

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.034>

多发性骨髓瘤的临床与免疫表型预后因素的研究进展

徐婷婷, 王竞飞 综述 曹峰林 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一类由分泌单克隆免疫球蛋白的异常单克隆浆细胞增殖引起的B细胞恶性肿瘤疾病, 临床表现为贫血、多发性骨破坏、肾功能损害等一系列临床症状。该病目前发病机制尚不明确, 临床指标如C反应蛋白、乳酸脱氢酶、 β 2-微球蛋白等均影响MM患者的预后。免疫表型如CD56, CD28, CD200等特殊免疫表型也被确定为与预后相关。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 免疫表型; 预后; 治疗

Research progress in clinical and immunophenotypic prognostic factors of multiple myeloma

XU Tingting, WANG Jingfei, CAO Fenglin

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Multiple myeloma (MM) is a type of B cell malignant tumor caused by the proliferation of abnormal monoclonal plasma cells secreting monoclonal immunoglobulin. The clinical manifestations include anemia, multiple bone destruction, renal damage, and so on. The current pathogenesis of the disease is still unclear. Clinical indicators such as C-reactive protein, lactate dehydrogenase, β 2-microglobulin, and creatinine all affect the prognosis of MM patients. Immunophenotypes such as CD56, CD28, CD200 and other specific immunophenotypes have also been identified as associated with prognosis.

Keywords multiple myeloma; immunophenotype; prognosis; treatment

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一类好发于中老年的B细胞恶性肿瘤, 其特征在于骨髓中恶性浆细胞的单克隆增殖。MM占有恶性肿瘤的1%和血液系统恶性肿瘤的10%, 且发病率逐年上升^[1]。临床上对MM实验室指标变化与免疫表

型的理解有显著改善, 对患者预后产生了巨大影响。近年来, 随着靶向药物的不断推广使用, MM的中位生存期得到明显延长。本文就MM临床主要的指标变化及免疫表型在MM患者预后中的临床意义作一总结, 并讨论最新的治疗策略。

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-01

通信作者 (Corresponding author): 曹峰林, Email: CFL023@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家高技术研究发展计划 [(863 计划), 2014AA020901]。This work was supported by the National High-Tech R&D Program, China [(863 Program), 2014AA020901].

1 临床与生物学预后因素

1.1 年龄

MM是一类好发于中老年的恶性单克隆性疾病。据报道^[2], 年龄<65岁、使用常规化疗的患者中位生存期为2~3年, 年轻患者为5~6年。良好的身体机能是预后的有利特征。这可能是由于老年患者对进行性MM的临床并发症如感染和严重骨损害等的耐受性较差。

1.2 谷草转氨酶

谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)主要分布在心肌、肝脏等组织中, 当相应组织受损时, 细胞质内的AST释放入血, 致使血清浓度升高。在MM患者中, AST的血液检查通常用于检测肝脏损伤。多项研究^[3-4]称: MM患者的肝功能异常是特异性的, 升高的AST提示预后可能更差。虽然血清中的AST容易受机体多因素的影响, 但由于检测简单便捷, 仍可以作为判断MM患者疾病进展及预后的重要指标。

1.3 乳酸脱氢酶

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)是一种糖酵解酶, 几乎存在于机体所有组织的细胞质内, 其在人体组织中活性普遍很高^[5-6]。当患者出现肝肾等重要脏器损伤或出现恶性肿瘤疾病时, LDH会出现不同程度升高。Kiba等^[4]对44名MM患者进行了一项回顾性研究, 发现LDH对总体生存具有独立的预后价值。LDH增高与MM患者的总体生存预后不良有关。在另一项包含996名骨髓瘤患者的研究^[7]中, 统计分析发现高LDH组使用常规化疗或包含沙利度胺的治疗, 其生存率显著低于低LDH组。诊断时LDH增高已被确定为缩短生存期的预测因子纳入R-ISS国际预后分期标准中。

1.4 β_2 -微球蛋白

β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)增高是MM患者最一致的不良预后指标。它是由100个氨基酸组成的非糖基化多肽, 是人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的一部分。 β_2 -MG通常以游离形式存在于细胞外液中, 是一种非特异性的肿瘤标志物。 β_2 -MG的作用机制可能是: 一方面参与免疫识别, 通过基因组改变或其他机制引起功能性 β_2 -MG缺失, 进而导致HLA-1缺乏表达^[8]; 另一方面 β_2 -MG在许多肿瘤中反映肿瘤负荷

^[6]。Tian等^[9]通过对114例MM患者血清中 β_2 -MG的水平进行测定发现: 在伴有髓外浸润的MM患者中血清 β_2 -MG的浓度更高, 高水平 β_2 -MG的MM患者生存期更短, 且持续高水平的 β_2 -MG组与正常组相比, 患者复发率更高。因此血清 β_2 -MG可作为辅助诊断MM的有效指标, 随着患者病情的加重, 其血清 β_2 -MG的水平也会显著上升。

1.5 C反应蛋白

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是炎症和组织损伤的敏感标志物, 具有5个相同的亚基, 形成平面环, 使蛋白质高度稳定。Yang等^[10]研究发现: CRP保护骨髓瘤细胞免受化疗药物诱导发生细胞凋亡, 并刺激骨髓瘤细胞分泌更多的白介素(IL)-6, 从而为骨髓瘤提供额外的细胞凋亡保护, 并刺激肝细胞分泌更多的CRP。此外, CRP对骨髓瘤骨病具有独特的作用, CRP与骨髓瘤细胞上的CD32/Fc γ R2结合, 通过p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和转录因子Twist激活下游信号, 促进骨髓瘤细胞产生溶骨性细胞因子, 揭示了血清CRP的量与溶骨性骨病变数量之间呈正相关^[11]。张浩然等^[12]通过研究观察到: MM患者化疗后CRP水平显著降低, 提示CRP与患者病情变化相关, CRP可能作为患者预后的判断指标之一。

1.6 凝血功能异常

MM患者中部分会出现不同程度的出血, 临床上消化道出血、肺出血等症状。一项包含109名MM患者的临床资料和凝血功能结果的研究^[13]发现: 随着MM患者的病情进展, MM患者的高凝状态逐渐加重; 随着MM病情缓解, 凝血功能趋于正常。因此, 凝血功能异常的MM患者发生静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的风险增加。同时, 不同的治疗方案对MM患者静脉血栓形成的影响并不相同。有报道^[14-15]称: 接受常规化疗的患者(如美法仑和泼尼松)的VTE发生率为1%~2%, 免疫调节剂(如来那度胺)单一疗法在初诊时VTE发生率略微增加3%~4%, 当免疫调节剂与皮质类固醇及化疗相结合时, 对VTE发生率的影响成倍增加, 发病率可高达26%。因此, 必须对MM患者的止血进行充分的实验室控制并随后调整抗凝方案。

1.7 血清胱抑素 C

胱抑素C(cystatin C, Cys-C)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 广泛存在于人体各种体液中, 肾

脏是清除血液中Cys-C的唯一器官。初发MM患者常并发肾功能不全,血清Cys-C是一个明确能反映肾功能的指标,这与预后不良相关。研究^[16]发现:血清Cys-C是MM中独立的预后标志物,血清Cys-C水平还反映肿瘤负荷并提示MM的预后。同时, Terpos等^[17]观察发现:骨髓瘤细胞过度表达Cys-C基因,促进了溶骨性病变的发生,几乎所有ISS III期患者和晚期溶骨性疾病患者的Cys-C值均升高,而复发的MM患者Cys-C值更高,且在应用硼替佐米治疗后,Cys-C降低也进一步支持了Cys-C能反映骨髓瘤负担的观点。

1.8 中性粒细胞/淋巴细胞比值

中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是炎症生物学指标,其比值增大说明机体的炎症反应增加,而淋巴细胞介导的抗肿瘤作用减弱。中性粒细胞增多可以促进分泌活性细胞因子,例如血管内皮生长因子,从而加速肿瘤进展。淋巴细胞减少被认为与疾病严重程度相关,并且与肿瘤浸润淋巴细胞的免疫逃逸有关,进而导致肿瘤恶化和转移^[18]。故NLR已被证明是多种恶性肿瘤存活的预后因素。在一项对559名接受以硼替佐米为基础的MM患者的研究^[19]表明:NLR升高与高 β 2-MG相关,预处理NLR是长期生存的重要措施。Wongrakpanich等^[20]研究发现:MM患者中高NLR组较低NLR组相比,中位生存期较短;同时该研究表明,NLR是MM患者总生存期的独立预测因子。

1.9 血清游离轻链比值

血清游离轻链包含Kappa(κ)和Lambda(λ)两种,其比值指 κ/λ 的比率(serum free light chain ratio, sFLCR),当sFLCR数值明显异常时,则表明体内轻链 κ 或 λ 数量异常。sFLCR数值不同代表MM不同的轻链类型,包括 κ 型和 λ 型。骨髓瘤产生的过多轻链经肾代谢加重了肾脏的负担,易并发肾功能不全。在意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)、冒烟型骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)患者中,sFLCR比值进行性增大预示进展为骨髓瘤可能性更大,且初始治疗时不同范围的sFLCR对患者生存预后的影响有很大差异^[21]。一项包含449例新诊断的MM患者的研究^[22]显示:66%的患者出现异常的sFLCR,与sFLCR正常组相比,具有更差的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),且sFLCR数值正常是预

后良好的独立因素。

2 免疫表型预后因素

2.1 CD45

CD45由一类结构相似、分子量较大的跨膜蛋白组成,广泛表达于白细胞表面,是细胞膜上信号转导的关键分子。CD45抗原在部分MM患者细胞上阳性表达,通常提示该类浆细胞处于细胞分化的早期阶段^[23]。Iriyama等^[24]研究表明:IL-6是通过骨髓瘤细胞的自分泌或旁分泌系统调节细胞生长和存活的关键因子并刺激诱导骨髓瘤细胞的CD45阳性表达(CD45⁺)。研究^[24]发现:以硼替佐米为主要治疗方案的MM患者,CD45阳性表达是患者PFS和OS的独立危险因素,这可能是由于CD45的激活与硼替佐米的不良反应有关。因此推测CD45阳性表达的不同预后可能与不同的治疗方案有关。

2.2 CD56

CD56是一种骨髓微环境中细胞与细胞之间相互黏附的神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM),其主要在自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)表面表达,这种神经细胞黏附分子与MM细胞和骨髓基质细胞的相互作用有关,对MM细胞的存活至关重要^[25]。正常浆细胞的免疫表型一般不表达CD56,但在MM患者中表达较多见。Skerget等^[26]分析了110名骨髓瘤患者CD56阳性的表达率为71%。有数据^[27]表明:CD56的阴性表达(CD56⁻)及其高增殖活性可能导致MM患者染色体上t(14;16)的不良结果。也正是由于CD56⁻表达使得骨髓瘤细胞更易于进入血液循环中,因此MM可能更有攻击性且髓外传播的可能性更高。

2.3 CD117

CD117是一种由c-kit原癌基因编码的酪氨酸激酶受体蛋白,多表达于髓系祖细胞,正常浆细胞不表达。在MM中,CD117与干细胞因子(stem cell factor, SCF)结合介导信号转导通路,推动早期干细胞的增殖和转移^[28]。Pan等^[29]研究发现:CD117阳性表达(CD117⁺)与MM患者更长的OS相关,且CD117⁺组患者中, β_2 微球蛋白水平明显高于CD117阴性(CD117⁻)组的患者。Wang等^[30]研究亦发现CD117的高表达是降低PFS的独立预后因素。另有一些研究结论相反,根据唐海龙等^[31]的数据,与CD117⁻患者相比,CD117⁺患者的治疗效果

较差。Mateo等^[32]记录了接受常规治疗并进行自体干细胞移植的MM患者,结果显示:与CD117⁻患者相比,CD117⁺患者组显示出更低的OS和PFS。值得注意的是,大量回顾性研究^[29,33]表明:CD56阳性表达率与CD117阳性表达率呈正相关,当两者均不表达时提示预后最差。基于免疫表型指标的预后判断仍存在争议,CD117抗原能否作为判断MM患者病情及预后的指标有待进一步的研究。

2.4 人类白细胞抗原-DR

人类白细胞抗原-DR(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)是主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)II类抗原家族的成员,其是由在正常和恶性造血细胞上表达的 α 亚基和 β 亚基组成的异二聚体。HLA基因是由各种紧密连接的基因簇组成的基因复合体,这些基因簇与人体免疫系统的功能密切相关。由HLA-II基因编码的HLA-DR抗原最常出现在巨噬细胞和B淋巴细胞的细胞膜上,可能有助于宿主免疫系统识别和攻击肿瘤细胞^[34]。Wang等^[30]在新诊断的80例MM患者中研究发现:HLA-DR阳性是MM患者OS和PFS的不利因素。HLA-DR可能是新疗法领域中有价值且简单的预后标志物。

2.5 CD28

CD28分子由2条44 kD多肽链组成的同源二聚体。正常浆细胞不表达CD28,浆细胞瘤及部分活化B细胞可表达CD28。肿瘤浆细胞上表达的CD28与其配体CD80/CD86结合致使骨髓中癌细胞获得增殖优势,最终浆细胞恶性肿瘤疾病进展^[35]。Leone等^[36]检测了CD28在骨髓细胞上的表达,发现MM患者的CD28表达显著高于MGUS患者,表明CD28与疾病进展相关。在体外阻断骨髓瘤细胞和树突状细胞之间的CD28与其配体相互结合,可诱导骨髓瘤细胞发生凋亡^[35]。

2.6 CD200

CD200是免疫球蛋白1型超家族的成员,由位于染色体3q12的基因编码,其在树突细胞和淋巴细胞中高度表达。除了在正常组织中表达外,CD200也被证明在实体瘤和血液系统恶性肿瘤,如急性白血病、慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、浆细胞肿瘤等恶性疾病中表达^[37-39]。CD200是一种具有免疫抑制功能的膜蛋白,通过与其受体CD200R

的相互作用参与免疫抑制信号转导途径。据推测,缺乏CD200表达可能使CD200介导的细胞毒性T细胞免疫应答的抑制作用无效^[40]。CD200阳性表达是多种肿瘤包括血液肿瘤和非血液肿瘤患者预后不良的独立预测指标^[41]。

3 治疗最新进展

MM由于其复杂的遗传异质性和治疗后的高复发率,目前仍然是一种无法治愈的恶性肿瘤性疾病。传统治疗方案包括化疗、免疫调节剂如来那度胺、蛋白酶体抑制剂(如硼替佐米)的治疗,提高了患者的生存率。近年来,抗CD38单克隆抗体的出现改变了MM传统的治疗方案,其靶向结合MM细胞表面高度表达的跨膜胞外酶CD38分子,通过补体依赖性细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗体依赖性细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)以及抗体依赖细胞介导的吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)等多种作用机制诱导肿瘤细胞的快速死亡^[42-44]。目前达雷木单抗及埃罗妥珠单抗已获得美国食品药品监督管理局审批上市,临床前及临床试验^[45-46]均显示:抗CD38单克隆抗体可提高复发性/难治性MM的缓解率,可引领MM进入免疫靶向治疗时代。

4 结语

MM是一组异质性疾病,其预后取决于多种预后因素,指南上包括有 β 2-MG, LDH两种指标,此外,国内外临床试验均证实高龄、NLR异常、凝血功能异常等数项指标可能对骨髓瘤预后产生影响(表1)。MM患者的临床生存期差别很大,没有危险因素的患者预期中位生存期超过5年,有多个危险因素的患者预期中位生存期不到2年。因此早期识别、早期诊治对延长MM患者中位生存期有重要意义。尽管开发了新的治疗方案,如抗CD38单克隆抗体的应用显著改善了MM的生存率,但MM仍是一种无法治愈的疾病。本文总结了较多的免疫表型与MM预后的相关性,可为以后单克隆抗体靶点的选择和制备提供更多的可能性。随着对MM预后模型的不断完善,MM患者实现疾病长期控制和潜在治愈存在巨大希望。

表1 评估多发性骨髓瘤患者预后的相关指标

Table 1 Evaluation of prognostic indicators in patients with multiple myeloma

临床指标	预后意义	应用成熟情况
年龄	年龄>65岁, 与预后不良相关	较成熟
血常规		
NLR	NLR比值增大, 与预后不良相关	较成熟
AST	AST数值增大, 与预后不良相关	不成熟
生化		
LDH	LDH数值增大, 与预后不良相关	成熟
Cys-C	Cys-C数值增大, 与预后不良相关	较成熟
凝血项		
凝血因子	凝血因子数值增大, 与预后不良相关	较成熟
炎症因子		
CRP	CRP数值增大, 与预后不良相关	较成熟
血微量蛋白		
血清 κ / λ	血清 κ / λ 比值明显异常, 与预后不良相关	较成熟
血清 $\beta 2$ -MG	血清 $\beta 2$ -MG数值增大, 与预后不良相关	成熟
免疫表型		
CD45	CD45阳性表达预后不良, 与硼替佐米相关	较成熟
CD56	CD56阳性表达, 与预后不良相关	较成熟
CD117	CD117阳性表达, 与预后良好相关	较成熟
HLA-DR	HLA-DR阳性表达, 与预后不良相关	不成熟
CD28	CD28阳性表达, 与预后不良相关	较成熟
CD200	CD200阳性表达, 与预后不良相关	较成熟

参考文献

- 陈浩宇, 叶润清, 吴晓蔓, 等. 免疫固定电泳和免疫球蛋白含量在多发性骨髓瘤诊断中价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(8): 795-797.
CHEN Haoyu, YE Runqing, WU Xiaoman, et al. Value of immunofixation electrophoresis and immunoglobulin content to the diagnosis of multiple myeloma[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2016, 30 (8): 795-797.
- Bladé J, Cibeira T, Larrea F, et al. Multiple myeloma[J]. Ann Oncol, 2010, 21(7): 313-319.
- Poudel B, Mittal A, Shrestha R, et al. Liver involvement in multiple myeloma: a hospital based retrospective study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5): 2153-2155.
- Kiba T, Ito T, Nakashima T, et al. Bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma: higher AST and LDH levels associated with a worse prognosis on overall survival[J]. BMC cancer, 2014, 14(1): 462.
- Spencer NY, Stanton RC. The warburg effect, lactate, and nearly a century of trying to cure cancer[J]. Semin Nephrol, 2019, 39(4): 380-393.
- 杨淑娟, 葛秋霞, 娄鉴芳. 血清乳酸脱氢酶和 $\beta 2$ -微球蛋白检测在多发性骨髓瘤疗效判断及预后中的意义[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1): 46-49.
YANG Shuxian, GE Qixia, LOU Jianfang. Significance of serum lactate dehydrogenase and $\beta 2$ -microglobulin levels in judging therapeutic effect and prognosis for patients with multiple myeloma[J]. Infection, Inflammation, Repair, 2019, 20(1): 46-49.
- Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents[J]. Eur J Haematol, 2010, 85(2): 114-119.
- Challa-Malladi M, Lieu Y, Califano O, et al. Combined genetic

- inactivation of β 2-microglobulin and CD58 reveals frequent escape from immune recognition in diffuse large b cell lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(6): 728-740.
9. Tian C, Wang L, Wu L, et al. Clinical characteristics and prognosis of multiple myeloma with bone-related extramedullary disease at diagnosis[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): 1-8.
 10. Yang J, Wezeman M, Zhang X, et al. Human C-reactive protein binds activating Fc γ receptors and protects myeloma tumor cells from apoptosis[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(3): 252-265.
 11. Yang J, Liu Z, Liu H, et al. C-reactive protein promotes bone destruction in human myeloma through the CD32-p38 MAPK-Twist axis[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(509). pii: ean6282.
 12. 张浩然, 毕明宏, 翟云芝, 等. 多发性骨髓瘤患者血清乳酸脱氢酶和C反应蛋白检测及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(5): 115-117.
ZHANG Haoran, BI Minghong, ZHAI Yunzhi, et al. Determination and clinical significance of serum lactate dehydrogenase and C-reactive protein in patients with multiple myeloma[J]. *China Medical Herald*, 2016, 13(5): 115-117.
 13. 丁路, 洪振飞, 刘海玲, 等. 多发性骨髓瘤疾病进展及治疗过程中的凝血功能变化及其意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(19): 3124-3127.
DING Lu, HONG Zhenfei, LIU Hailing, et al. The changes of blood coagulation function during the development and therapy of multiple myeloma[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2017, 25(19): 3124-3127.
 14. De Stefano V, Za T, Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(3): 338-347.
 15. Crowley MP, Eustace JA, O'Shea SI, et al. Venous thromboembolism in patients with myeloma: incidence and risk factors in a "real-world" population[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(6): 600-606.
 16. Nückel H, Langer C, Herget-Rosenthal S, et al. Prognostic significance of serum cystatin C in multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2012, 95(5): 545-550.
 17. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration[J]. *Haematologica*, 2009, 94(3): 372-379.
 18. Wang D, DuBois RN. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(10): 1085-1093.
 19. Shi L, Qin X, Wang H, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 18792-18801.
 20. Wongrakpanich S, George G, Chaiwatcharayut W, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with multiple myeloma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1208-1213.
 21. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma[J]. *Blood*, 2015, 125(20): 3069-3075.
 22. Moustafa MA, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response[J]. *Leukemia*, 2015, 15(10): 2033-2038.
 23. Gonsalves WI, Timm MM, Rajkumar SV, et al. The prognostic significance of CD45 expression by clonal bone marrow plasma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Leuk Res*, 2016, 44: 32-39.
 24. Iriyama N, Miura K, Hatta Y, et al. Clinical effect of immunophenotyping on the prognosis of multiple myeloma patients treated with bortezomib[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3803-3808.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, et al. t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs[J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5(2): e285.
 28. Frumento G, Zuo J, Verma K, et al. CD117 (c-Kit) is expressed during CD8+ T cell priming and stratifies sensitivity to apoptosis according to strength of TCR engagement[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 468.
 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. Wang H, Zhou X, Zhu JW, et al. Association of CD117 and HLA-DR expression with shorter overall survival and/or progression-free survival in patients with multiple myeloma treated with bortezomib and thalidomide combination treatment without transplantation[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 5655-5666.
 31. 唐海龙, 舒汨汨, 董宝侠, 等. CD117表达对多发性骨髓瘤患者化疗反应的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(5): 1346-1351.
TANG Hailong, SHU Mimi, DONG Baoxia, et al. Influence of CD117 expression on response of multiple myeloma patients to chemotherapy[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2015, 23(5): 1346-1351.
 32. 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.

33. 黄焱, 刘焯. 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(4): 530-533.
HUANG Yao, LIU Ye. Expression of CD56 and CD117 in multiple myeloma and its correlation with clinicopathological features[J]. The Practical Journal of Cancer, 2019, 34(4): 530-533.
34. Cardillo TM, Govindan SV, Zalath MB, et al. IMMU-140, a novel SN-38 antibody-drug conjugate targeting HLA-DR, mediates dual cytotoxic effects in hematologic cancers and malignant melanoma[J]. Mol. Cancer Ther, 2018, 17(1): 150-160.
35. Murray ME, Gavile CM, Nair JR, et al. CD28-mediated pro-survival signaling induces chemotherapeutic resistance in multiple myeloma[J]. Blood, 2014, 123(24): 3770-3779.
36. Leone P, Berardi S, Frassanito MA, et al. Dendritic cells accumulate in the bone marrow of myeloma patients where they protect tumor plasma cells from CD8⁺ T-cell killing[J]. Blood, 2015, 126(12): 1443-1451.
37. Lu J, Lu J, Chen W, et al. More frequent IgD and reduced CD200 expression in Chinese patients younger than 50 years old with multiple myeloma: a multicenter analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 3673-3679.
38. Coustan-Smith E, Song G, Clark C, et al. New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2011, 117(23): 6267-6276.
39. Brunetti L, Di Noto R, Abate G, et al. CD200/OX2, a cell surface molecule with immuno-regulatory function, is consistently expressed on hairy cell leukaemia neoplastic cells[J]. Br J Haematol, 2009, 145(5): 665-667.
40. Mahadevan D, Lanasa MC, Farber C, et al. Phase I study of samalizumab in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: blockade of the immune checkpoint CD200[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 227.
41. Moreaux J, Veyrune J L, Reme T, et al. CD200: a putative therapeutic target in cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 366(1): 117-122.
42. Yu T, Qiao C, Lv M, et al. Novel anti-CD38 humanized mAb SG003 possessed enhanced cytotoxicity in lymphoma than daratumumab via antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity[J]. BMC Biotechnol, 2019, 19(1): 28.
43. Malavasi F, Faini AC. Mechanism of action of a new anti-CD38 antibody: enhancing myeloma immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(10): 2946-2948.
44. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof I S, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma[J]. Blood, 2016, 128(3): 384-394.
45. Nijhof IS, Groen RWJ, Noort WA, et al. Preclinical evidence for the therapeutic potential of CD38-targeted immuno-chemotherapy in multiple myeloma patients refractory to lenalidomide and bortezomib[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(12): 2802-2810.
46. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, et al. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Blood, 2019, 134(8): 668-677.

本文引用: 徐婷婷, 王竞飞, 曹峰林. 多发性骨髓瘤的临床与免疫表型预后因素的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(7): 1839-1845. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.034

Cite this article as: XU Tingting, WANG Jingfei, CAO Fenglin. Research progress in clinical and immunophenotypic prognostic factors of multiple myeloma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(7): 1839-1845. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.034