

聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子 在自体造血干细胞动员中的应用

王婷 冯茹 李江涛 宁尚勇 杨亚姿 张春丽 白洁菲 刘辉

北京医院血液科、国家老年医学中心、中国医学科学院老年医学研究院 100730

通信作者:刘辉,Email:liuhui8140@126.com

基金项目:首都特色临床应用研究(Z181100001718162)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.013

Application of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor in mobilization of autologous peripheral blood stem cells

Wang Ting, Feng Ru, Li Jiangtao, Ning Shangyong, Yang Yazhi, Zhang Chunli, Bai Jiefei, Liu Hui

Department of Hematology, Beijing Hospital; National Geriatric Medical Center; Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Liu Hui, Email:liuhui8140@126.com

对多发性骨髓瘤患者以及部分淋巴瘤患者而言,诱导化疗续贯自体外周血干细胞移植(APBSCT)是重要的治疗方案。目前造血干细胞动员采用的是传统的化疗联合普通人重组粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)方案。聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)在作用机制上与rhG-CSF作用相似,但半衰期长,作用时间较rhG-CSF持久^[1]。国外已有研究将PEG-rhG-CSF用于APBSCT^[4-5],而国内尚未大规模应用。本研究对我中心76例应用PEG-rhG-CSF联合化疗进行自体造血干细胞动员的病例进行回顾性分析,评估其有效性和安全性。

病例与方法

1. 病例资料:2017年8月至2019年7月间76例应用PEG-rhG-CSF联合化疗进行自体造血干细胞动员及采集的患者纳入本研究,男36例,女40例,中位年龄49(20~68)岁。浆细胞疾病组32例,男18例,女14例,中位年龄52.5(21~68)岁,包括多发性骨髓瘤22例、POEMS综合征8例、淀粉样变性2例;淋巴瘤组44例,男18例,女26例,中位年龄46.5(20~65)岁,包括霍奇金淋巴瘤6例、非霍奇金淋巴瘤38例(弥漫大B细胞淋巴瘤27例、血管免疫母细胞淋巴瘤3例、外周T细胞淋巴瘤3例、套细胞淋巴瘤2例、原发中枢弥漫大B细胞淋巴瘤1例、滤泡性淋巴瘤1例、NK-T细胞淋巴瘤1例)。

2. 动员化疗方案:浆细胞疾病组(32例)均采用环磷酰胺单药注射。淋巴瘤组:CE方案(环磷酰胺+依托泊苷)29例,DHAP方案(顺铂+阿糖胞苷+地塞米松)5例,M+CHOP方案(甲氨蝶呤+环磷酰胺+表柔比星+长春地辛+泼尼松)3例,MA方案(甲氨蝶呤+阿糖胞苷)、DA-EPOCH方案(依托泊苷+表柔比星+长春地辛+环磷酰胺+泼尼松)各2例,

CHOPE(依托泊苷+表柔比星+长春地辛+环磷酰胺+泼尼松)、CHOP(环磷酰胺+表柔比星+长春地辛+泼尼松)、GDP(吉西他滨+顺铂+地塞米松)方案各1例。动员前中位化疗程数为6(0~18)个,14例大于6个疗程。9例患者(均为多发性骨髓瘤)在既往化疗中用过来那度胺(2~7个疗程),2例患者用过西达本胺(4、5个疗程)。

3. PEG-rhG-CSF应用:在化疗结束后24~48 h内,予PEG-rhG-CSF 6 mg皮下注射1次。随后隔日检测血常规1次(接近采集日期时改为每日1次),当外周血白细胞计数恢复至 $\geq 4 \times 10^9/L$ 、PLT $\geq 30 \times 10^9/L$ 时,进行外周血自体干细胞采集。为保证患者安全,当中性粒细胞绝对计数(ANC) $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 时,追加rhG-CSF 300 $\mu g/d$ 皮下注射。每日采集循环量为患者总血容量的3倍(根据身高、体重计算)。采集物CD34⁺细胞计数 $\geq 4 \times 10^6/kg$ 或采集次数达到3次时结束干细胞采集。

4. 评价指标:①采集成功率:达到最低目标采集量的患者占总动员人数的比例。②最低目标采集量:采集物CD34⁺细胞计数 $\geq 2 \times 10^6/kg$ 。③优质目标采集量:采集物CD34⁺细胞计数 $\geq 4 \times 10^6/kg$ 。④采集次数:达到最低目标采集量的采集次数。⑤优质采集次数:达到优质目标采集量的采集次数。⑥动员天数:动员化疗开始到第一天开始单采的天数。⑦单次采集成功率:1次采集便达到最低目标采集量的患者占采集成功患者的比例。⑧单次优质采集成功率:1次采集便达到优质目标采集量的患者占采集成功患者的比例。达到最低目标采集量(CD34⁺细胞计数 $\geq 2 \times 10^6/kg$)为采集成功。

结 果

1. 采集成功率:76例患者中,70例(92.1%)采集成功,6例(7.9%)采集失败,59例(84.3%)获得优质采集量。浆细

胞疾病组29例(90.6%)采集成功,其中24例(82.8%)达到优质采集量,3例(9.4%)采集失败(均为骨髓瘤患者,ISS分期3期,分别经历了4、5、7个疗程化疗,均在疾病诱导治疗阶段使用过来那度胺,分别使用过4、2、2个疗程)。淋巴瘤组41例(93.2%)采集成功,其中35例(85.4%)获得优质采集量,3例(6.8%)采集失败(均为非霍奇金淋巴瘤IV期患者,年龄分别为65、55、43岁,分别经历了6、6、9个疗程化疗)。为了确保患者安全,当动员化疗后ANC $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 时,追加rhG-CSF 300 $\mu g/d$ 皮下注射。共有60例(78.9%)患者追加rhG-CSF,中位给药次数为2(1~7)次。

2. 采集物CD34⁺细胞计数:70例动员成功的患者采集物中位CD34⁺细胞数为7.58(2.17~47.01) $\times 10^6/kg$ 。其中浆细胞疾病组中位CD34⁺细胞数为8.09(2.17~28.45) $\times 10^6/kg$,3例采集失败的分别为0.86 $\times 10^6/kg$ 、1.84 $\times 10^6/kg$ 、1.32 $\times 10^6/kg$;淋巴瘤组中位CD34⁺细胞数为7.39(3.09~47.01) $\times 10^6/kg$,3例采集失败患者的CD34⁺细胞数分别为0.08 $\times 10^6/kg$ 、0.18 $\times 10^6/kg$ 、0.56 $\times 10^6/kg$ 。

3. 采集次数:70例采集成功的患者中位采集次数为1(1~3)次。57例(81.4%)1次采集即达到最低目标采集量,12例(17.2%)为2次,1例(1.4%)为3次。37例(52.9%)1次采集即获得优质采集量,19例(27.1%)2次,3例(4.3%)为3次,11例(15.7%)未获得优质采集量。

浆细胞疾病组29例采集成功,中位采集次数为1(1~3)次。其中24例(82.8%)患者1次采集达到最低目标采集量,4例(13.8%)为2次,1例(3.4%)为3次。16例(55.2%)1次采集即获得优质采集量,7例(24.1%)为2次,1例(3.5%)为3次。5例(17.2%)未获得优质采集量。

淋巴瘤组41例采集成功,中位采集次数1(1~2)次。其中33例(80.5%)1次采集即获得最低目标采集量,8例(19.5%)为2次。21例(51.2%)1次采集即获得优质采集量,12例(29.3%)为2次,2例(4.9%)为3次,6例(14.6%)未获得优质采集量。

4. 动员天数:76例患者均采集成功。浆细胞疾病组中位动员天数为11(9~15)d,淋巴瘤组中位动员天数为

11(10~14)d。

5. 不良事件:18例(23.7%)患者共发生22例次不良事件,其中发热10例次,腹泻4例次,骨痛4例次,头痛2例次,乏力、皮疹各1例次。浆细胞疾病组7例(21.9%)患者发生不良事件:发热3例次,腹泻3例次,骨痛、头痛、皮疹各1例次。淋巴瘤组11例(25.0%)患者发生不良事件:发热7例次,骨痛3例次,乏力、腹泻、头痛各1例次。所有不良反应均为1、2级,予对症处理后均好转。

讨 论

PEG-rhG-CSF作用机制与rhG-CSF相似,但分子量大于rhG-CSF,肾脏排泄显著减少,同时掩盖蛋白水解裂解位点,因此半衰期延长,作用时间更持久,单次注射后血清G-CSF水平持续升高可维持14 d^[1]。此外,和rhG-CSF相比,经PEG-rhG-CSF动员的造血干细胞和髓系祖细胞的数量增加,也可以上调HOXA9、MEIS1和GATA3等基因的表达,这些基因表达与早期造血相关,而且CD34⁺细胞中处于细胞活跃S期细胞比例显著高于rhG-CSF动员组^[2]。同时,rhG-CSF是每日1次短暂脉冲式注射,体内药物浓度波动较大,而PEG-G-CSF单次注射后保持持续的低水平刺激,可以为干细胞提供更为持久和有效的刺激^[3]。PEG-rhG-CSF在国外上市时间较早,因此除了应用于化疗后粒细胞缺乏的预防以外,在造血干细胞动员方面也有相关文献报道。一项前瞻性单中心研究中,15例健康供者皮下注射PEG-rhG-CSF 12 mg进行外周血干细胞动员,所有供者都采集成功,采集物CD34⁺细胞平均数为6.789 $\times 10^6/kg$ ^[4]。Herbert等^[5]对单用PEG-rhG-CSF和rhG-CSF进行外周血干细胞动员进行回顾性研究,两组采集的干细胞数及动员效率方面无差别。然而国内由于药品可及性、价格、医保政策、习惯等因素,PEG-rhG-CSF主要用于化疗后粒细胞缺乏的预防。我中心从2017年开始逐渐尝试采用PEG-rhG-CSF联合化疗方案进行自体造血干细胞动员,采集成功率达92.1%(70/76)。与文献[6-8]报道的动员成功率(63.6%~95.7%)一致。PEG-rhG-CSF 6~12 mg方案(化疗结束后24~48 h)和

表1 采用聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子动员方案76例患者的基本情况及采集结果

指标	总体	浆细胞疾病组	淋巴瘤组
性别(例,男/女)	36/40	18/14	18/26
年龄[岁,M(范围)]	49(20~68)	52.5(21~68)	46.5(20~65)
动员天数[d,M(范围)]	11(9~15)	11(9~15)	11(10~14)
采集成功[例(%)]	70(92.1)	29(90.6)	41(93.2)
优质采集成功[例(%)]	59(84.3)	24(82.8)	35(85.4)
采集次数[次,M(范围)]	1(1~3)	1(1~3)	1(1~2)
单次采集成功[例(%)]	57(81.4)	24(82.8)	33(80.5)
优质采集次数[次,M(范围)]	1(1~3)	1(1~3)	1(1~3)
单次优质采集成功[例(%)]	37(52.9)	16(55.2)	21(51.2)
CD34 ⁺ 细胞数[$\times 10^6/kg$,M(范围)]	7.58(2.17~47.01)	8.09(2.17~28.45)	7.39(3.09~47.01)
不良事件[例(%)]	18(23.7)	7(21.9)	11(25.0)

rhG-CSF 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹方案的动员采集成功率差异无统计学意义^[6-9]。

影响干细胞动员效果的因素包括年龄、全身放疗、既往化疗中使用过一些特殊药物(氟达拉滨、来那度胺等)、化疗次数、复发难治、淋巴瘤骨髓受累等^[10]。Dosani等^[11]研究显示,使用来那度胺会增加PBSC采集失败率。Bhutani等^[12]的报道中,使用、未使用来那度胺患者的PBSC采集失败率分别为9%、5%,而且前者采集的PBSC明显减少、采集次数明显增加。本研究浆细胞病组采集失败的3例患者在诱导化疗中均用过2~4疗程来那度胺,采集失败可能与此有关。以往研究显示动员前化疗的疗程数与采集成功率相关,<7个疗程者容易采集成功^[13-14]。本研究淋巴瘤组的3例采集失败患者动员前经历了6~9个疗程的化疗,可能是导致采集失败的原因。

本研究中位动员天数为11(9~15)d,比文献报道的天数更短,也优于我们既往采用G-CSF的动员天数(14d左右)。Steidl等^[15]回顾性比较了环磷酰胺联合PEG-rhG-CSF 12 mg单次或G-CSF 8.5 μg·kg⁻¹·d⁻¹动员方案在多发骨髓瘤患者中的效果,PEG-rhG-CSF组白细胞恢复更快,动员天数更短(12d对14d)、外周血CD34⁺细胞峰值更早(12d对15d)。Kuan等^[16]的荟萃分析显示,PEG-rhG-CSF组与rhG-CSF组的单采次数差异无统计学意义。然而Kim等^[17]进行的荟萃分析显示,PEG-rhG-CSF组的单采次数显著少于G-CSF组。在本研究中,82%的患者通过1次采集便可达到最低采集目标量,半数以上的患者1次采集就可达到优质采集量。

本组病例采集物中位CD34⁺细胞数为7.58(2.17~47.01)×10⁶/kg,完全可以满足后期移植需求。Kim等^[17]荟萃分析显示,PEG-rhG-CSF组采集物CD34⁺细胞数为(4.65~14.5)×10⁶/kg,且与rhG-CSF组之间差异无统计学意义,与本组研究结果一致。

PEG-rhG-CSF的应用剂量大多分为6mg与12mg两种。Bruns等^[18]研究认为,6mg组与12mg组在采集物CD34⁺细胞数量方面无明显差异,但是12mg组在缩短动员天数方面是获益的。荟萃分析表明,在可比剂量下两组收获的CD34⁺细胞数相同,但高剂量PEG-rhG-CSF组获得的CD34⁺细胞峰值更高^[16]。从安全性及药物经济学考虑,我们采用6mg剂量,获得了很好的采集成功率以及足够满足移植需求的CD34⁺细胞数。

荟萃分析显示PEG-rhG-CSF和G-CSF两组在骨痛($P=5.75$)、背痛($P=5.44$)和关节痛($P=5.56$)的发生率方面没有显著性差异^[16]。Simona等^[19]研究发现两组骨痛比例均在20%左右且程度轻微,不需要镇痛药物治疗。在本研究中,18例(23.7%)患者出现22例次不良事件,以发热、骨痛、腹泻为主,均为1~2级,对症支持治疗后均快速缓解,提示PEG-rhG-CSF具有良好的安全性。

传统动员方案中,动员结束后患者需严密监测血常规,并需多次注射rhG-CSF直至采集结束。而PEG-rhG-CSF只需化疗结束后注射1次,大大缩短了住院天数,提高了患者

依从性并减少了医疗资源消耗。

综上所述,本组病例回顾性研究结果表明,PEG-rhG-CSF用于骨髓瘤、淋巴瘤患者自体造血干细胞动员,能够缩短采集时间、减少采集次数,提高采集效率,用药方便且安全性良好。

参考文献

- [1] Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim [J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50 (5):295-306. DOI: 10.2165/11586040-000000000-00000.
- [2] Bruns I, Steidl U, Fischer JC, et al. Pegylated granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34+ cells with different stem and progenitor subsets and distinct functional properties in comparison with unconjugated granulocyte colony-stimulating factor[J]. Haematologica, 2008, 93 (3): 347-355. DOI: 10.3324/haematol.12081.
- [3] Kröger N, Sonnenberg S, Cortes-Dericks L, et al. Kinetics of G-CSF and CD34+ cell mobilization after once or twice daily stimulation with rHu granulocyte-stimulating factor (lenograstim) in healthy volunteers: an intraindividual crossover study [J]. Transfusion, 2004, 44 (1): 104-110. DOI: 10.1111/j.0041-1132.2004.00618.x.
- [4] Chantiya Chanswangphuwana, Pawinee Kupatawintu, Panrudee Panjai, et al. Successful peripheral blood stem cell mobilization using pegfilgrastim in allogeneic stem cell transplantation [J]. Int J Hematol, 2014, 99(3): 318-322. DOI: 10.1007/s12185-014-1507-0.
- [5] Herbert KE, Gambell P, Link EK, et al. Pegfilgrastim compared with filgrastim for cytokine-alone mobilization of autologous haematopoietic stem and progenitor cells [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(3): 351-356. DOI: 10.1038/bmt.2012.145.
- [6] Bouko Y, Garderet L, Triffet A, et al. Mobilization of patients with newly diagnosed myeloma undergoing ASCT: are we ready to switch from G-CSF to PEG G-CSF? [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia, 2013,13: S122-S123.
- [7] Kuan JW, Su AT, Wong SP, et al. A randomized double blind control trial comparing filgrastim and pegfilgrastim in cyclophosphamide peripheral blood hematopoietic stem cell mobilization [J]. Transfus Apher Sci, 2015, 53 (2): 196-204. DOI: 10.1016/j.transci.2015.03.017.
- [8] Russell N, Mesters R, Schubert J, et al. A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy [J]. Haematologica, 2008, 93 (3): 405-412. DOI: 10.3324/haematol.11287.
- [9] Mele AD, Francesco R, Sibilla S, et al. Peripheral blood stem cells mobilization with pegfilgrastim or lenograstim following chemotherapy in lymphoma and myeloma patients: a randomized study[J]. Haematologica, 2009, 9 (Suppl 4):256.
- [10] 鲍文,刘苒,王飞,等.恶性血液系统疾病自体外周血造血干细胞动员的临床分析[J].中国实验血液学杂志,2020,28(2):

