

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

王权钢¹ 白波¹ 马梁明¹ 田卫伟¹ 李婉婷¹

[摘要] 分析初诊多发性骨髓瘤(MM)患者 CD56 表达差异与其预后的相关性,以硼替佐米联合来那度胺(VRd)为基础方案诱导治疗疗效的临床研究。回顾性分析山西医科大学第三医院血液科 2015 年 1 月—2021 年 8 月初诊 MM 患者 160 例,分为 CD56 表达阳性组(CD56⁺)和 CD56 表达阴性组(CD56⁻),比较 2 组临床特征及总生存期(OS);其中以 VRd 方案诱导治疗 4 个疗程的初诊 MM 患者共 64 例患者,在 4 个疗程后进行疗效评估及 OS 的分析,比较 2 组疗效评估的差别。CD56⁺组 109 例(68.1%),CD56⁻组 51 例(31.9%);CD56⁻组 β2 微球蛋白(β2-MG)及乳酸脱氢酶水平(LDH)较 CD56⁺组更高($P=0.04$, $P=0.03$);CD56⁻组更易发生髓外病变($P<0.01$);CD56⁺组患者 OS 更长($P=0.04$);CD56⁻、β2-MG ≥ 8 mg/L 是 MM 患者 OS 的独立预后不良因素($P<0.05$);经 VRd 方案治疗后,2 组患者预后评估差异无统计学意义($P=0.60$),中位 OS 差异无统计学意义($P=0.96$);CD56⁻组 β2-MG 和 LDH 相对 CD56⁺组下降更明显($P<0.05$)。由此可见,初诊 CD56⁻ MM 患者具有更高的 β2-MG 和 LDH,更易发生髓外侵袭,OS 相对较短,经 VRd 方案诱导治疗的 MM 患者,2 组疗效相当,进行 OS 分析差异无统计学意义,为 CD56⁻患者更个体化的治疗提供帮助。

[关键词] CD56 表达;多发性骨髓瘤;硼替佐米;来那度胺

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.014

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** B

Clinical study on the expression of CD56 in newly diagnosed multiple myeloma patients and the efficacy of induction therapy based on bortezomib combined with lenalidomide

WANG Quangang BAI Bo MA Liangming TIAN Weiwei LI Wanting

(Department of Hematology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030032, China)

Corresponding author: BAI Bo, E-mail: baibo1014@163.com

Summary To analyze the correlation between CD56 expression difference and prognosis in newly diagnosed multiple myeloma(MM) patients, and to study the efficacy of bortezomib combined with lenalidomide based induction therapy(VRd). A retrospective analysis was performed on 160 cases of MM newly diagnosed in Third Hospital of Shanxi Medical University hematology department from January 2015 to August 2021, which were divided into CD56 positive group(CD56⁺) and CD56 negative group(CD56⁻). The clinical features and overall survival(OS) of the two groups were compared. Among them, a total of 64 newly diagnosed MM patients were treated with VRd for 4 courses. After 4 courses of treatment, efficacy evaluation and OS analysis were conducted. There are 109 cases(68.1%) in CD56⁺ group and 51 cases(31.9%) in CD56⁻ group. The levels of β2 microglobulin(β2-MG) and lactate dehydrogenase(LDH) in CD56⁻ group were higher than those in CD56⁺ group($P=0.04$, $P=0.03$). Extramedullary lesions were more likely to occur in CD56⁻ group($P<0.01$). The OS in CD56⁺ group was longer than that in CD56⁻ group($P=0.04$). CD56⁻ and β2-MG ≥ 8 mg/L were the independent adverse influencing factors of OS($P<0.05$). After treatment with VRd regimen, there was no difference in prognosis assessment and median OS between 2 groups($P=0.60$). The decrease of β2-MG and LDH in CD56⁻ group was more obvious than in CD56⁺ group($P<0.05$). Above all, Newly diagnosed CD56⁻ MM patients had higher β2-MG and LDH, were more prone to extramedullary invasion, and had a relatively short OS. For patients with MM treated with VRd regimen, the therapeutic efficacy of CD56⁺ group and CD56⁻ group was similar, and there was no sig-

¹山西医科大学第三医院血液科(太原,030032)

通信作者:白波,E-mail:baibo1014@163.com

nificant difference in OS analysis, providing help for more individualized treatment of CD56⁻ patients.

Key words CD56 expression; multiple myeloma; bortezomib; lenalidomide

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞单克隆恶性血液疾病,单克隆免疫球蛋白的分泌,临床多以贫血、肾功能损害、溶骨破坏、高钙血症出现^[1],传统的化疗药物可以使部分患者缓解,但仍有大部分患者使用传统化疗药物无效或者缓解后很快复发,致预后较差^[2]。随着靶向 CD38 单抗等药物上市及其他细胞免疫疗法^[3-4]的应用,MM 患者的缓解率得到较大提升^[5],但因细胞处理难度大、价格高昂、尚未纳入医保等因素,普及临床使用仍需进一步发展。目前 MM 患者一线用药多以蛋白酶体抑制剂联合免疫调节剂为基础方案诱导治疗,如硼替佐米联合来那度胺(VRd)为基础诱导治疗,同传统化疗方案比较,具有提高患者的中位生存期的优势^[6]。因 MM 患者异质性大,治疗效果有较大差异,分析患者的临床特征、总生存率及评估疗效,对选择个体化的治疗方案有很大意义。细胞遗传学中出现相关不良特殊染色体变异,在预后评估上已经得到国际认可,但我们仍在寻找更多简捷、准确,且具有评价预后的化验指标,如微小残留的持续阴性、中性粒细胞的高占比、CD56 阳性表达等都有相关报道同预后有关。已有大量报道 CD56 表达阳性于 MM 浆细胞特异性较高,CD56 表达阴性 MM 患者较少,同时预后较差^[7],本研究回顾性分析评估 CD56 表达差异对 MM 患者预后的影响,及以 VRd 为诱导方案治疗初诊 MM 患者预后的差异。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2015 年 1 月—2021 年 8 月我中心血液科收治的初诊 MM 患者 160 例,均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2019 年修订)》^[1]中的诊断、分型标准,所有患者治疗前均进行细胞免疫表型的流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测 CD56 表达,完善相关化验检查,收集患者治疗前是否合并髓外病变,包括骨相关性髓外病变及软组织相关性髓外病变,入组患者均无合并其他恶性疾病。其中以 VRd 诱导的初诊 MM 患者 64 例,完成 VRd 方案化疗 4 个疗程后行疗效评估。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究为回顾性临床研究,将入组患者按照 CD56 表达水平分为 2 组:CD56 表达阳性组和 CD56 表达阴性组,分析 2 组患者治疗前的基本临床数据,评估 MM 患者 CD56 表达差异;并后期以电话、门诊、住院等方式随访患者,所有患者从明确诊断开始纳入随访,随访时间截至

2021 年 2 月,总生存期(OS)被定义为从治疗开始到因任何原因死亡的时间,或到达随访截止日期,以及经 VRd 方案治疗后 2 组患者临床数据的变化及疗效差异的研究。

1.2.2 化疗方案 行 VRd 方案治疗的患者,每个化疗周期 28 d,口服来那度胺胶囊 25 mg/d,根据肾功能变化具体调整剂量,每疗程连用 21 d,停药 7 d,硼替佐米分别在第 1、4、8、11 天皮下注射 1.3 mg/m²,地塞米松的推荐剂量为在每 28 d 治疗周期的第 1、2、4、5、8、9、11、12 天口服 20 mg 地塞米松。年龄≥65 岁或不适合自体造血干细胞移植者、部分高龄患者根据耐受性适当减量。

1.2.3 疗效评估 疗效评价在 4 个疗程治疗结束后参照《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2019 年修订)》^[1]进行评估预后分级。分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。有效定义为 PR 及以上。

1.3 标本检测与采集

所有患者治疗前采集骨髓穿刺液 2~3 mL 于肝素钠抗凝管,分离、收集单个核细胞,采用美国 Beckman Coulter 公司 FC500 流式细胞仪采集数据进行多重门颜色示踪法分析,用 CXP 软件获取 5×10⁵ 个细胞,设门圈定待测细胞,分析细胞表面 CD56 抗原表达,抗原表达阳性率≥20%定义为阳性表达^[8]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验, Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析, 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,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床特征比较

总共纳入 160 例患者。CD56⁺ 组 109 例(68.1%), CD56⁻ 组 51 例(31.9%)。2 组在性别、年龄、血清钙水平、C 反应蛋白、血红蛋白水平、白蛋白水平、血肌酐(Scr)、免疫球蛋白亚型、ISS 分期方面均差异无统计学意义($P > 0.05$); CD56⁻ 组 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)及乳酸脱氢酶(LDH)较 CD56⁺ 组更高($P = 0.04$, $P = 0.03$); 2 组髓外病变共 34 例, CD56⁺ 组 15 例(13.8%), CD56⁻ 组 19 例(37.3%), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床特征比较

临床特征	CD56 ⁺ 组(n=109)	CD56 ⁻ 组(n=51)	P
性别/例(%)			0.77
男	55(50.4)	27(52.9)	
女	54(49.6)	24(47.1)	
年龄/岁	63.3±10.3	65.20±11.3	0.90
血清钙水平/(mmol·L ⁻¹)	2.4±0.8	2.3±0.2	0.84
C 反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	5.5±2.8	8.9±2.7	0.42
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	105.0±32.2	101.0±46.4	0.42
β2-MG/(mg·L ⁻¹)	8.2±3.4	18.5±4.7	0.04
LDH/(U·L ⁻¹)	185.0±32.0	269.0±51.5	0.03
白蛋白/(g·L ⁻¹)	36.1±3.9	34.2±5.2	0.62
Scr/(μmol·L ⁻¹)	121.0±57.2	153.0±42.5	0.31
免疫球蛋白亚型/例(%)			0.07
IgA	17(15.6)	17(33.3)	
IgE	11(10.1)	4(7.9)	
IgG	62(56.9)	25(49.0)	
轻链型	19(17.4)	5(9.8)	
ISS 分期/例(%)			0.17
I、II 期	72(66.1)	28(54.9)	
III 期	37(33.9)	23(45.1)	
髓外病变/例(%)			<0.01
有	15(13.8)	19(37.3)	
无	94(86.2)	32(62.7)	

2.2 2 组患者预后比较

2 组患者经明确诊断后进行相关治疗,至随访结束共 54 例患者失访或死亡,其中 CD56⁺组 36 例,CD56⁻组 18 例;至随访截止 CD56⁺组患者未到达中位 OS,CD56⁻组患者中位 OS 为 45 个月,2 组比较差异有统计学意义(P=0.04),生存分析见图 1。

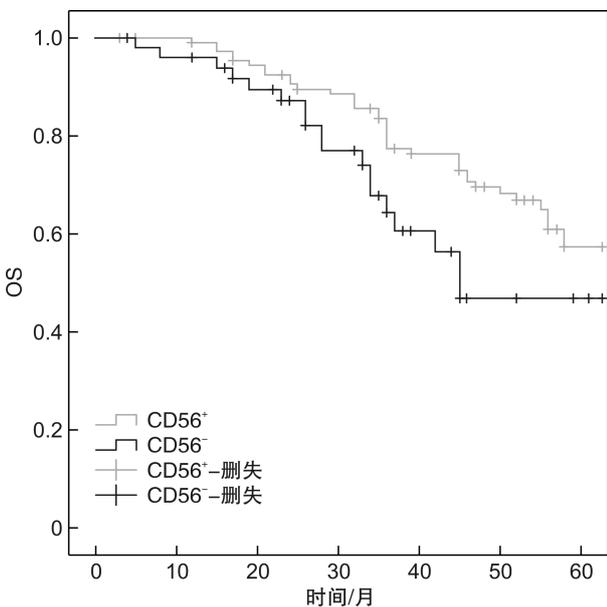


图 1 CD56 对 MM 患者 OS 的影响

单变量分析结果显示,CD56⁻、ISS 分期 III 期、LDH≥245 U/L、β2-MG≥8 mg/L 与较低的 OS 相关(P=0.04、P=0.02、P=0.03、P=0.02),而 Scr 升高的意义不大。在评估 CD56⁻、ISS 分期 III 期、LDH≥245 U/L、β2-MG≥8 mg/L 的多变量模型中,只有 CD56⁻、β2-MG≥8 mg/L 对 OS 具有独立影响(P=0.04、P=0.03),见表 2。

表 2 MM 患者的预后因素分析

预后因素	单因素分析	多因素分析		
	P	HR	95%CI	P
CD56 ⁻	0.04	1.2	0.8~1.7	0.04
ISS 分期 III 期	0.02	2.6	1.0~5.3	0.06
LDH≥245 U/L	0.03	1.2	1.0~8.1	0.07
β2-MG≥8 mg/L	0.02	1.9	0.7~12.4	0.03
Scr≥176 μmol/L	0.14			

2.3 2 组患者 VRd 方案治疗后疗效比较

64 例患者接受 4 个疗程 VRd 方案治疗,CD56⁺组 49 例,疗效分析 PR 以上 33 例,有效率为 67.3%;CD56⁻组 15 例,疗效分析 PR 以上 9 例,有效率为 60.0%;2 组比较差异无统计学意义(P=0.60),见表 3。

2.4 MM 经 VRd 方案治疗后 CD56 表达对 OS 的影响

接受 4 个疗程 VRd 方案的 64 例患者,至随访

结束共 32 例患者失访或死亡,其中 CD56⁺ 28 例, CD56⁻ 组 4 例;至随访截止,CD56⁺ 组患者中位 OS 为 45 个月,CD56⁻ 组患者未达到中位 OS,2 组比较差异无统计学意义($P=0.96$),见图 2。

表 3 2 组 MM 患者治疗后疗效分析 例

组别	CR	VGPR	PR	SD	PD
CD56 ⁺ 组	2	14	17	11	5
CD56 ⁻ 组	0	4	5	5	1

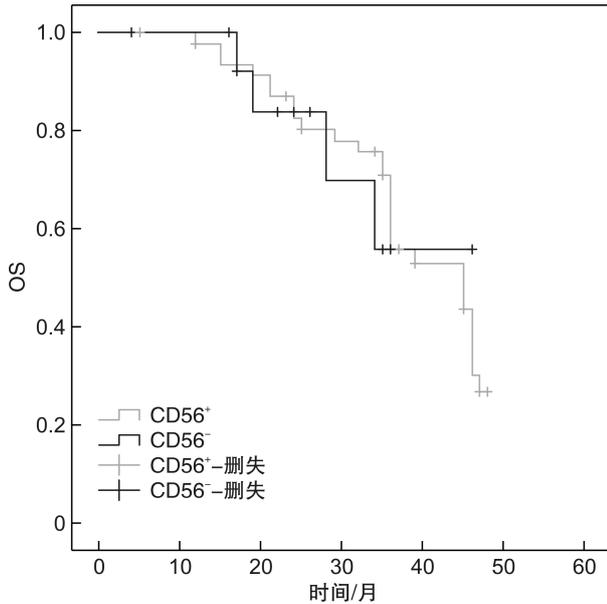


图 2 CD56 对 VRd 治疗 MM 患者 OS 的影响

2.5 2 组 MM 患者治疗前后 β 2-MG、LDH 变化比较

接受 VRd 方案治疗的 MM 患者,2 组治疗前后 β 2-MG、LDH 的变化见表 4。同治疗前比较,CD56⁻ 组经 VRd 方案治疗 4 个疗程后 β 2-MG、LDH 下降较 CD56⁺ 组更明显,差异有统计学意义($P=0.01$ 、 $P=0.03$)。

表 4 2 组患者治疗后 β 2-MG、LDH 变化 $\bar{x} \pm s$

组别	时间	β 2-MG/ ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDH/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
CD56 ⁺ 组	治疗后	13.5 \pm 4.5	108.0 \pm 18.1
	治疗前后差值	2.8 \pm 6.6	107.0 \pm 19.7
CD56 ⁻ 组	治疗后	20.2 \pm 6.7	46.7 \pm 41.6
	治疗前后差值	14.0 \pm 13.9	191.0 \pm 77.1
<i>P</i>		0.01	0.03

3 讨论

CD56 是一种跨膜免疫球蛋白,属于免疫球蛋白超家族,也称为神经细胞黏附分子,在细胞的生长和迁移过程中发挥重要作用,它在大多数恶性浆

细胞中表达,被认为是异常浆细胞的标记物^[9-10]。在骨髓造血系统中,NK 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞表面表达有 CD56,而在外周淋巴细胞、单核细胞、粒细胞及 CD34⁺ 造血干细胞上基本未见有 CD56 的表达^[9]。1990 年 Van Camp 等^[10]首次报道了 MM 患者浆细胞 CD56 表达强阳性,随后相关研究报道 MM 患者中 70%~80% CD56 表达阳性^[11-12],本研究 CD56 表达阳性率为 68.1%,与既往研究大致相同。

本研究回顾性分析 160 例 MM 患者,发现 CD56⁻ 组有更高的 LDH、 β 2-MG,中位 OS 更短,容易发生髓外侵袭,进行多因素分析得出 CD56⁻、 β 2-MG ≥ 8 mg/L 为 MM 的独立预后不良因素。提示 CD56⁻ 可以评估 MM 患者预后, β 2-MG 由浆细胞分泌,与全身骨髓瘤细胞总数具有相关性,LDH 和肿瘤细胞负荷、活动有关,为不良预后指标^[13-14]。CD56⁻ 作为髓外进展的特殊信号,在恶性浆细胞疾病的发展和转移中发挥重要作用,浆细胞表面 CD56 分子被认为通过异质和同源相互作用黏附在骨髓细胞和细胞外基质成分上,将 CD56⁺ 浆细胞保留在骨髓内^[15]。Okura 等^[16]发现 CD56⁻ MM 患者 LDH 水平较高、国际 ISS 分期更高,CD56⁺ 组中位 OS 为 60 个月,CD56⁻ 组为 24 个月,差异有统计学意义;Zhang 等^[17]进行荟萃分析得出,CD56⁻ 与 MM 患者 OS 缩短具有明显相关性,同时 CD56⁻ 更容易发生髓外侵袭同本研究结论相同。Ceran 等^[18]发现 CD56⁻ 骨髓瘤 Scr 和 β 2-MG 水平较高,但差异无统计学意义,同本结论不相符,考虑与地域差异及相关检测标准不同有关。

本研究回顾性分析 64 例 MM 患者进行 VRd 方案诱导治疗后,进行预后评估对比发现 CD56⁺ 和 CD56⁻ 差异无统计学意义;进行 OS 分析,总生存率比较差异无统计学意义;CD56⁻ 组 β 2-MG、LDH 下降较 CD56⁺ 组明显,差异有统计学意义。提示 VRd 方案可以逆转 CD56⁻ 患者的不良预后,提高 CD56⁻ MM 疗效,考虑同 VRd 方案可以更降低 CD56 表达阴性患者 β 2-MG、LDH 有关。来那度胺是免疫调节剂,对细胞免疫及体液免疫均有作用,具有改善肿瘤微环境以及杀伤肿瘤细胞的作用,抑制新生血管生长,以及直接抗骨髓瘤细胞增殖及诱导异常肿瘤细胞分解^[19];硼替佐米是蛋白酶体抑制剂,主要作用于核转录因子途径而发挥作用,克服高危细胞遗传学异常患者的不良预后^[20]。VRd 方案改善 CD56⁻ MM 患者预后,可以降低 CD56⁻ 患者的 β 2-MG、LDH,考虑与来那度胺改善骨髓瘤微环境以及硼替佐米克服遗传学不良,进而影响外周血的 β 2-MG、LDH,因本研究进行遗传学检查患者较少,故未进一步行遗传学对比研究。Okura 等^[16]发现,硼替佐米及来那度胺不能逆转

其不良预后。本研究结论同上有差异,考虑同本研究数据较少有关,以及患者地域差异因素相关。本研究针对 CD56 表达差异 MM 患者进行研究,因纳入患者较少,随访时间短,未进行遗传学比较,下一步将会针对相关不足进一步分析。

综上所述,初诊骨髓瘤 CD56⁻患者 β 2-MG 和 LDH 水平升高,更易髓外进展,OS 较 CD56⁺短;VRd 化疗方案可以提高 CD56⁻不良预后。通过流式细胞术检测 CD56 的表达既简单又廉价,可用于未来的预后,可纳入临床进一步推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)[J].中华内科杂志,2020,59(5):341-346.
- [2] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms [J]. Blood Cancer J, 2020, 10(9):94.
- [3] 梅恒,李成功,胡豫.嵌合抗原受体 T 细胞疗法在难治/复发多发性骨髓瘤中的研究进展[J].临床血液学杂志,2020,33(7):441-445.
- [4] 王祥民,徐开林.多靶点 CAR-T 细胞治疗在复发难治性多发性骨髓瘤中的应用[J].临床血液学杂志,2020,33(7):446-450.
- [5] Feng X, Zhang L, Acharya C, et al. Targeting CD38 Suppresses Induction and Function of T Regulatory Cells to Mitigate Immunosuppression in Multiple Myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15):4290-4300.
- [6] 吴桂香,夏维林,杨克,等.硼替佐米联合来那度胺及地塞米松治疗多发性骨髓瘤临床疗效观察[J].汕头大学医学院学报,2020,33(1):31-33.
- [7] 孙欢,杜燕,徐陆忠,等. CD56、CD117 表达水平与来那度胺治疗多发性骨髓瘤疗效的相关性分析[J].现代生物学进展,2020,20(1):72-75.
- [8] 梁艳,伦伟丹,刘礼平. CD56 在多发性骨髓瘤诊断及分型中的临床应用[J].当代医学,2019,25(17):83-85.
- [9] Skerget M, Skopec B, Zadnik V, et al. CD56 Expression Is an Important Prognostic Factor in Multiple Myeloma Even with Bortezomib Induction [J]. Acta Haematol, 2018, 139(4):228-234.
- [10] Van Camp B, Durie BG, Spier C, et al. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen; CD56(NKH-1; Leu-19) [J]. Blood, 1990, 76(2):377-382.
- [11] Harrington A, Hari P, Kroft S. Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma [J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(1):60-66.
- [12] 张彩霞. CD56 在多发性骨髓瘤中的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(7):747-749.
- [13] Koumpis E, Tassi I, Malea T, et al. CD56 expression in multiple myeloma: Correlation with poor prognostic markers but no effect on outcome [J]. Pathol Res Pract, 2021, 225:153567.
- [14] 王静,张丽娜,史青林,等. 髓外病变的初诊多发性骨髓瘤患者临床特征及预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(10):822-828.
- [15] 李高,黄秀娟,牛彤,等. 多发性骨髓瘤肿瘤细胞 CD56 表达与髓外病变和髓外复发的关系 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2):553-556.
- [16] Okura M, Ida N, Yamauchi T. The clinical significance of CD49e and CD56 for multiple myeloma in the novel agents era [J]. Med Oncol, 2020, 37(11):103.
- [17] Zhang L, Huang Y, Lin Y, et al. Prognostic significance of CD56 expression in patients with multiple myeloma: a meta-analysis [J]. Hematology, 2022, 27(1):122-131.
- [18] Ceran F, Falay M, Dağdaş S, et al. The Assessment of CD56 and CD117 Expressions at the Time of the Diagnosis in Multiple Myeloma Patients [J]. Turk J Haematol, 2017, 34(3):226-232.
- [19] 路瑾,黄晓军. 来那度胺在血液恶性肿瘤中的应用 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9):777-780.
- [20] 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.

(收稿日期:2022-01-03)

(本文编辑:阮方)