

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2011. 04. 010

紫杉醇联合重组人粒细胞集落刺激因子动员乳腺癌患者外周血干细胞的效果及影响因素

祝毓琳¹, 邵 彬¹, 余 靖¹, 邸立军¹, 宋国红¹, 张 洁¹, 梁 旭¹, 车 利¹,
姜晗昉¹, 贾 军¹, 尤缈宁¹, 张春荣², 孟松娘², 杨玉琴², 高 敏², 黄晓红²,
谢 嵘², 王小利¹, 周心娜¹, 任 军¹

Efficacy and Factors Involved in Mobilization of Peripheral Blood Stem Cell in Metastatic Breast Cancer Patients after Paclitaxel Plus G-CSF Treatment

ZHU Yu-lin¹, SHAO Bin¹, YU Jing¹, DI Li-jun¹, SONG Guo-hong¹, ZHANG Jie¹, LIANG Xu¹,
CHE Li¹, JIANG Han-fang¹, JIA Jun¹, YOU Miao-ning¹, ZHANG Chun-rong², MENG Song-niang²,
YANG Yu-qin², GAO Min², HUANG Xiao-hong², XIE Rong², WANG Xiao-li¹, ZHOU Xin-na¹, REN Jun¹

1. Department of Breast Cancer, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, 100142 Benjing, China, 2. Department of Tansfusion, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education)

Corresponding Author: REN Jun, E-mail: renjun@bjcancer.org

Abstract: Objective To study the efficacy and factors that affect peripheral blood stem cell (PBSC) mobilization of patients with breast cancer treated by paclitaxel plus recombinant human G-CSF (rhG-CSF). **Methods** Twenty-six patients with breast cancer were included in our study. PTX at the dose of 175 mg/m² was continuously given for 24 hours. When the number of white blood cell reached 1.0 × 10⁹/L, rhG-CSF was given until the end of leukopheresis. The mononuclear cells (MNC) and CD34⁺ cells collected by a continuous flow cell separator from peripheral blood were analyzed with FACS. Various factors affecting the yield of CD34⁺, including age, the lowest leucocyte counts after chemotherapy, the blood cell counts before leukopheresis, pathological stage, prior chemotherapy were analyzed. **Results** The leukopheresis was started on the median 10th day following mobilization chemotherapy. The mean values of MNC and CD34⁺ cells were (7.89 ± 1.45) × 10⁸/kg and (4.88 ± 1.54) × 10⁶/kg, respectively. The age was related with CD34⁺ cells counts. The other factors didn't significantly affect the CD34⁺ cells counts ($P > 0.05$). No serious side effect was observed. **Conclusion** PTX combined with rhG-CSF was an effective and safe mobilization regimen for autologous peripheral blood stem progenitor cells of patients with breast cancer. The age affected the collected number of CD34⁺ cells.

Key words: Paclitaxel; Peripheral blood stem cell; CD34⁺ cells; Mobilization

摘 要: 目的 研究紫杉醇联合重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)动员乳腺癌患者外周血干细胞(peripheral blood stem cell, PBSC)的效果及影响因素分析。**方法** 2006 年 2 月至 2009 年 6 月我科收治行紫杉醇动员的 26 例乳腺癌患者,紫杉醇(PTX, 175 mg/m²持续静脉滴注 24 h)化疗后,白细胞降至 1.0 × 10⁹/L 左右时使用 rhG-CSF 5 μg/(kg · d)动员至采集结束。并进一步分析患者年龄,化疗后白细胞最低数,采集前各类血细胞数,术后分期以及既往化疗等因素对采集单个核细胞(mononuclear cell, MNC)、CD34⁺细胞数的影响。**结果** 白细胞计数于紫杉醇化疗后中位 7d 降至 1.0 × 10⁹/L 左右,皮下

注射 rhG-CSF 中位 4d 进行外周造血干细胞采集,采集总 MNC 平均 (7.89 ± 1.45) × 10⁸/kg,采集总 CD34⁺细胞平均 (4.88 ± 1.54) × 10⁶/kg。年龄与采集 CD34⁺细胞数显著相关。而其他因素对 MNC 及 CD34⁺细胞数均无显著影响 ($P > 0.05$)。所有患者均未出现严重不良反应。**结论** PTX(175 mg/m²持续静脉滴注 24h)联合

收稿日期: 2010-03-03; **修回日期:** 2010-09-02
作者单位: 1. 100142 北京,北京大学临床肿瘤学院北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所乳腺内科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,2. 输血科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室
通信作者: 任军, E-mail: renjun@bjcancer.org
作者简介: 祝毓琳(1976-),女,博士,主治医师,主要从事转移性乳腺癌的内科治疗及生物免疫治疗研究

rhG-CSF 为转移性乳腺癌患者动员的有效安全方案。患者年龄显著影响 CD34⁺ 细胞的采集数量。

关键词:紫杉醇;乳腺癌外周血干细胞;CD34⁺ 细胞;动员

中图分类号:R737.9 文献标识码:A

文章编号:1000-8578(2011)04-0404-04

0 引言

紫杉类药物是治疗乳腺癌的有效药物,尤其适用于蒽环类耐药的患者。化疗联合重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)是动员常用方式。既往研究表明紫杉醇联合大剂量 CTX、表阿霉素、CTX + VP-16 或单药均为有效的动员化疗方案^[1-5]。而且紫杉醇单药较联合方案动员效果相似,而需要输血的贫血和严重血小板减少等不良反应明显减少^[3]。具有抑制期短,抑制恢复快,骨髓外毒性轻等特点^[3,5]。近年来,我科应用紫杉醇联合 rhG-CSF 对乳腺癌患者进行自体外周血干细胞(PBSC)动员取得了满意的效果,现回顾分析如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集我科 2006 年 2 月—2009 年 6 月收治的 26 例转移性乳腺癌患者,均为女性。中位年龄 43(25~56)岁。其中 25 例为浸润性导管癌,1 例为小叶癌。17 例属术后高危复发患者,采取辅助化疗,其中 5 例为Ⅱ期患者,11 例为Ⅲ期患者,1 例为Ⅳ期患者;9 例为复发转移的解救化疗患者,既往均曾接受全身化疗。患者干细胞动员前进行骨髓穿刺涂片肿瘤细胞学检查,均未发现骨髓侵犯。

1.2 造血干细胞动员、采集及 CD34⁺ 细胞的检测

1.2.1 动员方案 泰素(PTX,百时美施贵宝)化疗动员,具体:第 1d 给予 PTX 175 mg/m² 持续静脉滴注 24 h。监测血常规,外周血白细胞下降至最低点(WBC 1.0×10⁹/L 左右)时,开始给予格拉诺塞特 5 μg/(kg·d)(rhG-CSF,中外制药),每天分两次皮下注射,直至采集结束。采集前 2 h 给予地塞米松 10 mg 静脉注射。

1.2.2 造血干细胞的采集 WBC 10×10⁹/L 左右时,于股静脉处放置双腔管,用 CS300PLUS 血细胞分离机(Baxter 公司)进行外周血单核细胞分离。每次循环血量 12 L,每天采集 1 次,连续采集两天。如 CD34⁺ 细胞采集量较少,则根据需要进行第 3 次采集。

1.2.3 CD34⁺ 细胞的检测 测患者采集干细胞当日体重。常规检测采集物 MNC 数(10⁸/kg)。CD34⁺ 细胞检测采用标准化 ISHAGE 方案。取分

离液两管:CD34-PE/CD45-PC5 及阴性对照 IG1-PE/IG1-PC5 标记抗体(单抗均为法国 Immunotech 公司产品),流式细胞仪分析测定 CD34⁺ 细胞百分比。采集物 MNC 数(10⁸/kg)与 CD34⁺ 细胞百分比(%)乘积即为采集物 CD34⁺ 细胞总数(10⁶/kg)。

1.3 统计学方法

SPSS13.0 统计软件进行统计学处理。数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组数据比较采用 *t* 检验,多组数据比较采用方差检验。直线相关分析采用 Pearson 检验。多组数据采用逐步法多元线性回归分析。 $\alpha < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造血干细胞动员采集情况

26 例患者采集的具体情况,见表 1。

表 1 26 例转移性乳腺癌患者造血干细胞动员采集情况
Table 1 Summary of results obtained after leukopheresis

Interval between chemotherapy and rhG-CSF administrated(day)	7(6~10)
Interval between rhG-CSF administrated and apheresis(day)	4(2~5)
Interval bewteen chemotherapy and apheresis (day)	10(9~14)
No. apheresis	2(2~3)
WBC counts at the nadir(×10 ⁹ /L)	1.71 ± 0.71
WBC counts before collection(×10 ⁹ /L)	16.99 ± 6.32
Percentage of L + M before collection(%)	41.1 ± 10.3
Total number of L + M before collection(×10 ⁹ /L)	5.43 ± 2.49
Hemoglobin before collection(g/L)	114 ± 8.5
Platelet before collection(×10 ⁹ /L)	187 ± 84.0
Total MNC(×10 ⁸ /kg)	7.89 ± 1.45
Total CD34 ⁺ (×10 ⁶ /kg)	4.88 ± 1.54
Mean value MNC (×10 ⁸ /kg)	3.99 ± 1.27
Mean value CD34 ⁺ (×10 ⁶ /kg)	2.42 ± 1.62

2.2 MNC 和 CD34⁺ 细胞的影响因素

2.2.1 患者年龄及采集前各项指标与采集 MNC 及 CD34⁺ 细胞数量的相关性分析 年龄、采集前白细胞数与患者采集平均 CD34⁺ 细胞显著相关(*r*_{标准}分别为 -0.528, -0.501; *P* 分别为 0.008, 0.021)。而进一步对年龄、采集前白细胞数逐步法多元线性回归分析,只有年龄与患者采集平均 CD34⁺ 细胞显著相关(*r*_{标准}为 -0.397; *P* = 0.048),见表 2。

2.2.2 患者术后分期、是否辅助化疗及动员情况对采集 MNC 及 CD34⁺ 细胞的影响 患者术后分期、是否辅化、至白细胞最低的天数及动员天数对平均 MNC 及 CD34⁺ 细胞均无显著影响,见表 3。

表 2 26 例患者年龄及采集前各项指标与 MNC 及 CD34⁺ 细胞数量的相关性
Table 2 The correlation between prior blood counts and collection yields

Items	Mean value of MNC collected		Mean value of CD34 ⁺ collected	
	(×10 ⁸ /kg)		(×10 ⁶ /kg)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Age	0.136	0.525	-0.528	0.008
WBC counts nadir(×10 ⁹ /L)	0.339	0.105	0.381	0.067
WBC counts at collection(×10 ⁹ /L)	0.290	0.202	-0.501	0.021
Total number of lympho+ mononuclear at collection(×10 ⁹ /L)	0.060	0.899	-0.671	0.099
Hemoglobin at collection(g/L)	0.350	0.142	-0.333	0.164
Platelet at collection(×10 ⁹ /L)	-0.017	0.946	0.301	0.210

表 3 26 例患者术后分期、是否辅化及动员情况对采集 MNC 及 CD34⁺ 细胞的影响
Table 3 Relationship between collection yields and clinical laboratory characteristics in this study

Items	<i>n</i>	Mean value of MNC collected (× 10 ⁸ /kg)	<i>P</i>	Mean value of CD34 ⁺ collected (× 10 ⁶ /kg)	<i>P</i>
Post-operative stage					
Ⅱ	7	3. 06 ± 1. 23		1. 78 ± 1. 48	
Ⅲ + Ⅳ	16	3. 14 ± 1. 43	0. 360	1. 80 ± 1. 37	0. 639
Adjuvant chemotherapy					
No	9	3. 74 ± 1. 13		2. 61 ± 2. 38	
Yes	17	3. 87 ± 1. 40	0. 831	2. 63 ± 1. 34	0. 983
Days of WBC counts nadir occurred					
≤7	15	4. 19 ± 1. 51		2. 35 ± 1. 78	
>7	11	3. 71 ± 0. 84	0. 356	2. 50 ± 1. 45	0. 824
Days of rhG-CSF administrated					
≤3	10	3. 70 ± 0. 82		3. 17 ± 1. 84	
>3	16	4. 17 ± 1. 49	0. 372	1. 94 ± 1. 32	0. 059

Note: post-operative stage of three cases is unknow

3 讨论

紫杉醇是治疗乳腺癌的有效药物,同时是化疗动员的良好药物。Burtness 等^[3]在一项乳腺癌患者应用紫杉醇联合 rhG-CSF 动员的Ⅰ期临床试验的结果表明,紫杉醇的不良反应主要发生在≥250 mg/m² 24 h 持续输注时,主要表现为粒细胞缺乏。Gómez-Espuch 等^[5]报道紫杉醇 170 mg/m² 24 h 持续输注是安全有效的动员剂量,15 例患者无 1 例出现Ⅲ~Ⅳ度贫血和血小板减少。80%患者第一次采集 CD34⁺ 细胞超过 2.5×10⁶/kg。而加用 CTX 动员者仅 70%的患者第一次采集 CD34⁺ 细胞超过 2.5×10⁶/kg,而 29%患者需要输血支持。

本研究中应用 PTX 175 mg/m² 采集总 CD34⁺ 细胞平均(4.88±1.54)×10⁶/kg,大于 2×10⁶/kg 22 例(84.6%)。患者的化疗相关不良反应较轻,未出现Ⅲ、Ⅳ度贫血及血小板减少,采集过程顺利,安全性可以肯定。

紫杉醇动员的另一优势是化疗至动员的时间范围窄,研究表明大约 8 天左右^{〔6-7〕}。本研究结果显

示,紫杉醇药物动员至 rhG-CSF 中位时间为 7 天,其中中位时间为 7 天和 8 天的 19 例(73.1%),范围缩窄对于预测患者采集时间,最大限度地采集细胞带来了方便。

rhG-CSF 动员 CD34⁺ 细胞数量随 rhG-CSF 动员剂量的增加而增加,剂量在 10 μg/(kg·d)以下时,剂量与动员效果呈正相关,大于 10 μg/(kg·d)时则相关关系不明确,故目前推荐剂量为(5~10) μg/(kg·d)。而且研究表明, rhG-CSF 每日分两次动员(间隔 12 h)比单次应用所获得 CD34⁺ 细胞数更多^{〔8-9〕}。我科应用 rhG-CSF 5 μg/(kg·d),分两次皮下注射,取得了良好的动员效果。

既往研究表明,年龄是 CD34⁺ 细胞采集效果的重要影响因素。Anderlini 等^{〔10〕}研究了 119 例正常供者临床特征和实验室资料与采集的 CD34⁺ 细胞数量的关系,结果表明,患者年龄大于 55 岁是采集数量少的唯一预测因素,大于 55 岁供者出现 CD34⁺ 细胞小于 2×10⁶/kg 的危险度是小于 55 岁者 3.8 倍(*P* = 0.04)。而采集前的白细胞数量、单

核细胞数量与采集 CD34⁺ 细胞数量无显著相关。de la Rubia 等^[9]研究了 261 例正常供者的年龄、性别、体重、全血细胞计数、rhG-CSF 的剂量、品种、rhG-CSF 的给药方式、采集前白细胞最高值与 CD34⁺ 细胞采集数量的关系,结果表明年龄小于 38 岁($P = 0.014$)和每日两次给予 rhG-CSF($P = 0.005$)CD34⁺ 细胞采集量显著增高,而其他因素均无显著影响。

本研究结果与以上研究相符,年龄与患者采集 CD34⁺ 细胞数量呈显著负相关($r = -0.528$, $P = 0.008$)。而化疗后白细胞最低数、采集前白细胞数、采集前 L + M 细胞总数、采集前血红蛋白和采集前血小板数与 MNC 及 CD34⁺ 细胞无显著相关。

辅助化疗患者疾病分期、是否辅助化疗、至白细胞最低的天数及动员天数对于 MNC 及 CD34⁺ 细胞影响均无统计学意义($P > 0.05$)。既往的研究表明化疗情况影响 CD34⁺ 细胞的采集数量和质量。Kasparu 等^[11]对 24 例实体瘤患者动员采集的结果回顾性研究中发现,患者采集前化疗的剂量强度影响患者 CD34⁺ 细胞的采集数量,尤其是曾行清髓性治疗的患者采集效果更差。而患者年龄、性别、疾病类型对采集数量无显著影响。Dreger 等^[12]在淋巴瘤患者自体移植的研究中发现,既往使用具有干细胞毒性的含 BCNU 和马法兰的 Dexa-BEAM 方案化疗严重影响患者 CD34⁺ 细胞的采集和植入效果。本研究中是否辅助化疗患者 MNC 及 CD34⁺ 细胞差异均无统计学意义,进一步分析非辅助化疗组,患者一般情况好,既往化疗周期中位数为 5,仅 2 例使用蒽环类药物。可能与患者化疗周期数少、骨髓损害累积效应小等因素有关。需进一步大样本资料证实。

综上所述,PTX(175 mg/m² 持续静脉滴注 24h)联合 rhG-CSF 是晚期乳腺癌患者化疗动员的有效安全方案。患者年龄影响 CD34⁺ 细胞的采集数量。

参考文献:

[1] Pedrazzoli P, Perotti C, DaPrada GA, et al. Collection of circulating progenitor cells after epirubicin, paclitaxel and filgrastim in patients with metastatic breast cancer[J]. Br J Cancer, 1997,75(9): 1368-1372.

[2] Demirer T, Buckner CD, Storer B, et al. Effect of different chemotherapy regimens on peripheral-blood stem-cell collections in patients with breast cancer receiving granulocyte colony-stimulating factor[J]. J Clin Oncol, 1997,15(2): 684-690.

[3] Burtneess BA, Psyrri A, Rose M, et al. A phase I study of paclitaxel for mobilization of peripheral blood progenitor cells[J]. Bone Marrow Transplant, 1999,23(4): 311-315.

[4] Klein J, Rey P, Dansey R, et al. Cyclophosphamide and paclitaxel as initial or salvage regimen for the mobilization of peripheral blood progenitor cells[J]. Bone Marrow Transplant, 1999,24(9): 959-963.

[5] Gómez-Espuch J, Moraleda JM, Ortuño F, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells with paclitaxel (taxol) as a single chemotherapeutic agent, associated with rhG-CSF[J]. Bone Marrow Transplant, 2000,25(3): 231-235.

[6] Prince HM, Toner GC, Seymour JF, et al. Docetaxel effectively mobilizes peripheral blood CD34⁺ cells[J]. Bone Marrow Transplant, 2000,26(5): 483-487.

[7] Laport GG, Fleming GF, Waggoner S, et al. A phase II trial of docetaxel for peripheral blood stem cell mobilization for patients with breast cancer and ovarian cancer[J]. Bone Marrow Transplant, 2001,27(7):677-681.

[8] Kröger N, Zeller W, Hassan HT, et al. Stem cell mobilization with G-CSF alone in breast cancer patients: higher progenitor cell yield by delivering divided doses($2 \times 5 \mu\text{g/kg}$) compared to a single dose ($1 \times 10 \mu\text{g/kg}$) [J]. Bone Marrow Transplant, 1999,23(2): 125-129.

[9] de la Rubia J, Arbona C, de Arriba F, et al. Analysis of factors associated with low peripheral blood progenitor cell collection in normal donors[J]. Transfusion, 2002,42(1):4-9.

[10] Anderlini F, Przepiorka D, Seong C, et al. Factors affecting mobilization of CD34⁺ cells in normal donors treated with filgrastim[J]. Transfusion, 1997,37(5):507-512.

[11] Kasparu H, Krieger O, Girschikofsky M, et al. Factors influencing the timing of peripheral blood stem cell collection (PB-SC) [J]. Transfus Sci, 1996,17(4):595-600.

[12] Dreger P, Klöss M, Petersen B, et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not bone marrow grafts[J]. Blood, 1995, 86(10): 3970-3978.

[编辑:安 凤;校对:黄国玲]