DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.11.024
第24卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 11
1304 2002年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)11-1304-03

外周血造血干细胞移植治疗儿童血液肿瘤的初期疗效观察

刘 林,陈幸华,张 曦,彭贤贵,孔佩艳,刘 红,张 怡,高 蕾,王庆余 (第三军医大学附属新桥医院血液科,重庆 400037)

提 要:目的 观察外周血造血干细胞移植(PBSCT)治疗儿童血液肿瘤的初期疗效。方法 2001年5月至2002年3月,以PBSCT治疗儿童血液肿瘤患者共10例,其中:ALL 5例;ANLL 1例;NHL 3例;HD 1例。除1例同基因移植患儿采用G-CSF(10μg/kg,1/d,皮下注射,共4 d后开始采集)对正常供体进行动员外,其他患儿均为自体外周血干细胞移植,动员方案为:MOEP+G-CSF。经2~3次采集,获得MNC中位数为5.4×10^8/kg,$CD34^+$细胞为6.1×10^6/kg,CFU-M为3.3×10^5/kg。预处理方案:Cy/TBI(8例)或CEAC(2例)。结果 所有患者移植后均重建造血。WBC>1.0×10^9/L、中性粒细胞>0.5×10^9/L、PLT>20×10^9/L,分别为(10±3)d、(11±5)d、(14±5)d。1例患儿于移植后3个月随访行常规化疗,因骨髓重度抑制继发感染死亡,1例患儿于移植后4个月病情复发死亡。其余患者均无病存活2~9个月,疗效仍在近一步随访中。结论 初期疗效显示,PBSCT是儿童血液肿瘤安全有效的治疗方法。

关键词:血液肿瘤;儿童;外周血干细胞移植
中图法分类号:R733.705 文献标识码:A

Short-term therapeutic effect of peripheral blood stem cell transplantation on pediatric hematological malignancies

LIU Lin, CHEN Xing-hua, ZHANG Xi, KONG Pei-yan, PENG Xian-gui, LIU Hong, ZHANG Yi, GAO Lei (Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To evaluate the short-term therapeutic effect of peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) on the treatment of pediatric hematological malignancies. Methods Eight children with hematological malignancies were treated by PBSCT between April 2001 and March 2002. Five of them were ALL, 1 ANLL, 3 NHL, and one HD. Exceptin one patient who accepted syngeneic PBSCT (Syn-PBSCT), the donor received G-CSF at a dose of 10 micrograms/kg/day by subcutaneous injection for 5 days for PBSC mobilization, other patients who accepted autologous PBSCT (APBSCT), chemotherapy regimen(MOEP)followed by G-CSF was used for PBSC mobilization. PBSCs were collected in two ~ three aphereses to a median mononuclear cells (MNC) of 5.4× 10^8/kg, $CD34^+$ cells 6.1× 10^6/kg and CFU-GM 3.3× 10^5/kg. Eight patients received TBI/Cy and two patients received CEAC (CCNU, VP16, Ara-C, Cy) as conditioning regimen respectively. Results All patients were engrafted and hematopoieteic reconstitution was rapid. The mean days of WBC recovery were 10 days up to > 1.0× 10^9/L, ANC 11 days up to 0.5> × 10^9/L and PLT 14 days up to > 20× 10^9/L. Of the patients, one died of infection caused by marrow depression 3 months after transplantation, one relapsed 4 months after transplantation, and 8 patients were still alive and disease-free for 2~9 months. Conclusion PBSCT is a safe and effective therapeutic option in pediatric hematological malignancies.

Key words: hematological malignancies; children; peripheral blood stem cell transplantation

外周血干细胞移植(Peripheral blood stem cell transplantation,PBSCT)具有造血干细胞采集安全方便、移植后造血重建快、肿瘤细胞污染较骨髓少等优点,因此,自体外周血干细胞移植(Autologous peripheral blood stem cell transplantation,APBSCT)已基本替代自体骨髓移植(Autobone marrow transplantation,ABMT),而异基因外周血干细胞移植(Allo-PBSCT)也有逐步替代异基因骨髓移植(Allo-BMT)的趋势[1]。我们自2001年5月至2002年3月对10例儿童血液肿瘤患者施行了PBSCT,现报告如下。

1 病例和方法

1.1 病例

10例患者年龄3~16岁,中位数年龄8岁,男性6例,女性4例。急性淋巴细胞白血病(ALL)5例,急性非淋巴细胞白血病(ANLL)1例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)3例,霍奇金淋巴瘤(HD)1例。临床资料见表1。

表1 移植患儿主要临床资料

Tab 1 Main clinical data of patients

Case	Sex	Age(year)	Diagnosis	Kind of transplantation
1	F	7	ALL-CR2	APBSCT
2	M	9	ANLL-M2a-CR2	Syn-PBSCT
3	M	3.5	ALL-CR1	APBSCT
4	F	3	ALL-CR1	APBSCT
5	M	3	ALL-CR2	APBSCT
6	M	3	ALL-CR2	APBSCT
7	M	16	NHL-CR	APBSCT
8	M	12	NHL-CR	APBSCT
9	F	11	NHL-CR	APBSCT
10	F	12	HD-PR	APBSCT

Syn-PBSCT: syngeneic peripheral blood stem cell transplantation; APBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation

作者简介:刘 林(1963—),男,江苏省丰县人,博士,副教授,主要从事恶性血液病诊疗和造血干细胞移植,发表论文10余篇。电话:(023)68755000-74609

收稿日期:2002-05-21;修回日期:2002-09-13

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2　PBSC 动员与采集

除 1 例同基因移植患儿采用 G-CSF(10 μg/kg, 1/d, 皮下注射, 共 4 d 后开始采集)对正常供体进行动员外, 其他患者均采用化疗与造血生长因子联合动员。化疗方案为 MOEP(米托蒽醌、足叶乙甙、长春新碱及强的松)。于化疗后 WBC 下降至低谷并开始回升时给予 G-CSF 5~10 μg/kg, 皮下注射, 1/d, 待 WBC 回升至> 5.0×10^9/L 时, 采用 Baxter CS3000 Plus 血细胞分离机分离 PBSC。体重小于 20 kg 的患儿, 采用儿童分离程序及儿童分离夹, 并以 100ml 照射后红细胞充盈分离管路。循环血量为 2~3 倍体循环量, 采集 2~4 次, 获得 MNC 为 5.4(3.6~7.8)×10^8/kg, $CD34^+$ 细胞为 6.1(3.1~38.3)×10^6/kg, CFU-GM 为 3.3(1.6~43.2)×10^5/kg。

1.3　PBSC 的冻存

同基因移植者即采即用。自体移植的患儿采集的 PBSC, 以 DMSO、羟乙基淀粉及人血白蛋白配制成冻存液, 与采集的干细胞液等比混合, DMSO、羟乙基淀粉及人血白蛋白的终浓度分别为 5%、3%和 4%, 然后分装于冻存袋中, 置-80℃冰箱中保存。

1.4　预处理方案

基本预处理方案为: Cy/TBI。年龄小于 10 岁的患儿, TBI 剂量控制在 7~8 Gy, 同时增加以下化疗药物中的两种: 去甲氧基柔红霉素(ID)10 mg/m^2, ×2 d; Vp16 200 mg/m^2×2 d; Ara-C 1.0/m^2×2 d; CCNU 0.2/m^2×1 d。年龄大于 10 岁的患儿, TBI 剂量为 8.5~9 Gy。照射剂量率均为 4.6 cGy/min, 分两次照射。病例 5 因移植前患 CNSL 行头颅和全脊髓放疗, 病例 10 存在纵隔巨大肿块, 均采用化疗预处理方案, 方案为 CEAC: CCNU 0.2/m^2×1 d, Cy 1.5 g/m^2×4 d, Ara-C 100 mg/m^2, q12 h×4 d, Vp16 100 mg/m^2×4 d。

2　结果

2.1　造血重建

10 例患者均造血重建。WBC 于移植后(4.2±3.5)d 降至 0, PLT 于(6.8±2.0)d 降至 10×10^9/L 以下, 持续 3~6 d(平均 4.1 d)血象开始回升。WBC> 1.0×10^9/L、ANC> 0.5×10^9/L、PLT> 20×10^9/L, 分别为: (10±3)d、(11±3)d、(14±5)d。

2.2　并发症

2.2.1　感染　　10 例患者中有 7 例于 WBC 降至< 1.0×10^9/L 发生感染, 均表现为发热, 无明显系统感染症状, 血培养均无细菌生长, 经抗生素治疗后痊愈。

2.2.2　出血　　1 例患者出现鼻腔出血, 2 例患儿出现散在皮下出血点, 所有患者均未发生严重出血。

2.3　随访

1 例 ALL-CR2 患者于移植后 3 个月随访化疗时出现严重骨髓抑制并继发感染死亡; 1 例同基因移植的 ANLL-M2a-CR2 患儿于移植后 4 个月病情复发, 再次诱导缓解治疗无效死亡。其余患者已无病存活 2~9 个月, 疗效仍在近一步随访中。

3　讨论

3.1　儿童外周血干细胞的采集

外周血干细胞采集是通过建立体外循环, 采用血细胞分离机(CS3000plus 或 COBE spectra)的外周血干细胞(PBSC)采集程序分离、收集含 PBSC 的单个核细胞组分。在分离过程中有大约 100~150 ml 的血液溢出体外充盈分离管路, 因此, 在儿童 PBSC 采集中, 对于体重在 20 kg 以下者(健康供者或患者), 在采集前给予 100 ml 经照射(25Gy)的红细胞悬液充盈分离管路, 以避免对循环功能造成影响。此外, 由于儿童静脉较成人细小, 需通过静脉插管建立体外循环, 并采用儿童分离夹, 以减少体外循环血量及降低血流速度。在 10 例儿童患者中, 区别不同的体重, 采用儿童或成人分离程序及与之匹配的儿童或成人分类夹, 每次采集时循环血量控制在 2~3 倍体循环量, 经 2~3 次采集, 均收集到可满足造血重建所需的干细胞数量, 无一例分离失败。

3.2　外周血干细胞的动员

目前 APBSC 动员中, 主要采用化疗联合细胞因子的方法, 既可近一步杀灭体内残存的肿瘤细胞, 又可与细胞因子协同动员到更多数量的 PBSC[2]。对同基因移植患儿则采用 G-CSF 对正常供体进行动员。

3.3　预处理方案的制定

移植前预处理的主要目的是最大限度地杀灭体内残留的肿瘤细胞, 同时摧毁受者的免疫功能。理论上, 预处理方案越强, 治疗效果越好。但是, 一方面要考虑机体的耐受能力, 另一方面, 对于儿童患者还要考虑对今后生长发育是否造成严重影响。对于儿童预处理方案如何组成较为合理, 国内外尚缺少较普遍适用的方案。目前预处理方案可分两大类: 即含 TBI 与不含 TBI 的方案。在 10 例患者中, 对于移植前已接受过头颅和全脊髓照射的患儿, 采用不含 TBI 的单纯化疗方案; 另一例发病时有纵隔巨大肿块的患儿, 也采用不含 TBI 的单纯化疗方案, 移植后再补充根治剂量的"斗篷野"照射。其他患儿全部采用 TBI/Cy 方案。唐锁群等报道[3], 将 TBI 剂量降低至 6~7.5 Gy, 同时增加两种化疗药物, 既可避免对儿童生长发育的影响, 同时又可提高疗效。在本研究中, 对小于 10 岁的患儿, 将 TBI 剂量控制在 6.5~8 Gy, 同时增加两种化疗药物, 以减少因 TBI 剂量降低对疗效的影响。

3.4　外周血干细胞移植安全性及疗效评价

对标危组的儿童血液肿瘤患者, 尤其是 ALL 和淋巴瘤, 经常规化疗 5 年无病生存率已达 70%以上。但对于复发、难治性的患者, 长期生存率并不理想。因此, 对这部分患者, 可考虑通过干细胞移植来提高疗效。在我们治疗的 10 例患儿中, 有 4 例白血病患儿为复发后第 2 次缓解, 1 例 HD 患者经初治未获得完全缓解, 另 5 例为 ALL(2 例)和 NHL(3 例)CR1 患者。本组为目前国内较大系列的儿童外周血干细胞移植报道。所有移植病例经预处理后 WBC 均降至 0, PLT 降至 10×10^9/L 以下。PBSC 回输后造血功能均快速重建, WBC> 1.0×10^9/L、ANC> 0.5×10^9/L、PLT> 20×10^9/L, 分别为(10±3)d、(11±3)d、(14±5)d, 造血重建时间较吕善根等[4]报道的短, 可能与我们采集的外周血干细胞数量较多有关。移植过程中均未发生严重感染和出血, 无一例移植失败。除 1 例 ALL-L1-CR2 患者及 1 例 ANLL-M2a-CR2 患者分别于移植后 3 月和 4 个月

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

死于骨髓造血功能抑制继发感染和疾病复发外，其他患儿均无病存活 2～9 个月。初步的临床观察结果表明，外周血干细胞移植是儿童血液肿瘤的一种安全、有效的治疗方法。对于急性白血病患者，于 CR2 后移植易复发，于 CR1 时移植疗效较好，与文献[5]报道一致。对于淋巴瘤患者，初期疗效显示较理想。移植患儿的长期生存情况尚有待进一步随访。

参考文献：

[1] 达万明. 外周血干细胞移植[M]. 北京：人民卫生出版社，2000. 163－164.
[2] Cesana C, Carlo-Stella C, Regazzi E, *et al*. $CD34^+$ cells mobilized by cyclophosphamide and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) are functionally different from CD34 cells mobilization by G-CSF[J]. Bone Marrow transplant, 1998, 21(6)：561－568.
[3] 唐锁群，吕善根，彭菊云，等. 自体外周血干细胞移植患儿的远期随访[J]. 中华儿科杂志，1997, 35(10)：542－545.
[4] 吕善根，唐锁群，彭菊云，等. 自体外周血造血干细胞移植治疗小儿白血病、恶性肿瘤的临床研究[J]. 中华儿科杂志，1997, 35(5)：233－235.
[5] 邹德慧，韩明哲，冯四洲，等. 自体造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病 30 例疗效分析[J]. 中华血液学杂志，2000, 21(2)：74－76.

（编辑 张 宁）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2002)11-1306-01

鼻腔恶性神经外胚叶瘤 1 例

A case report of malignant neuroectodermatoma in nasal cavity

钟 诚，魏运军，张学渊 （第三军医大学附属西南医院耳鼻咽喉科，重庆 400038）

患者女，45 岁，因“左侧鼻阻 10 年余伴回吸涕中带血 6 年”入院。入院后一般情况尚好，各系统检查及术前常规各项检查未见明显异常。专科查体：外鼻无畸形，左侧鼻腔充满淡红色新生物，新生物前上部表面光滑，下方表面较粗糙，触之易出血，有触痛，右侧鼻腔未见明显异常，间接后鼻孔镜下见后鼻孔处一新生物大小约 4 cm×3 cm×2 cm，表面光滑。各鼻窦体表投影区无压痛。CT 扫描提示：左鼻腔、筛窦内软组织肿块影，临床考虑内翻性移行细胞乳头状瘤的可能性大。新生物活检病理报告为：鼻腔粘膜慢性炎症伴上皮乳头状增生。遂于入院后 3 d 在局麻下经鼻窦内窥镜行左侧鼻腔新生物摘除术。术中见左侧鼻腔充满大量新生物并延伸至鼻咽部粘膜表面，未侵袭鼻咽部粘膜，新生物呈淡红色，质韧，触之易出血，新生物前下端表面欠光滑，位于鼻咽部之部分较光滑，新生物来源于左侧后鼻孔上缘与鼻咽部顶壁交界处，基底较窄。术中将新生物彻底切除后，常规内窥镜手术步骤开放各组鼻窦，窦内未见新生物，仅见筛窦粘膜增厚，窦腔内稍多灰白色分泌物潴留。考虑术前 CT 所见筛窦软组织影为上述炎症改变。术中出血约 300 ml，术后经止血抗感染治疗后，患者恢复较好。术后病理报告为：“(鼻腔)恶性神经外胚叶瘤”。嘱患者加行放射治疗，同时门诊随访。

讨论

鼻腔、鼻窦原发性恶性肿瘤中，以鳞状细胞癌最为多见[1]，神经系统来源的甚为少见，恶性神经外胚叶瘤则更为罕见。临床上，本病起病隐袭，病程进展较缓，早期多无特异表现，症状多表现为鼻阻、头昏、头痛，易误诊为鼻窦炎，故常不易引起患者及医师重视。其最后确诊靠手术切除标本的病理检查。关于类似的鼻腔、鼻窦原发或恶性肿瘤的手术治疗，虽然某些侵犯较广者仍需采用传统的上颌骨全切、鼻侧切开径路切除，但随着鼻窦内窥镜技术的发展及理论的不断成熟，它在鼻腔、鼻窦新生物的诊治中起着越来越重要的作用[2]，可以直观明确病变侵袭范围、周围组织受累情况，尤其在病变较为局限时，可予以彻底切除而对周围组织破坏性较小。至于采取内窥镜下切除或是广泛切除以及治疗的预后则与病变的组织学类型、病变大小、侵袭范围以及治疗早晚、时间长短、方式有密切关系[3]，不少学者认为手术切除＋术后放疗的效果较单纯放疗好[1]。本科近年来应用鼻内窥镜彻底切除 10 余例鼻腔、鼻窦良、恶性肿瘤，随访治疗效果较好。本例在组织学类型上为恶性神经外胚叶瘤，病变范围局限于鼻腔，延伸而未累及鼻咽部，故采用经内窥镜手术彻底切除加术后联合放疗，术后随访。

关键词：鼻腔，神经外胚叶瘤，内窥镜
中图法分类号：R739.62 文献标识码：B

参考文献：

[1] Harbo G, Grau C, Bundgaard T, *et al*. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients[J]. Acta Oncol, 1997, 36(1)：45－50.
[2] Horner J J, Jones N S, Bradley P J, *et al*. The role of endoscopy in the management of nasal neoplasia[J]. Am J Rhinol, 1997, 11(1)：41－47.
[3] Jakobsen M H, Larsen S K, Kirkegaard J, *et al*. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. Prognosis and outcome of treatment[J]. Acta Oncol, 1997, 36(1)：27－31.

（编辑 陈聪连）

作者简介：钟 诚(1977－)，男，江西省万载县人，硕士研究生，医师，主要从事耳科学、鼻科学方面的研究。电话：(023) 68754406
收稿日期：2001-02-12；修回日期：2001-06-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net