DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.12.045
第24卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 12
2002年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2002

文章编号:1000-5404(2002)12-1473-02

论著

外周血干细胞移植治疗恶性血液病及实体瘤的临床观察

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 观察外周血干细胞移植(PBSCT)治疗恶性血液病及实体瘤的初期疗效。方法 自2001年3月至2002年3月,用PBSCT治疗恶性血液病及实体瘤患者共21例(含儿童患者10例),其中:急性淋巴细胞白血病(ALL)8例;急性非淋巴细胞白血病(ANLL)1例;非霍奇金淋巴病(NHL)8例;霍奇金淋巴瘤(HD)2例;多发性骨髓瘤(MM)1例;小细胞肿瘤(SCLC)1例。除1例异基因和1例同基因移植患者采用G-CSF对供者进行动员外,其他病例均为自体外周血干细胞移植,动员方案为化疗+G-CSF。经2~4次采集,获得MNC中位数为5.2×10^8/kg,CD34$^+$细胞为6.4×10^6/kg,CFU-GM为3.6×10^5/kg。预处理方案:17例患者采用Cy/TBI,4例患者采用高剂量化疗方案。结果 所有患者移植后均重建造血。外周血WBC于移植后4.4±2.5 d降至0。PLT于7.6±2.2 d降至10×10^9/L以下。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±3 d、15±7 d。5例患者于移植后1~6个月死于感染或病情复发,其余患者均无病存活2~11个月,疗效仍在近一步随访中。结论 PBSCT对儿童及成人恶性血液病、实体肿瘤都是一种安全有效的治疗方法。

关键词:恶性血液病;实体瘤;外周血干细胞移植
中图法分类号:R617;R733.705 文献标识码:A

Clinical observation of peripheral blood stem cell transplantation for treatment of hematologic malignancies and solid tumors

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

Abstract Objective To evaluate the therapeutic effects of peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) on the treatment of hematologic malignancies and solid tumors. Methods Twenty-one patients (including 10 cases of children) with hematologic malignancies and solid tumors were treated by PBSCT from March 2001 to March 2002. Eight of them were ALL, 1 ANLL, 8 NHL, 2 HD, 1 MM, and one SCLC. In one patient who received synogeneic PBSCT (Syn-PBSCT) and one who received allogeneic PBSCT, the donors received G-CSF at a dose of 10 mg/kg/d by subcutaneous injection for 5 d for PBSC mobilization. Other patients received autologous PBSCT (APBSCT) combined with chemotherapy regimen followed by G-CSF. PBSCs were collected in two-four aphereses to a median mononuclear cells (MNC) of 5.2× 10^8/kg, CD34+ cells 6.4× 10^6/kg and CFU-GM 3.6× 10^5/kg. Seventeen patients received TBI/Cy and 4 received C(I)EAC (CCNU, ID, VP16, Ara-C, Cy) as conditioning regimen respectively. Results All patients were engrafted and hematopoietic reconstitution was rapid. The average days of WBC recovery were 10 days up to > 1.0× 10^9/L, ANC 11days up to 0.5> × 10^9/L and PLT 15 days up to > 20× 10^9/L. Of the patients, five died of infection or disease relapse 1~6 months after transplantation but others are still alive and disease-free for 2~11 months. Conclusion PBSCT is a secure therapeutic option that can significantly improve the prognosis in hematologic malignancies and solid tumors of both children and adult patients.

Key words: hematologic malignancies; solid tumor; 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、免疫功能恢复早、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(Autologous bone marrow transplatation,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。我们自2001年3月至2002年3对21例恶性血液病及实体瘤患者施行了PBSCT,现报告如下。

1 病例和方法

1.1 病例

21例患者年龄3~64岁,中位年龄23岁,男性11例,女性10例。急性淋巴细胞白血病(ALL)8例,其中,ALL-CR1 5例,ALL-CR2 3例;急性非淋巴细胞白血病(ANLL-CR2)1例;非霍奇金淋巴瘤(NHL)8例,其中,NHL-NR 2例,CR1 4例,CR2 2例;霍奇金淋巴瘤(HD)2例,其中,HD-PR 1例,HD-CR1 1例;多发性骨髓瘤(MM-PR)1例;小细胞肺癌(SCLC-PR)1例。1例ALL为Allo-PBSCT,1例ANLL为同基因外周血干细胞移植(Syn-PBSCT),其余患者均为APBSCT。

1.2 移植前治疗

所有病例均经过4~6个疗程以上的化疗。除SCLC外,于移植前给予2~3个疗程大剂量化疗,ALL、HD、NHL及MM应用大剂量MTX(3.0/M^2),ANLL应用Ara-C 2.0/d×3 d。

1.3 PBSC动员与采集

除1例异基因和1例同基因移植患者采用G-CSF(10 μg/kg,1/日,皮下注射,共4 d后开始采集)对正常供者进行动员外,其他病例均为自体外周血干细胞移植,动员方案为化疗+G-CSF。ALL、NHL、HD及MM动员方案为CMOP或MOEP。CMOP方案组成:环磷酰氨600~800 mg/m^2,×1 d、米托蒽醌6 mg·m^{-2}·d^{-1},×3 d、长春新碱1.4 mg/m^2,×1 d及强的松,2 mg/kg,×7 d。MOEP方案组成:米托蒽醌6 mg·m^{-2}·d^{-1},×3 d、长春新碱1.4 mg/m^2,×1 d、足叶乙甙100 mg/m^2,×3~5d、强的

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方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68755609
通信作者:陈幸华,电话:(023)68755609
收稿日期:2002-06-05;修回日期:2002-08-20

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

松, 2 mg/kg, × 7 d。SCLC 的动员方案为: 环磷酰氨 600 mg/m², × 1 d, 足叶乙甙 100 mg/m², × 3 d 及表阿霉素 40 mg/m², × 1 d。于联合化疗后 WBC 降至低谷并开始回升时予 G-CSF(5-10 μg/kg, 1/d, 皮下注射), 当 WBC> 5.0× 10⁹/L 时开始采集。血细胞分离机为 Baxter CS3000plus, 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 100 ml 照射后红细胞充盈分离管路。循环血量为 2~4 倍体循环量, 经 2~4 次采集, 获得 MNC 中位数为 5.2(3.6~8.2)× 10⁸/kg, CD34⁺ 细胞为 6.4(2.8~38.3)× 10⁶/kg, CFU-GM 为 3.6(1.7~42.5)× 10⁵/kg。

1.4 PBSC 的冻存

异基因及同基因移植 PBSC 即采即用, 自体移植 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。

1.5 预处理方案

预处理方案: 根据患者具体情况选择 Cy/TBI 或不含 TBI 的方案。环磷酰氨(Cy)均为 60 mg/kg, × 2 d。TBI: 成人患者为 9.0 Gy, 分两次; 年龄在 10 岁以下的儿童患者为 7.5~8.5 Gy, 分两次, 剂量率 4.6 cGy/min。由于 10 岁以下儿童患者 TBI 剂量降低, 另加用以下化疗药物中的两种: 去甲氧基柔红霉素(ID)10 mg/m², × 2d, 足叶乙甙(Vp16) 100 mg/m², × 2d; 阿糖胞苷(Ara-C) 1.0/m², × 2d, 环己亚硝脲(CCNU) 0.2/m², × 1 d。1 例移植前接受头颅及全脊髓放疗的 ALL 患者及 3 例发病时存在纵隔的巨大肿块的淋巴瘤(2 例 NHL 和 1 例 HD)患者采用不含 TBI 的方案, 方案组成: CCNU 0.2/m² × 1 d, Cy 1.5 g/m² × 4 d, Ara-C 100 mg/m², q12h × 4 d, Vp16 100 mg/m² × 4 d。对含纵隔巨大肿块的淋巴瘤患者, 移植后再给予局部补充根治性放疗。MM 的预处理方案为: 美法仑(Melp) 140 mg/m² + Cy 60 mg/kg, × 2 d。SCLC 的预处理方案为: Cy 6.0/m², 卡铂 1 200 mg/m², Vp16 1 200 mg/m², 均分为 3 d 使用。

2 结果

2.1 造血重建

所有患者均造血重建。WBC 于移植后(4.4±2.5)d 降至 0, PLT 于(7.6±2.2)d 降至 10× 10⁹/L 以下, 持续 3~8 d(平均 4.5 d)血象开始回升。WBC> 1.0× 10⁹/L、ANC> 0.5× 10⁹/L、PLT> 20× 10⁹/L, 分别为: (10±3)d、(11±3)d、(15±7)d。

2.2 并发症

2.2.1 感染 21 例患者中有 16 例于 WBC 降至< 1.0× 10⁹/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, 除 1 例经抗生素治疗无效, 发热自行消退后出现黄疸和肝功能损害, 证实为非肝炎病毒性毛细胆管淤胆性肝炎外, 其他患者经抗生素治疗后痊愈。

2.2.2 出血 1 例患者出现鼻腔出血, 3 例患者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 例患者于移植后 1 月死于真菌败血症, 1 例患者于移植后 3 月死于造血功能障碍, 3 例患者分别于移植后 2、4、5 月死于疾病复发。其余患者已无病存活 2~11 个月, 疗效仍在近一步随访中。

3 讨论

由于恶性肿瘤细胞对化/放疗的反应与其剂量密切相关, 通过给患者超剂量的化/放疗, 可最大限度地杀灭肿瘤细胞, 然后再输入异体或自体造血干细胞, 使患者正常的造血及免疫功能重建。因此, 造血干细胞移植已成为治愈恶性血液病及对放化疗敏感的实体瘤的最有希望的方法。

由于 PBSCT 具有干细胞采集方便, 患者/供者无需麻醉, 痛苦小易接受, 移植后造血及免疫功能恢复快, 较骨髓污染的肿瘤细胞少等优点, 近年来 APBSCT 已基本替代了 ABMT, 且 Allo-PBSCT 也有逐步替代 Allo-MBT 之势[1]。

我们近期开展的 21 例 PBSCT 中, 急性白血病患者凡有 HLA 相合的同胞供者, 采用 Allo-PBSCT 或 Syn-PBSCT, 无此条件者, 则采用 APBSCT; NHL、HD、SCLC 及 MM, 目前国内外研究均表明, 异基因移植由于死亡率高, 疗效并不优于 APBSCT[2~4], 因此均采用 APBSCT。

PBSC 采用国产 G-CSF 及/或化疗进行动员, 所有患者/供者 MNC、CD34、CFU-GM 均达到移植所需最适范围。预处理方案根据患者具体情况加以制定, 原则上凡淋巴细胞类恶性肿瘤均采用含 TBI 方案, 儿童患者适当降低 TBI 剂量, 但加用其他化疗药物。但对于移植前接受过头颅及全脊髓照射; 发病时存在纵隔巨大肿块的患者, 均采用不含 TBI 的单纯化疗预处理方案, 移植后再对巨大肿块部位补充根治性照射, 可望提高疗效[5]。所有病例均采用 CTX, 因其属细胞周期非特异性药物, 杀伤肿瘤细胞的效应与其剂量成正比。

所有移植病例经预处理后 WBC 均降至 0, PLT 降至 10× 10⁹/L 以下。PBSC 回输后造血功能均快速重建, WBC> 1.0× 10⁹/L、ANC> 0.5× 10⁹/L、PLT> 20× 10⁹/L, 分别为(10±3)d、(11±3)d、(15±7)d。与文献报道一致[6]。所有患者于移植过程中均未发生严重感染和出血, 无一例患者移植失败。

21 例患者中, 有 2 例患者于移植后 1~3 月死于感染, 3 例患者死于疾病复发, 其余患者已无病存活 2~11 个月。本临床观察结果显示, PBSCT 广泛适用于儿童至老年患者, 是一种安全有效的肿瘤治疗方法。患者长期生存情况仍在进一步随访中。

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] Chopra R, Goldstone A H, Perace R, *et al*. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 1992, 10(11): 1 690-1 695.

[3] Alegre A, Diaz-Mediavilla J, San-Miguel J, *et al*. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 259 cases from Spanish Registry[J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 21(2): 133-140.

[4] Fetscher S, Brugger W, Engelhardt R, *et al*. Dose-intensive therapy with etopside, ifosfimade, cisplatin, and epirubicin (VIPE) in 100 consecutive patients with limited and extensive-disease small cell lung cancer[J]. Ann Onncol, 1997, 8(1): 57-64.

[5] Weaver G H, Petersen F B, Appelbaum F R, *et al*. High-dose fractionated total-body irradiation etopside and cyclosphamide followed by autologous stem cell support in patients with malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(12): 2 559-2 566.

[6] 胡增祥, 张伯龙, 楼方定, 等. 自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤 16 例临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2000, 13(5): 195-197.

(编辑 陈聪连)

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