

• 临床检验研究 •

双次自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病的临床研究

罗晓庆¹, 陈榜霞², 张 诚^{1#}, 张 曦¹, 高 蕾¹, 高 力¹, 文 钦¹, 陈 婷¹, 陈幸华^{1△}

(1. 第三军医大学新桥医院血液科/重庆市医学重点学科, 重庆 400037; 2. 重庆市红十字会 400047)

摘 要:目的 研究双次自体外周血造血干细胞移植治疗急性髓系白血病的临床疗效。方法 对该科 2003 年 4 月至 2008 年 12 月收治的 42 例急性髓系白血病患者行自体外周血造血干细胞移植。其中 22 例急性髓系白血病患者在完全缓解后行第 1 次自体外周血造血干细胞移植, 另外 20 例急性髓系白血病患者在完全缓解后行第 1 次自体外周血造血干细胞移植后, 3~4 个月行第 2 次自体外周血造血干细胞移植。结果 42 例患者均造血功能重建。其中双次自体造血干细胞移植无病生存 13 例 (65%), 复发 7 例 (35%)。单次自体移植无病生存 10 例 (45.5%), 复发 12 例 (54.5%)。结论 双次自体移植较单次自体移植复发率低, 移植相关死亡率低, 无病生存率较高, 可以作为没有找到合适供者或经费困难患者的较好选择。

关键词: 白血病, 髓样, 急性; 造血干细胞移植; 双次移植

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)11-1159-01

Study on the double autologous stem cell transplantation for patient with acute myeloid leukemia

Luo Xiaqing¹, Chen Bangxia², Zhang Cheng^{1#}, Zhang Xi¹, Gao Lei¹, Gao Li¹, Wen Qin¹, Chen Ting¹, Chen Xinghua^{1△}

(1. Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China;

2. Red Cross Society of China Chongqing Branch, Chongqing 400047, China)

Abstract: Objective To study the therapeutic effect of twice autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) in the treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Auto-PBSCT were performed in 42 cases with AML during Apr 2003 and Dec 2008, including 22 cases, receiving auto-PBSCT for the first time after complete remission, and 20 cases, receiving the second time of auto-PBSCT 3—4 months after the first time of auto-PBSCT after complete remission. **Results** All of the 42 patients acquired hematopoietic reconstruction. The disease-free survival rates of twice and single auto-PBSCT were 65% and 45.5% respectively, and the relapse rates of twice and once auto-PBSCT were 35% and 54.5%, respectively. **Conclusion** Compared with once auto-PBSCT, twice auto-PBSCT might have lower relapse rate, lower transplant-related mortality and higher disease-free survival rate, which could be a suitable selection for the treatment of patients without sufficient fund and/or without fitting donors.

Key words: leukemia, myeloid, acute; hematopoietic stem cell transplantation; double transplantation

急性髓细胞白血病是一种常见的恶性血液疾病, 约占急性白血病的 60%。治疗方法主要是化疗、生物治疗、自体 and 异基因造血干细胞移植。异基因造血干细胞移植是目前治疗急性髓细胞白血病的最佳治疗方案, 但是寻找合适的供者较困难、移植后并发症多、花费大。常规化疗的复发率较高, 且需要长期维持治疗。自体造血干细胞移植较常规化疗能更好地清除瘤细胞, 且移植后的并发症较少。所以, 自体移植成为没有找到合适供者、经费难患者的一种比较好的选择。本科对 2003~2008 年收治的 42 例急性髓细胞白血病进行了不同次自体造血干细胞移植, 取得较好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本科 2003~2008 年收治 22 例急性髓细胞白血病行单次自体外周血造血干细胞移植; 另外 20 例急性髓细胞白血病患者在完全缓解后行第 1 次自体外周血造血干细胞移植, 移植 3~4 个月 after 行第 2 次自体外周血造血干细胞移植。在 42 例患者中, 急性髓细胞白血病 M1 型 5 例, 急性髓细胞白血病 M2 型 22 例, 急性髓细胞白血病 M5 型 8 例, 急性髓细胞白血病 M4 型 3 例, 急性髓细胞白血病 M6 型 4 例。CR1 38 例, CR2 4 例。其中儿童 5 例, 成人 37 例; 男 26 例, 女 16 例。中位年龄 45 岁 (16~56 岁)。

1.2 干细胞动员与采集

1.2.1 干细胞的动员 给予 TA 方案化疗 (吡柔比星 + 中大剂量阿糖胞苷) 后, 在白细胞自动回升时给予重组人粒细胞集

落刺激因子 (5~10 μg/kg·d, 分 2 次使用) 动员干细胞。

1.2.2 干细胞的采集 患者在联合化疗后行重组人粒细胞集落刺激因子动员。当白细胞大于 $5.0 \times 10^9/L$ 时, 采集外周血造血干细胞。

1.3 移植前处理 移植前 1 周口服诺氟沙星胶囊、复方磺胺、氟康唑片行肠道净化。

1.4 预处理方案 氟达拉滨 (Flu): $30 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ d}$; 白消安 (BU): $0.8 \text{ mg/kg, q6h} \times 4 \text{ d}$; 阿糖胞苷 (Ara-c): $2.0 \text{ g/m}^2 \times 2 \text{ d}$; 伊达比星 (IDA): $10 \text{ mg} \times 3 \text{ d}$ 。

1.5 干细胞回输 每次干细胞回输时, 单个核细胞计数大于 $4 \times 10^8/\text{kg}$, CD34^+ 细胞数大于 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 。

1.6 移植疗效观察 当中性粒细胞绝对值大于 $0.5 \times 10^9/L$, 血小板大于 $20 \times 10^9/L$ 为造血重建。所有病例随访至 2011 年 1 月底。

1.7 统计学处理 所有资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 造血重建 所有患者均造血重建, 中性粒细胞重建中位时间为 9.6 d, 血小板重建中位时间为 14.2 d。

2.2 移植后相关并发症 18 例发生口腔溃疡, 32 例发热, 2 例出血性膀胱炎, 10 例皮肤、黏膜出血。无一例移植相关死亡。

2.3 生存率 至随访结束时, 无病生存患 (下转第 1162 页)

△ 通讯作者, E-mail: xhchen888@yahoo.com.cn. # 共同第一作者。

者在移植后病情均得到控制,部分甚至得到治愈,在随访期间未见复发,取得了较好的总体疗效。由此可见,自体 CD34⁺ 细胞移植不失为治疗难治性 AID 安全有效的手段。但由于目前尚未确定可获得长期安全、稳定临床效应的最佳移植方案,故还需进行多中心、多病例的临床研究与观察以进一步探讨。

参考文献

[1] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI, a disease activity index for lupus patients, the committee on prognosis studies in SLE[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640.

[2] Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases[J]. N Engl J Med, 2001, 345(5): 340-350.

[3] Baldwin JL, Storb R, Thomas ED, et al. Bone marrow transplantation in patients with gold-induced marrow aplasia[J]. Arthritis Rheum, 1977, 20(5): 1043-1048.

[4] Auletta JJ, Lazarus HM. Immune restoration following hematopoietic stem cell transplantation; an evolving target[J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35(9): 835-838.

[5] Tyndall A, Fassas A, Passweg J, et al. Autologous haemopoietic stem cell transplants for autoimmune diseases feasibility and transplant related mortality [J]. Bone Marrow transplantation, 1999, 24(7): 729-734.

[6] Burt RK, Patel D, Thomas J, et al. The rationale behind autologous autoimmune hematopoietic stem cell transplant conditioning regimens: concerns over the use of total-body irradiation in sys-

temic sclerosis[J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34(9): 745-751.

[7] Tyndall A, Koike T. High dose immunoablative therapy with hematopoietic stem cell support in the treatment of severe autoimmune disease: current status and future direction[J]. Intern Med, 2002, 41(8): 608-612.

[8] Jayne D, Passweg J, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2004, 13(3): 168-176.

[9] Adkins DR, Abidi MH, Brown RA, et al. Resolution of psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia; late complications of therapy [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 26(11): 1239-1241.

[10] Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, et al. Rituximab for immune cytopenia in adults; idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(11): 1340.

[11] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(1): 25-33.

[12] Musette P, Mouquet H, Jacquot S, et al. Study of the B and T lymphocyte responses in pemphigus patients treated by anti CD20 immunotherapy (Rituximab) [J]. J Invest Dermatol, 2006, 126(3): S23.

(收稿日期: 2011-03-07)

(上接第 1159 页)

者 23 例,其中双次自体造血干细胞移植无病生存 13 例(占 65%),复发 7 例(占 35%)。单次自体移植无病生存 10 例(占 45.5%),复发 12 例(54.5%)。

3 讨论

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前急性髓细胞白血病治疗的最有效方法,它的预处理能将肿瘤细胞负荷降至尽可能低的程度,移植后的移植物抗白血病效应可进一步清除患者体内的恶性细胞,提高移植的疗效。但 allo-HSCT 存在植入失败率高、移植并发症发生高及致死性感染率高、移植相关死亡率高等风险^[1-2]。仅仅通过常规化疗无法彻底清除体内的恶性细胞,在长期维持化疗后可能诱导产生耐药细胞。双次自体造血干细胞移植具有体内净化作用,在恶性血液病治疗上疗效显著优于长期大剂量化疗和单次自体造血干细胞移植,且自体造血干细胞移植具有移植后并发症少、安全性高、移植相关费用低等优点。但自体造血干细胞移植不能彻底地清髓,具有复发率较异基因造血干细胞移植高等缺点。故移植前预处理是自体造血干细胞移植的重要环节之一,有效的预处理方案对于降低移植相关死亡率及复发率,提高患者的无病生存率十分关键^[3-8]。

FBA 方案(氟达拉滨、白消安、阿糖胞苷)是一种减低剂量的预处理方案,清髓作用较差,不能更彻底地清除白血病细胞。本科在 FBA 预处理方案的基础上加用了伊达比星。伊达比星能加强清髓作用,减少移植后复发。从本科目前的 42 例急性髓细胞白血病来看,共死亡 18 例,均为移植后复发死亡,减低移植后复发仍然是自体移植需要解决的关键问题。从研究结

果来看,双次自体移植的复发率明显低于单次移植,因此,双次自体造血干细胞移植可以作为没有找到合适供者或者经费困难患者的选择。

参考文献

[1] Chen XH, Zhang C, Zhang X, et al. Role of antithymocyte globulin and granulocyte-colony stimulating factor-mobilized bone marrow in allogeneic transplantation for patients with hematologic malignancies[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(2): 266-273.

[2] Chen XH, Gao L, Zhang X, et al. HLA-haploidentical blood and bone marrow transplantation with anti-thymocyte globulin; long-term comparison with HLA-identical sibling transplantation[J]. Blood cell Mol Dis, 2009, 43(1): 98-104.

[3] 李天舒,徐建民. 自体造血干细胞的体外净化进展[J]. 中国临床医学, 2002, 9(1): 93-94.

[4] 张之南,单渊东. 协和血液病学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2004: 159-176, 349-366.

[5] 张伯龙,黄文荣,达万明,等. 双次自体造血干细胞移植治疗恶性血液病的临床分析[J]. 中华医学杂志, 2002, 8(2): 123-126.

[6] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2007: 106-116.

[7] 郑冬,张国材,谭恩勋,等. 双次自体造血干细胞移植治疗恶性血液病的临床分析[J]. 癌症, 2001, 20(6): 644-646.

[8] 张晋琳. 急性髓系白血病治疗进展[J]. 实用医院临床杂志, 2010, 7(22): 46-50.

(收稿日期: 2011-03-07)