

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.015

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*

孙 欢 杜 燕 徐陆忠 陆文杰 张井明

(同济大学附属第十人民医院 药学部 上海 200072)

摘要 目的:探讨 CD56、CD117 的表达水平与来那度胺治疗多发性骨髓瘤疗效的相关性,为预测来那度胺治疗多发性骨髓瘤的疗效提供参考依据。**方法:**将我院 2016 年 12 月至 2019 年 3 月收治的多发性骨髓瘤患者 64 例,均给予来那度胺联合小剂量地塞米松治疗,所有患者根据疗效分为完全缓解(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),并且采用门诊、电话、住院等随访方式定期随访。采用流式细胞仪测定所有患者入院治疗前一天的 CD56、CD117 的表达水平,分析 CD56、CD117 表达与患者病理特征以及来那度胺疗效的相关性。**结果:**CD56、CD117 的表达水平与多发性骨髓瘤患者的轻链分型、M 蛋白分型、临床分型显著相关,与性别无关。来那度胺治疗多发性骨髓瘤的 64 例患者中,有效例数 53 例,总有效率为 83%;其有效组患者中,CD56、CD117 的阳性率分别为 56.6%、35.8%,显著高于无效组患者(18.2%、9.1%)($P < 0.05$)。**结论:**多发性骨髓瘤患者 CD56、CD117 均呈现高表达的状态,其表达与患者的临床分期、M 蛋白类型、轻链重链类型及来那度胺治疗的疗效有显著相关性。

关键词:来那度胺;多发性骨髓瘤;CD56;CD117

中图分类号:R733.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)01-72-04

Expression of CD56 and CD117 and Its Correlation with the Efficacy of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma*

SUN Huan, DU Yan, XU Lu-zhong, LU Wen-jie, ZHANG Jing-ming

(Department of Pharmacy, The Tenth People's Hospital of Tong Ji University, Shanghai, 200072, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between the expression of CD56 and CD117 and the efficacy of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma, and provide references for predicting the efficacy of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. **Methods:** Sixty-four patients with multiple myeloma admitted to our hospital from December 2016 to March 2019 were treated with lenalidomide combined with low-dose dexamethasone. All patients were divided into four groups according to the therapeutic effect, including complete remission (CR), very good partial remission (VGPR), partial remission (PR), disease stability (SD), disease progression (PD), and follow-up methods such as outpatient, telephone and hospitalization were used for regular follow-up. Flow cytometry was used to detect the expression of CD56 and CD117 on plasma cell surface in all patients one day before admission. The correlation between the expression of CD56 and CD117 and the pathological characteristics of patients include the efficacy of lenalidomide was analyzed. **Results:** The expression of CD56 and CD117 were significantly correlated with light chain typing, M protein typing and clinical typing in patients with multiple myeloma, but showed no correlation with gender. Among 64 patients with multiple myeloma treated with lenalidomide, 53 were effective, with a total effective rate of 83%. The positive rates of CD56 and CD117 in the effective group were 56.6% and 35.8%, respectively, which were significantly higher than those in the ineffective group (18.2% and 9.1%) ($P < 0.05$). **Conclusion:** CD56 and CD117 were highly expressed in patients with multiple myeloma, which were significantly correlated with the clinical stage, M protein type, light chain heavy chain type and the efficacy of lenalidomide therapy.

Key words: Lenalidomide; Multiple Myeloma; CD56; CD117

Chinese Library Classification(CLC): R733.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-72-04

前言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的浆细胞恶性疾病,其特征为骨髓浆细胞异常增生,并伴有异常单克隆免疫球蛋白过度生成,导致患者一系列靶器官功能异常,出现贫血、骨痛、肾功能损害等多种临床表现,严重影响患者的生存和预后^[1,2]。多发性骨髓瘤发病率约为 2~3/10 万,其治愈率较

低,多数患者治疗后很快复发、进展^[3,4]。

来那度胺是由美国 Celgene 生物制药公司开发的抗肿瘤药物,为口服第 2 代免疫调节剂,具有抗肿瘤、免疫调节和抗血管生成等多重作用,是目前治疗复发难治多发性骨髓瘤的关键药物^[5]。研究表明 CD56、CD117 分子在 MM 患者中呈现高表达的状态,作用于肿瘤发生发展的全过程,并可能影响患者的预后^[6-8]。本研究旨在探讨多发性骨髓瘤患者 CD56、CD117 与来那

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670582)

作者简介:孙欢(1986-),女,本科,主要研究方向:抗肿瘤药,E-mail:suuan11@126.com,电话:1381647562

(收稿日期:2019-06-24 接受日期:2019-07-18)

度胺疗效的相关性,为评价来那度胺治疗 MM 的预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月至 2019 年 3 月我院血液科收治的多发性骨髓瘤患者 64 例,包括男性 34 例,女性 30 例;年龄最小 47 岁,最大 75 岁,平均年龄(65.2 ± 3.8)岁。患者均符合 2017 年修订的中国 MM 诊治指南中的诊断、分型、分期标准,按照 M 蛋白亚型分为 IgG 型 32 例、IgA 型 18 例、IgD 型 14 例,轻链型(K 链)38 例、轻链型(λ 链)26 例;按照 DS 分期,I 期 33 例、II 期 18 例、III 期 13 例。

1.2 治疗方法

所有患者均进行口服来那度胺联合低剂量地塞米松治疗。具体治疗方案:来那度胺(Celgene International Sar, JX20100284)推荐起始剂量为 25 mg,在每个重复 28 天周期里的第 1~21 天,每日口服来那度胺胶囊 25 mg,直至疾病进展;地塞米松的推荐剂量为在每 28 天治疗周期的第 1、8、15 和 22 天口服 40 mg 地塞米松。来那度胺的起始剂量和随后的剂量调整根据患者的肾功能状况进行调整,肌酐清除率 ≥ 60 mL/min 的患者每 28 天周期第 1~21 天,口服 25 mg/日;肌酐清除率 ≥ 30 mL/min 但 < 60 mL/min 的患者每 28 天周期第 1~21 天,口服 10 mg/日;肌酐清除率 < 30 mL/min,不需要透析的患者每 28 天周期,隔日(即 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19 和 21 天)口服 15 mg/日,治疗 3 周^[8-11]。

在发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少或血小板减少时,或发生经判定与来那度胺相关的其它 3 级或 4 级毒性时,应当根据说明书调整来那度胺的剂量。治疗过程中,因地塞米松导致的患者情绪改变、肌无力、水肿或高血糖等,应当调整地塞米松的给药剂量。所有患者均签署知情同意书,并且经过本院伦理委员会审核。

1.3 疗效判断

患者在治疗前以及每个疗程后复查血常规、免疫球蛋白、血清及尿轻链、 β_2 -MG、血钙、血沉、乳酸脱氢酶、血清 M 蛋白、尿 M 蛋白、骨髓涂片,疗效评价标准按照新版《中国多发性骨

髓瘤诊治指南》分为完全缓解(complete remission, CR)、非常好的部分缓解(very good partial remission, VGPR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情无变化(stable disease, SD)和疾病进展(progress of disease, PD)。总有效率(ORR)=总有效例数/总例数 $\times 100\%$ =(CR+VGPR+PR)/总例数 $\times 100\%$;无效例数=SD+PD。所有患者定期随访,随访方式为门诊随访、住院随访及电话随访等^[12,13]。

1.4 标本采集与检测

所有入选患者均于治疗前一天测定浆细胞 CD56、CD117 分子表达。采用美国 BD 公司 FACSCalibur 流式细胞仪,鼠抗人单克隆抗体 CD56-PC5、CD117-PE 以及相应的对照抗体购自美国 Beckman 公司。所有患者于清晨起床前,空腹平卧位采取静脉血 3~5 mL,肝素抗凝。采用 PBS 缓冲液等量稀释,然后加入 3~5 mL 淋巴细胞分离液,待形成清晰界面后,室温下 2000 rpm,离心 20 min。小心吸出上层液体,加入 10 倍体积的 PBS 缓冲液洗涤两次,调整细胞浓度至 5×10^5 个/mL,使用台盼蓝染色记数细胞活力。细胞液分成对照管和检测管,每管 5×10^5 个细胞,分别加 20 μ L 入鼠抗人 CD56-PC5、CD117-PE 抗体以及对照抗体,4 $^{\circ}$ C 暗室避光孵育 30 min,随后加入 3 mL 溶血素,混匀放置 15 min,离心后 PBS 洗液洗涤 3 次,CellQuest 软件获取 5×10^5 个细胞,设门圈定待测细胞,分析细胞表面 CD56、CD117 抗原表达,抗原表达阳性率大于 20 %定义为阳性表达^[14]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件,数据采用率、百分比表示,采用 χ^2 检验分析 CD56、CD117 表达与患者病理特征以及来那度胺疗效的相关性,所有检验结果显著性水平 α 为 0.05。

2 结果

2.1 患者的疗效评价

接受来那度胺治疗的 64 例患者中,14 例患者(22 %)CR, 18 例患者(28 %)VGPR, 21 例患者(33 %)PR, 7 例患者(11 %)SD, 4 例患者(6 %)PD, 有效例数(CR+VGPR+PR)共有 53 例,ORR 为 83 %(53/64);无效例数(SD+PD)共有 11 例,无效率 17 %(11/64)。见下表 1。

表 1 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗 MM 的有效率[n(%)]

Table 1 Efficiency of lenalidomide combined with low-dose dexamethasone in the treatment of MM[n(%)]

CR		VGPR		PR		SD		PD		ORR	
n	Rate(%)	n	Rate(%)	n	Rate(%)	n	Rate(%)	n	Rate(%)	n	Rate(%)
14	22	18	28	21	33	7	11	4	6	53	83

2.2 不同病理特征的患者 CD56、CD117 表达的比较

CD56、CD117 的表达水平与患者的 M 蛋白分型(M protein)、轻链分型(Light chains)、临床分型(DS staging)显著相关($P < 0.05$),与性别无关。见表 2。

2.3 CD56、CD117 表达与来那度胺治疗有效性的相关性

有效组(Effective Group)患者中,CD56、CD117 的阳性率分别为 56.6 %、35.8 %,显著高于无效组(Ineffective Group)患者(18.2 %、9.1 %),具有统计学差异($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

多发性骨髓瘤是一种发病率较高的恶性血液肿瘤疾病,主要的病理机制为浆细胞恶性增殖,产生大量异常免疫球蛋白,导致一系列系统功能障碍,遗传、环境等因素可能诱发多发性骨髓瘤发生。多发性骨髓瘤患者大多数为 60 岁以上的老年人,伴有器官功能退化,身体耐受性差,给临床治疗带来了一定困难^[10]。

表 2 不同病理特征的患者 CD56、CD117 表达的比较[n(%)]

Table 2 Comparison of the expression of CD56 and CD117 between patients with different pathological characteristics[n(%)]

Groups		n	Expression of CD56 (n, %)	χ^2	P	Expression of CD117 (n, %)	χ^2	P
Gender	Male	34	17(50.0 %)	0.180	0.671	11(32.4 %)	0.094	0.760
	Female	30	14(46.7 %)			9(30.0 %)		
M protein	IgG	32	8(25.0 %)	95.156	0.000	4(12.5 %)	213.83	0.000
	IgA	18	10(55.6 %)			2(11.1 %)		
	IgD	14	13(92.9 %)			14(100.0 %)		
Light chains	κ	38	8(21.1 %)	91.363	0.000	2(5.3 %)	87.859	0.000
	λ	26	23(88.5 %)			18(69.2 %)		
DS staging	I Group	33	7(21.2 %)	108.83	0.000	1(3.0 %)	206.215	0.000
	II Group	18	12(66.7 %)			5(27.8 %)		
	III Group	13	12(92.3 %)			13(100 %)		

表 3 CD56、CD117 的表达与来那度胺治疗 MM 有效性的相关性(n, %)

Table 3 The correlation between the expression of CD56 and CD117 and the efficacy of lenalidomide in the treatment of MM(n, %)

Groups	n	Expression of CD56(n, %)	χ^2	P	Expression of CD117(n, %)	χ^2	P
Effective	53	30(56.6 %)	32.448	0.000	19(35.8 %)	20.903	0.000
Ineffective	11	2(18.2 %)			1(9.1 %)		

多发性骨髓瘤治疗主要为化疗、药物治疗及造血干细胞移植,不同的治疗方法具有各自的局限性^[15]。传统的化疗方案如 MP 方案(马法兰、泼尼松)容易造成造血干细胞永久性损伤, M2 方案(卡氮芥、环磷酰胺、长春新碱和马法兰)易造成骨质增生、消化道溃疡出血, VDF 方案(长春新碱、阿霉素、地塞米松)易造成周围神经病变和神经毒性,并且传统化疗方案完全缓解率仅有 3~10%,多数患者治疗后很快复发、进展^[16-18]。造血干细胞移植方案死亡率较高,尤其对于伴有器官功能退化的老年患者死亡风险更高,很难再临床中普遍展开^[19,20]。

来那度胺是美国 Celgene 生物制药公司开发的抗肿瘤药物,为沙利度胺的衍生物,与沙利度胺有相似的药理机制,不良反应较沙利度胺减少。来那度胺具有激活免疫细胞、调节患者免疫功能的作用,能有效延缓疾病发展,与小剂量地塞米松合用,能够增强抗肿瘤效果,降低不良反应的发生率,提高患者对来那度胺的耐受性^[20,21]。

多发性骨髓瘤患者的治疗与预后相关的实验室指标有骨髓细胞的形态、血清 β_2 -MG、LDH 的含量以及血清蛋白电泳^[22]。研究表明浆细胞表面表达 CD56、CD117 分子,其表达水平与患者的临床病例特征以及疾病的发展与预后具有相关性^[23]。CD56 是一种粘附分子,正常浆细胞中不表达 CD56,其在多发性骨髓瘤患者中表达高度不均一。在本研究中,多发性骨髓瘤患者中 CD56 的表达率为 50%(32/64)^[24,25]。研究表明 CD56 分子具有限制骨髓瘤细胞向外侵袭的作用,CD56 分子缺失,引起基质金属蛋白酶-9(MMP-9)分泌增加,基底膜降解,从而引起肿瘤细胞的侵袭和转移,CD56⁺患者与 CD56⁻患者相比,PFS 和 OS 显著延长^[26,27]。本研究中,CD56⁺表达水平与患者的 M 蛋

白分型、轻链分型、临床分型显著相关,DS 分期 III 期患者 CD56⁺阳性率显著增高,并且来那度胺治疗有效组的阳性率(56.6%)显著高于无效组(18.2%),表明高水平的 CD56 预示着来那度胺治疗的预后良好。

CD117 为原癌基因编码的具有酪氨酸激酶生长因子受体蛋白,与配体结合后引起酪氨酸磷酸化,激活信号转导过程^[28]。正常浆细胞不表达 CD117 分子,异常骨髓瘤细胞 CD117 分子表达具有个体差异。本研究中,CD117 表达阳性率为 31.2%(20/64),异常的 CD117 表达可以改变细胞信号转导通路,参与整个肿瘤形成的全过程。研究表明随着多发性骨髓瘤恶性程度的增高,CD117 表达增多,患者多伴有贫血和肾功能损害,但是 CD117⁺患者可能对化疗更敏感,更容易达到疾病缓解^[29-31]。本研究表明 CD117 与患者的病理状态,例如 M 蛋白分型、临床分型显著相关,并且随着 DS 分期增加,CD117 表达显著增加,III 期患者的阳性率为 100%。此外,来那度胺治疗有效组和无效组中 CD117 阳性率分别为 35.8%和 9.1%,具有显著差异,提示 CD117 阳性表达患者预后良好。

综上所述,多发性骨髓瘤患者 CD56、CD117 都呈现高表达的状态,其表达水平与患者的临床分期、M 蛋白类型、轻链重链类型相关。来那度胺治疗多发性骨髓瘤患者疗效较好,治疗有效率与患者 CD56、CD117 表达呈正相关。下一步,我们将进行大样本研究,探讨其预测多发性骨髓瘤患者治疗疗效的联合检测价值。

参考文献(References)

- [1] 黄勃,吴春叶,王晓桃. 多发性骨髓瘤治疗新进展[J]. 医学综述, 2019, 25(08): 1511-1516

- [2] Durie B G, Hoering A, Abidi M H, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389 (10068): 519-527
- [3] Mateos M V, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies[J]. *HemaSphere*, 2019, 3(1): 163
- [4] Shaji K S K, Vincent V, Kyle R, et al. Multiple myeloma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17046
- [5] 刘海波,陈丽梅.来那度胺联合小剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J].*中国实验血液学杂志*, 2016, 24(02): 498-501
- [6] Hajek R, Pour L, Ozcan M, et al. A Phase 2 Study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 2019 Dec 28
- [7] Chang H, Bartlett E S, Patterson B, et al. The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system [J]. *British Journal of Haematology*, 2015, 129(4): 539-541
- [8] Kobayashi Takahiro, Miura Masatomo, Niioka Takenori, et al. Phase II clinical trial of lenalidomide and dexamethasone therapy in Japanese elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma to determine optimal plasma concentration of lenalidomide [J]. *Therapeutic drug monitoring*, 2018, 40(3): 301-309
- [9] 李治. 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性分析[J]. *淮海医药*, 2019, 37(01): 91-92
- [10] Rasche L, Weinhold N, Morgan G J, et al. Immunologic approaches for the treatment of multiple myeloma. [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2017, 55: 190-199
- [11] Zhang J, Wortman-Vayn H, Chen N, et al. 一项有关来那度胺联合低剂量地塞米松治疗中国复发/难治性多发性骨髓瘤患者的多中心、开放性II期临床试验:MM-021 试验(全译文)[J]. *临床血液学杂志*, 2014(5): 750-759
- [12] 沙丽霞. 来那度胺联合小剂量地塞米松(Rd)治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效及安全性[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(33): 77-78
- [13] Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, et al. An update on the use of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2015, 16(12): 1-13
- [14] 赵晓红,周仲昊,王晨,等. CD56和CD117浆细胞免疫表型与多发性骨髓瘤患者染色体核型和预后的研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(3): 519-523
- [15] Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2017, 281(4): 365-382
- [16] 赵叶梅,李娟娟,张文娟,等.多发性骨髓瘤药物治疗进展[J].*医学综述*, 2019, 25(08): 1524-1529
- [17] Lonial S, Mitsiades C S, Richardson P G. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2015, 17(6): 1264-1277
- [18] 张颖,陈文新. 多发性骨髓瘤预后因素的相关性分析[J].*世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(58): 70-73
- [19] Michels T C, Petersen K E. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment[J]. *American Family Physician*, 2017, 95(6): 373
- [20] Dimopoulos M A, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth [J]. *British Journal of Haematology*, 2017, 178(6): 896-905
- [21] Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(19): 1835
- [22] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(14): 1311-1320
- [23] 郭冬芳,张爱荣,钟亚平,等. 多发性骨髓瘤患者免疫表型特征分析[J].*现代医用影像学*, 2018(3): 1056-1058
- [24] Sun Q, An G, Liu E, et al. The clinic and pathologic significance of plasma cell myeloma with CCND1 [J]. *Zhonghua xue ye xue za zhi*, 2015, 36(9): 775
- [25] Ceran F, Falay M, Simten Dağdaş, et al. The Assessment of CD56 and CD117 Expressions at the Time of the Diagnosis in Multiple Myeloma Patients [J]. *Turkish Journal of Hematology*, 2017, 34(3): 226-232
- [26] Qiu Q, Zhu P, Wang M J, et al. Expression of CD56 and CD19 in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Their Relationship with Karyotypes and Prognosis [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2016, 24(4): 1071-1078
- [27] 黄焱,刘焱. CD56、CD117 在多发性骨髓瘤中的表达及其与临床病理特征的相关性[J].*实用癌症杂志*, 2019, 34(04): 530-533
- [28] Ocqueteau M, Orfao A, García Sanz R, et al. Expression of the CD117 antigen (C Kit) on normal and myelomatous plasma cells[J]. *Br J Haematol*, 2015, 95(3): 489-493
- [29] 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
- [30] Eren R, Aslan C, Yokuş O, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia with co-expression of CD56, CD34, CD117 and CD33: A case with poor prognosis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(2): 331-332
- [31] Tang H L, Shu M M, Dong B X, et al. Influence of CD117 Expression on Response of Multiple Myeloma Patients to Chemotherapy[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2015, 23(5): 1346