

• 论著—研究报告 •

CD56 抗原表达在急性早幼粒细胞白血病中的 临床意义和预后分析

何杰¹ 董海波¹ 张启国¹ 周荣富¹ 许景艳¹ 杨永公¹ 许佩佩¹ 张谦¹
陈兰昕¹ 周敏¹ 袁翠英¹ 蒋如如¹ 刘锦雯¹ 欧阳建¹ 陈兵¹ 曾慧¹

[摘要] 目的:分析 CD56 抗原在初诊急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)中的表达及其与临床参数之间的相关性,探究该抗原的临床意义及对预后的影响。方法:回顾性分析 169 例初诊 APL 患者的临床数据,按照 CD56 抗原表达状况,将其分为 CD56 阳性和 CD56 阴性组,比较 2 组患者性别、年龄、体能状态(ECOG)、血细胞计数、生化指标、凝血功能、骨髓及外周血早幼粒细胞比例、免疫分型、危险分层、FLT3 突变、染色体核型、PML/RAR α 异聚体类型及融合率、FAB 分型(M3a/M3b/M3v)、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)积分等参数有无差异。以达分子学缓解(molecular complete remission, mCR)的时间为界,将临床事件分为早期事件(分化综合征、QT 间期延长、出血、栓塞、死亡)和晚期事件(继发第二肿瘤、QT 间期延长、出血、疾病复发、死亡),比较 2 组早晚期事件发生率的差异。探索 CD56 阳性表达对总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)及无事件生存期(EFS)的影响。结果:169 例 APL 患者中,17 例患者 CD56 阳性,该抗原的阳性表达率为 10.1%。CD56 阳性和阴性患者在 D-二聚体水平和共表达 CD64 抗原方面比较,差异有统计学意义($P=0.016, 0.017$)。CD56 阳性组患者达 mCR 时间更长($P=0.023$),2 组患者的早期事件发生率差异无统计学意义,2 组患者的疾病复发事件差异有统计学意义($P=0.014$)。中位随访 63.0 个月,CD56 阳性患者具有更差的 OS、PFS 和 EFS($P=0.023, 0.004, <0.001$)。多因素分析显示 CD56 阳性是 PFS、EFS 的独立不良因素($P=0.018, <0.001$)。结论:CD56 阳性是 APL 的预后不良因素,临床医师需根据该抗原的表达与否决定 APL 患者的全程管理策略。

[关键词] 急性早幼粒细胞白血病;CD56 抗原表达;临床特征;预后分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.010

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Clinical significance and prognostic analysis of CD56 antigen expression in acute promyelocytic leukemia

HE Jie DONG Haibo ZHANG Qiguo ZHOU Rongfu XU Jingyan YANG Yonggong
XU Peipei ZHANG Qian CHEN Lanxin ZHOU Min YUAN Cuiying JIANG Ruru
LIU Jinwen OUYANG Jian CHEN Bing ZENG Hui

(Department of Hematology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: ZENG Hui, E-mail: Zenghui_7908@163.com

Abstract Objective: To analyze the expression of CD56 antigen in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia(acute promyelocytic leukemia, APL) and its correlation with clinical parameters, and to explore the clinical significance of this antigen and its influence on the prognosis. **Methods:** Clinical data from 169 patients with new diagnosis APL in our hospital were retrospectively analyzed. According to the expression of CD56 antigen, patients were divided into CD56 positive group and CD56 negative group. The gender, age, ECOG, blood cell count, biochemical criterion, coagulation function, bone marrow and peripheral blood promyelocytic proportions, immunophenotype, risk stratification, FLT3 mutation, chromosome karyotype, PML/RAR α heteromer type and fusion rate, FAB type(M3a/M3b/M3v), disseminated intravascular coagulation(DIC) score were compared between the two groups. Based on the time to molecular complete remission(mCR), clinical events were divided into early events(differentiation syndrome, QT prolongation, bleeding, embolism, death) and late events(secondary tumor, QT prolongation, bleeding, disease recurrence, death), and the difference in the incidence of early and late

¹南京大学医学院附属鼓楼医院血液科(南京,210008)

通信作者:曾慧, E-mail: Zenghui_7908@163.com

引用本文:何杰,董海波,张启国,等. CD56 抗原表达在急性早幼粒细胞白血病中的临床意义和预后分析[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(7): 508-513, 519. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.010.

events was compared. To explore the effects of CD56 positive expression on overall survival(OS), progression-free survival(PFS) and event-free survival(EFS). **Results:** Among 169 patients with APL, 17 patients were positive for CD56, and the positive expression rate was 10.1%. There were significant differences in D-dimer level ($P=0.016$) and expression of CD64 antigen ($P=0.017$). CD56 positive group had longer time to reach mCR ($P=0.023$), and no significant difference was observed in the incidence of early events, while the incidence of disease recurrence event was distinctly different between the two groups ($P=0.014$). With a median follow-up period of 63.0 months, CD56 positive patients had worse OS, PFS, and EFS ($P=0.023, 0.004, <0.001$). Multivariate analysis suggested that the expression of CD56 was an independent adverse factor of PFS and EFS ($P=0.018, <0.001$). **Conclusion:** CD56 positive expression is a poor prognostic factor of APL, and clinicians should determine the long-term management strategy of APL patients according to the expression of this antigen.

Key words acute promyelocytic leukemia; CD56 antigen expression; clinical features; prognostic analysis

维甲酸、三氧化二砷的临床应用成功改善了急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者的预后,使得该病由过去死亡率最高的白血病亚型成为如今极有可能被治愈的白血病^[1-2]。然而,仍有10%~30%的患者因诱导治疗期间的早期死亡或疾病的晚期复发而死亡^[3]。预后积分系统是界定疾病危险度分组、指导治疗的重要依据,在发病初期能为疾病预后提供有效信息的多种临床参数的研究已获得广泛关注^[4-5]。有研究表明,CD56表达的APL患者疾病完全缓解率(complete remission, CR)低,CR持续时间短,疾病累积复发率(cumulative incidence of relapse, CIR)高,其是影响患者总生存(overall survival, OS)的不良预后因素^[6-9]。目前针对APL患者CD56抗原表达的研究少见报道,且入组患者以及纳入的研究变量相对较少,随访时间较短。本文对我中心12年间收治的169例初诊APL患者CD56的表达进行回顾性分析,中位随访63.0个月,探讨该抗原的临床意义及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2010年8月—2022年4月我中心收治的初诊APL患者169例,所有患者均符合WHO诊断标准。

1.2 研究方法

除CD56以外,收集APL患者性别、年龄、体能状态(ECOG)、白细胞计数、血小板计数、严重贫血事件、低白蛋白血症事件、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆固醇、甘油三酯、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原、D-二聚体、骨髓及外周血早幼粒细胞比例、染色体核型(良好、正常、异常和复杂)、免疫分型(CD2、CD7、CD11b、CD15、CD19、CD34、CD64、CD117及HLA-DR)表达情况($\geq 20\%$ 为阳性)、危险分层^[10-11]、FLT3基因突变(FLT3-ITD/FLT3-TKD)、PML/RAR α 异聚体类型(1/2/3型,PCR法测定)、PML/RAR α 基因融合率(FISH法测定)、FAB分型(M3a/M3b/M3v)、弥散性血管内凝

血(disseminated intravascular coagulation, DIC)积分、达分子学缓解(molecular complete remission, mCR)时间等参数,在CD56阳性和阴性2组间进行基线特征、预后结局比较分析。

1.3 治疗方案

依据中国APL诊疗指南进行治疗,所有患者接受以维甲酸、三氧化二砷为基础的方案治疗。常规进行腰椎穿刺+鞘内注射预防中枢神经系统白血病。

1.4 随访

随访截至2022年5月,中位随访63.0个月,通过查询门诊病历系统及电话随访的方式获取随访信息。OS定义为从确诊APL到死亡或末次随访时间。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从确诊APL到出现疾病复发/进展、死亡或末次随访时间。无事件生存期(event free survival, EFS)定义为治疗达mCR后发生包括继发第二肿瘤、QT间期延长、出血、栓塞、疾病复发、死亡等事件时间。早期死亡指诱导治疗后30d内发生任何原因的死亡。

1.5 统计学方法

本研究运用Graphpad Prism 8、SPSS 23.0等软件进行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用独立 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 或中位数(范围)表示,使用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。运用Kaplan-Meier生存曲线对OS、PFS和EFS进行预后分析。通过单因素及多因素Cox回归分析OS、PFS和EFS的预后影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

本研究共纳入169例APL患者,男74例(43.8%),女95例(56.2%),中位发病年龄为42(16~75)岁。其中,17例(10.1%)患者CD56抗原表达阳性。与CD56阴性组患者比较,CD56阳性组患者D-二聚体水平更高($P=0.016$),共表达CD64抗原($P=0.017$)。2组患者在性别、年龄、

ECOG 评分、白细胞计数、血小板计数、LDH、甘油三酯、总胆固醇、APTT、PT、纤维蛋白原、骨髓及外周血早幼粒细胞比例、免疫分型 (CD2、CD7、CD11b、CD15、CD34、CD117、HLA-DR)、危险分

层、FLT3 基因突变 (FLT3-ITD/FLT3-TKD)、染色体核型、PML/RAR α 异聚体类型及融合率、FAB 分型 (M3a/M3b/M3v)、DIC 积分方面比较, 差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 CD56 阳性和 CD56 阴性 APL 患者的基线特征

| 特征 | CD56 阳性 (n=17) | CD56 阴性 (n=152) | P |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 男/例 (%) | 7(41.2) | 67(44.1) | 1.000 |
| 年龄/岁 | 34.0(23.0~64.0) | 43.0(16.0~75.0) | 0.987 |
| ECOG 评分 ≥ 2 分/例 (%) | 7(41.2) | 68(44.7) | 0.804 |
| 白细胞计数 / ($\times 10^9$ /L) | 3.0(1.5,18.0) | 2.4(1.1,13.5) | 0.384 |
| 贫血 < 60 g/L/例 (%) | 1(5.9) | 24(15.8) | 0.465 ^a |
| 血小板计数 / ($\times 10^9$ /L) | 37.0(26.0,54.0) | 27.0(14.3,49.0) | 0.162 |
| LDH / (U/L) | 252.0(185.0,488.0) | 285.0(195.0,475.0) | 0.800 |
| 低白蛋白血症 < 35 g/L/例 (%) | 0 | 15(9.9) | 0.368 ^b |
| 甘油三酯 / (mmol/L) | 1.8(1.3,2.4) | 1.7(1.1,2.5) | 0.638 |
| 胆固醇 / (mmol/L) | 4.5(4.0,5.2) | 4.2(3.5,4.9) | 0.101 |
| APTT/s | 28.2(24.2,33.6) | 26.7(24.7,29.8) | 0.270 |
| PT/s | 15.0(12.6,15.5) | 13.5(12.5,15.0) | 0.249 |
| 纤维蛋白原 / (g/L) | 0.9(0.8,1.7) | 1.3(0.8,1.8) | 0.177 |
| D-二聚体 / (mg/L) | 20.9(4.2,32.3) | 6.4(2.8,16.3) | 0.016 |
| 骨髓早幼粒细胞比例 / % | 85.5(76.6,91.3) | 84.0(74.8,90.5) | 0.826 |
| 外周血早幼粒细胞比例 / % | 65.0(20.5,91.5) | 39.0(2.3,74.8) | 0.124 |
| CD2 阳性/例 (%) | 3(17.6) | 12(7.9) | 0.373 ^a |
| CD7 阳性/例 (%) | 1(5.9) | 9(5.9) | 1.000 ^a |
| CD11b 阳性/例 (%) | 1(5.9) | 18(11.8) | 0.739 ^a |
| CD15 阳性/例 (%) | 2(11.8) | 20(13.2) | 1.000 ^a |
| CD19 阳性/例 (%) | 2(11.8) | 3(2.0) | 0.135 ^a |
| CD34 阳性/例 (%) | 5(29.4) | 21(13.8) | 0.182 ^a |
| CD64 阳性/例 (%) | 13(76.5) | 65(42.8) | 0.017 ^a |
| CD117 阳性/例 (%) | 15(88.2) | 141(92.8) | 0.854 ^a |
| HLA-DR 阳性/例 (%) | 1(5.9) | 15(9.9) | 0.924 ^a |
| 危险分层/例 (%) | | | 0.578 |
| 低中危 | 11(64.7) | 109(71.7) | |
| 高危 | 6(35.3) | 43(28.3) | |
| FLT3 突变/例 (%) | | | 1.000 ^a |
| 无 | 13(76.5) | 118(77.6) | |
| 有 | 4(23.5) | 34(22.4) | |
| 染色体核型/例 (%) | | | 0.854 ^a |
| 良好+正常 | 13(76.5) | 124(81.6) | |
| 异常+复杂 | 4(23.5) | 28(18.4) | |
| 类型/例 (%) | | | 0.062 |
| 1 型+2 型 | 7(41.2) | 100(65.8) | |
| 3 型 | 10(58.8) | 52(34.2) | |
| 融合率 / % | 86.0(75.0,93.8) | 79.5(64.1,91.9) | 0.115 |
| FAB 分型/例 (%) | | | 1.000 ^b |
| 3a+3b | 17(100.0) | 147(96.7) | |
| 3v | 0 | 5(3.3) | |
| DIC 积分/例 (%) | | | 0.994 ^a |
| < 5 分 | 1(5.9) | 14(9.2) | |
| ≥ 5 分 | 16(94.1) | 138(90.8) | |

^a 连续校正的 χ^2 检验; ^b Fisher's 检验。

2.2 早期事件

所有患者均依据中国 APL 诊疗指南进行治疗。以达 mCR 的时间为界,将临床事件分为早期事件和晚期事件。诱导治疗期间共有 39 例患者发生分化综合征(CD56 阳性 3 例,CD56 阴性 36 例; $P=0.797$)。5 例患者发生 QT 间期延长事件(CD56 阳性 1 例,CD56 阴性 4 例; $P=1.000$)。24 例患者发生脏器出血事件(CD56 阳性 1 例,CD56 阴性 23 例; $P=0.503$),其中 DIC 6 例,脑出血 5 例(1 例 CD56 阳性),消化道出血 2 例,肺泡出血 2 例,泌尿道出血 1 例,腹腔出血 1 例,眼底出血 5 例,脑出血合并肺泡出血 1 例,脑出血合并眼底出血 1 例。7 例患者发生栓塞事件(CD56 阳性 1 例,CD56 阴性 6 例; $P=1.000$)。9 例患者发生早期死亡(CD56 阳性 2 例,CD56 阴性 7 例; $P=0.498$),其中 6 例(均为 CD56 阴性)死于 DIC,2 例(CD56 阳性 1 例,CD56 阴性 1 例)死于血栓事件(分别为肝栓塞和脑干梗死),1 例(CD56 阳性)死于脑出血。上述事件(分化综合征、QT 间期延长、出血、栓塞、死亡)在 CD56 阳性与 CD56 阴性组间比较,差异无统计学意义。余 160 例患者治疗后均获得 mCR,无原发耐药患者,CD56 阳性患者达 mCR 的时间明显长于 CD56 阴性患者($P=0.023$)。

2.3 晚期事件

共有 7 例患者治疗达 mCR 后继发第二肿瘤(CD56 阳性 2 例,CD56 阴性 5 例; $P=0.263$),分别为子宫畸胎瘤 2 例,肺癌 2 例(CD56 阳性 1 例),

甲状旁腺腺瘤 1 例,胃癌 1 例,鼻咽癌 1 例(CD56 阳性 1 例,CD56 阴性 2 例; $P=0.662$)。2 例患者发生出血事件(CD56 阳性 1 例,CD56 阴性 1 例; $P=0.446$)。7 例患者出现疾病复发(CD56 阳性 3 例,CD56 阴性 4 例; $P=0.014$),其中 1 例(CD56 阳性)为中枢复发,余 6 例(CD56 阳性 2 例,CD56 阴性 4 例)为骨髓复发;5 例经再诱导治疗后疾病均获得 mCR,2 例(CD56 阳性及阴性各 1 例,均为骨髓复发)死于疾病复发。7 例患者发生晚期死亡(CD56 阳性 2 例,CD56 阴性 5 例; $P=0.263$),4 例死于疾病复发,1 例死于巩固治疗期粒细胞缺乏伴感染,2 例死于第二继发肿瘤。此外,1 例患者(CD56 阴性)在随访期间出现突发性耳聋事件。我们发现 CD56 阳性组患者疾病易晚期复发。

2.4 预后分析

中位随访 63.0 个月,CD56 阳性组患者中位 OS、中位 PFS 均未达到,中位 EFS 为 37.0 个月。CD56 阴性组中位 OS、中位 PFS、中位 EFS 均未达到。与 CD56 阴性组比较,CD56 阳性组患者具有更差的 OS、PFS 和 EFS($P=0.023$, $P=0.004$, $P<0.001$),见图 1。单因素 Cox 回归分析探索影响 OS、PFS 及 EFS 的预后因素,研究发现 CD56 阳性是 OS、PFS 及 EFS 的预后不良因素($P=0.033$, $P=0.008$, $P<0.001$),见表 2。将单因素 Cox 回归分析中有意义的因素代入多因素 Cox 回归分析,结果表明,CD56 阳性是 PFS 及 EFS 的独立预后不良因素($P=0.018$, $P<0.001$),见表 3。

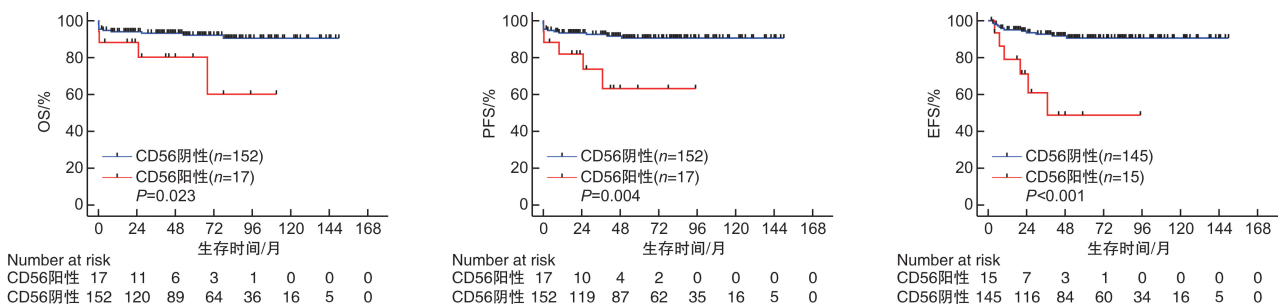


图 1 169 例 APL 患者 Kaplan-Meier 生存分析

3 讨论

本研究表明 CD56 在 APL 中的表达率为 10.10%,与国外研究类似^[4,12]。Sobas 等^[13]的报道是目前纳入病例数最多的研究,入组 956 例患者,9.93%的 APL 表达 CD56,另一项来自 Montesinos 等^[14]的报道表明,651 例 APL 患者 CD56 的阳性表达率为 11.06%。CD56 表达与高白细胞计数,差的 ECOG 评分,高 D-二聚体水平,严重的 DIC,PML/RAR α 异聚体 3 型,共表达 CD2、CD7、CD34,高诱导死亡率等因素相关^[7-8],上述结论报道不一致^[15-16]。本研究表明,CD56 阳性与高 D-二

聚体水平,共表达 CD64 抗原,更长的达 mCR 时间相关。Guglielmi 等^[17]报道发现,CD19 阳性 APL 更容易出现高白细胞计数。以上结论提示,对于 CD56 表达的 APL 患者,诱导治疗期间,除治疗原发病外,应加强支持治疗的强度,如有效控制白细胞计数、积极抗感染、预防血栓出血事件等。与其他报道不同的是^[18],对于免疫表型的相关性,我们并没有发现 CD56 与 CD2、CD7、CD34、CD15、CD19、CD117 及 HLA-DR 共表达,这或许与我们入组病例数相对较少以及上述抗原本身表达低有关。

表 2 单因素 Cox 回归分析

| 因素 | OS | | PFS | | EFS | |
|-----------------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|--------|-------------------------|
| | P | HR(95%CI) | P | HR(95%CI) | P | HR(95%CI) |
| 女性 | 0.035 | 0.321(0.111~0.924) | 0.033 | 0.345(0.129~0.920) | 0.976 | 0.986(0.375~2.590) |
| 年龄>60岁 | 0.145 | 2.545(0.725~8.934) | 0.215 | 2.191(0.634~7.569) | 0.663 | 1.388(0.317~6.072) |
| ECOG 评分≥2分 | 0.019 | 3.874(1.249~12.018) | 0.017 | 3.501(1.248~9.822) | 0.625 | 1.268(0.489~3.287) |
| 白细胞计数>10×10 ⁹ /L | 0.047 | 2.695(1.011~7.185) | 0.026 | 2.857(1.133~7.204) | 0.316 | 1.664(0.615~4.501) |
| 贫血<60 g/L | 0.741 | 1.236(0.352~4.342) | 0.871 | 1.108(0.321~3.830) | 0.783 | 1.192(0.342~4.150) |
| 血小板计数<40×10 ⁹ /L | 0.446 | 1.644(0.458~5.898) | 0.197 | 2.261(0.654~7.813) | 0.498 | 1.473(0.480~4.519) |
| CD2 阳性 | 0.081 | 3.094(0.870~10.999) | 0.153 | 2.477(0.714~8.591) | 0.471 | 1.725(0.392~7.584) |
| CD7 阳性 | 0.134 | 3.139(0.703~14.021) | 0.230 | 2.465(0.565~10.756) | 0.795 | 1.308(0.173~9.891) |
| CD11b 阳性 | 0.632 | 1.442(0.322~6.454) | 0.885 | 1.114(0.255~4.864) | 0.214 | 2.216(0.633~7.764) |
| CD15 阳性 | 0.389 | 0.411(0.054~3.113) | 0.314 | 0.355(0.047~2.669) | 0.302 | 0.345(0.046~2.601) |
| CD19 阳性 | 0.663 | 0.048(0~41 871.343) | 0.643 | 0.048(0~18 512.361) | 0.399 | 2.396(0.315~18.228) |
| CD56 阳性 | 0.033 | 3.458(1.109~10.785) | 0.008 | 4.051(1.434~11.446) | <0.001 | 7.059(2.573~19.366) |
| CD34 阳性 | 0.020 | 3.320(1.206~9.139) | 0.007 | 3.712(1.436~9.593) | 0.024 | 3.158(1.166~8.551) |
| CD64 阳性 | 0.436 | 0.654(0.224~1.907) | 0.436 | 0.676(0.252~1.811) | 0.279 | 1.700(0.651~4.442) |
| CD117 阳性 | 0.001 | 0.174(0.060~0.501) | 0.002 | 0.190(0.067~0.533) | 0.334 | 0.483(0.110~2.113) |
| HLA-DR 阳性 | 0.525 | 1.622(0.366~7.194) | 0.725 | 1.303(0.299~5.678) | 0.410 | 0.043(0~76.287) |
| 危险分层,高危 | 0.055 | 2.607(0.978~6.948) | 0.033 | 2.732(1.084~6.887) | 0.365 | 1.584(0.585~4.284) |
| FLT 基因突变 | 0.018 | 3.307(1.227~8.914) | 0.046 | 2.628(1.017~6.790) | 0.947 | 0.959(0.275~3.339) |
| 类型,3型 | 0.035 | 2.972(1.080~8.180) | 0.027 | 2.917(1.130~7.532) | 0.281 | 1.690(0.652~4.381) |
| 染色体状态,异常+复杂 | 0.232 | 1.908(0.668~5.500) | 0.122 | 2.168(0.813~5.779) | 0.021 | 3.129(1.191~8.220) |
| 形态学,3v | 0.323 | 2.782(0.366~21.124) | 0.422 | 2.284(0.304~17.189) | 0.655 | 0.048(0~29 174.387) |
| 低白蛋白血症<35 g/L | 0.703 | 0.675(0.089~5.111) | 0.614 | 0.595(0.079~4.474) | 0.630 | 0.609(0.081~4.591) |
| LDH 升高>245 U/L | 0.024 | 5.480(1.245~24.118) | 0.013 | 6.480(1.489~28.197) | 0.402 | 1.531(0.566~4.139) |
| 低胆固醇<2.90 mmol/L | 0.876 | 0.851(0.112~6.442) | 0.762 | 0.732(0.097~5.5023) | 0.433 | 0.044(0~109.041) |
| 高甘油三酯>1.70 mmol/L | 0.275 | 1.758(0.639~4.839) | 0.545 | 1.333(0.526~3.378) | 0.433 | 1.333(0.526~3.378) |
| 低纤维蛋白原<1.0 g/L | 0.051 | 2.683(0.998~7.213) | 0.047 | 2.562(1.011~6.494) | 0.729 | 1.183(0.456~3.068) |
| D-二聚体升高>正常值 5 倍 | 0.127 | 4.854(0.639~36.879) | 0.106 | 5.285(0.702~39.773) | 0.145 | 31.969(0.301~3 391.894) |
| PT 时间延长≥3 s | 0.002 | 7.261(2.066~25.522) | 0.002 | 7.162(2.069~24.784) | 0.392 | 2.417(0.320~18.235) |

表 3 多因素 Cox 回归分析

| 因素 | OS | | PFS | | EFS | |
|-----------------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|--------|---------------------|
| | P | HR(95%CI) | P | HR(95%CI) | P | HR(95%CI) |
| 女性 | 0.038 | 0.264(0.075~0.930) | 0.036 | 0.288(0.090~0.920) | — | — |
| ECOG 评分≥2分 | 0.157 | 2.515(0.701~9.028) | 0.142 | 2.389(0.747~7.638) | — | — |
| 白细胞计数>10×10 ⁹ /L | 0.774 | 0.832(0.237~2.923) | 0.951 | 657.495(0~+∞) | — | — |
| CD56 阳性 | 0.057 | 3.567(0.964~13.206) | 0.018 | 4.503(1.294~15.670) | <0.001 | 7.376(2.644~20.572) |
| CD34 阳性 | 0.316 | 1.944(0.530~7.135) | 0.275 | 1.974(0.582~6.700) | 0.059 | 2.617(0.965~7.101) |
| CD117 阳性 | 0.039 | 0.225(0.055~0.925) | 0.029 | 0.205(0.049~0.853) | — | — |
| 危险分层,高危 | — | — | 0.950 | 0.001(0~+∞) | — | — |
| FLT 基因突变 | 0.217 | 2.162(0.636~7.350) | 0.599 | 1.370(0.423~4.439) | — | — |
| 类型,3型 | 0.916 | 0.934(0.264~3.307) | 0.968 | 1.024(0.319~3.290) | — | — |
| 染色体状态,异常+复杂 | — | — | — | — | 0.019 | 3.214(1.209~8.545) |
| LDH 升高>245 U/L | 0.146 | 3.545(0.645~19.491) | 0.062 | 4.939(0.921~26.494) | — | — |
| 低纤维蛋白原<1.0 g/L | — | — | 0.718 | 1.223(0.410~3.652) | — | — |
| PT 时间延长≥3 s | 0.866 | 1.167(0.194~7.023) | 0.846 | 1.189(0.207~6.823) | — | — |

有关 CD56 对预后的影响,目前的研究结论趋于一致,即 CD56 表达的 APL 患者,存在更差的 PFS 及 EFS,CD56 阳性是影响 PFS 及 EFS 的独立预后不良因素^[19]。现阶段即使是含三氧化二砷为基础的方案治疗,尽管研究表明三氧化二砷可以逆转不良的生物学因素如 FLT3 突变导致的差的预后,但对于疾病的 OS,尤其是高危 APL 患者的 OS,CD56 阳性仍具有独立预后价值^[20]。我们的结果显示,较 CD56 阴性组而言,CD56 阳性组存在更差的 OS、PFS 及 EFS,CD56 阳性表达是 PFS、EFS 的独立预后不良因素,这与国外同行的研究结论类似。多数研究认为 CD56 与疾病出现髓外复发,尤其是中枢复发有关^[14]。与其他报道不同的是,本研究并没有发现 2 组间髓外复发及中枢复发存在差异,这或许与本研究入组的病例数相对较少、且多数患者分布于中低危组,疾病复发率相对较低、预防性的鞘内注射以及成功的挽救治疗等因素有关^[21]。近年来尽管 APL 的预后已获得显著改善,但对于 CD56 表达的患者,治疗期间通过增加化疗方案的强度以降低日后疾病复发率,随访期间加强分子学监测、及时预知疾病状态,一旦确定疾病复发、及时启动再治疗,以上措施或许可使这类患者的生存预后结局得到改善^[13]。现阶段 APL 已近乎成为可治愈的恶性肿瘤,绝大多数患者可长期存活,因此患者生活质量越来越受到关注^[22],本研究同样印证了该结论。对于 CD56 表达的 APL,在确保患者安全渡过早期死亡及疾病复发的风险后,应对出血等事件给予关注,做到早发现、早治疗。

本研究纳入研究因素较多,国内随访时间较长,本研究及国外同行的结论均表明 CD56 表达的 APL 患者预后不良。尽管到目前为止,CD56 表达尚未能在疾病的预后分组管理中获得一致的推荐与认可,然而越来越多的研究发现将会促进指南对 APL 的全程管理规范进行修订,确立 CD56 的预后意义以及对于患者治疗方案、随访管理的指导价值^[23]。在 APL 的诊疗过程中,应该根据 CD56 的表达与否,“量身裁定”患者的救治方案与管理策略,确保 CD56 阳性的 APL 患者生存获益最大化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thomas X. Acute promyelocytic leukemia: a history over 60 years—from the most malignant to the most curable form of acute leukemia[J]. *Oncol Ther*, 2019, 7(1):33-65.
- [2] 中华医学会血液学分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(3):179-183.
- [3] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia; updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2019, 133(15):1630-1643.
- [4] Testa U, Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(5):673-680.
- [5] Epstein-Peterson ZD, Derkach A, Geyer S, et al. Effect of additional cytogenetic abnormalities on survival in arsenic trioxide-treated acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(11):3433-3439.
- [6] Breccia M, De Propriis MS, Minotti C, et al. Aberrant phenotypic expression of CD15 and CD56 identifies poor prognostic acute promyelocytic leukemia patients[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(2):194-197.
- [7] Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, et al. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(1):97-104.
- [8] Xu S, Li X, Zhang J, et al. Prognostic value of CD56 in patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(10):1859-1870.
- [9] 马荣军,朱尊民,袁晓莉,等. 成人急性早幼粒细胞白血病预后相关因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7):592-596.
- [10] 杨柳,梁晶晶,董春霞,等. 急性早幼粒细胞白血病患者合并弥散性血管内凝血的影响因素及列线图模型构建[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(1):21-26.
- [11] 李娜,窦春慧,管浩然,等. 维甲酸联合亚砷酸治疗伴 FLT3-ITD 突变的 APL 患者的预后分析[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(9):687-692.
- [12] Chen C, Huang XL, Wang KL, et al. Early mortality in acute promyelocytic leukemia: potential predictors [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4):4061-4069.
- [13] Sobas M, Montesinos P, Boluda B, et al. An analysis of the impact of CD56 expression in de novo acute promyelocytic leukemia patients treated with upfront all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(4):1030-1035.
- [14] Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens [J]. *Blood*, 2011, 117(6):1799-1805.
- [15] Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors [J]. *Blood*, 2009, 113(4):775-783.
- [16] de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin [J]. *Blood*, 2008, 111(7):3395-3402.

- including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(2):259-262.
- [21] Jung SH, Lee JJ. Update on primary plasma cell leukemia[J]. *Blood Res*, 2022, 57(S1):62-66.
- [22] Visram A, Suska A, Jurczyszyn A, et al. Practical management and assessment of primary plasma cell leukemia in the novel agent era[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28:100414.
- [23] 杨玉, 林彩芹, 李春雨, 等. 1q21 扩增对于初治多发性骨髓瘤预后影响的异质性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9):628-635.
- [24] Papadimitriou SI, Terpos E, Liapis K, et al. The cytogenetic profile of primary and secondary plasma cell leukemia; etiopathogenetic perspectives, prognostic impact and clinical relevance to newly diagnosed multiple myeloma with differential circulating clonal plasma cells[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2):209.
- [25] Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias[J]. *Leukemia*, 2018, 32(9):1883-1898.
- [26] Ge XY, Meng WH, Wang WB, et al. Causes of death in primary plasma cell leukemia differ from multiple myeloma; a STROBE-compliant descriptive study based on SEER database [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(29):e29578.
- [27] Zhang DF, Huang JC, Wang FF, et al. BMI1 regulates multiple myeloma-associated macrophage's pro-myeloma functions[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):495.
- [28] Jurczyszyn A, Radocha J, Davila J, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia; a multicentre retrospective study of 117 patients [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(6):831-839.
- [29] Mina R, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents [J]. *Cancer*, 2019, 125(3):416-423.
- (收稿日期:2022-11-02 修回日期:2023-04-03)

(上接第 513 页)

- [17] Guglielmi C, Martelli MP, Diverio D, et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of *PML* gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases [J]. *Br J Haematol*, 1998, 102(4):1035-1041.
- [18] Albano F, Mestice A, Pannunzio A, et al. The biological characteristics of CD34⁺ CD2⁺ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes [J]. *Haematologica*, 2006, 91(3):311-316.
- [19] Ng CH, Chng WJ. Recent advances in acute promyelocytic leukaemia [J]. *F1000Research*, 2017, 6:1273.
- [20] Lou YJ, Ma YF, Suo SS, et al. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(9):938-944.
- [21] Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, et al. Impact of CD56 continuously recognizable as prognostic value of acute promyelocytic leukemia; results of multivariate analyses in the Japan adult leukemia study group (JALSG)-APL204 study and a review of the literature [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1444.
- [22] Guru Murthy GS, Szabo A, Michaelis L, et al. Improving outcomes of acute promyelocytic leukemia in the current era; analysis of the SEER database [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(2):169-175.
- [23] Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008:391-399.
- (收稿日期:2022-07-13 修回日期:2023-04-12)