

寡克隆条带和(或)Ig 同型转换对多发性骨髓瘤的疗效和预后评价的意义

曹莉¹ 王莹^{1,2} 曹江^{1,2} 齐昆明^{1,2} 程海^{1,2} 朱锋^{1,2} 孙海英^{1,2} 闫志凌^{1,2}
桑威^{1,2} 李德鹏^{1,2} 李振宇^{1,2} 徐开林^{1,2}

[摘要] 目的:研究多发性骨髓瘤(MM)治疗后出现寡克隆条带和(或)Ig 同型转换对疗效和预后评价的意义。方法:回顾性分析 2018 年 8 月—2021 年 7 月接受化疗、自体造血干细胞移植(ASCT)、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗的连续入组的 72 例 MM 患者的临床资料,应用免疫固定电泳检测 M 蛋白。结果:8 例(11.1%)患者发生异常蛋白条带(APB),APB 持续中位时间为 2.5(1.1, 6.3)个月,诊断 MM 至出现 APB 的中位时间为 12.5(9.5, 34.8)个月,发生 APB 前的末次治疗至出现 APB 的中位时间为 2.2(0.7, 5.7)个月。APB 的发生与性别、年龄、ECOG 评分、肌酐、血钙、乳酸脱氢酶、血红蛋白、血小板计数、骨髓浆细胞比例、染色体核型等基线特点无关,与 β_2 -微球蛋白和总蛋白水平相关($P < 0.05$)。APB 组 \geq 非常好的部分缓解率明显高于非 APB 组(100.0% vs 42.2%),差异有统计学意义($P = 0.002$)。APB 组患者的中位生存期为 25(95%CI 18~27)个月,非 APB 组患者的中位生存期为 23(95%CI 18~27)个月,2 组比较差异无统计学意义。接受化疗和 ASCT 治疗的患者中,APB 组较非 APB 组的生存时间长,但差异无统计学意义;接受 CAR-T 细胞治疗的患者中,非 APB 组的中位生存时间为 23(95%CI 20~28)个月,明显低于 APB 组的 54(95%CI 39~54)个月,差异有统计学意义($P = 0.028$)。结论:在不同方案治疗后出现 APB 的患者具有更好的疗效;CAR-T 细胞治疗后发生 APB 的患者预后更好。

[关键词] 多发性骨髓瘤;异常蛋白条带;蛋白酶体抑制剂;自体造血干细胞移植;嵌合抗原受体 T 细胞治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.007

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

The effect and prognostic evaluation of oligoclonal protein bands and/or immune-globulinisotype switch to multiple myeloma

CAO Li¹ WANG Ying^{1,2} CAO Jiang^{1,2} QI Kunming^{1,2} CHENG Hai^{1,2}
ZHU Feng^{1,2} SUN Haiying^{1,2} YAN Zhiling^{1,2} SANG Wei^{1,2}
LI Depeng^{1,2} LI Zhenyu^{1,2} XU Kailin^{1,2}

(¹Institute of Hematology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221000, China; ²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University)

Corresponding author: XU Kailin, E-mail: lihmd@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect and prognostic evaluation of oligoclonal protein bands and/or immune-globulin(Ig) isotype switch among multiple myeloma(MM) patients. **Methods:** A total of 72 MM patients who received chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation(ASCT), and chimeric antigen receptor T-cell(CAR-T) therapy from August 2018 to July 2021 were retrospectively analyzed. Monoclonal protein was detected by immunofixation electrophoresis. **Results:** Abnormal protein band(APB) occurred in 8 (11.1%) MM patients. The median duration of APB was 2.5(1.1, 6.3) months. The median time from diagnosis and the last treatment of MM to the onset of APB was 12.5(9.5, 34.8) and 2.2(0.7, 5.7) months, respectively. The occurrence of APB was not related to baseline characteristics such as sex, age, ECOG score, creatinine, serum calcium, lactate dehydrogenase, hemoglobin, platelet count, bone marrow plasma cell ratio, chromosome karyotype, but was related to the level of β_2 -microglobulin and total protein($P < 0.05$). The very good partial response rate in the APB group was significantly higher than that in the non-APB group(100.0% vs 42.2%, $P = 0.002$). The median overall survival in the APB group was 25(95%CI 18-27) months, and in the non-APB group was 23(95%CI 18-27) months, there was no significant difference between the two groups. The median overall survival of patients with APB in the chemotherapy group and the ASCT group seemed longer than that of

¹徐州医科大学血液病研究所(江苏徐州,221000)

²徐州医科大学附属医院血液科

通信作者:徐开林,E-mail:lihmd@163.com

patients without APB, but there was no significant difference. Among patients who received CAR-T cell therapy, the median overall survival in patients without APB was 23(95%CI 20-28) months, which was significantly lower than that of 54(95%CI 39-54) months in patients with APB($P=0.028$). **Conclusion:** Patients who had APB have a better response to chemotherapy, ASCT, or CAR-T cell therapy. The occurrence of APB suggests a better prognosis in MM patients who received CAR-T cell therapy.

Key words multiple myeloma; abnormal protein bands; proteasome inhibitor; autologous hematopoietic stem cell transplantation; chimeric antigen receptor T-cell therapy

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)为源于浆细胞的恶性克隆性疾病^[1]。恶性浆细胞增殖和聚集,破坏了骨髓造血功能并合成和分泌大量单克隆免疫球蛋白及其轻链,从而引起广泛的骨质破坏、反复感染、贫血、高钙血症、高粘滞综合征、肾功能不全等一系列临床表现并导致严重不良后果^[2]。早期有研究发现 MM 患者在行造血干细胞移植后可出现不同于诊断时的 M 蛋白轻链或重链成分的新 M 蛋白即 Ig 同型转换和(或)寡克隆蛋白条带,称之为异常蛋白条带(abnormal protein band, APB),推测可能是移植后免疫重建所致,出现 APB 患者提示预后良好^[3]。本研究回顾性分析接受以蛋白酶体抑制剂为基础的联合化疗、自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)及嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗的 MM 患者出现 APB 的特点,并探讨其对预后评价的意义。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2018 年 8 月—2021 年 7 月在我院血液内科诊断并规范随诊的接受化疗、ASCT、CAR-T 细胞治疗的连续入组的 MM 患者 72 例,均按照《血液病诊断及疗效标准》诊断。化疗组入组标准:2018 年 8 月—2021 年 7 月在我院诊断为 MM 的患者,接受以蛋白酶体抑制剂为基础的诱导缓解治疗且随访期内仅接受化疗作为维持或巩固治疗,并且规律随访时间超过 1 年;ASCT 组入组标准:2018 年 8 月—2021 年 7 月在我院经诱导治疗后达部分缓解(partial response, PR)或以上的接受 ASCT 治疗的患者,规律随访时间超过 1 年;CAR-T 细胞治疗组入组标准:2018 年 9 月—2020 年 6 月在我院接受抗 BCMA 或联合 CD19 CAR-T 细胞治疗的复发难治性 MM 患者,随访期间无巩固或维持治疗,且规律随访时间超过 1 年。

1.2 方法

收集患者基线临床及实验室数据,包括年龄、性别、ECOG 评分、血红蛋白、血清白蛋白、肌酐、血钙和乳酸脱氢酶(LDH)、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平、国际分期体系(ISS)、骨髓浆细胞比例和细胞遗传学、血/尿 M 蛋白水平和类型。记录患者生存状态、首次治疗日期、死亡或最后一次随访日期。

治疗方法:①以蛋白酶体抑制剂为基础的联合化疗,化疗方案包括硼替佐米+地塞米松,硼替佐米+来那度胺+地塞米松,伊沙佐米+地塞米松,伊沙佐米+来那度胺+地塞米松以及单药或联合应用达雷妥单抗等;②诱导治疗后 ASCT 巩固治疗:采用环磷酰胺和粒细胞集落刺激因子动员造血干细胞后,使用 BCV 方案(白消安+环磷酰胺+依托泊苷)预处理后进行 ASCT;③抗 BCMA 或联合 CD19 CAR-T 细胞治疗:CAR-T 细胞输注前,患者接受 FC 方案(氟达拉滨和环磷酰胺)的清淋治疗。0 天时输注抗 BCMA CAR-T 细胞,或联合 CD19 CAR-T 细胞。

1.3 疗效评估及定义

疗效评价采用《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》的疗效标准,包括严格意义的完全缓解(strictly complete remission, sCR)、完全缓解(complete response, CR)、非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)、PR、微小缓解(minimal response, MR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)^[4]。每 1~6 个月定期进行骨髓形态、M 蛋白等检查,血清及尿 M 蛋白采用免疫固定电泳检测,评估患者疗效。总生存期(overall survival, OS)是指从随访开始至因任何原因引起死亡的时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。一般资料的比较采用 χ^2 或 Fisher's 精确概率法和 Mann-Whitney U 检验。连续性变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量以例(%)表示。采用二元 logistic 回归探索影响因素,生存分析采用 log-rank 检验评价组间分布差异,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

72 例 MM 患者中男 42 例,女 30 例;中位年龄 61(56,67)岁;IgA 型 13 例(18.1%),IgD 型 6 例(8.3%),IgG 型 39 例(54.2%),轻链型 12 例(16.7%),未分泌型 2 例(2.8%);ISS 分期 I 期 11 例(15.3%),II 期 25 例(34.7%),III 期 36 例(50.0%);化疗组 30 例(41.7%),ASCT 组 15 例(20.8%),CAR-T 组 27 例(37.5%)。初诊时 ECOG 中位评分 2(1,2)分, β_2 -MG 中位水平

4 579.0(2 659.5,7 694.5) $\mu\text{g/L}$,总蛋白中位水平 90.2(72.2,104.5) g/L ,白蛋白中位水平 36.5(31.8,41.1) g/L ,肌酐中位水平 70.0(54.0,114.5) $\mu\text{mol/L}$,血钙中位水平 2.2(2.1,2.4) mmol/L ,低密度脂蛋白中位水平 178.0(152.0,269.0) mmol/L ,血红蛋白中位水平 88.0(69.0,109.5) g/L ,血小板中位水平 $157.0 \times 10^9/\text{L}$ ($106.0 \times 10^9/\text{L}$, $204.5 \times 10^9/\text{L}$)和骨髓浆细胞比例 32.0%(17.3%,54.5%)。

2.2 APB 发生的特征

共 8 例(11.1%)患者发生 APB,APB 持续中位时间为 2.5(1.1,6.3)个月,诊断 MM 至出现 APB 的中位时间为 12.5(9.5,34.8)个月,发生 APB 前的末次治疗至出现 APB 的中位时间为 2.2(0.7,5.7)个月。

在发生 APB 的 8 例患者中,单纯寡克隆条带改变 2 例,单纯 Ig 同型转换 2 例,同时存在寡克隆条带改变和 Ig 同型转换 4 例,具体类型见表 1。

表 1 APB 患者 M 蛋白类型

序号	年龄/岁	性别	原始类型	治疗方式	APB	确诊到出现 APB 的时间/月	出现 APB 时的疗效
1	74	男	IgA λ	化疗	IgG κ	6	VGPR
2	68	男	IgA	化疗	IgA κ	9	VGPR
3	78	女	κ	化疗	IgG κ	11	VGPR
4	61	男	κ	ASCT	IgG λ	12	CR
5	62	女	λ	ASCT	IgG λ	34	CR
6	55	男	IgD λ	CAR-T	λ	35	CR
7	47	男	IgD λ	CAR-T	IgG	36	CR
8	60	男	IgA κ	CAR-T	IgG λ	13	CR

2.3 影响 APB 发生的可能因素

单因素分析结果表明,APB 的发生与性别、年龄、ECOG 评分、肌酐、血钙、LDH、血红蛋白、血小板计数、骨髓浆细胞比例、染色体核型等基线特点无关;发生 APB 的患者初诊时 $\beta 2\text{-MG}$ 和总蛋白水平明显低于非 APB 组($P < 0.05$);不同的 ISS 分期和类型分布中 APB 的发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);化疗组、ASCT 组和 CAR-T 组间 APB 的发生率比较,差异无统计学意义($P = 0.945$),见表 2。

纳入 $\beta 2\text{-MG}$ 、总蛋白、ISS 分期和类型为自变量构建二元 logistics 回归方程,分析影响 APB 发生的可能因素。结果表明 ISS III 期患者发生 APB 的概率仅是 I 期患者的 4%($OR = 0.04, 95\% CI 0.01 \sim 0.67, P = 0.024$),见表 3; $\beta 2\text{-MG}$ 、总蛋白和类型与 APB 的发生无关。

2.4 APB 与疗效和预后

2.4.1 APB 与疗效的关系

APB 组和非 APB 组间 \geq VGPR 率分别为 100.0%和 42.2%,差异有统计学意义($P = 0.002$);CR 率分别为 37.5%和 23.4%,差异无统计学意义($P = 0.386$)。在 ASCT 组和 CAR-T 组中,发生 APB 时患者均获得 CR,化疗组均获得 VGPR。

2.4.2 APB 与生存期

至随访结束,与非 APB 组患者的中位生存时间 23(95%CI 18~27)个月比较,APB 组患者的中位生存时间为 25(95%CI 18~27)个月,2 组比较差异无统计学意义($P =$

0.473,图 1)。

在化疗组中,非 APB 组和 APB 组的中位生存时间分别为 18(95%CI 13~25)个月、12(95%CI 12~18)个月,差异无统计学意义($P = 0.773$);在 ASCT 组中,非 APB 组和 APB 组的中位生存时间分别为 41(95%CI 28~51)个月、26.5(95%CI 14~39)个月,差异亦无统计学意义($P = 0.120$);在 CAR-T 组中,非 APB 组和 APB 组的中位生存时间分别为 23(95%CI 20~28)个月、54(95%CI 39~54)个月,差异有统计学意义($P = 0.028$)。

2.5 CAR-T 细胞治疗后发生 APB 的患者特征

接受 CAR-T 细胞治疗的 27 例患者中,3 例(11.1%)发生 APB。发生 APB 患者的基线特征,如年龄、血常规、髓外疾病、既往治疗方式和肿瘤负担与未发生 APB 患者相似,而 2 组间 $\beta 2\text{-MG}$ 和白蛋白水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且在不同的 ISS 分期中,APB 发生率比较差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 4。在本研究中,APB 患者中 2 例没有在 CAR-T 细胞治疗前接受 ASCT 治疗,1 例行 ASCT 治疗距 CAR-T 细胞治疗间隔 > 2 年,且 3 例患者从最后一次治疗到 CAR-T 细胞输注的间隔时间均高于 2.5 个月。在 3 例发生 APB 患者中,1 例仅有同型转换,2 例同时有同型转换和寡克隆条带改变。输注 CAR-T 细胞后发生 APB 的中位时间为 5(范围 2~7)个月,APB 持续的中位时间为 6(范围 3~9)个月。

表 2 发生 APB 和未发生 APB 患者间临床特征比较

临床特征	发生 APB	未发生 APB	χ^2/U	P
例数	8	64		
性别/例(%)				0.455
男	6(75.0)	36(56.3)		
女	2(25.0)	28(43.7)		
年龄/岁	61(55,74)	60(56,66)	284.0	0.616
ECOG 评分/分	1(1,2)	1(1,2)	242.5	0.789
$\beta 2$ -MG/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	2 302.0(2 105.0,4 579.0)	5 192.0(3 083.8,7 772.5)	142.5	0.042
总蛋白/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	74.5(58.4,90.2)	92.0(73.6,105.9)	113.5	0.013
白蛋白/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	41.2(38.4,41.9)	36.1(31.5,40.1)	342.0	0.066
肌酐/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	70.0(48.0,147.0)	69.0(54.0,114.3)	282.0	0.641
血钙/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	2.2(2.1,2.5)	2.2(2.0,2.4)	262.5	0.411
LDH/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	260.0(156.0,392.0)	176.5(149.3,251.8)	314.5	0.186
血红蛋白/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	82.0(66.0,101.0)	88.5(72.0,110.3)	211.5	0.425
血小板计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	148.0(73.0,193.0)	157.0(107.0,205.0)	214.0	0.452
骨髓浆细胞比例/%	28.0(32.0,47.0)	33.5(16.1,57.1)	248.0	0.999
细胞遗传/例(%)			0.277	0.599
染色体正常	7(87.5)	51(79.7)		
染色体异常	1(12.5)	13(20.3)		
ISS 分期/例(%)			9.654	0.008
I 期	4(50.0)	7(10.9)		
II 期	3(37.5)	22(34.4)		
III 期	1(12.5)	35(54.7)		
类型/例(%)			12.353	0.015
IgA	3(37.5)	10(15.6)		
IgD	2(25.0)	4(6.3)		
IgG	0	39(60.9)		
λ/κ	3(37.5)	9(14.1)		
未分泌	0	2(3.1)		
治疗方案/例(%)			0.113	0.945
化疗	3(37.5)	27(42.2)		
ASCT	2(25.0)	13(20.3)		
CAR-T	3(37.5)	24(37.5)		

表 3 APB 发生影响因素的 logistic 回归模型

ISS 分期	β	SE	OR	95%CI	P
I 期	1(reference)				
II 期	-1.047	1.223	0.35	0.03~3.85	0.392
III 期	-3.135	1.392	0.04	0.01~0.67	0.024

3 讨论

MM 患者在免疫调节剂和(或)联合硼替佐米治疗期间及 ASCT 后发生 APB,即出现与诊断时 M 蛋白轻链或重链成分不同的新的血清 M 蛋白和(或)寡克隆蛋白条带。新出现的 M 蛋白称为 Ig 同型转换,同时出现 2 条或更多的单克隆轻链和(或)重链条带,又被称为寡克隆条带。研究表明,大多数 APB 发生时首先出现 IgG κ 的同型转换^[5]。本研究也得出类似结论,在发生 APB 的患者中出现 IgG 同型转换的类型最多,达 75.0% (6/8)。

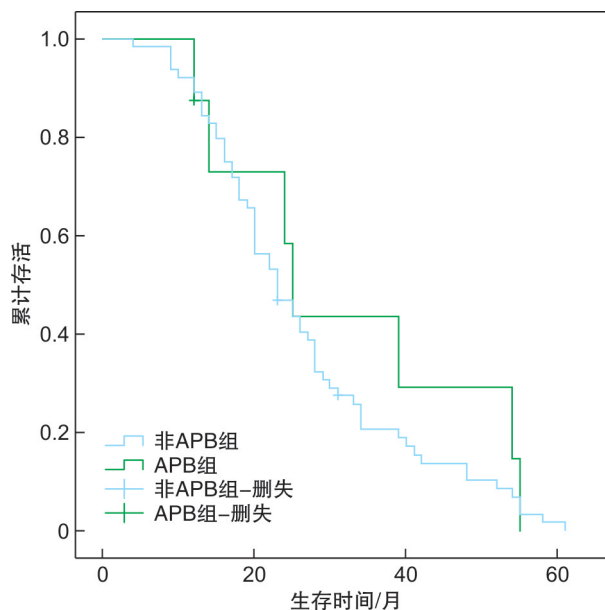


图 1 APB 组和非 APB 组间生存时间的 log-rank 检验图

表 4 CAR-T 细胞治疗后发生 APB 和未发生 APB 患者间临床特征比较

临床特征	未发生 APB	发生 APB	χ^2/U	P
例数	24	3		
性别/例(%)				0.545
男	17(70.8)	3(100.0)		
女	7(29.2)	0		
年龄/岁	59(56,64)	55(47,55)	18.5	0.187
$\beta 2$ -MG/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	3 789.0(3 017.0,6 753.0)	2 105.0(1 987.0,2 105.0)	4.5	0.008
总蛋白/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	93.8(69.0,104.9)	74.5(58.4,74.5)	23.5	0.351
白蛋白/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	36.7(33.0,39.5)	41.2(41.0,41.2)	59.5	0.041
肌酐/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	66.0(54.0,87.0)	48.0(47.0,48.0)	27.5	0.532
血钙/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	2.2(2.0,2.3)	2.2(2.1,2.2)	38.0	0.914
LDH/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	173.0(144.0,241.0)	260.0(144.0,260.0)	48.5	0.351
血红蛋白/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	70.0(75.0,106.0)	73.0(69.0,73.0)	19.0	0.215
血小板计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	164.0(108.0,209.0)	73.0(69.0,73.0)	20.5	0.245
骨髓浆细胞比例/%	35.0(19.0,49.0)	32.0(15.0,32.0)	33.0	0.856
ISS 分期/例(%)			17.6	<0.001
I 期	0	2(66.7)		
II 期	12(50.0)	1(33.3)		
III 期	12(50.0)	0		
类型/例(%)			6.7	0.150
IgA	4(16.7)	1(33.3)		
IgD	3(12.5)	2(66.7)		
IgG	12(50.0)	0		
λ/κ	3(12.5)	0		
未分泌	2(8.3)	0		

目前国内外关于 MM 患者经不同方案治疗后 APB 的发生率报道不一。王荷花等^[6]报道 68 例 MM 患者在进行含硼替佐米方案诱导序贯 ASCT 治疗后,33 例发生 APB,APB 的发生率为 48.5%;美国 Mayo 中心进行大样本研究观察 1942 例 MM 患者,其中 128 例发生 APB,APB 的发生率为 6.6%。研究表明在使用新药如来那度胺、沙利度胺和硼替佐米等治疗 MM 后,寡克隆条带的出现频率比常规细胞毒性治疗更高^[7]。本研究中 11.1% 的患者在经过以蛋白酶体抑制剂为基础的联合化疗、ASCT 和 CAR-T 细胞治疗后发生 APB;化疗组的 3 例 APB 患者,出现 APB 前的末次化疗有 1 例单用了达雷妥尤单抗,1 例应用了达雷妥尤单抗+来那度胺+硼替佐米,1 例应用了来那度胺+硼替佐米。由此可见,不同中心研究的差异非常大,发生率为 6.6%~73.0%,这可能与各个研究中心在选择研究对象、样本量、移植时机、诱导方法和治疗方法,特别是随访时间的长短差异等方面相关^[7-11]。

既往研究表明,发生 APB 和未发生 APB 患者间性别、年龄、血红蛋白、尿白蛋白、 $\beta 2$ -MG、MM 类型、D-S 分期、ISS 分期等基线特征比较差异均无统计学意义^[6,11]。本研究中,发生 APB 的患者 $\beta 2$ -MG 和总蛋白水平明显低于未发生 APB 者。由于

$\beta 2$ -MG 水平与 MM 的预后呈负相关^[12],水平越低,预后较好;白蛋白水平也是 MM 预后的影响因素^[13],与总蛋白有相关性。而 APB 的发生也提示良好预后,一定程度上解释了结果的合理性。

目前研究认为 APB 是一种良性现象^[3,6,14]。Tovar 等^[3]研究中,治疗达 CR 患者的 APB 发生率明显高于其他疗效的患者(87% vs 13%),且 APB 持续时间更长。其中绝大部分患者的寡克隆条带均消失在血清学复发前。虽然最初认为寡克隆条带的出现是短暂性的,但越来越多的证据表明这种寡克隆体液反应可以持续数年^[8]。此外,Mayo 中心的研究中 128 例 APB 患者的生存时间显著高于非 APB 患者,分别为 73 和 38 个月^[9]。但也有研究显示,尽管 APB 患者的生存时间较非 APB 患者更长,但差异无统计学意义^[12]。本研究中化疗组和 ASCT 组中 APB 患者和非 APB 患者的生存时间差异无统计学意义,但 CAR-T 组中 APB 患者的生存时间较非 APB 患者显著延长,差异有统计学意义。

关于发生 APB 的机制,国内外尚无明确报道。国外有学者认为这些异常免疫球蛋白可能是由恶性浆细胞克隆产生的免疫球蛋白改变引起的。然而,这一假设并没有得到免疫表型和免疫组织化学研究结果的支持。通过 DNA 测序免疫球蛋白可

变基因的分子研究得到证实其为非恶性,尽管出现了新的血清 M 蛋白,但在移植后样本中没有发现相关克隆性骨髓瘤细胞。在这些患者中,骨髓中多克隆 B 细胞有所增加^[15]。另有相关研究推测,APB 的产生与 B 细胞的免疫重建相关^[16]。

本研究存在以下局限性:①受限于样本量的限制,发生 APB 的样本例数不高,可能会导致统计学意义无差异的可能;②随访时间较短,死亡率相对较低,因此可能需要更久的随访时间评估 APB 对生存时间的长期效应。

综上,在不同方案治疗后出现 APB 的患者具有更好的疗效;CAR-T 细胞治疗后发生 APB 的患者预后更好。本项研究的局限性是样本量较小。值得一提的是,本研究纳入了 CAR-T 细胞治疗后发生 APB 的相关病例研究,这在国内尚属首次。CAR-T 细胞治疗后 APB 发生的发生机制和临床意义值得在大样本前瞻性临床试验中进行进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王亚茹,马艳萍.伊沙佐米治疗复发难治性多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性分析[J].临床血液学杂志,2021,34(9):655-659.
- [2] Cullis J. Haematology: Multiple Myeloma [J]. Clin Med(Lond),2019,19(2):188.
- [3] Tovar N, de Larrea CF, Aróstegui JI, et al. Natural history and prognostic impact of oligoclonal humoral response in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: long-term results from a single institution[J]. Haematologica,2013,98(7):1142-1146.
- [4] 刘俊茹,李娟.《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)》疗效标准部分的解读[J].中华内科杂志,2017,56(11):800-803.
- [5] 黄建玲,黄木荣,潘碧燕,等. Ig 同型转换及寡克隆蛋白条带在免疫固定电泳图谱中的形态特点及其对多发性骨髓瘤患者骨髓移植疗效评价的意义[J]. 检验医学与临床,2016,13(6):783-785.
- [6] 王荷花,李娟,刘俊茹,等. 异常蛋白条带在含硼替佐米方案诱导序贯自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤患者中的意义[J]. 中华血液学杂志,2013,34(4):327-331.
- [7] Fernández de Larrea C, Tovar N, Cibeira MT, et al. Emergence of oligoclonal bands in patients with multiple myeloma in complete remission after induction chemotherapy: association with the use of novel agents[J]. Haematologica,2011,96(1):171-173.
- [8] Hovenga S, de Wolf JT, Guikema JE, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma after VAD and EDAP courses: a high incidence of oligoclonal serum Igs post transplantation [J]. Bone Marrow Transplant,2000,25(7):723-728.
- [9] Wadhera RK, Kyle RA, Larson DR, et al. Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma [J]. Blood,2011,118(11):2985-2987.
- [10] Mark T, Jayabalan D, Coleman M, et al. Atypical serum immunofixation patterns frequently emerge in immunomodulatory therapy and are associated with a high degree of response in multiple myeloma[J]. Br J Haematol,2008,143(5):654-660.
- [11] Byrne E, Giles C, Andrews J, et al. Lack of correlation between emergence of an abnormal protein band or of oligoclonal bands and survival in patients with multiple myeloma achieving complete remission following autologous stem cell transplantation[J]. Haematologica,2011,96(4):e29.
- [12] 刘婷利,李护君,姚瑶,等. IgA 型多发性骨髓瘤患者预后因素分析[J]. 临床血液学杂志,2019,32(1):28-31.
- [13] 陶中飞,傅卫军,陈玉宝,等. 206 例多发性骨髓瘤预后因素分析及分期评价[J]. 癌症,2006,25(4):461-464.
- [14] de Larrea CF, Cibeira MT, Elena M, et al. Abnormal serum free light chain ratio in patients with multiple myeloma in complete remission has strong association with the presence of oligoclonal bands: implications for stringent complete remission definition[J]. Blood,2009,114(24):4954-4956.
- [15] Zent CS, Wilson CS, Tricot G, et al. Oligoclonal protein bands and Ig isotype switching in multiple myeloma treated with high-dose therapy and hematopoietic cell transplantation [J]. Blood,1998,91(9):3518-3523.
- [16] Ruben N, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD(Biaxin[clarithromycin]/Revlimid[lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma[J]. Blood,2008,111(3):1101-1109.

(收稿日期:2022-05-13)

(本文编辑:师菲)