

普乐沙福联合 G-CSF 对多发性骨髓瘤患者造血干细胞动员的预测因素分析

杨巧^{1Δ} 熊雅琴¹ 韩晓雁¹ 何冬花¹ 郑高峰¹ 蔡真¹

[摘要] **目的:**探讨多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)患者普乐沙福动员自体外周血造血干细胞的影响因素。**方法:**收集浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心 2018 年 8 月—2021 年 10 月接受普乐沙福联合粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)动员外周血造血干细胞的 86 例 MM 患者数据,分析年龄、体重、BMI、既往化疗、既往放疗、基础疾病、动员前疾病状态、动员前基线外周血细胞水平、普乐沙福应用前后(即采集第 1 天和采集第 1 天)外周血各类细胞水平等因素,探讨这些因素对普乐沙福首次动员效率的影响。**结果:**患者中位年龄 57(38~67)岁,中位采集天数 2(1~4) d。首次采集成功率为 70.9%,动员成功率为 88.4%。单因素分析中 ISS 分期、糖尿病、第 1 天外周血 CD34⁺ 细胞计数(PBCD34)、第 1 天 WBC、第 1 天/第 1 天 WBC 比(WBC 比值)差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析模型 1 中,第 1 天 PBCD34($OR = 1.299, 95\%CI 1.12 \sim 1.51, P = 0.001$)和 ISS 分期($OR = 0.159, 95\%CI 0.03 \sim 0.90, P = 0.037$)差异有统计学意义。模型 2 中第 1 天 WBC($OR = 1.037, 95\%CI 1.00 \sim 1.07, P = 0.043$),WBC 比值($OR = 7.553, 95\%CI 1.06 \sim 53.76, P = 0.043$)和 ISS 分期($OR = 0.112, 95\%CI 0.03 \sim 0.49, P = 0.004$)差异有统计学意义。**结论:**单因素分析中 ISS III 期、合并糖尿病、第 1 天 PBCD34 $< 3.5/\mu L$ 、第 1 天 WBC $< 38 \times 10^9/L$ 、WBC 比值 < 1.4 是首次采集的不良影响因素。在多因素分析预测模型中,第 1 天 PBCD34 仍是动员的独立预测因素。

[关键词] 多发性骨髓瘤;造血干细胞动员;自体造血细胞移植;普乐沙福;外周血干细胞

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.008

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Analysis of predictive factors for hematopoietic stem cell mobilization by plerixafor plus G-CSF in patients with multiple myeloma

YANG Qiao XIONG Yaqin HAN Xiaoyan HE Donghua
ZHENG Gaofeng CAI Zhen

(Bone Marrow Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310003, China)

Corresponding author: CAI Zhen, E-mail: caiz@zju.edu.cn

Abstract Objective: To identify the factors associated with autologous peripheral blood hematopoietic stem cell (HSC) mobilization after plerixafor administration in patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** A retrospective analysis of 86 patients with newly diagnosed MM who received plerixafor combined with granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) to mobilize HSC from August 2018 to October 2021 was performed in the Bone Marrow Transplantation Center of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. The factors, such as body weight, BMI, previous chemotherapy regimen, previous radiotherapy, comorbidities, dis-

¹浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心(杭州,310003)

^Δ现单位台州市第一人民医院血液肿瘤科(浙江台州,318020)

通信作者:蔡真,E-mail:caiz@zju.edu.cn

引用本文:杨巧,熊雅琴,韩晓雁,等.普乐沙福联合 G-CSF 对多发性骨髓瘤患者造血干细胞动员的预测因素分析[J].临床血液学杂志,2023,36(7):495-502. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.008.

[20] Kameda T, Shide K, Tahira Y, et al. Prognosis of indolent adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. Viruses, 2022, 14(4):710-718.
[21] Yu K, Xie W, Zhao LL, et al. sIL-2R: a novel diagnostic biomarker for primary adrenal lymphoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(6):e2284-e2290.
[22] Oiwa K, Fujita K, Lee S, et al. Prognostic impact of six versus eight cycles of standard regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma: propensity score-matching analysis [J]. ESMO Open, 2021, 6(4):

100210-100217.
[23] Jin J, Ji DM, Xia ZG, et al. Four cycles of R-CHOP followed by two applications of rituximab based on negative interim PET/CT: an analysis of a prospective trial[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):403.
[24] 钟启, 刘梦珂, 秦维, 等. 苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗进展期边缘区淋巴瘤的临床因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11):788-794.
(收稿日期:2022-10-12 修回日期:2023-05-06)

ease status before mobilization, baseline peripheral blood cell level before mobilization, and peripheral blood cell level before and after plerixafor administration(day-1 and day 1 of apheresis), were analyzed to explore the influence on the mobilization efficiency of plerixafor. **Results:** The median age was 57(38-67) years. The median apheresis days were 2(1-4) days. In univariate analysis, ISS stage, diabetes, peripheral blood CD34⁺ cell count on day-1(day-1 PBCD34), day 1 WBC count, and the ratio of day 1 WBC count /day-1 WBC count before mobilization(WBC ratio) were statistically significant($P < 0.05$). In multivariate logistic regression analysis model 1, day-1 PBCD34($OR = 1.299$, 95% CI 1.12-1.51, $P = 0.001$) and ISS stage($OR = 0.159$, 95% CI 0.03-0.90, $P = 0.037$) has statistical significance. In model 2, statistically significant associations were observed in day 1 WBC count($OR = 1.037$, 95% CI 1.00-1.07, $P = 0.043$), WBC ratio($OR = 7.553$, 95% CI 1.06-53.76, $P = 0.043$), and ISS stage($OR = 0.112$, 95% CI 0.03-0.49, $P = 0.004$). **Conclusion:** In univariate analysis, ISS stage III, diabetes, day-1 PBCD34 $< 3.5/\mu L$, day 1 WBC count $< 38 \times 10^9/L$, and WBC ratio < 1.4 were risk factors of poor mobilization on first leukaphereses. In multivariate analysis prediction model, day-1 PBCD34 was still an independent predictor of mobilization.

Key words multiple myeloma; hematopoietic stem cell mobilization; autologous hematopoietic cell transplantation; plerixafor; peripheral blood stem cells

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)约占血液系统肿瘤的 10%,是血液系统第 2 大常见疾病^[1]。大剂量化疗联合自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)是新诊断 MM 适合移植患者的标准方案^[2-4]。足量的外周血干细胞(peripheral blood stem cells, PBSCs)是保证移植后快速而稳定的造血重建的关键。普乐沙福作为一种新型动员剂,可阻碍趋化因子 SDF-1(stromal cell-derived factor-1)与其受体 CXCR4(CXC chemokine receptor4)的结合,促使骨髓龛中的干细胞进入外周血,从而提高动员效率^[5]。一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 III 期临床试验表明,普乐沙福联合粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)与安慰剂联合 G-CSF 比较,显著提高了动员疗效,缩短了采集天数^[6]。与化疗动员比较,普乐沙福与 G-CSF 的联合动员方案在保证安全性的基础上提高了动员效率^[7-8],还可用于单用 G-CSF 或化疗动员失败患者的补救动员^[9-10]。

然而,普乐沙福价格昂贵,自 2019 年在中国上市以来,其经济学效益被广泛关注。明确普乐沙福动员的影响因素从而更加经济合理地使用普乐沙福十分必要。因此,基于此前对于传统动员方案(单用 G-CSF 或化疗动员)影响因素的研究结果(如高龄、既往放射治疗、既往多线化疗、既往来那度胺或嘌呤类似物治疗、糖尿病等^[11-13]),本研究通过对浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心 2018 年 8 月—2021 年 10 月应用普乐沙福联合 G-CSF 动员的 86 例 MM 患者进行回顾性分析,探讨普乐沙福动员首次采集成功率的影响因素。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性收集 2018 年 8 月—2021 年 10 月本中心接受诱导治疗后采用普乐沙福联合 G-CSF 动员的 86 例 MM 患者数据。纳入标准:①确诊症状性适合的自体干细胞移植的新诊断 MM 患者,年

龄 > 18 岁;②采用普乐沙福一线稳态动员的患者;③动员前疾病评估达到部分缓解(partial remission, PR)或 PR 以上疗效。排除标准:①排除淋巴瘤和其他实体肿瘤;②排除既往接受过 G-CSF 动员或化疗动员的患者。

1.2 数据收集

患者基线特征包括:年龄、性别、体重、BMI、Durie-Salmon 分期(DS 分期)、国际分期体系(ISS 分期)、肌酐、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ 微球蛋白、动员前基线外周血细胞(peripheral blood cell, PBC)计数[包括 WBC、HB、PLT、单核细胞(MNC)]以及合并的基础疾病等。

治疗特征包括:诱导方案、化疗周期数、化疗线数、放疗史、疾病状态、普乐沙福应用前后外周血各类细胞计数(即采集前 1 天和采集第 1 天,记为第 -1 天和第 1 天)等。

1.3 动员方案

具体动员方案为:G-CSF($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)从第 1 天持续至干细胞采集结束。第 4 天 22:00 给予普乐沙福(0.24 mg/kg 或固定剂量 20 mg ,具体剂量的选择由医生根据临床经验决定)皮下注射,剩余的普乐沙福贴上标签保存在 4°C 冰箱。第 5 天 8:00 进行干细胞采集,如果获得的 CD34⁺ 细胞数 $< 2 \times 10^6/\text{kg}$,第 5 天 22:00 给予剩余的普乐沙福,第 6 天 8:00 再次采集。如 CD34⁺ 细胞数总量仍不足 $2 \times 10^6/\text{kg}$,第 6 天 22:00 不再使用普乐沙福,第 7 天注射 G-CSF 后直接进行干细胞采集,无论 CD34⁺ 细胞总数是否达标($\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$),结束采集。其中参与普乐沙福上市前临床试验的 17 例患者全程足量使用普乐沙福(0.24 mg/kg),直至采集到目标数量($\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$)的干细胞,采集不超过 4 次。使用 COBE 血细胞分离机采集外周血单个核细胞,流式细胞仪计算 CD⁺ 细胞的数值。采用 10 色流式细胞术检测采集物微小残留物病灶(MRD)。采集物程控冻存后保存在液氮中。

主要研究终点为首次采集成功率,定义为第 1

天采集的 CD34⁺ 细胞计数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 。次要研究终点为动员成功率 (CD34⁺ 细胞总数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$)、采集次数以及优质动员率 (CD34⁺ 细胞总数 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$)。动员失败定义为接受 3 次以上采集仍未达到目标 CD34⁺ 细胞数 ($\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$), 或由于外周血 CD34⁺ 细胞 (peripheral blood CD34⁺ cells, PBCD34) 水平过低而未完成全程采集。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 26.0 版本进行统计学分析。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。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 logistic 回归模型, 并构建临床预测模型。以首次采集的 CD34⁺ 细胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 为界值生成连续变量的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)。ROC 曲线的绘制、ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 的计算、灵敏度、特异度和约登指数的估计在 GraphPad Prism9 软件中进行。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 86 例 MM 患者, 其中男 52 例 (60.5%), 女 34 例 (39.5%)。中位诊断年龄为 57 (38~67) 岁, >65 岁 5 例 (5.8%)。9 例 (10.5%) 患者合并糖尿病, 平均确诊时间为 8.0 (0.2~20.0) 年, 4 例需应用胰岛素控制血糖。诱导方案主要包括: VRD (硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松) 50 例 (58.1%)、VCD (硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松) 45 例 (52.3%)、VAD (硼替佐米 + 阿霉素 + 地塞米松) 12 例 (14.0%)、含达雷妥尤单抗 (Daratumumab, Dara) 8 例 (9.3%); 诱导方案包含来那度胺 (硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松 / 伊沙佐米 + 来那度胺 + 地塞米松 / 达雷妥尤单抗 + 来那度胺 + 地塞米松) 56 例 (65.1%)。43 例 (50.0%) 患者动员前疾病评估达到非常好的部分缓解 (very good partial remission, VGPR), 31 例 (36.0%) 患者达完全缓解 (complete remission, CR)。首次采集成功率为 70.9% (61/86), 获得的中位 CD34⁺ 细胞数为 $3.3 \times 10^6/\text{kg}$ ($0.1 \times 10^6/\text{kg} \sim 15.8 \times 10^6/\text{kg}$), 其中 18 例 (20.9%) CD34⁺ 细胞 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ 。 >65 岁的 5 例患者中仅有 1 例患者首次采集成功 ($P = 0.038$)。动员成功率为 88.4% (76/86), 优质动员率为 52.3% (45/86)。中位采集天数为 2 (1~4) d。

表 1 总结了 86 例 MM 患者的基线特征, 首次采集成功组 61 例, 首次采集失败组 25 例。2 组间动员前诱导治疗差异无统计学意义, 中位疗程数均为 4

个 ($P = 0.665$)。相比糖尿病患者, 无糖尿病患者首次采集的中位 CD34⁺ 细胞数更高 [无糖尿病: $3.38 \times 10^6/\text{kg}$ ($1.86 \times 10^6/\text{kg}, 4.93 \times 10^6/\text{kg}$) vs 糖尿病: $1.37 \times 10^6/\text{kg}$ ($0.57 \times 10^6/\text{kg}, 3.44 \times 10^6/\text{kg}$), $P = 0.033$]。ISS 分期分组中, I~III 期患者的首次采集成功率分别为 41.0%、31.1%、19.7%, 差异有统计学意义 ($P = 0.009$); 其中 I 期和 III 期比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.002$), 其余各组差异无统计学意义。III 期患者中来那度胺 (76.9% vs 65.5%, $P = 0.352$) 和 Dara (15.4% vs 3.4%, $P = 0.286$) 使用率略高于 I 期患者。

2.2 治疗特征

表 2 总结了首次采集成功组和首次采集失败组的治疗特征。首次采集成功组中第 1 天 WBC ($P = 0.016$)、第 -1 天外周血 CD34⁺ 细胞 (PBCD34) ($P < 0.001$) 和第 1 天/第 -1 天 WBC (WBC 比值) ($P = 0.025$) 均高于首次采集失败组; 其中 1 例患者曾接受过 PTV 50Gy/25F/5W 骶尾部放射治疗, 后续接受共 6 剂 Dara 治疗, 首次采集仍获得 $3.67 \times 10^6/\text{kg}$ 的 CD34⁺ 细胞数。

以首次采集获得的 CD34⁺ 细胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 为截断值, 生成了第 -1 天 PBCD34 的 ROC 曲线 (AUC = 0.838, 95% CI 0.734 ~ 0.941, $P < 0.001$)。当第 -1 天 PBCD34 的截断值为 $3.5/\mu\text{L}$ 时, 特异度为 61.9%, 灵敏度为 92.0%。以此分组, 第 -1 天 PBCD34 $< 3.5/\mu\text{L}$ 共 17 例患者, $\geq 3.5/\mu\text{L}$ 共 54 例, 首次采集成功率 (23.5% vs 85.2%, $P < 0.001$)、成功动员率 (70.6% vs 94.4%, $P = 0.023$) 差异均有统计学意义。以同样的方法绘制第 1 天 WBC 的 ROC 曲线 (AUC = 0.677, 95% CI 0.535 ~ 0.818, $P = 0.010$), 结果显示其预测的准确性不如第 -1 天 PBCD34。当第 1 天 WBC 的截断值为 $38 \times 10^9/\text{L}$ 时, 特异度为 60.0%, 灵敏度仅为 78.7%。绘制 WBC 比值的 ROC 曲线 (AUC = 0.655, 95% CI 0.524 ~ 0.785, $P = 0.025$), 结果显示 WBC 比值的截断值为 1.4 时, 特异度为 52.0%, 灵敏度为 78.7%。见图 1。

亚组分析中, 若将来那度胺的疗程数分为 < 3 个疗程 (40 例) 与 ≥ 3 个疗程 (46 例) 2 组, 结果显示: 2 组首次采集成功率差异无统计学意义 ($P = 0.889$)。成功动员率分别为 97.5% (39/40)、80.4% (37/46), 差异有统计学意义 ($P = 0.034$); 中位 CD34⁺ 细胞总数分别为 $5.94 \times 10^6/\text{kg}$ ($3.97 \times 10^6/\text{kg}, 7.30 \times 10^6/\text{kg}$)、 $4.36 \times 10^6/\text{kg}$ ($2.12 \times 10^6/\text{kg}, 5.94 \times 10^6/\text{kg}$) ($P = 0.009$)。

本研究中包含了 17 例全程足剂量 (0.24 mg/kg) 使用普乐沙福的临床试验组患者, 和本中心真实世界的 69 例患者比较, 2 组成功动员率差异无统计学意义 [临床试验组 88.2% (15/17) vs 真实世界组 88.4% (61/69), $P > 0.05$]。

表 1 患者基线特征

特征	首次采集成功组 (n=61)	首次采集失败组 (n=25)	P
年龄/岁	56.0±5.8	54.8±8.7	0.905
性别/例(%)			0.668
男	36(59.0)	16(64.0)	
女	25(41.0)	9(36.0)	
体重/kg	65.0(57.5,71.0)	66.0(59.3,71.5)	0.905
BMI	24.0±3.1	24.8±2.6	0.905
DS分期/例(%)			0.818
I	3(4.9)	0	
II	13(21.3)	5(20.0)	
III	43(70.5)	20(80.0)	
缺失	2(3.3)	0	
ISS分期/例(%)			0.009
I*	25(41.0)	4(16.0)	
II	19(31.1)	6(24.0)	
III	12(19.7)	14(56.0)	
缺失	5(8.2)	1(4.0)	
疗程数/个	4(3~10)	4(3~11)	0.665
治疗线数	1(1~3)	1(1~3)	0.665
来那度胺/例(%)	38(62.3)	18(72.0)	0.391
单药疗程数/个			
硼替佐米	4(2~9)	4(3~11)	0.467
环磷酰胺	0(0~7)	1(0~5)	0.193
来那度胺	2(0~5)	3(0~6)	0.384
沙利度胺	0(0~5)	0(0~2)	0.748
伊沙佐米	0(0~2)	0(0~1)	0.362
阿霉素	0(0~3)	0(0~4)	0.653
达雷妥尤单抗	0(0~8)	0(0~9)	0.078
缓解状态/例(%)			0.148
CR	22(36.1)	9(36.0)	
VGPR	28(45.9)	15(60.0)	
PR	11(18.0)	1(4.0)	
MRD阴性/例(%)	43(70.5)	20(80.0)	0.366
动员前基线外周血计数/(×10 ⁹ /L)			
WBC	5.3±1.6	4.8±1.6	0.328
HB	123.7±18.8	117.8±19.5	0.101
PLT	208.0(162.0,255.0)	198.0(151.5,246.5)	0.427
MNC	0.4(0.3,0.6)	0.4(0.3,0.5)	0.973
其他			
游离轻链比值	0.9(0.7,1.6)	1.0(0.3,1.4)	0.396
骨髓浆细胞比例/%	0(0~5.0)	0(0~3.0)	0.500
乳酸脱氢酶/(U/L)	209.0(179.0,252.0)	194.0(169.5,209.0)	0.314
球蛋白/(g/L)	21.0(18.8,22.6)	19.6(18.0,22.4)	0.168
甘油三酯/(mmol/L)	1.5(1.2,2.4)	1.4(1.2,1.9)	0.300
白蛋白/(g/L)	43.4±2.63	41.9±3.1	0.251
总胆固醇/(mmol/L)	5.0±0.9	4.9±1.3	0.486
伴随疾病/例(%)			
肾功能不全	11(18.0)	5(20.0)	0.831
糖尿病	3(4.9)	6(24.0)	0.025
高血压	12(19.7)	4(16.0)	0.927
脂肪肝	18(30.0)	5(20.0)	0.344

* ISS I期为对照组。

表 2 患者治疗特征

特征	首次采集成功组 (n=61)	首次采集失败组 (n=25)	P
第-1 天外周血细胞计数/($\times 10^9/L$)			
WBC	30.6(25.3,43.4)	26.0(19.3,35.6)	0.189
HB	119.0 \pm 16.0	110.0 \pm 16.7	0.101
PLT	170.0(132.0,202.0)	152.5(115.5,213.5)	0.142
MNC	2.0 \pm 0.8	2.1 \pm 0.7	0.438
第 1 天外周血细胞计数/($\times 10^9/L$)			
WBC	51.2 \pm 15.8	44.7 \pm 19.1	0.016
HB	123.5 \pm 14.6	117.4 \pm 16.0	0.147
PLT	179.0(135.0,207.5)	151.0(127.5,207.0)	0.077
MNC	4.9 \pm 1.5	4.4 \pm 1.6	0.074
第 1 天/第-1 天外周血细胞比			
WBC	1.6(1.4,1.7)	1.4(1.3,1.7)	0.025
HB	1.0 \pm 0.1	1.0 \pm 0.05	0.456
PLT	1.0 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	0.439
MNC	2.4(2.0,3.0)	2.4(1.6,2.8)	0.268
普乐沙福用法/例(%)			
临床试验组	10(16.4)	7(28.0)	
真实世界组	51(83.6)	18(72.0)	0.353
第-1 天 PBCD34/ μL	11.0(1.0~65.0)	3.0(1.0~16.0)	<0.001
第 1 天 PBCD34/ μL	59.0(17.0~175.0)	11.5(3.0~40.0)	<0.001
第 1 天 CD34 ⁺ 细胞计数/($\times 10^6/L$)	3.7(2.1~12.2)	1.0(0.1~1.7)	<0.001
总 CD34 ⁺ 细胞计数/($\times 10^6/L$)	6.2 \pm 2.0	2.4 \pm 1.4	<0.001

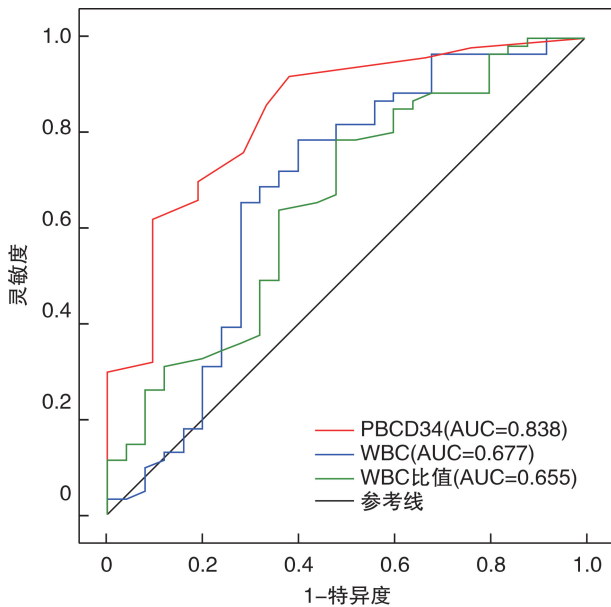


图 1 PBCD34、WBC 和 WBC 比值的 ROC 曲线

2.3 多因素 logistic 回归模型

第-1 天 PBCD34 与第 1 天 WBC、第 1 天 MNC、WBC 比值存在相关性。第 1 天 WBC 与第 1 天 PLT、第 1 天 MNC、第-1 天 PBCD34、糖尿病具有相关性。WBC 比值与第-1 天 PBCD34 存在显著的相关性。见表 3。

因此,在构建包含第-1 天 PBCD34 的多因素 logistic 回归分析模型时,剔除了第 1 天 WBC、第 1

天 MNC 和 WBC 比值这 3 个变量,纳入第-1 天 PBCD34、第 1 天 PLT、糖尿病以及 ISS 分期构建预测首次采集成功率的多因素 logistic 回归模型 1,结果显示第-1 天 PBCD34($OR = 1.299, 95\%CI 1.12 \sim 1.51, P = 0.001$)和 ISS 分期是影响动员的独立预测因素;I 期和 III 期比较,差异无统计学意义($OR = 0.159, 95\%CI 0.03 \sim 0.90, P = 0.037$),其余包括第 1 天 PLT($OR = 1.001, 95\%CI 0.99 \sim 1.01, P = 0.866$)、合并有糖尿病($OR = 0.299, 95\%CI 0.03 \sim 2.94, P = 0.300$)、既往接受 Dara 治疗均差异无统计学意义($OR = 0.858, 95\%CI 0.61 \sim 1.21, P = 0.380$)。

绘制预测值的 ROC 曲线,预测模型较好($AUC = 0.868, 95\%CI 0.78 \sim 0.96, P < 0.001$) (图 2)。而构建包含第 1 天 WBC 的多因素 logistic 回归模型时,则剔除了第 1 天 PLT、第 1 天 MNC 和第-1 天 PBCD34、糖尿病这 4 个变量,纳入第 1 天 WBC、WBC 比值、Dara 以及 ISS 分期构建多因素 logistic 回归模型 2,结果显示:第 1 天 WBC ($OR = 1.037, 95\%CI 1.00 \sim 1.07, P = 0.043$)和 WBC 比值 ($OR = 7.553, 95\%CI 1.06 \sim 53.76, P = 0.043$)是动员的独立影响因素,其预测价值 ($AUC = 0.813, 95\%CI 0.72 \sim 0.91, P < 0.001$)和模型 1 相似。ISS 分期差异有统计学意义($OR = 0.112, 95\%CI 0.03 \sim 0.49, P = 0.004$)。

表 3 相关系数矩阵

临床特征	WBC ^a	PLT ^a	MNC ^a	PBCD34 ^a	WBC 比值	Dara	糖尿病	ISS 分期
PLT ^a	0.573 ¹⁾							
MN ^a	0.536 ¹⁾	0.471 ¹⁾						
PBCD34 ^a	0.467 ¹⁾	0.199	0.281 ¹⁾					
WBC 比值	0.182	0.048	0.130	0.312 ¹⁾				
Dara	-0.088	-0.185	-0.059	-0.093	-0.203			
糖尿病	-0.247 ¹⁾	0.076	-0.093	-0.027	-0.125	0.040		
ISS 分期	0.081	0.141	0.037	-0.052	0.085	0.121	0.096	
首次采集 CD34 ⁺ 细胞数	0.382 ¹⁾	0.293 ¹⁾	0.206	0.642 ¹⁾	0.519 ¹⁾	-0.224 ¹⁾	-0.238 ¹⁾	-0.171

^aWBC/PLT/MNC/PBCD34 均为第 1 天外周血细胞计数;¹⁾P<0.05。

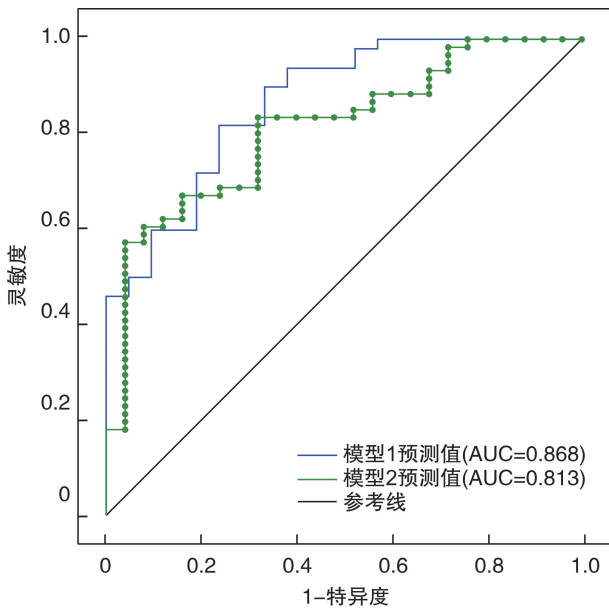


图 2 预测值 ROC 曲线

3 讨论

本研究回顾分析了本中心 86 例接受普乐沙福联合 G-CSF 一线动员的 MM 患者数据,研究结果显示:①单因素分析中 ISSⅢ期、合并糖尿病、第 1 天 WBC<38.0×10⁹/L、第 1 天 PBCD34<3.5/μL、WBC 比值<1.4 是首次采集的不良影响因素,其中第 1 天 PBCD34 预测价值更好。②多因素分析中,包含第 1 天 PBCD34 的预测模型 1 中第 1 天 PBCD34 和 ISS 分期是首次采集的独立影响因素。包含第 1 天 WBC 的预测模型 2 中第 1 天 WBC、WBC 比值和 ISS 分期是首次采集的独立影响因素。2 个模型预测价值相似。

欧洲血液与骨髓移植协会(EBMT)认为采集前 PBCD34 计数是预测动员效果最有利的因素^[14]。早期监测 PBCD34 有助于帮助临床医生判断普乐沙福的使用时机,对第 1 天 PBCD34<10.0/μL 的患者如果想获得最小的目标值(2×10⁶/kg),需提前使用普乐沙福。本研究分析结果显示当第 1 天 PBCD34 的截断值为 3.5/μL 时,预测首次采集成功率具有较高的灵敏度、特异度。

当第 1 天 PBCD34≥3.5/μL 时,85.2%(46/54) 的患者在单采第 1 天得到足够的 CD34⁺ 细胞(≥2×10⁶/kg)。此外,本研究还探索了外周血细胞对动员首次采集效率的预测价值,单因素分析结果显示第 1 天的低 WBC(<38.0×10⁹/L)和低 WBC 比值(<1.4)是动员不良影响因素。

ISS 分期可以判断患者的预后^[15],目前尚无研究表明 ISS 分期是动员的影响因素^[16]。然而,本研究中 2 个预测模型都显示 ISS Ⅲ期相较于 I 期是影响动员的危险因素(模型 1:OR=0.159,95%CI 0.03~0.90,P=0.037;模型 2:OR=0.112,95%CI 0.03~0.49,P=0.004)。其中可能存在的机制需进一步研究,我们推测或许与本研究中 ISS Ⅲ期患者更多地接受来那度胺(76.9% vs 65.5%,P=0.352)和 Dara(15.4% vs 3.4%,P=0.286)治疗有关。由于本研究中 ISS 分期 I 期患者明显高于实际临床数据,可能与本中心应用普乐沙福的患者存在选择偏倚有关,因此需谨慎解释该结论。虽然本研究并未发现来那度胺和 Dara 对动员存在显著的不良影响,但已有研究表明来那度胺对干细胞采集的影响呈剂量依赖性^[17]。本研究亚组分析结果显示来那度胺的疗程数≥3 的患者的成功动员率(P=0.034)、总 CD34⁺ 细胞数(P=0.009)明显不如 3 个疗程数以内的患者。虽然这种差异可能与本研究中需多次采集的患者未能使用足量的普乐沙福有关,但仍需引起警惕。建议控制来那度胺使用的疗程数,末次给药时间应与动员开始时间间隔 2~4 周为宜,否则会增加对普乐沙福的需求,延长采集时间,进而增加动员的费用^[18]。此外,虽然体外试验表明 Dara 对 MM 患者的 CD34⁺ 细胞没有毒性^[19],但是几项大型临床试验结果显示含有 Dara 方案的患者 CD34⁺ 细胞产量低于不含 Dara 组^[20-21]。因此,对于在诱导治疗时接受含 Dara 方案的患者最好预先使用普乐沙福动员^[22],必要时可能需要延长采集天数^[23]。

糖尿病可导致造血干细胞龛的深度重构,影响造血干细胞的释放入血^[13,24],而普乐沙福在糖尿病和非糖尿病患者中均有效动员造血干细胞,并在一

定程度上可以克服糖尿病给动员带来的影响^[13,25]。虽然本研究的单因素分析中合并糖尿病的患者首次采集成功率仅有 4.9%($P=0.025$),但多因素分析中差异无统计学意义($P=0.338$)。可能与本研究中合并糖尿病患者的例数较少,单因素分析时组间其他变量不均衡造成的混杂偏倚有关。研究显示不良动员者的平均血糖水平明显高于良好动员者^[26]。本研究中未能获得糖尿病患者动员时糖化 HB 水平以及是否存在糖尿病相关并发症等数据,无法准确评估这些患者的血糖控制水平。值得扩大数据进一步分析糖化 HB、糖尿病持续时间、并发症和药物等因素对糖尿病患者中的动员的影响。

不足的是,本研究纳入的患者主要为适合移植(>65 岁的 MM 患者通常不推荐行自体造血干细胞移植^[27])并且一线应用普乐沙福动员的患者,且仅有 1 例患者接受过放射治疗,因此本研究无法探索高龄、既往采集失败、既往骨髓部位的广泛放疗是否也是普乐沙福动员的不良因素。此外,多疗程化疗可能会损伤造血干细胞增殖潜能,对造血干细胞的采集产生不良影响^[28]。Ishii 等^[29]最近构建了一个关于干细胞动员的多因素预测模型,该模型纳入了疾病状态、既往化疗线数、动员方案以及第-1 天 PBCD34,预测动员前接受 ≥ 3 个疗程的化疗方案会使采集第 1 天的 CD34⁺ 细胞产量降低 48%,普乐沙福与 G-CSF 联合使用可使 CD34⁺ 细胞收集产量提高 208%。本研究未发现化疗疗程数和首次采集成功率具有相关性。

综上所述,第-1 天 PBCD34、第 1 天 WBC、WBC 比值、ISS 分期、糖尿病是影响干细胞动员首次采集成功率的重要因素,其中第-1 天 PBCD34、ISS 分期是独立的影响因素。临床医生可根据第-1 天 PBCD34 采取抢先或者挽救性应用普乐沙福以提高动员采集的成功率,减少采集天数。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review [J]. *JA-MA*, 2022, 327(5): 464-477.
- [2] Ntanas-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Kastiris E, et al. Multiple myeloma: role of autologous transplantation [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 82: 101929.
- [3] Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 343-350.
- [4] 李娟,刘俊茹.自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的优化和生存趋势[J].*临床血液学杂志*, 2021, 34(7): 449-453.
- [5] Wang JZ, Tannous BA, Poznansky MC, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 (plerixafor): from an impurity to a therapeutic agent [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 105010.
- [6] DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma [J]. *Blood*, 2009, 113(23): 5720-5726.
- [7] Lazzaro C, Castagna L, Lanza F, et al. Chemotherapy-based versus chemotherapy-free stem cell mobilization (\pm plerixafor) in multiple myeloma patients: an Italian cost-effectiveness analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(8): 1876-1887.
- [8] Johnsrud A, Ladha A, Muffly L, et al. Stem cell mobilization in multiple myeloma: comparing safety and efficacy of cyclophosphamide \pm plerixafor versus granulocyte colony-stimulating factor \pm plerixafor in the lenalidomide era [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(7): 590. e1-590. e8.
- [9] Fergadis E, Assi A, Kranidioti E, et al. Plerixafor-aided mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells to support subsequent high-dose chemotherapy after a prior autologous transplant [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(2): e50-e57.
- [10] Swinn T, Butler A. Plerixafor use in New Zealand 2016-2019: an observational study [J]. *Intern Med J*, 2022 May 13. doi: 10.1111/imj.15819. Epub ahead of print.
- [11] Dogu MH, Batgi H, Erkurt MA, et al. Stem cell mobilization kinetics in elderly patients with multiple myeloma [J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57(2): 204-207.
- [12] Zheng GF, He JS, Cai Z, et al. A retrospective study of autologous stem cell mobilization by G-CSF in combination with chemotherapy in patients with multiple myeloma and lymphoma [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 1051-1059.
- [13] Fadini GP, DiPersio JF. Diabetes mellitus as a poor mobilizer condition [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(3): 184-191.
- [14] Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(7): 865-872.
- [15] Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 151.
- [16] Başçı S, Yigenoğlu TN, Yaman S, et al. Does myeloma genetic have an effect on stem cell mobilization? [J]. *Transfus Apher Sci*, 2021, 60(6): 103249.
- [17] Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma [J]. *Leukemia*, 2008, 22(6): 1282-1284.

- [18] Rybinski B, Rapoport AP, Badros AZ, et al. Prolonged lenalidomide induction does not significantly impair stem cell collection in multiple myeloma patients mobilized with cyclophosphamide or plerixafor: areport from the covid era [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(8): e716-e729.
- [19] Ma X, Wong SW, Zhou P, et al. Daratumumab binds to mobilized CD34⁺ cells of myeloma patients *in vitro* without cytotoxicity or impaired progenitor cell growth [J]. Exp Hematol Oncol, 2018, 7: 27.
- [20] Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(10): 1378-1390.
- [21] Cyrille H, Fritz O, Philippe M, et al. Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase 3 CASSIOPEIA study [J]. Haematologica, 2021; 106(8): 2257-2260.
- [22] Eleutherakis PE, Terpos E, Kanellias N, et al. Impact of daratumumab-containing induction on stem cell mobilization and collection, engraftment and hospitalization parameters among multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation [J]. Blood, 2021, 138: 3886.
- [23] Chhabra S, Callander NS, Costa LJ, et al. Stem cell collection with daratumumab (DARA)-based regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (pts) in the griffin and master studies [J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 2852.
- [24] Fadini GP, Albiero M. Impaired hematopoietic stem/progenitor cell traffic and multi-organ damage in diabetes [J]. Stem Cells, 2022, 40(8): 716-723.
- [25] Albiero M, Fadini GP. Pharmacologic targeting of the diabetic stem cell mobilopathy [J]. Pharmacol Res, 2018, 135: 18-24.
- [26] Ferraro F, Lympieri S, Méndez-Ferrer S, et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function [J]. Sci Transl Med, 2011, 3(104): 104ra101.
- [27] 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会, 黄晓军, 等. 中国多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植指南(2021年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(5): 353-357.
- [28] Goker H, Ciftciler R, Demiroglu H, et al. Predictive factors for stem cell mobilization failure in multiple myeloma patients: a single center experience [J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59(1): 102595.
- [29] Ishii A, Jo T, Arai Y, et al. Development of a quantitative prediction model for peripheral blood stem cell collection yield in the plerixafor era [J]. Cytotherapy, 2022, 24(1): 49-58.

(收稿日期: 2022-09-17)

欢迎订阅《临床血液学杂志》

本刊国内外公开发行人, 现为月刊, 大 16 开本, 每期定价 23.00 元, 全年价 276.00 元。逢单月为“血液学”方向(邮发代号: 38-169), 逢双月为“输血与检验”方向(邮发代号: 38-171), 两专辑可分开订阅。全国各地邮局均可订阅。

《临床血液学杂志》编辑部