

自体外周血干细胞移植治疗实体瘤中不良反应研究

张 谊 张伟令 黄东生 王一卓 杨怡平 李 苹 朱 霞 洪 亮 周 燕
首都医科大学附属北京同仁医院儿科(北京 100730)

摘要: **目的** 探讨小儿自体外周血干细胞移植(auto-PBSCT)预处理的不良反应及防治。**方法** 观察 30 例实体瘤患儿接受 auto-PBSCT 的急性相关不良反应。30 例中男 22 例,女 8 例;其中神经母细胞瘤 20 例,横纹肌肉瘤 3 例,原发性神经外胚层瘤(PNET)2 例,肝母细胞瘤 1 例,视网膜母细胞瘤 3 例,肾母细胞瘤 1 例。**结果** 外周血造血干细胞回输后+3 ~ +14 d 内不良反应表现为Ⅰ级 21 例,Ⅱ级 6 例,Ⅲ级 1 例,Ⅳ级 2 例(死亡 1 例);经对症处理后于预处理+15 ~ +22 d 25 例无不良反应;2 例Ⅰ级,2 例Ⅱ级。30 例患儿均有不同程度口腔溃疡、呕吐、腹泻及离子紊乱,有心肌损伤、心律不齐及心衰表现 5 例,出血性膀胱炎 1 例,肝转氨酶升高改变 15 例,消化道大出血低血容量休克 1 例,多脏器功能衰竭死亡 1 例。经过规律抗感染及对症治疗后,30 例患儿中+22 d 不良反应好转率为 86.7%(26/30),+30 ~ +40 d 不良反应除 2 例因病情进展外均好转,移植后 1 年无病生存率为 70.0%(21/30),移植 2 年后无病生存率为 53.3%(16/30)。29 例患儿于+15 ~ +40 d 脏器损伤恢复正常。**结论** 虽然 auto-PBSCT 预处理可引起各系统的不良反应,但多可在短期内恢复,对患儿生活质量影响较小。在治疗过程中防治上述不良反应,可有效地提高实体瘤缓解率。
[临床儿科杂志,2009,27(8):747-749]

关键词: 自体外周血干细胞移植; 不良反应; 实体瘤

中图分类号: R725

文献标志码: B

文章编号: 1000-3606(2009)08-0747-03

Related toxicity of autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with malignant solid tumors ZHANG Yi, ZHANG Wai-ling, HUANG Dong-sheng, WANG Yi-zhuo, YANG Yi-ping, LI Ping, ZHU Xia, HONG Liang, ZHOU Yan (Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

Key words: autologous peripheral blood stem cell transplantation; toxicity; solid tumor

自体外周血干细胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation, auto-PBSCT) 具有并发症少、免疫恢复快、合并症少、费用少且技术相对简单的特点^[1], 已成为改善血液恶性肿瘤患者预后的重要治疗手段, 但临床总结表明, auto-PBSCT 仍存在明显的不良反应, 尤其在骨髓抑制期。自 2006 年 5 月至今, 我科已成功应用 auto-PBSCT 治疗 30 例患儿, 现就移植过程中出现的不良反应进行探讨, 旨在为 auto-PBSCT 的临床应用提供观察依据, 提供移植过程中的主要不良反应及防治经验。

1 资料与方法

1.1 临床资料 对象为 2006 年 5 月 - 2008 年 9 月收治我院的 30 例实体瘤患儿, 男 22 例, 女 8 例; 平均年龄 (5.98 ± 3.62) 岁。30 例患儿中病情分期均为 III-IV 期, 5 例为病情进展期, 3 例为部分缓解, 22 例为完全缓解; 病种包括神经母细胞瘤 20 例, 横纹肌肉瘤 3 例, 原发性神经外胚层瘤 (PNET) 2 例, 肝母细胞瘤 1 例, 视网膜母细胞瘤 3 例, 肾母细胞瘤 1 例。其中肝母细胞瘤 1 例, 神经母细胞 2 例及视网膜母细胞瘤 2 例为进展期, 行 auto-PBSCT 治疗; 其余 25 例病情缓解 3 个月以上, 规律常规化疗 6 个周期后进行移植治疗。

1.2 预处理方案 实体瘤 (除视网膜母细胞瘤外) 预处理基本方案为: 马法兰 210 mg/m^2 共 3 d, 卡铂 425 mg/m^2 及依托泊苷 (VP-16) 338 mg/m^2 4 d, 共 27 例; 视网膜母细胞瘤预处理方案为环磷酰胺 1.5 mg/m^2 于第 2 ~ 5 天静滴, 卡铂 425 mg/m^2 及 VP-16 338 mg/m^2 共 5 d。共 3 例。回输为预处理第 8 天即 0 d^[2]。行 auto-PBSCT 预处理同时常规应用还原型谷胱甘肽、复合辅酶及果糖二磷酸钠、奥美拉唑等保肝、营养心肌及保护胃肠黏膜药物。

1.3 急性毒性反应观察 0、7、14、21、28 d 对 30 例接受治疗患儿按 Bearman 标准^[3]进行包括心脏、膀胱、肾脏、肝脏、中枢神经系统、口腔及胃肠道的急性毒性反应评分, 肺脏观察至移植后 30 d, +60 d 可进行脏器评估。此后每 3 个月复查。

2 结果

2.1 急性不良反应分析 30 例行 auto-PBSCT 患儿的主要急性不良反应表现为: 预处理+3 d ~ +14 d 内 I 级 21 例, II 级 6 例, III 级 1 例 (梗阻性黄疸伴有腹膜炎及腹水), IV 级 2 例 (死亡 1 例); 经对

症处理后于预处理+15 d ~ +22 d 25 例无不良反应, I 级 2 例, II 级 2 例。+3 d ~ +14 d 多为 I 级反应 (70.0%, 21/30), 多表现为腹泻和口腔溃疡。由于大剂量化疗引起骨髓抑制尤其在 $\text{WBC} < 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 时可出现不同程度不良反应, 主要表现为不同程度感染甚至败血症 (3 例)。经过规律抗感染及对症治疗后, 30 例患儿中+22 d 不良反应好转率为 86.7% (26/30), +30 d ~ +40 d 不良反应除 2 例因病情进展外均好转, 移植后 1 年无病生存率为 70.0% (21/30), 移植 2 年后无病生存率为 53.3% (16/30)。

本组在大剂量化疗结合 auto-PBSCT 治疗中, 30 例患儿均有不同程度口腔溃疡、呕吐、腹泻及离子紊乱, 于+14 d 左右明显, 于+22 d 黏膜损伤逐渐恢复。1 例患儿因化疗肠黏膜损伤引起胃肠道突然大出血导致低血容量休克, 经抢救及对症治疗于+22 d 好转; 1 例患儿因放疗后肠管粘连, 于+18 d 左右继发肠梗阻, 经对症治疗于+23 d 缓解; 5 例有心肌损伤 (5/5)、心律不齐 (3/5) 及心衰 (1/5) 表现, 均因大剂量化疗引起心肌损害 (表现为 CK-MB 增高), 主要表现为 I 度传导阻滞, 但其中 1 例心衰患儿因存在心脏扩大原发病, 于大剂量化疗后引起心衰, 经强心治疗后+60 d 复查心动超声及心肌酶为正常范围; 15 例肝转氨酶升高, 其中 3 例黄疸明显, 经三联保肝及对症治疗 1 周后生化指标逐渐恢复, 仅少数患儿+30 d 肝转氨酶略高于正常约为 16.6% (5/30); 1 例出血性膀胱炎为马法兰组预处理患儿, 因马法兰引起黏膜损害造成, 且此患儿曾有膀胱炎病史导致骨髓抑制期出现出血性膀胱炎, 患儿 1 个月左右尿检正常; 1 例多脏器功能衰竭死亡, 此患儿为神经母细胞瘤多脏器转移且有原发心脏损害, 大剂量化疗后骨髓抑制期免疫耐受差, 导致多脏器衰竭死亡。29 例患儿于+15 d ~ +40 d 脏器损伤恢复正常。视网膜母细胞瘤移植患儿不良反应表现较轻, 多为肝转氨酶升高及胃肠道反应, 且恢复较快。

2.2 眼科检查 3 例视网膜母细胞瘤患儿移植后+30 d 复查眼底肿瘤明显钙化缩小。30 例移植患儿视力在移植前后均未受影响。

2.3 神经系统 1 例肝母细胞瘤患儿于+10 d 由于白细胞下降发生感染, 且有颅内转移引起抽搐, 随之发生肝性脑病。

因本研究主要针对-7 d ~ +60 d 的不良反应以及对患儿各系统生理功能的影响, 故未作体格发

育的统计学检验。在30例患儿中+30 d时均无神经系统异常。心、肺系统临床及辅助检查均提示无慢性疾患发生。

3 讨论

预处理的强弱对移植的效果、急性不良反应影响很大,过强或过弱都会影响患儿移植后的生存质量,且行自体外周血干细胞移植患儿是否存在多器官转移及是否存在脏器功能低下,与预处理后骨髓抑制期所产生的不良反应关系显著^[4]。通过总结发现,预处理后骨髓抑制期患儿不良反应多由于马法兰引起皮肤黏膜损害及脏器损害,虽于预处理时给予相应预防性治疗,但患儿仍有不同程度的不良反应,尤其在骨髓抑制期明显(+8 d~+14 d),但多在造血功能重建后不良反应好转或完全恢复。但进展期患儿行大剂量化疗结合 auto-PBSCT 不良反应较重,且持续时间较长。完全缓解期及部分缓解期患儿不良反应较轻且恢复较快。因此,肿瘤缓解期患儿行 auto-PBSCT 疗效较好,且不良反应较轻,急性不良反应于骨髓造血重建后可完全恢复。

本组预处理的急性不良反应提示,其主要与化疗后骨髓抑制有关,尤其在白细胞总数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 时不良反应明显。患儿的胃肠道反应甚至是出血性膀胱炎主要与马法兰导致肠道黏膜损伤、糜烂引起胃肠功能紊乱有关,多发生于预处理后数天至数周内;环磷酰胺因给予黏膜保护及大剂量水化引起出血性膀胱炎较少。但患儿多于+35 d左右恢复,采用大量碱化液及保护黏膜、抗感染预防效果较好^[5,6]。研究发现,1例肠梗阻患儿与移植前放疗导致肠管黏连关系密切,化疗后骨髓抑制合并感染导致肠梗阻,经胃肠减压及禁食水近4 d(92 h)后好转,随诊半年患儿胃肠功能正常,说明 auto-PBSCT 直接导致胃肠功能受损并不严重。1例不良反应Ⅲ级患儿为梗阻性黄疸伴有腹膜炎及腹水,主要因患儿为单肾,肾脏代偿能力较差,肾小球滤过率下降引起水钠潴留诱发感染,经亚安培南、夫西地酸及注射用两性霉素B脂质体联

合抗感染,1周后腹水明显减少症状好转。2例不良反应Ⅳ级患儿均为病情进展期行 auto-PBSCT,并非 auto-PBSCT 的完全适应证,均在家长强烈要求下行此治疗,只为延长生命暂时缓解病情,其急性不良反应与本身原发病病情危重有关。因此,行 auto-PBSCT 治疗患儿的直接急性不良反应虽可较为严重且受累器官较多,但经过有效治疗仍可有效防治,器官功能多可恢复。

总之,本组所采用的预处理方案疗效较好,患儿可耐受,对患儿各系统基本生理功能影响较小。因此,auto-PBSCT 治疗实体瘤仍是经济、有效的方法。研究表明,在患儿预处理前后应持续应用抗感染、保护胃肠黏膜及保护脏器功能的相应对症治疗,尤其应在骨髓抑制期应用两联甚至三联抗菌素治疗,其中包括抗真菌类抗生素,可有效地防治上述不良反应。

参考文献:

- [1] 黄绍良,周敦华.造血干细胞移植治疗小儿白血病若干问题[J].临床儿科杂志,2007,23(8):625-627.
- [2] 黄东生,唐锁勤,王建文,等.儿童外周原始神经外胚层肿瘤9例临床及病理分析[J].中国实用儿科杂志,2003,18(12):745-746.
- [3] Bearmen SI, Appelbaum FR, Buckner CD, *et al.* Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation [J]. Clin Oncol, 1988, 6(10):1562-1568.
- [4] Tang S, Huang D, Wang J, *et al.* Application of autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with malignant tumor [J]. Chin Med J (Engl), 2001, 114(10):1098-1101.
- [5] Hsu HL, Lu CY, Tseng HY, *et al.* Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infection in children [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2001, 34(4): 275-280.
- [6] Demirer T, I Ihan O, Mandel NM, *et al.* A phase I dose escalation study of high-dose thiopeta, melphalan and carboplatin (TMCb) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) in patients with solid tumors and hematologic malignancies [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(7):697-703.

(收稿日期:2008-10-13)