

- [9] Kinch A, Hallböök H, Arvidson J, et al. Long-term outcome of Epstein-Barr virus DNAemia and PTLD with the use of preemptive rituximab following allogeneic HSCT[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59 (5): 1172- 1179. DOI: 10.1080/10428194.2017.1365860.
- [10] Bishnoi R, Bajwa R, Franke AJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): single institutional experience of 141 patients[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2017, 6: 26. DOI: 10.1186/s40164-017-0087-0.
- [11] Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 320674. DOI: 10.1155/2014/320674.
- [12] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (4): 622- 631. DOI: 10.1111/j.1538- 7836.2012.04654.x.
- [13] D'arena G, Grandone E, Di Minno MN, et al. The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A [J]. *Blood Transfus*, 2016, 14 (2): 255- 261. DOI: 10.2450/2015.0090-15.
- [14] Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, et al. Acquired haemophilia in cancer: a systematic and critical literature review [J]. *Haemophilia*, 2018, 24(1): 43-56. DOI: 10.1111/hae.13355.
- [15] Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study [J]. *Blood*, 2015, 125 (7): 1091-1097. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587089.
- [16] Yang Y, Xue F, Shi H, et al. Acquired hemophilia a: retrospective analysis of 49 cases from a single Chinese hemophilia center [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21 (1): 35- 40. DOI: 10.1177/1076029613488937.
- [17] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病A诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (6): 575- 576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.026.
- [18] Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI- 1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(2):162-170. DOI: 10.1111/hae.12627.

(收稿日期:2018-12-25)

(本文编辑:徐茂强)

CD56和(或)CD117表达在以硼替佐米为基础一线治疗的初诊多发性骨髓瘤患者中的预后意义

时杰 孙恺 朱尊民 雷平冲 刘忠文 陈玉清 郭建民 藏玉柱 杨靖 张茵

河南省人民医院血液科, 郑州大学人民医院 450003

通信作者:张茵, Email: zhangyin1@126.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划(201403154)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.016

Prognostic significance of CD56 and CD117 expression in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with bortezomib-based first-line therapy

Shi Jie, Sun Kai, Zhu Zunmin, Lei Pingchong, Liu Zhongwen, Chen Yuqing, Guo Jianmin, Zang Yuzhu, Yang Jing, Zhang Yin

Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhang Yin, Email: zhangyin1@126.com

多发性骨髓瘤(MM)是血液科常见的恶性肿瘤,其临床表现及预后有高度的异质性。细胞遗传学检查在预后分层中具有重要作用,del(17p)、t(14; 16)及t(14; 20)等是国际公认的不良预后标志^[1]。但荧光原位杂交技术(FISH)在中国

的应用尚未规范。临床工作中仍需要简单、易操作、技术稳定的指标协助评估预后。本研究通过对108例初诊MM患者临床资料的总结,评估CD56和(或)CD117表达与MM临床指标、预后间的关系,以及硼替佐米是否可以克服CD56

和CD117对不良预后的影响。

病例与方法

1. 病例资料:2010年1月至2017年1月河南省人民医院血液科收治的初诊MM患者108例。所有患者均符合2014年国际骨髓瘤工作组(IMWG)的诊断标准,所有患者均采用硼替佐米为主的化疗方案。

2. 细胞免疫表型的流式细胞术(FCM)检测:采用8色免疫标记法FCM检测异常浆细胞表面CD56、CD117抗原表达情况,膜抗原表达阳性率 $\geq 20\%$ 界定为该抗原表达阳性。

3. 化疗方案及疗效评价:年龄 ≤ 65 岁且适合自体造血干细胞移植者,给予PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)或PCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案化疗。年龄 ≥ 65 岁或不适合自体造血干细胞移植者,给予PCD方案或BD方案(硼替佐米+地塞米松)。部分高龄患者根据耐受性适当减量。疗效评价在4个疗程化疗结束后参照中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)^[2]进行评估。分为严格意义上的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。有效定义为PR及以上。

4. 随访:随访截止时间为2017年6月30日。中位随访时间为33(6~78)个月。6例患者失访,失访病例以最后明确存活时间处理,末次随访仍存活者按截尾数据处理。总体生存(OS)时间为从确诊之日至死亡或末次随访时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计数资料采用卡方检验或Fisher精确概率法进行组间比较。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验用于估计单个危险因素的生存差异,多因素分析采用Cox风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:108例初诊MM患者中,男61例,女47例,中位年龄65(41~85)岁。CD56阳性率为64.8%,CD117阳性率为43.5%,CD56、CD117双阳性率为32.3%;CD56、CD117双阴性率为24.6%、CD56⁺CD117⁻或CD56⁻CD117⁺的比例为43.1%。所有患者均接受以硼替佐米为基础的化疗方案(表1)。

2. 疗效比较:CD56⁺组总有效率(ORR)明显高于CD56⁻组(71.8%对30.0%, $P = 0.009$);CD117⁺组与CD117⁻组的ORR差异无统计学意义(68.0%对58.6%, $P = 0.477$)。

3. 生存分析:CD56⁺组中位OS时间明显长于CD56⁻组[36(95%CI 10~78)个月对31(95%CI 6~63)个月, $\chi^2 = 4.577$, $P = 0.0324$](图1A)。CD117⁺组中位OS时间与CD117⁻组差异无统计学意义[34(95%CI 6~78)个月对34(95%CI 6~77)个月, $\chi^2 = 1.193$, $P = 0.275$](图1B)。CD56⁺CD117⁺组(双阳性组)、CD56⁺CD117⁻/CD56⁻CD117⁺组(单阳性组)、CD56⁻CD117⁻组(双阴性组)的中位OS时间分别为38(95%CI 9~78)个月、37(95%CI 10~77)个月、30(95%CI

6~63)个月($\chi^2 = 6.489$, $P = 0.039$),双阴组的OS率显著低于双阳组(图2)。

4. 预后影响因素分析:单因素分析结果显示ISS III期、血肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol/L}$ 、 β_2 微球蛋白 $\geq 55 \text{ mg/L}$ 、CD56⁻、CD117是影响OS的危险因素(表2)。进一步将上述因素纳入多因素分析,结果显示血肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol/L}$ ($HR = 5.107$,95%CI 1.286~20.471, $P = 0.021$)、CD56⁻($HR = 2.288$,95%CI 1.092~4.130, $P = 0.014$)是影响OS的独立危险因素。

讨 论

MM是临床及生物学异质性很强的一种血液肿瘤,其预后与多种因素相关。2013年国际骨髓瘤工作组(IMWG)推荐采用R-ISS分期评估患者预后。研究表明硼替佐米为主的治疗方案可以克服特异性细胞遗传学异常对预后的不良影响^[3-4],因此ISS分期系统在新药时代下并不能很好地预测患者预后^[5-6]。

近年来的研究显示,免疫表型可应用于MM的预后评估^[7]。CD56也称为神经细胞黏附分子(NCAM),属于免疫球蛋白超家族。在65%~80%的MM患者中表达阳性^[8-9],但CD56⁻的MM患者并不少见。Sahara等^[10]发现,对于接受传统化疗方案治疗的MM患者,CD56⁻患者OS期短,更易出现髓外浸润,预后不良。我国的一项研究也显示CD56⁻患者的进展更迅速,预后更差^[11]。CD117(c-kit)是一种具有酪氨酸激酶活性的造血生长因子受体,CD117介导的信号转导在造血祖细胞的发育和存活中具有重要作用^[12]。正常浆细胞不表达CD117,而意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)通常都表达CD117,当MGUS向MM转变的过程中,CD117有转阴的趋势^[13]。多项研究发现对于接受传统化疗方案治疗的MM患者,CD117⁻患者的预后更差^[13-14]。在新药时代下,它们是否与疾病不良预后相关存在争议^[15-17]。硼替佐米为主的治疗方案能否克服CD56⁻和CD117⁻对预后的不良影响尚无明确的结论。

本研究中的初发MM患者男性居多,以中高危为主。疗效分析显示,接受硼替佐米为主方案的患者,CD56⁻组的ORR明显低于CD56⁺组,而CD117⁺组和CD117⁻组的ORR差异无统计学意义。提示虽然接受硼替佐米为主的化疗,CD56⁻患者的治疗反应率仍远低于CD56⁺患者。而CD117⁺和CD117⁻患者的治疗反应率无明显差异。Yoshida等^[18]发现CD56的过度表达可以增强MM细胞系中蛋白酶体抑制剂诱导的内质网应激,增强B细胞诱导的MM细胞凋亡;而CD56低表达的MM细胞克隆对硼替佐米治疗不敏感的作用机制尚不清楚,可能与MM细胞克隆与骨髓中其他的MM细胞和(或)基质细胞的相互作用较少,或与上皮间质转化过程或缺氧状态有关。这些研究结果似乎可以解释我们观察到的临床现象。

生存分析提示硼替佐米可改善CD117⁻患者的不良预后,但并不能改善CD56⁻患者的不良预后。特别是不能改善CD56⁻、CD117⁻双阴性患者的不良预后。因此即使在硼替佐

表1 108例初诊多发性骨髓瘤(MM)患者临床特征[例(%)]

临床特征	CD56				CD117			
	阳性组 (70例)	阴性组 (38例)	统计量	P值	阳性组 (47例)	阴性组 (61例)	统计量	P值
性别			1.981	0.159			0.324	0.569
男	43(61.4)	18(47.4)			28(59.6)	33(54.1)		
女	27(38.6)	20(52.6)			19(40.4)	28(45.9)		
年龄			0.014	0.907			2.765	0.096
≥60岁	45(64.3)	24(63.2)			25(53.2)	42(68.9)		
<60岁	25(35.7)	14(36.8)			22(46.8)	19(31.1)		
ISS分期			2.095	0.148			0.67	0.413
I/II期	15(21.4)	13(34.2)			12(25.5)	20(32.8)		
III期	55(78.6)	25(65.8)			35(74.5)	41(67.2)		
骨骼破坏	38(54.3)	15(39.5)	2.162	0.141	20(42.6)	33(54.1)	1.416	0.234
HGB			4.659	0.031			4.652	0.031
<100 g/L	48(68.6)	18(47.4)			28(59.6)	48(78.7)		
≥100 g/L	22(31.4)	20(52.6)			19(40.4)	13(21.3)		
肌酐			0.018	0.892			6.717	0.010
>176.8 μmol/L	23(32.8)	12(31.6)			13(27.7)	32(52.5)		
≤176.8 μmol/L	47(67.2)	26(68.4)			34(72.3)	29(47.5)		
血清钙				0.104			0.356	0.551
>2.75 mmol/L	15(21.4)	3(7.9)			10(21.3)	16(26.2)		
≤2.75 mmol/L	55(78.6)	35(92.1)			37(78.7)	45(73.8)		
β ₂ 微球蛋白			1.981	0.159			1.591	0.207
>55 mg/L	43(61.4)	18(47.4)			22(46.8)	36(59.0)		
≤55 mg/L	27(38.6)	20(52.6)			25(53.2)	25(41.0)		
M蛋白类型				0.002				0.690
IgG型	41(58.6)	8(21.1)			25(53.2)	24(39.3)		
IgA型	12(17.1)	10(26.3)			9(19.1)	13(21.3)		
IgD型	3(4.3)	4(10.5)			2(4.3)	5(8.2)		
轻链型	12(17.1)	15(39.5)			10(21.3)	17(27.9)		
不分泌型	2(2.9)	1(2.6)			1(2.1)	2(3.3)		
骨髓浆细胞比例			6.936	0.008			2.315	0.128
>30%	51(72.9)	18(47.4)			24(51.1)	40(65.6)		
≤30%	19(27.1)	20(52.6)			23(48.9)	21(34.4)		

注:ISS分期:国际预后分期系统

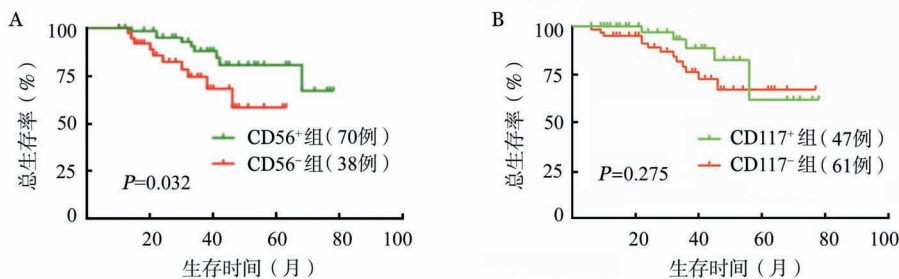


图1 CD56(A)与CD117(B)表达对接受硼替佐米为主方案化疗的初诊多发性骨髓瘤患者总生存的影响

米广泛应用的情况下,CD56、CD117双阴性患者仍是MM患者预后不良因素。CD56、CD117的表达有望成为预测含硼替佐米方案治疗敏感性的潜在新标志。

参考文献

[1] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on

risk stratification in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2014, 28 (2):269-277. DOI: 10.1038/leu.2013.247.

[2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.

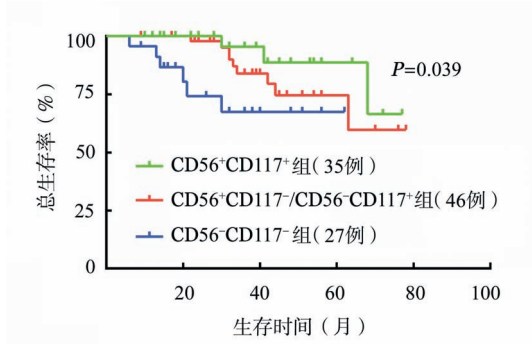


图2 CD56和CD117的不同表达对接受硼替佐米为主方案化疗的初诊多发性骨髓瘤患者总生存的影响

表2 影响初诊多发性骨髓瘤(MM)患者总生存的单因素分析

因素	HR	95% CI	P值
年龄≥60岁	1.036	0.549 ~ 1.954	0.913
男性	1.380	0.759 ~ 2.511	0.291
ISS III期	1.189	0.642 ~ 2.203	0.028
肌酐 > 176.8 μmol/L	5.107	1.246 ~ 19.011	0.023
骨髓浆细胞比例 > 30%	2.780	0.679 ~ 9.315	0.162
CD56 ⁺	2.227	1.150 ~ 4.290	0.017
CD117 ⁻	8.000	1.010 ~ 62.500	0.047

注:ISS分期:国际预后分期系统

[3] Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4; 14) myeloma but not outcome of patients with del(17p) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (30): 4630-4634. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3945.

[4] Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials [J]. Leukemia, 2007, 21(1):151-157. DOI: 10.1038/sj.leu.2404442.

[5] Kuroda J, Shimura Y, Ohta K, et al. Limited value of the international staging system for predicting long-term outcome of transplant-ineligible, newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma in the era of novel agents [J]. Int J Hematol, 2014, 99(4): 441-449. DOI: 10.1007/s12185-014-1539-5.

[6] Tan D, Kim K, Kim JS, et al. The impact of upfront versus sequential use of bortezomib among patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM): a joint analysis of the Singapore MM Study Group and the Korean MM Working Party for the Asian myeloma network [J]. Leuk Res, 2013, 37(9): 1070-1076. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.06.008.

[7] Mateo G, Montalbán MA, Vidriales MB, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy [J]. J Clin Oncol, 2008, 26

(16):2737-2744. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4120.

[8] Robillard N, Wuillème S, Lodé L, et al. CD33 is expressed on plasma cells of a significant number of myeloma patients, and may represent a therapeutic target [J]. Leukemia, 2005, 19(11): 2021-2022. DOI: 10.1038/sj.leu.2403948.

[9] Harrington AM, Hari P, Kroft SH. Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma [J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(1):60-66. DOI: 10.1309/AJCP07TQ3VHHKPC.

[10] Sahara N, Takeshita A. Prognostic significance of surface markers expressed in multiple myeloma: CD56 and other antigens [J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(1):61-65.

[11] Pan Y, Wang H, Tao Q, et al. Absence of both CD56 and CD117 expression on malignant plasma cells is related with a poor prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Leuk Res, 2016, 40:77-82. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.11.003.

[12] Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2005, 13(3):205-220.

[13] Bataille R, Pellat-Deceunynck C, Robillard N, et al. CD117 (c-kit) is aberrantly expressed in a subset of MGUS and multiple myeloma with unexpectedly good prognosis [J]. Leuk Res, 2008, 32(3):379-382. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.07.016.

[14] Mateo G, Montalbán MA, Vidriales MB, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(16):2737-2744. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4120.

[15] Ely SA, Knowles DM. Expression of CD56/neural cell adhesion molecule correlates with the presence of lytic bone lesions in multiple myeloma and distinguishes myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance and lymphomas with plasmacytoid differentiation [J]. Am J Pathol, 2002, 160(4): 1293-1299. DOI:10.1016/S0002-9440(10)62556-4.

[16] Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Jegou 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.

[17] Bataille R, Pellat-Deceunynck C, Robillard N, et al. CD117 (c-kit) is aberrantly expressed in a subset of MGUS and multiple myeloma with unexpectedly good prognosis [J]. Leuk Res, 2008, 32(3):379-382. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.07.016.

[18] Yoshida T, Ri M, Kinoshita S, et al. Low expression of neural cell adhesion molecule, CD56, is associated with low efficacy of bortezomib plus dexamethasone therapy in multiple myeloma [J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0196780. DOI: 10.1371/journal.pone.0196780.

(收稿日期:2019-06-13)

(本文编辑:刘爽)