

# Molekulare Pathologie von Plasmazellneoplasien

Das Plasmazellmyelom (multiples Myelom, MM) und verwandte Tumoren sind Neoplasien terminal differenzierter B-Zellen, die Immunglobulin-Gen-Umlagerungen, somatische Hypermutation und den Schwerketten-Switch absolviert haben [4, 13, 15]. Die meisten Fälle (>99%) produzieren ein monoklonales Immunglobulin, das einerseits einen diagnostischen und Verlaufsmarker darstellt und andererseits für einen Teil der klinischen Symptome verantwortlich sein kann.

Das manifeste Myelom weist in den meisten Fällen eine diffuse Knochenmarksinfiltration auf und zeigt klinische Symptome, die es gegen das asymptomatische Myelom und die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) abgrenzen. Dazu gehören osteolytische Läsionen, Anämie, Niereninsuffizienz und Hyperkalzämie, die auch als „CRAB complex“ bezeichnet werden („hypercalcaemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions“), sowie Infektanfälligkeit, Hypogammaglobulinämie und andere Symptome in unterschiedlicher Frequenz [1]. Klinisch zeigt das MM eine sich meist über Jahre erstreckende Progression von der im höheren Lebensalter häufig nachweisbaren asymptomatischen MGUS, die in retrospektiven Serumuntersuchungen von Myelompatienten einen nahezu universell nachweisbaren Befund darstellte [26], über das konventionelle intramedulläre Myelom bis hin zu terminalen therapierefraktären Krankheitsstadien mit rascher Progression, ausgedehnten extramedullären Manifestationen und hämatopoetischer Insuffizienz. Parallel dazu zeigt das MM eine zunehmende genetische Instabilität mit vermehrtem Auftreten sekundärer Alterationen als Zeichen

des molekularen Krankheitsfortschritts und ist damit prototypisch für die Mehrschrittgenese von malignen humanen Neoplasien [15].

Die letzten Jahre brachten durch methodische Fortschritte wie die „Interphase-Zytogenetik“ und das „Genexpressions-Profilings“ mit Microarrays eine Explosion des Wissens über die Biologie und die komplexe, sehr heterogene Genetik des MM, was durch den Einsatz moderner Therapieansätze und verbesserte Risikostratifizierung zu einer Verbesserung der Prognose dieser Erkrankung führte [13, 14, 16].

## Klassifikation von Plasmazellneoplasien

Die aktuelle Klassifikation von Plasmazellneoplasien der WHO ist in **Tab. 1** aufgelistet. Neben dem Plasmazellmyelom (MM), seinen Vorstufen MGUS und asymptomatisches Myelom und seinen Varianten Plasmazelleukämie und asekretorisches Myelom sind die lokalisierten Formen des solitären ossären und des extramedullären Plasmazytoms sowie die verschiedenen Immunglobulin-Ablagerungskrankheiten den Plasmazellneoplasien zugeordnet. Zur Genetik der letztgenannten Erkrankungen sind nur wenige Daten publiziert, die aber für eine enge Verwandtschaft zum MM sprechen.

Obwohl das MM selten ein diagnostisches Problem darstellt, können doch einerseits zwischen den verschiedenen Entitäten der Plasmazellneoplasien Abgrenzungsschwierigkeiten entstehen und andererseits in der klinischen Praxis Fälle von stark plasmazellulär oder plasmablastisch differenzierten Lymphomen be-

obachtet werden, die sowohl klinisch als auch morphologisch und phänotypisch einen Graubereich zum MM darstellen. Der letzte Workshop der „Society of Hematopathology“ 2009 in Cleveland (Ohio) bot einen guten Überblick über das Spektrum von B-Zell-Neoplasien mit plasmazellulärer Differenzierung [20].

## Zytogenetik und Molekulargenetik von Plasmazellneoplasien

Die Charakterisierung rekurrerender zytogenetischer Aberrationen erfolgte beim MM und anderen Plasmazellneoplasien deutlich später als beispielsweise bei anderen Typen maligner Lymphome. Die Hauptursache dafür lag in der geringen Proliferationsaktivität des intramedullären Plasmazytoms, was in vielen Fällen zu einer Dominanz von Metaphasen normaler Knochenmarkszellen in der klassischen zytogenetischen Untersuchung und damit zu falsch-negativen Ergebnissen führte. Erst die Einführung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), vorzugsweise mit einer Doppelfärbung für Plasmazellantigene oder den klonalen Immunglobulin-Leichtkettentyp des Tumors, erlaubte eine von der Tumorzellproliferation unbeeinflusste Untersuchung zytogenetischer Aberrationen.

Praktisch alle Myelome zeigen in der FISH einen aneuploiden Karyotyp mit numerischen Aberrationen [13]. Durch eine Reihe von Studien an Myelomzelllinien und Primärtumormaterial zeigte die Arbeitsgruppe um M. Kuehl, dass viele Myelome Translokationen im Immunglobulin- (Ig-) Schwerkettenlocus zeigen, die sich jedoch von den klassischen Translo-

| Tab. 1 Plasmazellneoplasien <sup>a</sup>  |  |
|---|--|
| Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)   |  |
| Plasmazellmyelom  | Asymptomatisches („smoldering“) Myelom<br>Non-sekretorisches Myelom<br>Plasmazelleukämie |
| Plasmozytom   | Solitäres Plasmozytom des Knochens<br>Extraossäres (extramedulläres) Plasmozytom         |
| Immunglobulin-Ablagerungskrankheiten  | Primäre (AL-) Amyloidose<br>Systemische Leicht- und Schwerkettenablagerungskrankheiten   |
| Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)   |  |
| *Quelle: WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues 2008 [24].<br>POEMS Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen. |  |

| Tab. 2 Rekurrierende primäre Translokationen beim Plasmazellmyelom |                 |          |
|--|-----------------|----------|
| Translokation  | Beteiligte Gene | Frequenz |
| t(11;14)(q13;q32)  | CCND1           | 15–20%   |
| t(4;14)(p16;q32)   | FGFR3/<br>MMSET | 15–20%   |
| t(6;14)(p21;q32)   | CCND3           | 3%       |
| t(14;16)(q32;q23)  | MAF             | 5%       |
| t(14;20)(q32;q12)  | MAFB            | 2%       |

kationen bei anderen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) unterscheiden. In den meisten Fällen von MM ist die Ig-Translokation nicht auf einen Fehler beim primären Ig-Rearrangement zurückzuführen, sondern entsteht während der letzten programmierten Genumlagerung in B-Zellen, während des Schwerkettenaustauschs, bei dem der Wechsel des Ig-Isotyps erfolgt [3, 7]. Dadurch gerät das dem Ig-Locus juxtaponierte Onkogen unter die Kontrolle der starken Ig-Enhancer-Regionen, was sich in der Überexpression eines strukturell meist normalen Proteins äußert.

Während bei vielen B-NHL der Translokationspartner subtypspezifisch ist, finden sich beim MM zahlreiche unterschiedliche Partnerregionen. In etwa 90% der Ig-Translokationen beim MM lässt sich eine der in **Tab. 2** aufgeführten häufigen Partnerloci nachweisen. Insgesamt zeigen etwa 50–70% der MM eine Translokation von 14q32, wobei der ge-

Pathologie 2010 · [Suppl 2] 31:188–192 DOI 10.1007/s00292-010-1375-1  
© Springer-Verlag 2010

F. Fend

## Molekulare Pathologie von Plasmazellneoplasien

### Zusammenfassung

Das Plasmazellmyelom (multiples Myelom) und verwandte immunesekretorische Erkrankungen sind eine Gruppe von terminal differenzierten B-Zell-Neoplasien mit Produktion eines monoklonalen Immunglobulins und zeigen ein breites klinisches Spektrum. In den letzten Jahren ist es zu einem enormen Wissenszuwachs über die Genetik und Biologie dieser Erkrankungen gekommen, gefolgt von Fortschritten in der Risikostratifizierung und der Therapie, wie der Einführung von Proteasominhibitoren und immunmodulatorischen Substanzen. Das Plasmazellmyelom ist ein häufiger Tumor und macht etwa 10% aller hämatologischen Neoplasien aus. Es gibt sehr gute Hinweise für eine Mehrschrittgenese von Plasmazellneoplasien, was sich in klinisch unterscheidbaren Krankheitsstadien widerspiegelt. Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz ist

eine häufige, asymptomatische Vorläuferläsion mit einem Progressionsrisiko von etwa 1% pro Jahr. Terminale Krankheitsstadien sind durch zunehmende genetische Komplexität, Unabhängigkeit von Knochenmarkstromazellen und rasch zunehmende Tumormasse mit schweren klinischen Symptomen gekennzeichnet. Die moderne Diagnostik von Plasmazellneoplasien erfordert die Integration von klinischen, morphologischen, immunphänotypischen und zytogenetischen Daten für eine individuelle Risikoabschätzung und Therapieplanung.

### Schlüsselwörter

Plasmazellmyelom · Molekulare Zytogenetik · Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung · Plasmazellneoplasien · Immunglobulintranslokationen

### Molecular pathology of plasma cell neoplasms

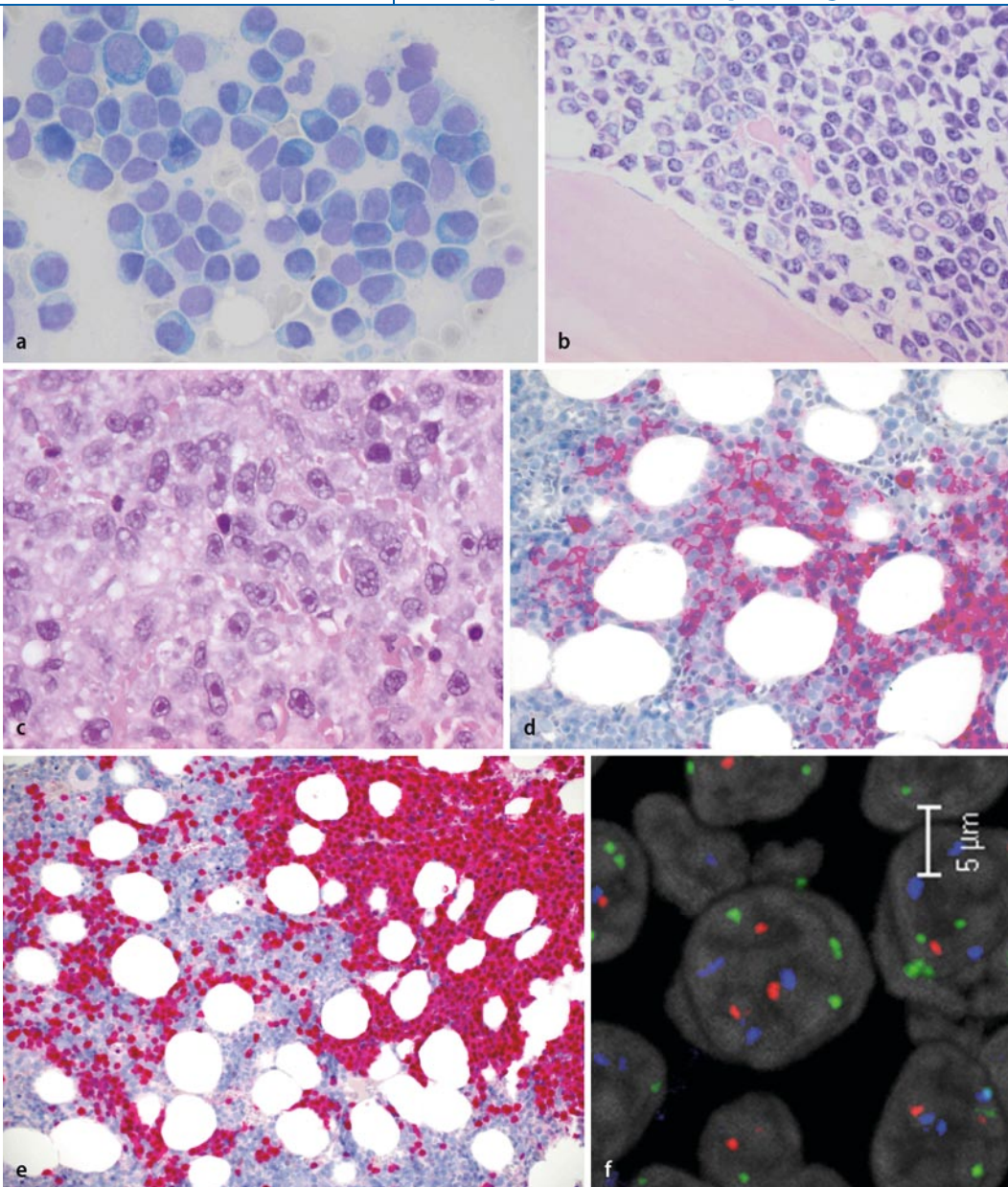
#### Abstract

Plasma cell myeloma (PCM) and related immunosecretory disorders are a group of B-cell proliferations with a wide clinical and prognostic spectrum, characterized by the production of monoclonal immunoglobulin by immortalized plasma cells. Recent years have seen an explosion in knowledge on the genetic basis and biology of these diseases, followed by improved clinical risk stratification and the introduction of novel therapeutic concepts, such as treatment with proteasome inhibitors or immunomodulatory substances. PCM is a common malignancy, accounting for approximately 10% of all hematological neoplasms. There is good evidence to support a multistep transformation process in plasma cell neoplasms, which corresponds to clinically discernible disease stages. Monoclonal gammopathy of unknown significance

is a common asymptomatic precursor lesion for PCM which carries an approximately 1% annual risk for progression. Terminal disease stages are characterized by increasing genetic complexity and independence from bone marrow stromal cells and show a rapidly increasing tumour load with severe clinical symptoms. Modern diagnostics of plasma cell neoplasms require inclusion of clinical, morphological, immunophenotypical and cytogenetic features to allow for individual risk assessment and therapy planning.

#### Keywords

Plasma cell myeloma · Molecular cytogenetics · Fluorescence in situ hybridization · Plasma cell neoplasms · Immunoglobulin translocations



**Abb. 1** ◀ **a** Knochenmark-aspirat eines gut differenzierten lymphoplasmazytischen Plasmozytoms mit einer Translokation  $t(11;14)(q13;q32)$  (Vergr. 400:1). **b** Knochenmarktrepanat mit Infiltration durch ein mäßig differenziertes Plasmozytom (Giemsa-Färbung, Vergr. 200:1). **c** Knochenmarktrepanat mit Infiltration durch ein plasmablastisches (anaplastisches) Plasmozytom (HE-Färbung, Vergr. 400:1). **d** Expression von CD20 in einem MM mit Translokation  $t(11;14)$ . **e** Expression von Cyclin D1 in einem MM mit Translokation  $t(11;14)$ . **f** Trisomie 9, 11 und 15 in einem primären extramedullären Plasmozytom (Multicolor-FISH). (Aus [8], mit freundlicher Genehmigung der Ferrata Storti Foundation, Pavia, Italien)

naue Prozentsatz deutlich von der Selektion der Fälle abhängt. Von Interesse ist, dass es in einem Teil der Fälle durch die Translokation zur transkriptionellen Aktivierung zweier verschiedener Gene auf den beiden beteiligten Chromosomen kommt. Dies ist bei der Translokation  $t(4;14)(p16;q32)$  der Fall, bei der in der Mehrzahl der Fälle sowohl *FGFR3* als auch *MMSET/WHSC1* durch Juxtaposition mit Ig-Enhancern hochreguliert sind [10]. Da etwa 25% der  $t(4;14)$ -positiven Fälle keine *FGFR3*-Transkripte zeigen, ist dieses Onkogen offensichtlich nicht obligat für die Tumorigenese dieser MM.

Die häufigsten Translokationen sind  $t(4;14)$  und  $t(11;14)$ , wobei es bei letztere-

rer wie beim Mantelzelllymphom zu einer Hochregulation des Zellzyklusgens *CCND1/Cyclin D1* kommt [22, 23]. MM mit der Translokation  $t(11;14)$  zeigen klinische und phänotypische Besonderheiten. Die häufige Expression von B-Zell-Markern wie CD20 kann gemeinsam mit der starken Überexpression von Cyclin D1 und der oft zu beobachtenden lymphoplasmazytischen Morphologie (■ **Abb. 1 a–f**) zur Fehldiagnose eines Mantelzelllymphoms führen.

Die rekurrierenden Ig-Translokationen sind offensichtlich sehr frühe Ereignisse in der Pathogenese des MM und reichen für die Entstehung einer klinisch symptomatischen Erkrankung nicht aus, da sie

in hoher Frequenz auch in Plasmazellen der MGUS gefunden werden können [12, 17]. Als relativ häufige sekundäre Translokationen finden sich Alterationen des *C-MYC*-Locus, die in etwa 10–15% unselektierter MM zu finden sind, aber in 50% der Fälle mit plasmablastischer Morphologie sowie häufig in Plasmazelleukämien [2]. Eine häufige numerische Aberration insbesondere bei MM mit Ig-Translokationen sind Deletionen von 13q bzw. die Monosomie 13, die in früheren Studien einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellten [13, 17]. Eine zweite große Gruppe von MM zeigt einen hyperdiploiden Chromosomensatz mit zusätzlichen Kopien vor allem der Chromosomen 3, 5, 7, 9,

11, 15, 19 und 21. In dieser Gruppe sind die rekurrierenden Ig-Translokationen sowie die Monosomie 13 wesentlich seltener.

Die prognostische Wertigkeit der Zytogenetik ist durch die Einführung neuer Therapien einem deutlichen Wandel unterworfen. Viele der früher als ungünstig bewerteten Alterationen wie der Verlust von 13q oder die Translokation t(4;14) können durch neue Therapieansätze wie Thalidomid und Lenalidomid sowie den Proteasominhibitor Bortezomib weitgehend neutralisiert werden. Lediglich der Verlust von 17p sowie die Translokation t(16;20) behalten ihre ungünstige prognostische Wertigkeit [14].

Neben den oben angesprochenen Alterationen von *C-MYC* sind *p53*-Mutationen bzw. die Deletion 17p13, Mutationen von *NRAS* oder *KRAS*, Aktivierung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs und Alterationen von 1q21 mit Überexpression von *CKS1B* Veränderungen, die sich häufig in fortgeschrittenen MM finden und mit schlechter Prognose assoziiert sind [27]. In den letzten Jahren wurden mittels globalem Genexpressions-Profilings die molekulare Klassifikation des MM verfeinert und prognostische Gruppen herausgearbeitet. Es zeigte sich, dass das Expressionsprofil entscheidend von den primären zytogenetischen Alterationen abhängig ist und sich prognostisch und klinisch distinkte Gruppen bilden lassen, die so genannte TC- (Translokation/Cyclin-) Klassifikation, wenn die durch die Ig-Translokationen hochregulierten Markergene und die Überexpression von D-Typ-Cyclinen einbezogen werden, die auch indirekt durch andere Mechanismen dereguliert werden können [5, 6, 23, 28].

### Das multiple Myelom und sein „Mikro-Environment“

Das MM ist über einen weiten Zeitraum seiner Entwicklung auf das lokale Knochenmarkmikromilieu angewiesen, und es besteht eine enge Wechselwirkung von Plasmazellen und Stromazellen durch die lokale Sekretion von Zytokinen wie Interleukin- (IL-)6, „Insulin-like growth factor 1“ (IGF-1) und andere sowie durch direkten Zell-Zell-Kontakt. Von besonderer Bedeutung für das klinische Bild ist die Beeinflussung von Osteoblasten- und

Osteoklastenfunktion sowie die Induktion der Angiogenese. Mit der genetischen Progression geht eine zunehmende Unabhängigkeit vom Knochenmarkstroma einher, was sich in extramedullärer Ausbreitung und leukämischer Ausschwemmung äußern kann. Die Tumorzellen des MM im Knochenmark zeigen eine Vielzahl konstitutiv aktivierter Signalkaskaden, unter denen der Stat3-, der Ras-MAP-Kinasen- und der AKT-Signalweg zu nennen sind [19, 21]. Diese Redundanz von antiapoptischen und proliferationsfördernden Signalwegen ist für gezielte Therapien von großer Relevanz.

### Differenzialdiagnose von Plasmazellneoplasien anhand der Zytogenetik

Vor allem bei extramedullären Plasmazellneoplasien und bei plasmazellulär differenzierten Tumoren in immunsupprimierten Patienten können sich differenzialdiagnostische Probleme ergeben. So ist die Unterscheidung zwischen einer extramedullären Ausbreitung eines MM und einem primären extramedullären Plasmazytom (EMP), das meist im oberen aerodigestiven Trakt auftritt, einen meist indolenten Verlauf zeigt und gut auf lokale Therapie anspricht, von großer klinischer Relevanz. Immunhistochemische und zytogenetische Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass trotz der großen phänotypischen und molekulargenetischen Ähnlichkeiten diagnostisch relevante Unterschiede bestehen. So zeigen primäre EMP seltener Expression von CD56 und *p53*, keine t(11;14)-Translokationen, keine Überexpression von Cyclin D1 und auch keine sekundären Alterationen von *C-MYC* ([8, 18], **Abb. 1 f**).

Plasmablastisch differenzierte MM mit extramedullärer Ausbreitung und EMP müssen gegen das plasmablastische Lymphom abgegrenzt werden. Diese Entitäten zeigen eine sehr ähnliche Morphologie und Immunphänotyp [11]. Neben klinischen Merkmalen wie der Primärtumoralokalisation und der häufigen Assoziation mit Immundefizienz kann auch der Nachweis von Epstein-Barr-Virus (EBV) im plasmablastischen Lymphom hilfreich sein. Allerdings können sowohl EMP, MM in immunsupprimierten Patienten als

auch vereinzelte Fälle von MM in immunkompetenten Individuen mit EBV assoziiert sein, sodass im Einzelfall eine sichere Klassifikation schwierig sein kann [9]. Der häufige Nachweis von *C-MYC*-Alterationen in plasmablastischen Lymphomen und plasmablastischen MM deutet auf eine gemeinsame genetische Endstrecke in der Erwerbung eines plasmablastischen Phänotyps hin ([25], **Abb. 1 b**).

### Fazit für die Praxis

**Das Plasmazellmyelom, seine Vorstufen und verwandte Neoplasien wurden in den letzten Jahren in ihrer molekulargenetischen und biologischen Heterogenität umfassend charakterisiert, was für Therapie und Prognoseabschätzung große praktische Relevanz erlangte. Der Einsatz immunhistochemischer Marker, vor allem aber die „Interphase-Zytogenetik“ mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) hat in der täglichen Diagnostik sehr an Bedeutung gewonnen und erlaubt auch eine bessere Abgrenzung extramedullärer Manifestationen von Plasmazellneoplasien.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. F. Fend**  
Institut für Pathologie  
Liebermeisterstr. 8, 72074 Tübingen  
falko.fend@med.uni-tuebingen.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121:749–757
2. Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F et al (2001) Rearrangements of the *c-myc* oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood* 98:3082–3086
3. Bergsagel PL, Chesi M, Nardini E et al (1996) Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:13931–13936
4. Bergsagel PL, Kuehl WM (2001) Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 20:5611–5622
5. Bergsagel PL, Kuehl WM (2005) Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:6333–6338
6. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F et al (2005) Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 106:296–303

7. Bergsagel PL, Nardini E, Brents L et al (1997) IgH translocations in multiple myeloma: a nearly universal event that rarely involves c-myc. *Curr Top Microbiol Immunol* 224:283–287
8. Bink K, Haralambieva E, Kremer M et al (2008) Primary extramedullary plasmacytoma: similarities with and differences from multiple myeloma revealed by interphase cytogenetics. *Haematologica* 93:623–626
9. Chang ST, Liao YL, Lu CL et al (2007) Plasmablastic cytomorphologic features in plasma cell neoplasms in immunocompetent patients are significantly associated with EBV. *Am J Clin Pathol* 128:339–344
10. Chesi M, Nardini E, Lim RS et al (1998) The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 92:3025–3034
11. Colomo L, Loong F, Rives S et al (2004) Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 28:736–747
12. Drach J, Angerler J, Schuster J et al (1995) Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 86:3915–3921
13. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R et al (2004) Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 64:1546–1558
14. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al (2009) International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 23:2210–2221
15. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC (1998) Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 91:3–21
16. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC (2004) Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 104:607–618
17. Kaufmann H, Ackermann J, Baldia C et al (2004) Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. *Leukemia* 18:1879–1882
18. Kremer M, Ott G, Nathrath M et al (2005) Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol* 205:92–101
19. Lentzsch S, Chatterjee M, Gries M et al (2004) PI3-K/AKT/FKHR and MAPK signaling cascades are redundantly stimulated by a variety of cytokines and contribute independently to proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* 18:1883–1890
20. Lorschach R, Fend F, Plasma cell myeloma and related neoplasms. A report from the 2009 Society of Hematopathology/European Association of Hematopathology Workshop (zur Publikation eingereicht)
21. Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Specht K et al (2003) Analysis of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat 3) pathway in multiple myeloma: Stat 3 activation and cyclin D1 dysregulation are mutually exclusive events. *Am J Pathol* 162:1449–1461
22. Ronchetti D, Finelli P, Richelda R et al (1999) Molecular analysis of 11q13 breakpoints in multiple myeloma. *Blood* 93:1330–1337
23. Specht K, Haralambieva E, Bink K et al (2004) Different mechanisms of cyclin D1 overexpression in multiple myeloma revealed by fluorescence in situ hybridization and quantitative analysis of mRNA levels *Blood* 104:1120–1126
24. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue, 4. Aufl. IARC, Lyon
25. Taddesse-Heath L, Meloni-Ehrig A, Scheerle J et al (2010) Plasmablastic lymphoma with MYC translocation: evidence for a common pathway in the generation of plasmablastic features. *Mod Pathol* 23:991–999
26. Weiss BM, Abadie J, Verma P et al (2009) A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 113:5418–5422
27. Zhan F, Colla S, Wu X et al (2007) CKS1B, overexpressed in aggressive disease, regulates multiple myeloma growth and survival through SKP2- and p27Kip1-dependent and -independent mechanisms. *Blood* 109:4995–5001
28. Zhan F, Huang Y, Colla S et al (2006) The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* 108:2020–2028