

化疗药物治疗双实体肿瘤后继发急性髓系白血病1例并文献复习

贺瑾瑶^{1,2}, 魏绪仓^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月14日

摘要

治疗相关性髓系肿瘤(t-MNs)是实体肿瘤患者化疗和(或)放疗后继发的急性髓性白血病(AML)。文献报道的t-MNs多以一种实体肿瘤继发为主, 而相继患两种实体瘤治疗后的t-MNs患者较为罕见。现报道1例经我院诊治的治疗相关性髓系肿瘤患者的资料。

关键词

实体肿瘤, 急性髓性白血病, 治疗相关性

Acute Myeloid Leukemia Secondary to Chemotherapy Drug for Double Solid Tumors: A Case Report and Literature Review

Jinyao He^{1,2}, Xucang Wei^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 16th, 2022; accepted: Oct. 5th, 2022; published: Oct. 14th, 2022

Abstract

Therapy-related myeloid neoplasms (t-MNs) are acute myeloid leukemia (AML) secondary to
*通讯作者。

chemotherapy and/or radiotherapy in patients with solid tumors. t-MNs reported in the literature are mainly secondary to one type of solid tumor, while t-MNs patients with two types of solid tumor after treatment are relatively rare. A case of therapy-related myeloid neoplasms diagnosed and treated in our hospital was reported.

Keywords

Solid Tumor, Acute Myeloid Leukemia, Treatment Relevance

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

治疗相关性髓系肿瘤(t-MNs)是实体肿瘤患者化疗和(或)放疗后继发的急性髓性白血病(AML)。t-MNs在人群中的发病率约为0.62/10万[1]。Claerhout H [2]等人收集了1995年1月至2017年1月鲁汶大学医院的t-MNs病例并进行回顾性审查、收集和分析,发现t-MNs最常见的原发肿瘤为乳腺癌,其次是低度B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL),高度B-NHL和霍奇金淋巴瘤(HL)。随着各类实体肿瘤治疗方案不断更新,患者生存期延长的同时t-MNs的发病率也逐年增加。现将我院收治的1例胃癌继发肺癌,化疗后出现急性髓系白血病患者的诊疗情况报道如下。

2. 临床资料

患者,男性,72岁。2013年10月25日因“上腹部疼痛不适2月余,加重1周”第一次就诊我院。既往体健,家族中无遗传病史。查体:上腹部压痛,无反跳痛,无肌紧张。行胃镜检查提示贲门癌,胃镜病理检查结果示:(贲门胃底)中分化腺癌。免疫组化C-erbB-2(-)。上腹部CT检查示:胃底贲门部胃壁局部增厚;胃小弯侧多发肿大淋巴结。后行根治性近端胃切除术,病变位于胃底贲门处,约3.0 cm × 3.0 cm大小,未侵透全层,质硬,活动度尚好,胃周见肿大淋巴结,术中冰冻示:上切缘均未见癌,手术顺利。术后病理诊断为(贲门)中分化腺癌侵及深肌层。上、下端未见癌组织。小弯侧淋巴结2/8枚见癌组织。7组淋巴结4枚、11组淋巴结1枚均未见癌组织。网膜内未见癌组织。另送系线组织粘膜慢性炎。免疫组化:癌组织Villin(+),C-erbB-2(2+)。术后恢复尚可。给予静滴奥沙利铂150 mg 1次+口服替吉奥胶囊至2周方案化疗3个疗程后停药,化疗期间无明显化疗副反应,一般情况好。出院后门诊随访未见明显异常。

2016年11月11日因“间断发热10余天”再次入我院。入院前在当地医院经抗感染治疗无明显好转。查体无明显异常,胸部CT示:右肺上叶沿叶间裂旁见结节状软组织密度增高影,大小约1.6 cm × 1.4 cm,边缘呈“毛刺征”,界清。查癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)均偏高。结合患者既往病史,考虑右肺占位,同家属商议后拟行右肺癌根治术。电子支气管镜检查未见明显异常。头颅MRI、胸部CT及上腹B超未见转移灶。全身ECT骨扫描未见明显骨转移征象。术中见右肺上叶后段有大小约1.0 cm × 1.0 cm质韧肿物,侵及肺表面胸膜。送冰冻病理检查示:支气管残端未见癌组织。遂清扫纵膈淋巴结,手术顺利。术后病理诊断为(右肺上叶)高分化腺癌,支气管残端未见癌组织。肺门淋巴结2枚、8组淋巴结5枚、4组淋巴结1枚及10组淋巴结均未见癌组织。TTF-1(-)、NapsinA(-)、CK7弱(+),P53(+)(弱80%),Ki-67 index 80%,Ventana anti-ALK(D5F3)检测呈阴性结果。术后复查胸片恢复良好。给

予多西他赛+顺铂方案化疗 2 个疗程后停药, 化疗期间出现白细胞计数降低, 白蛋白低, 给予升白细胞, 抗感染等对症支持治疗后出院。2017 年 2 月 16 日门诊复查上腹部及胸部 CT 无明显异常。

2022 年 6 月 26 日因“间断腹胀、腹痛 1 月, 加重伴乏力、纳差 5 天”第三次入我院。查血常规: 白细胞计数(WBC) $47.31 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb) 80 g/L, 血小板计数(Plt) $98 \times 10^9/L$, 幼稚细胞 0.1。骨髓涂片示骨髓有核细胞增生极度活跃, 粒系 64.5%, 红系 11.5%, 单核细胞 14.5%, 原幼单占 9%, 淋巴细胞比例低。粒系比例增高, 原粒及早有粒细胞比例高, 其中原粒占 12%, 胞体圆形、类圆形, 直径约 12~18 μm , 核染色质细颗粒状, 核仁约 1~3 个, 浆兰、浆量少, 晚杆分比例低, 胞浆中毒颗粒可见。POX 染色: 原始细胞(-)(++)。染色体核型分析为正常核型。基因测序: 检测到 MNMT3A, NPAS, PTPN11, SF3B1, TET2, ZRSR2, flt3 基因一级突变。诊断急性髓系细胞白血病。给予小剂量地西他滨 10 mg·dl-10 去甲基化治疗, 化疗期间出现粒缺合并发热, 给予抗感染, 补液, 输血等对症处理后, 肺部感染已控制, 一般情况尚可。

3. 讨论

急性髓性白血病(Acute Myelogenous Leukemia, AML)是造血祖细胞的异质性克隆性疾病, 也是成人中最常见的恶性髓性疾病。根据 2016 年修订的 WHO 诊断标准, 将急性髓细胞白血病分为: 1) 具有复发性遗传异常的 AML; 2) 具有骨髓发育异常相关变化的 AML; 3) 与治疗相关的髓系肿瘤; 4) 未明确说明的 AML; 5) 髓样肉瘤; 以及 6) 与唐氏综合征相关的髓系增生[3]。治疗相关的髓系肿瘤(t-MNs)可进一步细分为治疗相关性骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病(t-MDS 或 t-AML)。目前, t-MNs 的诊断标准为在符合世界卫生组织(WHO)分型中 AML 或 MDS 的诊断标准的基础上, 若此前曾有化疗和(或)放疗史, 即可诊断为 t-AML 或 t-MDS [4]。

顺铂是一种含铂的抗癌药物, 对可移植的、致癌诱导的和病毒产生的肿瘤显示出广谱活性, 但它具有某些毒副作用。奥沙利铂(Oxaliplatin)是第三代铂类抗癌药, 它降低了毒性, 并且改善了铂抗癌剂的活性谱。顺铂和奥沙利铂的抗癌活性源于这些复合物与核 DNA 生成共价加合物的能力, 最终引发细胞死亡[5]。然而中等剂量的基因毒性药物(如顺铂), 通常在实体瘤衍生的细胞系中引起细胞抑制/休眠, 而不是细胞毒性/凋亡反应[6]。细胞生长抑制/休眠癌细胞在肿瘤形成、转移和常规癌症治疗后的疾病复发中发挥的关键作用已被充分证明[7]。随着对抗肿瘤药物研究的不断深入, 发现各种抗肿瘤药物大多是具有骨髓抑制作用的[8]。李德爱等人研究发现铂类药物、抗代谢药物和烷化剂是导致骨髓抑制发生率增加的主要因素[9]。也有报道, 某些烷化剂(如美法仑)、铂类化合物(如顺铂)和拓扑异构酶 II 抑制剂(如依托泊苷)可使治疗相关的 MDS 或急性髓系白血病(t-MDS/t-AML)的风险增加 5 倍以上, 而其他烷化剂的风险较低(如环磷酰胺), 其他类别的烷化剂如氟嘧啶(如氟尿嘧啶)则无明显关联[10]。

本例患者无肿瘤家族史, 既往体健。患者诊断胃癌和肺癌, 治疗期间应用铂类抗癌药物。美国 SEER-Medicare 数据库显示, 2000 年以来, 几乎所有实体瘤导致 t-AML/MDS 风险均较高, 结果显示与初始化疗中使用已知的致白血病药物相关, 特别是与应用铂类化合物的大幅增加相关, 尤以胃肠道肿瘤(食管、胃、结肠和直肠)显著, 2000 年至 2001 年铂类化合物使用率为 10%, 2012 年至 2013 年上升至 81% [10]。患者化疗结束时出现白细胞降低, 使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)升高白细胞, 降低感染风险。然而, Lyman 等[11]进行了一项随机对照试验的系统回顾, 采用 Mantel-Haenszel 方法计算相对风险(RR)和绝对风险(AR), 对实体瘤或淋巴瘤患者使用 G-CSF 与发生 t-MNs 风险的分析结果表明, 相对于未使用 G-CSF 的肿瘤患者, 使用 G-CSF 的患者发生 t-MNs 的相对危险度为 1.92, 提示使用 G-CSF 增加出现 t-MNs 的风险。患者先前的治疗对器官及其血管供应的损伤可能会损害接受强化缓解诱导化疗或骨髓移植的能力。由于以前的治疗, 正常的造血干细胞可能会减少, 因此患者在诱导化疗后会出现长期的血细胞减少。

患者检测到多种预后不良基因, 提示预后差。

目前, t-MNs 可选用的治疗方式与原发髓系肿瘤相同, 包括化疗、造血干细胞移植治疗、去甲基化药物治疗、免疫治疗等[12]。但是, t-MNs 患者由于先前实体肿瘤治疗引起正常造血干细胞耗竭、器官功能障碍、慢性免疫抑制使其治疗难度增加, 预后更差。细胞遗传学和分子数据代表了重要的预后因素, 因此 t-MNs 的治疗建议应该基于这些参数以及表现状态制定个体化治疗, 延长患者的生存时间。在原发肿瘤治疗结束后定期复查血常规, 如果出现粒细胞缺乏、血小板减少、难以纠正的贫血时应考虑继发血液系统恶性肿瘤的可能, 尽早行骨髓检查明确诊断。

参考文献

- [1] McNeerney, M.E., Godley, L.A. and Le Beau, M.M. (2017) Therapy-Related Myeloid Neoplasms: When Genetics and Environment Collide. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 513-527. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.60>
- [2] Claerhout, H., Lierman, E., Michaux, L., Verhoef, G. and Boeckx, N. (2018) A Monocentric Retrospective Study of 138 Therapy-Related Myeloid Neoplasms. *Annals of Hematology*, **97**, 2319-2324. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3462-y>
- [3] Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., et al. (2016) The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood*, **127**, 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- [4] 危彤, 袁芃. 实体肿瘤治疗相关性髓系肿瘤研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022(4): 188-192.
- [5] Jung, Y. and Lippard, S.J. (2007) Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. *Chemical Reviews*, **107**, 1387-1407. <https://doi.org/10.1021/cr068207j>
- [6] Murray, D. and Mirzayans, R. (2020) Cellular Responses to Platinum-Based Anticancer Drugs and UVC: Role of p53 and Implications for Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 5766. <https://doi.org/10.3390/ijms21165766>
- [7] Mirzayans, R. and Murray, D. (2020) Intratumor Heterogeneity and Therapy Resistance: Contributions of Dormancy, Apoptosis Reversal (Anastasis) and Cell Fusion to Disease Recurrence. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1308. <https://doi.org/10.3390/ijms21041308>
- [8] Hesketh, P.J., Arena, F., Patel, D., et al. (2004) A Randomized Controlled Trial of Darbepoetin Alfa Administered as a Fixed or Weight-Based Dose Using a Front-Loading Schedule in Patients with Anemia Who Have Nonmyeloid Malignancies. *Cancer*, **100**, 859-868. <https://doi.org/10.1002/cncr.11954>
- [9] 李德爱, 王大志, 张书瑜, 柳波. 抗肿瘤药物与化疗患者发生骨髓抑制情况的药物流行病学研究[J]. 中国药理学杂志, 2010(24): 1968-1970.
- [10] Morton, L.M., Dores, G.M., Schonfeld, S.J., et al. (2019) Association of Chemotherapy for Solid Tumors with Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. *JAMA Oncology*, **5**, 318-325. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5625>
- [11] Lyman, G.H., Dale, D.C., Wolff, D.A., et al. (2010) Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome in Randomized Controlled Clinical Trials of Cancer Chemotherapy with Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2914-2924. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8723>
- [12] 李婵娟, 赵海丰, 赵伟鹏, 李倩, 赵智刚, 王晓芳, 于泳, 王亚非, 张翼鸾. 恶性实体瘤继发骨髓增生异常综合征急性髓系白血病 11 例分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015(7): 373-377.