**

**2.1 病例的临床特点** 10 例 PCM 患者中,3 例因贫血就诊,3 例因腰痛就诊,2 例因占位病变(1 例纵隔占位,1 例肋骨占位)就诊,其余 2 例分别因乏力和头晕就诊。除了明确占位及发现淋巴结肿大的患者,其余患者主要经骨髓活检确诊。入院后经检查发现,90% (9/10) 的患者血红蛋白水平低于正常水平,40% (4/10) 的患者血清钙水平升高,100% (6/6) 的患者血清 M 蛋白阳性,40% (4/10) 的患者血尿酸水平升高,60% (6/10) 的患者血浆球蛋白水平升高。见表 1。

表 1 10 例 PCM 患者的临床资料

病例	性别	年龄 (岁)	送检部位	临床表现	血清 M 蛋白类型	血尿酸 (μmol/L)	血浆球蛋白 (g/L)	尿 M 蛋白类型	血红蛋白 (g/L)	血清钙 (μmol/L)	骨骼影像学
1	男	83	骨髓	头晕	IgAλ 型	65.7	22.4	λ 轻链	101	1.79	阴性
2	女	54	肿物	占位病变	IgDλ 型	144.1	47.2	λ 轻链	75	2.10	多处
3	女	55	骨髓	贫血	IgDλ 型	144.2	46.9	λ 轻链	76	2.10	多处
4	女	74	骨髓	腰痛	IgGκ 型	194.1	21.4	κ 轻链	86	2.21	多处
5	女	59	骨髓	乏力	IgMκ 型	248.6	31.2	κ 轻链	70	2.57	多处
6	女	68	骨髓	腰痛	IgGλ 型	731.3	72.6	λ 轻链	35	3.55	多处
7	男	68	肿物	占位病变	未查	450.6	23.2	未查	138	2.55	多处
8	女	56	椎体	腰痛	未查	456.8	47.3	未查	110	2.53	多处
9	女	83	淋巴结	贫血	未查	461.3	45.9	未查	96	2.57	多处
10	女	67	肿物	贫血	未查	306.1	49.1	未查	87	1.95	阴性

注:血尿酸及血清钙正常值范围分别为 148~416 μmol/L 及 2.03~2.54 μmol/L;血红蛋白及球蛋白正常值范围分别为 115~175 g/L 及 20~40 g/L

**2.2 病理特征**

**2.2.1 肉眼形态** 10 例 PCM 患者中,8 例为骨髓穿刺标本及肿物穿刺标本,1 例为椎体碎组织,1 例为淋巴结标本。后 2 例标本呈灰白色,实性,体积分别为 2.0 cm×2.0 cm×1.5 cm 及 2.8 cm×2.8 cm×2.5 cm。

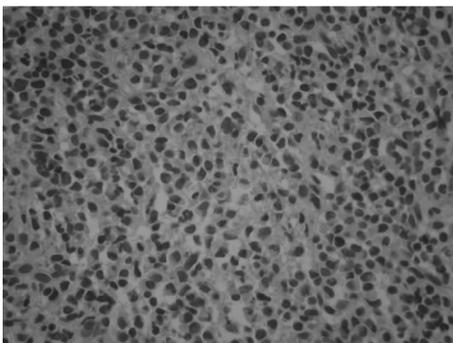


图 1 高分化 PCM(HE, ×400)

**2.2.2 镜下特征** 本研究中 5 例患者经骨髓穿刺活检确诊,3 例患者经肿物穿刺活检确诊,2 例患者经肿物切除或刮除活检确诊。经肿物穿刺、切除及刮除活

检确诊的病例,肿瘤细胞均呈弥漫分布的组织构象;经骨髓穿刺活检确诊的病例中,大部分(4/5)为塞实型,少部分(1/5)为间质型分布。根据细胞分化程度,将 PCM 分为高、中、低分化 3 种类型,以高分化者最为多见。本研究收集的 10 例病例中,有 8 例为高分化 PCM,1 例为中分化 PCM,1 例为低分化 PCM。高分化肿瘤(图 1):细胞形态一致、中等偏小,细胞质丰富、嗜酸,核圆形、深染、偏位,染色质呈车辐状,核仁不明显,可见核周空晕及核内包涵体,核分裂象罕见。中分化肿瘤:50% 以上的肿瘤细胞体积中等偏大,细胞质丰富,细胞核增大、呈卵圆形或不规则形,核仁明显,核质比增大,可见核周空晕,核分裂象可见。低分化肿瘤:肿瘤细胞形似浆母细胞,细胞体积大、大小不一,细胞质稀少,核大而不规则,核周空晕不明显,染色质疏松,核仁明显,核分裂象易见,可见多核瘤巨细胞。间质内可见少量炎症细胞浸润,纤维结缔组织分隔,有红染淀粉样沉积物以及假血管瘤样结构。

**2.2.3 免疫表型** 10 例 PCM 均不表达 CD20,

80.00%(8/10)的病例表达 CD79a,100.00%(10/10)的病例表达 CD38、CD138 及 MUM-1,所有的病例均呈轻链限制性表达,其中 55.56%(5/9)的病例表达  $\kappa$

轻链,44.44%(4/9)的病例表达  $\lambda$  轻链,细胞增殖指数 Ki67 为 5%~60%。见表 2、图 2~6。

表 2 10 例 PCM 的组织病理特征及免疫表型

病例	组织结构	分化程度	CD20	CD79a	CD38	CD138	MUM-1	$\kappa$	$\lambda$	Ki67(%)
1	塞实型	高	-	+	+	+	+	-	+	10
2	弥漫型	高	-	-	+	+	+	-	+	5
3	塞实型	高	-	-	+	+	+	-	+	15
4	间质型	高	-	+	+	+	+	+	-	15
5	塞实型	高	-	+	+	+	+	+	-	60
6	塞实型	高	-	部分+	+	+	+	-	+	40
7	弥漫型	高	-	+	+	+	+	+	-	10
8	弥漫型	高	-	+	+	+	+	未查	未查	5
9	弥漫型	中	-	+	+	+	未查	+	-	50
10	弥漫型	低	-	+	+	+	+	+	-	55

注: - 为阴性, + 为阳性

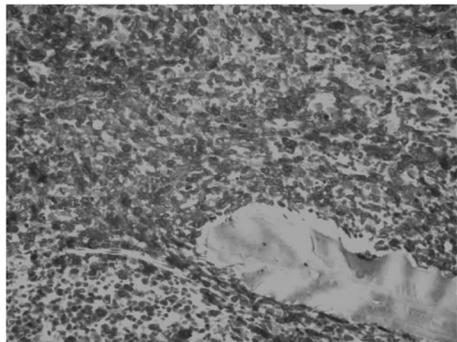


图 2 高分化 PCM 中 CD79a 强阳性(PV-6000, X200)

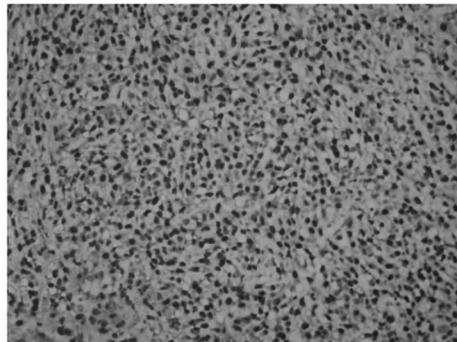


图 5 PCM MUM-1 强阳性(PV-6000, X200)

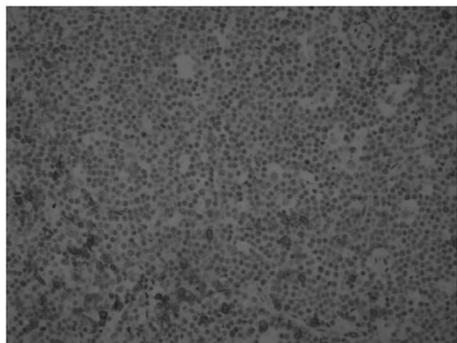


图 3 PCM 髓外累及淋巴结,CD20 阴性(PV-6000, X200)

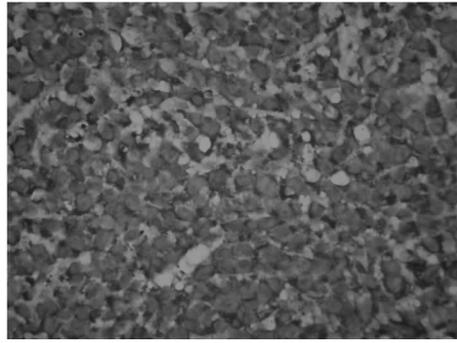


图 6 PCM Lambda 轻链限制性表达(PV-6000, X400)

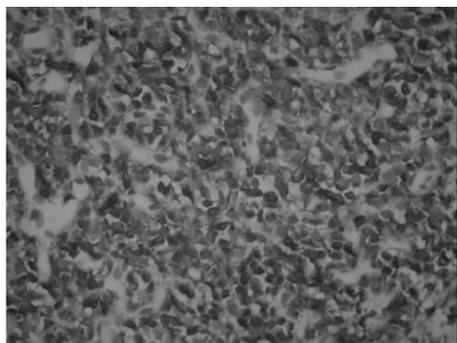


图 4 PCM CD38 强阳性(PV-6000, X400)

### 3 讨 论

PCM 好发于老年人,以男性多见。而本研究中,女性患者多于男性,可能与入组患者较少有关。PCM 临床症状复杂多样,典型者常因骨痛及病理性骨折、贫血、出血倾向、发热及感染、肾功能受损等表现而就诊,也可因神经病变、髓外占位及其他髓外浸润等表现就医。此外,还有部分患者诊断时并无症状,仅体检时发现轻度贫血、球蛋白水平升高、尿蛋白阳性或红细胞沉降率加快。因此,当患者出现骨痛、贫血、肾功能不全等症状时,一定要注意排查 PCM;出现血浆

球蛋白水平升高、蛋白尿、红细胞沉降率加快等异常时,也应考虑 PCM 的可能性。

骨髓穿刺细胞学检查及骨髓穿刺活检是诊断 PCM 的重要方法,若不进行骨髓穿刺活检,则非常容易误诊。由于 PCM 肿瘤细胞常呈灶状分布,骨髓黏滞度高或纤维化,影响骨髓穿刺细胞学涂片中异常细胞数量及占比的评估,从而影响诊断的准确性。而骨髓穿刺活检则不受这些因素的影响,诊断准确性更高。因此,2017 版《中国多发性骨髓瘤诊治指南》规定骨髓活检为必查项目。

研究表明,骨髓浆细胞比例  $\geq 60\%$  的冒烟型 PCM 患者进展为活动性 PCM 的比例明显高于骨髓浆细胞比例  $< 60\%$  的患者<sup>[4-5]</sup>。2017 版造血及淋巴组织 WHO 分类也修改了 PCM 诊断标准:当患者骨髓浆细胞比例  $\geq 60\%$ ,或者血清异常分泌与正常分泌的游离轻链之比  $\geq 100$  时,即使临床没有出现终末器官损害,也应诊断为 PCM 而不是冒烟型骨髓瘤,并且需要给予患者系统性治疗,说明骨髓浆细胞比例升高为疾病进展相关危险因素。因此,在对骨髓活检标本进行病理诊断时,应评估骨髓浆细胞比例。在 HE 染色的骨髓活检切片上,当肿瘤性浆细胞与多种造血细胞混杂在一起,或者肿瘤性浆细胞灶很小时,肿瘤性浆细胞不易辨认,从而使其占比被低估。CD138 特异性表达于浆细胞膜上,CD56 只表达于肿瘤性浆细胞而不表达于反应性增生的浆细胞,肿瘤性浆细胞为轻链限制性表达。因此,对骨髓活检切片进行 CD138、CD56、 $\kappa$ 、 $\lambda$  免疫组织化学染色,有助于准确评估肿瘤性浆细胞占比,有助于准确诊断 PCM 以及判断预后<sup>[6]</sup>。

伴随外病变的 PCM,即浆细胞瘤累及骨髓和骨髓以外的器官,如皮肤、肝、脾、脑及淋巴结等,是 PCM 的不良预后因素,常因髓外部位占位而就诊。本研究中,2 例患者初次就诊原因为髓外占位(1 例为纵隔占位,1 例是颈部淋巴结肿大)。对于这部分患者,一定要注意与髓外孤立性浆细胞瘤进行鉴别,因为二者的预后不同,治疗方案也不同。虽然仅根据形态无法鉴别二者,但免疫组织化学有助于二者的鉴别诊断:通常 PCM 异常表达 CD56、cyclin D1 以及 p53,而髓外孤立性浆细胞瘤则很少表达这些标记物<sup>[7]</sup>。

在病理诊断时,还应注意与淋巴瘤及浆细胞反应性增生进行鉴别。高分化 PCM 需要与淋巴浆细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤伴浆细胞分化、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤伴浆细胞分化等小 B 细胞淋巴瘤鉴别。这些类型的淋巴瘤肿瘤细胞体积都较小,都可以出现较多的浆细胞样肿瘤细胞,形态不易区分。但是,其免疫表型与 PCM 不同,前者均表达 CD20、CD19 等 B 细胞标记物。低分化 PCM 肿瘤细胞体积大,核仁明显,呈浆母细胞样形态,称为浆母细胞性

PCM。虽然浆母细胞性 PCM 少见,但其组织形态与浆母细胞淋巴瘤非常相似,免疫表型也有很多相似之处,鉴别非常困难<sup>[8]</sup>。但是有研究表明,CD117 阳性、副蛋白血症及溶骨病变常提示浆母细胞性 PCM,而人类免疫缺陷病毒感染及 EB 病毒阳性则倾向浆母细胞淋巴瘤的诊断<sup>[9]</sup>。此外,还应注意将高分化 PCM 与反应性浆细胞增生等良性病变进行鉴别。骨髓浆细胞反应性增生时,浆细胞占比也可以高达 10% 以上,但是其细胞常为成熟浆细胞,异型性不明显,轻链呈非限制性表达。髓外部位的浆细胞反应性增生时,其背景常见淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等其他炎性细胞浸润。这些特点都有助于其鉴别诊断。

综上所述,PCM 临床症状复杂多样,当患者出现贫血、骨痛、乏力等症状时,应注意排查 PCM,而骨髓穿刺活检并结合免疫组织化学检查是诊断 PCM 必不可少的手段。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)[J]. 中华内科杂志,2017,56(11):866-870.
- [2] 陈辉树,刘恩彬,王婷婷,等. 131 例浆细胞性骨髓瘤的病理形态与临床研究[J]. 中华病理学杂志,2004,50(1):44-48.
- [3] KRAUSE J R. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: an overview [J]. Critical Values,2009,2(2):30-32.
- [4] RAJKUMAR S V, LARSON D, KYLE R A. Diagnosis of smoldering multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2011, 365(5):474-475.
- [5] WAXMAN A J, MICK R, GARFALL A L, et al. Classifying ultra-high risk smoldering myeloma [J]. Leukemia, 2015,29(3):751-753.
- [6] DASS J, ARAVA S, MISHRA P C, et al. Role of CD138, CD56, and light chain immunohistochemistry in suspected and diagnosed plasma cell myeloma: a prospective study [J]. South Asian J Cancer, 2019,8(1):60-64.
- [7] KREMER M, OTT G, NATHRATH I, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis [J]. J Pathol, 2005,20(1):92-101.
- [8] 陈定宝,宋秋静,沈丹华. 具有浆母细胞特征的 B 细胞淋巴瘤 3 例临床病理学观察 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2011,27(12):1336-1339.
- [9] MARKS E, SHI Y, WANG Y. CD117(KIT) is a useful marker in the diagnosis of plasmablastic plasma cell myeloma [J]. Histopathol, 2017,71(1):81-88.