

· 生物治疗 ·

化疗药物治疗双原发肿瘤继发急性白血病 1 例及文献复习

杨喜晶, 周福平, 张 迁, 钱其军 (东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科, 上海 200438)

[摘要] 近年来,随着化疗的大量开展,继发性白血病发病率逐年升高,笔者报道 1 例卵巢癌并发乳腺癌患者经化疗、放疗后出现急性粒-单细胞白血病,从初次化疗至诊断急性白血病的时间为 37 个月,起病急、生存期短。文献报道烷化剂、拓扑异构酶 I 抑制剂、铂类均易诱发继发性白血病。造血干细胞移植可降低病死率、延长无进展生存期。

[关键词] 继发性白血病;卵巢癌;乳腺癌;化疗

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2015)05-0453-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.05.020

One case of double primary tumors with secondary acute leukemia induced by chemotherapy drugs and literature review

YANG Xijing, ZHOU Fuping, ZHANG Qian, QIAN Qijun (Department of Biotherapy, Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital, Shanghai 200438, China)

[Abstract] In recent years, with a large number of chemotherapy development, the incidence of secondary leukemia increased year by year, an acute myelomonocytic leukemia after chemotherapy and radiotherapy in 1 case of ovarian cancer and breast cancer was reported. The time from first chemotherapy to acute leukemia onset was 37 months. This patient had rapid onset and short survival period. Reports in the literature suggested that alkylating agents, topoisomerase I inhibitors, platinum were all easy to induce secondary leukemia. Hematopoietic stem cell transplantation could reduce mortality and prolong progression free survival.

[Key words] secondary leukemia; ovarian cancer; breast cancer; chemotherapy

继发性白血病(secondary leukemia, SL)是指原发疾病(包括恶性肿瘤和良性肿瘤)经放疗、化疗,以及确定的环境或职业接触后发生的白血病,亦称治疗相关性白血病(therapy related leukemia, TRL)。1970年,Smit等首次报道了继发性白血病的病例^[1]。近年来,随着化疗和放疗的广泛应用,肿瘤患者的生存期明显延长,继发性白血病的发生率也随之升高。

本文报道 1 例双原发肿瘤(乳腺癌术后、卵巢癌术后复发伴骨、盆腔转移)患者,经初次化疗后 37 个月,出现急性粒-单细胞白血病(AML-M5)。现报道如下:

1 病例资料

患者,女性,36岁,无家族遗传病史及毒素接触史。2009年因体检发现乳腺癌,于2009-05-01行乳

腺癌改良根治术,术后病理提示:左乳浸润性导管癌 2 级(外上缘,大小 3 cm×2.2 cm×1.5 cm),CK+, ER+, PR±, PCNA60%, P53++, EMA++, CerBb-2(+). 术后未见肿瘤复发。2011年7月因“下腹部坠胀”,查B超提示:子宫右侧实质性包块,左侧卵巢实质性包块。2011-07-22查腹部CT提示:肝右叶低密度结节(7 mm×4 mm),肝右后叶与右肾间隙结节,腹膜后淋巴结肿大,网膜增厚,腹腔积液,考虑有转移可能;糖类抗原(CA125) > 1 000 U/ml;下腹部MRI提示:卵巢癌,腹腔淋巴结转移。于2011-07-30、2011-08-22、2011-09-18行3个疗程新辅助化疗(紫杉醇+卡铂),2011-10-22行全子宫双侧附件+大网膜切除术,术中见大网膜增厚、僵硬,表面遍布黄色结节样病灶,右侧卵巢呈菜花状,大小 4 cm×5 cm×4 cm,左侧 4.4 cm×4 cm×4 cm。术后病理提示:左右卵巢腺癌,中低分化,累及左、右输卵管及大网膜组织,子宫体未见累及。术后行 8 个疗程紫杉醇+顺铂化疗,CA125降至正常。2013年2月复查,CA125升高至 70 U/ml,诊断为卵巢癌术后复发,再次行 5 疗程紫杉醇+顺铂

[作者简介] 杨喜晶,医师,研究方向:恶性肿瘤的免疫细胞过继治疗.Tel:13917829359;E-mail:crystalyxj@163.com

[通讯作者] 钱其军,主任医师,研究方向:免疫细胞过继治疗及肿瘤基因、病毒治疗研究.Tel:13311850698;E-mail:qianqj@163.com

化疗。因患者 CA125 再次升高,后又行 8 个疗程化疗:多西他赛 100 mg + 表柔比星 60 mg + 卡铂 600 mg。期间 2014-07-30 行贝伐珠单抗 300 mg 靶向治疗,同时行 8 个疗程树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)免疫治疗;化疗期间曾出现Ⅳ度骨髓抑制,给予输注血小板及升白细胞等治疗后好转。期间 2014-01-24 查 PET-CT 提示:卵巢癌术后,直肠右旁及肝肾隐窝种植转移,右髂骨、右侧第 6 前肋及 T2 椎体转移。2014 年 2 月针对 T2 椎体及右骶骨转移瘤行射波刀治疗,治疗后骨转移瘤消失。2014-04-21 查 PET-CT 提示:卵巢癌术后,盆底种植转移;2014-06-27 查盆腔增强 MRI 提示,直肠旁小结节(直径分别约 0.8 cm、0.9 cm),考虑转移灶可能性大,直肠旁少量积液。2014-07-02 针对盆腔病灶行 Rapid Arc 放疗治疗;Varian IX 加速治疗,拟治疗 20 次,因患者出现腹胀,查腹部 B 超提示腹腔积液(盆腔最大前后直径 7.5 cm),治疗 14 次后停止放疗。2014-08-20 在超声引导下行腹腔内化疗药物颗粒间质化疗术(氟安缓释颗粒 1.0 g,顺安粒子 100 mg),结合深部热疗。患者经多次抗肿瘤治疗后,可观察到细胞免疫治疗前后患者机体免疫功能变化(表 1)以及化疗(多西他赛+表柔比星+卡铂)前后肿瘤标志物 CA125 的变化(图 1)。2014-09-03 再次入院拟行化疗,住院期间出现乏力、腹痛、头痛,2014-09-04 查血常规提示:白细胞 $33.91 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 91 g/L、血小板 $150 \times 10^9/L$ 、中性晚幼粒细胞 1%、中性中幼粒细胞 3%;因患者腹腔化疗后 2 周,结合腹痛及血象,考虑出现腹腔感染,给予抗感染治疗后血象未见下降反而逐渐上升。2014-09-09 血常规上升至:白细胞 $114.54 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 95g/L、血小板 $78 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 42%、异型淋巴细胞 56%;给予羟基脲(500 mg,tid)口服降白细胞治疗后,2014-09-11 血常规继续上升:白细胞 $122.52 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 92.0 g/L、血小板 $43 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 21%、淋巴细胞 7%、单核细胞 4%、中性杆状核粒细胞 15.0%、中性晚幼粒细胞 3.0%、幼稚细胞 50%。患者外周血象进行性恶化(图 2、3、4),考虑出现白血病可能,2014-09-12 行骨髓穿刺术。2014-09-17 骨穿报告提示:①髓相:有核细胞增生活跃。白血病细胞占 72.5%,此类细胞胞体中等偏大,胞核呈圆形或类圆形,可见扭曲、重叠,核染色质疏松,核仁大而清晰,胞浆量中等至偏多,可见空泡,部分细胞有伪足状突起。粒系及红系增生均受抑,分别占 22%、1.5%。淋巴细胞占 3.5%,形态大致正常。全片见

巨核细胞 6 只/(2.5 cm×3 cm),以过渡阶段细胞为主,血小板少见。②血像:可见 55% 的白血病细胞。③白血病细胞化学染色:POX 6% 阳性,CE 少部分弥漫性细颗粒样阳性,NSE 强阳性,NaF 完全被抑制。诊断:急性粒-单细胞白血病(AML-M5)骨髓像。未能行抗白血病治疗,仅给予降低白细胞、输注血小板等对症支持治疗,2014-09-17 患者即临床死亡。

表 1 治疗前后全血免疫指标

日期	CD3 ⁺ T 细胞 (%)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞 (%)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞 (%)	CD3 ⁺ CD56 ⁺ T 细胞 (%)	调节性 T 细胞 (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	骨髓来源抑制细胞(MDSC) (%)
2013-11-21	78.9	34.0	45.0	14.5	3.0	0.8	1.0
2014-01-20	88.3	43.0	40.8	12.5	2.3	1.1	1.2
2014-04-11	94.7	44.6	50.1	9.0	8.5	0.9	1.8

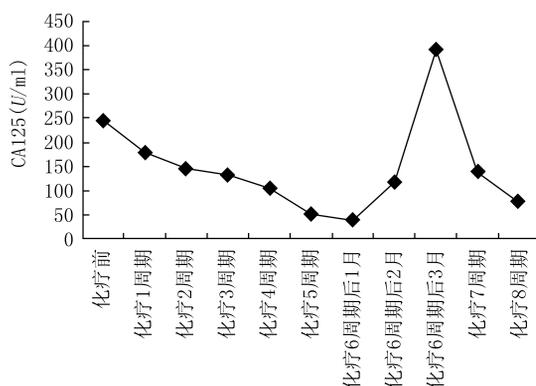


图 1 化疗前后 CA125 变化

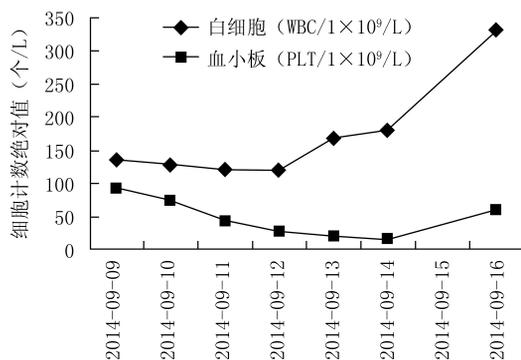


图 2 白细胞及血小板变化

2 文献复习

继发性白血病的病因主要包括:①离子辐射:已证实单独放疗比单独化疗所致的白血病发病率要低(<4%),但先放疗后化疗者发生继发性白血病的风险大于先化疗后放疗者。②化疗药物:烷化剂和拓扑异构酶 I 抑制剂易诱发继发性白血病;①烷化剂

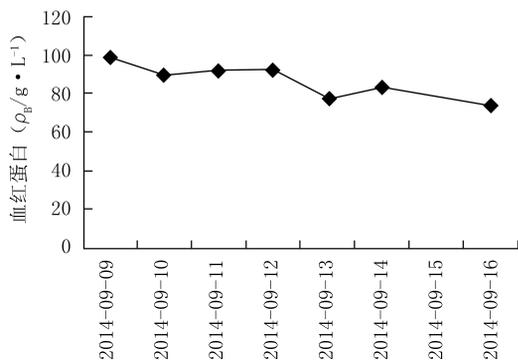


图3 血红蛋白变化

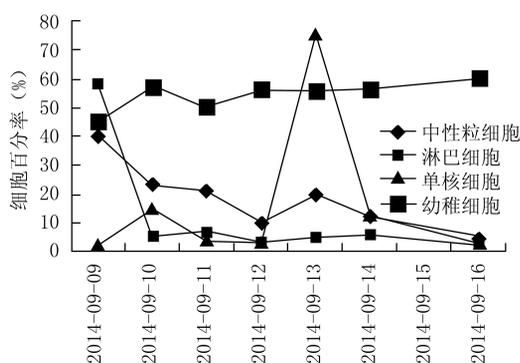


图4 外周血细胞计数分类变化

所致白血病约占化疗所致白血病总数的85%，临床常用的烷化剂包括环磷酰胺、氮芥、瘤可宁、马法兰、白消安、卡氮芥、噻替哌、亚硝脲类药物等。烷化剂诱发白血病的危险性与累积剂量相关，烷化剂诱发白血病有较长潜伏期，会诱发染色体畸变^[2]。⑩DNA拓扑异构酶I抑制剂，如蒽环类(阿霉素、表柔比星、多柔比星)、表白毒类(VP16、VM26)、米托蒽醌、乙双吗啉、喹诺酮类抗生素、儿茶酸、苯代谢物等。从白血病的细胞形态学方面，继发于烷化剂的白血病患者，其细胞形态学常为M6/M7，而继发于拓扑酶抑制剂的患者则常为M4/M5^[3]。

继发性白血病的发病机制主要包括：①细胞遗传学：克隆性染色体核型异常；②分子生物学：影响造血干细胞生长和分化的基因异常表达，DNA修复功能异常影响基因组的稳定性。

卵巢癌主要以手术、化疗、放疗为治疗手段，随着化疗药物的广泛应用，继发性白血病随之而生。关于卵巢癌化疗后SL，早在1985年，就有学者报道1例卵巢癌患者化疗后出现慢性粒细胞白血病(CML)^[4]。同年，有学者报道4例继发性白血病：1例乳腺癌、2例卵巢癌、1例多发性骨髓瘤，应用美法仑化疗，中位累积药物剂量为1 299 mg，从原发病到SL的中位发病时间为63个月，4例患者均死亡

(确诊后3~9个月)^[5]。

烷化剂有很强的诱发白血病的潜在风险，卵巢癌患者接受烷化剂类药物化疗会增加急性白血病(尤其是髓系白血病)的危险。我国学者通过实验证实了这一点，其对99 133例卵巢癌幸存者中的114例白血病进行对照研究，研究组74%的白血病发生于卵巢癌确诊后2~9年内，其中急性或非淋巴细胞白血病占总白血病数的89%。治疗方法不同，发生SL的相对危险性也不同：单纯化疗比放疗加化疗的危险性要高，但两者差别并不显著；单纯放疗相对危险性低。在放疗剂量超过10 Gy时，其致白血病的危险性开始下降，这可能因为在大剂量的放射中，可能发生恶性转化的骨髓细胞减少^[6]。

关于DNA拓扑异构酶I抑制剂(阿霉素)诱导卵巢癌患者出现SL的病例并不少见，有学者报道2例卵巢癌经顺铂+阿霉素化疗后出现1例继发性急性非淋巴细胞性白血病和1例白血病前期综合征，在2例患者中检测出5、7、11、17号染色体畸形，这些为药物相关性白血病中可检测到的染色体畸变^[7]。后又有学者报道了1例IV期卵巢癌患者经顺铂+阿霉素+环磷酰胺化疗后3年发生急性非淋巴细胞性白血病^[8]。

卵巢癌以铂类为主的化疗方案可增加SL的风险：国外学者统计了1980至1993年北美和欧洲28 971例诊断为侵袭性卵巢癌的患者，其中有96例在应用含铂化疗方案(平均接受9次顺铂或7次卡铂为基础的周期化疗)后出现了SL，与对照组272例病人比较：含铂化疗发生白血病的风险增高，卡铂比顺铂的相对风险高，风险剂量为高于1 000 mg时，单纯放疗(剂量18.4 Gy)不增加白血病风险；但由于这些病例中常有已知致白血病物质接触史(烷化剂或拓扑异构酶I抑制剂)，故认为含铂方案的化疗给患者带来的益处远大于诱发白血病的风险^[9]。

近年来有学者报道相关性急性髓细胞性白血病(t-AML)与接触紫杉醇有关，这类SL潜伏期长，且为侵袭性强的白血病亚型，与之前报道不同的是有学者报道了1例继发性急性巨核细胞白血病(M7)，1例73岁卵巢癌患者因复发，行紫杉醇+卡铂化疗，在第一次化疗后25个月被诊断为AML-M7，染色体检查未发现19号染色体异位。由于t-AML发病率的升高，提示紫杉醇可能为诱发t-AML的原因，因此应用紫杉醇之前需特别评估诱发t-AML的风险^[10]。2014年Ishikawa等报道了1例卵巢癌经化疗(紫杉醇+卡铂)结合放疗后出现药物相关性骨髓增生异常综合征(t-MDS)，1例IIIc期卵巢癌患者

1995年行手术治疗,术后行6个疗程环磷酰胺+阿霉素+顺铂化疗,2005年2月初,发现胸骨转移,行紫杉醇+卡铂化疗联合胸骨转移瘤放疗,2008年12月出现全血细胞减少,诊断为t-MDS。难治性血细胞减少伴多系病态造血(RCMD),从化疗到发生t-MDS的时间为13年,后因出现多发性脑梗死而死亡,紫杉醇和卡铂的累积剂量为1 968 mg和6 480 mg^[11]。有学者对上皮性卵巢癌(EOC)治疗后SL进行了流行病学分析:63 359例EOC患者中有109例诊断为继发性粒细胞白血病,发生率为0.17%,从卵巢癌到t-AML的中位潜在时间为4年(0到27年),t-AML的中位生存期为3个月,而原发性AML中位生存期为6个月($P<0.001$)。t-AML的预后更差,对EOC患者来说是致死性的,但在应用含紫杉醇和铂类药物为基础的化疗方案后,t-AML发病率明显下降^[12]。

3 讨论

本例患者为双原发肿瘤,机体免疫监视功能下降,乳腺癌术后2年出现卵巢癌,术后复发,出现骨、盆腔转移,先后行3个疗程紫杉醇+卡铂化疗,14个疗程紫杉醇+顺铂化疗,8个疗程多西他赛+表柔比星+卡铂化疗,累积使用25个疗程紫杉醇类+铂类药物化疗,紫杉醇类药物累积量高于4 200 mg(紫杉醇高于3 400 mg、多西他赛820 mg),铂类药物累积量高于8 300 mg(卡铂高于6 700 mg、顺铂高于1 680 mg),阿霉素类药物累积量420 mg,均高于文献报道的可诱发白血病的累积量。最近文献报道,紫杉醇类、铂类、阿霉素类药物均可诱发白血病,同时该患者的治疗还包括了针对骨转移瘤的放疗、针对盆腔转移瘤的放疗和腹腔局部灌注化疗,以上因素都可能诱发白血病。

该患者从初次化疗至诊断急性白血病的时间为37个月,自诊断SL后的生存期仅为几天,未行染色体及基因检测,未行机体免疫功能检测,无法得到更确切的发病的细胞遗传学及分子生物学证据。该患者白血病起病急,仅予降低白细胞、输注血小板等对症支持治疗,未能行有效的抗白血病治疗即出现临床死亡。SL的治疗方面,主要的治疗原则为:支持对症治疗,化疗,造血干细胞移植。和原发性白血病的治疗疗效相比,SL临床完全缓解时间短、耐药发生率高、诱导缓解化疗效果差,造血干细胞移植疗效优于单纯化疗,可降低病死率、延长生存期,建议发病早期进行造血干细胞移植。SL的预后与染色体异常类型密切相关,相同细胞类型的SL比原发性

白血病生存期短、预后差、早期病死率高。随着化疗使卵巢癌生存期的延长,卵巢癌化疗后的SL成为卵巢癌远期最严重的并发症,因此对于卵巢癌患者应用紫杉醇类、铂类及阿霉素类药物化疗前需评估患者化疗后出现白血病的潜在风险,严格掌握化疗药物的使用剂量,对患者定期随访,争取早发现、早诊断、早治疗,延长患者的生存期。

【参考文献】

- [1] Smit CG, Meyler L. Acute myeloid leukaemia after treatment with cytostatic agents[J]. *Lancet*, 1970, 2(7674):671-672.
- [2] Leone G, Voso MT, Sica S, et al. Therapy related leukemias: susceptibility, prevention and treatment[J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 41(3-4): 255-276.
- [3] 肖志坚, 都玉书. 继发性白血病的研究现状[J]. *中华血液学杂志*, 2001, 22(11):613-616.
- [4] Markman M. Chronic myelocytic leukemia as a secondary malignant condition in a patient receiving prolonged chemotherapy for ovarian carcinoma[J]. *West J Med*, 1985, 143(2): 243.
- [5] Atichartakarn V, Punyammalee B, Nitiyanant P. Therapy related acute non-lymphocytic leukemia: report of 4 cases[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1985, 16(3): 421-430.
- [6] 夏忠军. 卵巢癌化疗的继发性白血病[J]. *国际内科学杂志*, 1991, 2(3):22-24.
- [7] Chambers SK, Chopyk RL, Chambers JT, et al. Development of leukemia after doxorubicin and cisplatin treatment for ovarian cancer[J]. *Cancer*, 1989, 64(12): 2459-2461.
- [8] Yokoyama Y, Futagami M, Fukushi Y, et al. Secondary acute nonlymphocytic leukemia following successful chemotherapy combining cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide for stage IV epithelial ovarian cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2000, 263(4): 206-207.
- [9] Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(5): 351-357.
- [10] Yeasmin S, Nakayama K, Ishibashi M, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(6): 1371-1376.
- [11] Ishikawa M, Nakayama K, Rahman MT, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following chemotherapy (paclitaxel and carboplatin) and radiation therapy in ovarian cancer: a case report[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(4): 443-448.
- [12] Vay A, Kumar S, Seward S, et al. Therapy-related myeloid leukemia after treatment for epithelial ovarian carcinoma: an epidemiological analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(3): 456-460.

【收稿日期】 2015-01-12 【修回日期】 2015-04-28

【本文编辑】 顾文华