



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.017

• 病例报告 •

乳腺癌治疗相关急性粒单核细胞白血病 M4c 一例

王娜 陈万新 何静 蔡丽 徐赛 刘芳

[关键词] 乳腺癌; 治疗相关性白血病; 急性粒单核细胞白血病; M4c; 二代测序

患者,女,37岁,因“反复咳嗽半年,发现白细胞升高1周”于2019年3月15日就诊于我院。患者半年前无明显诱因出现咳嗽,无发热、咳痰等,予以抗生素(具体药物及剂量不详)治疗后症状好转,后咳嗽反复发作,逐渐加重,伴咳脓绿色粘痰。1周前查血常规示:白细胞计数 $30 \times 10^9/L$,血红蛋白 $92 g/L$,血小板计数 $59 \times 10^9/L$,为求进一步诊治来我院就诊。患者起病以来精神、饮食、睡眠尚可,体力下降,体重无明显变化,大小便正常。既往史:2018年2月因右侧乳腺癌行“右侧乳腺改良根治切除术”,肿块病理检查结果显示为右乳浸润性导管癌,3级;免疫组化结果:人类表皮生长因子受体-2(HER-2)(+),雌激素受体(ER)(-),孕激素受体(PR)(-),T2N2M0分期。术后接受6个疗程化疗:5-氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺3个周期,多西他赛1个周期,多西他赛+曲妥珠单抗2个周期;25个疗程放疗,照射剂量50 Gy;曲妥珠单抗靶向治疗1年。治疗期间患者血常规正常,影像学检查未见恶性肿瘤转移倾向。体格检查:T $37.0^\circ C$,P 75次/分,R 20次/分,Bp 128/80 mmHg。神志清楚,精神可,贫血貌,左上肢皮肤散在紫红色瘀斑,全身浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,左肺呼吸音消失,右肺可闻及湿啰音,心脏听诊无明显异常,肝、脾肋下未触及,双下肢无水肿。辅助检查:血常规:白细胞计数 $64.49 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $9.70 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $9.56 \times 10^9/L$,单核细胞计数 $45.08 \times 10^9/L$,红细胞计数 $2.43 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 $69 g/L$,血小板计数 $29 \times 10^9/L$ 。胸部CT检查:左肺大部分不张,纵隔左偏,左侧不张肺组织呈蜂窝状,其内见多发囊状影及多发斑点;右肺上叶及中叶散在多处斑片状磨玻璃密度影,考虑炎性病变。骨髓细胞学:有核细胞增生明显活跃;原幼粒单核细胞占87.5%,胞体较规则,圆形或椭圆形,部分细胞可见伪足样突起,胞浆浅蓝色或灰蓝色,部分细胞可见数量不等的嗜天青颗粒,

部分细胞可见少量空泡,核染色质较均匀细致,部分细胞可见1~2个核仁(图1A、1B)。白血病细胞化学染色结果:髓过氧化物酶(MPO)(+)阳性;酸性非特异性酯酶(ANAE)100%(++~+++),阳性颗粒呈棕红色颗粒状(图1C);氯乙酸AS-D萘酚酯酶(CE)100%(+~++++),阳性颗粒呈蓝色颗粒状(图1D)。免疫分型:88.69%细胞(占全部有核细胞)表达CD33st、HLA-DR、CD13part、CD11b、MPO、CD38、CD10、CD4、CD15part、CD64、CD14、CD36part、CD11c、CD71part,部分弱表达CD22,不表达CD34、CD117、CD7、CD19、cCD79a、cCD3、CD16、CD61。骨髓染色体:46,XX,t(1;11)(p32;q23),del(12)(p11.1)[20]。荧光原位杂交技术(FISH):存在t(11q23),分离信号细胞98.5%(197/200)。基因二代测序(NGS)发现FLT3基因上存在单核苷酸变异。临床诊断:乳腺癌治疗相关急性粒单核细胞白血病M4c(t-AML-M4c),肺部感染,乳腺癌治疗术后。给予抗感染治疗控制患者肺部感染后,于2019年4月3日开始诱导缓解化疗:采用CAG方案(阿克拉霉素+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子)后取得完全缓解。拟巩固治疗1疗程后行异基因造血干细胞移植(HSCT),第2次化疗:采用IA方案(阿糖胞苷+去甲氧基柔红霉素)后骨髓原幼粒单核细胞15%,由于疾病进展未行HSCT。第3次化疗:采用FLAG方案(氟达拉滨+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子)后骨髓原幼粒单核细胞97.5%。第4次化疗:采用地西他滨+HDA方案(高三尖杉酯碱+柔红霉素+阿糖胞苷)后取得完全缓解。半个月后复查骨髓穿刺结果显示原始细胞10.5%,骨髓染色体:48,XX,t(1;11)(p32;q23),+8,+9,del(12)(p12)[20]。行第5次化疗[地西他滨+VENCLEXTA+HIA方案(高三尖杉酯碱+去甲氧基柔红霉素+阿糖胞苷)]后骨髓原幼粒单核细胞46%,建议行挽救性HSCT,但患者因费用问题决定放弃治疗,办理出院,未再随访。

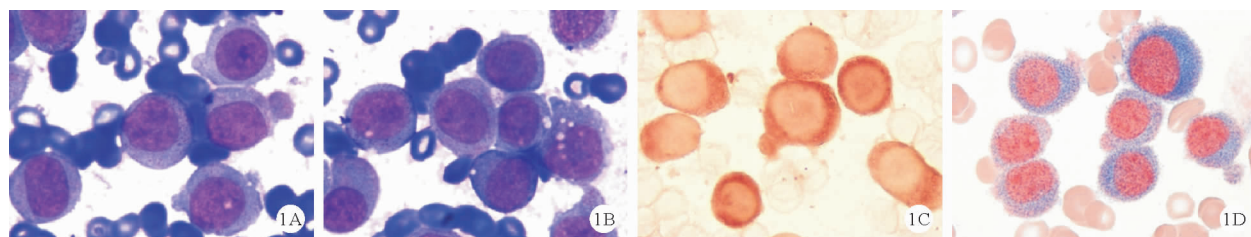


图1 患者骨髓涂片及细胞化学染色结果[A、B:瑞氏染色,C:酸性α-萘酚酯酶(ANAE)染色,D:氯乙酸AS-D萘酚酯酶(CE)染色,×100]

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所

通讯作者:刘芳,E-mail:liufang19961996@163.com

讨 论

治疗相关性白血病 (TRL) 是指原发良性或恶性肿瘤经过化疗和 (或) 放疗后引起的白血病, 急性白血病 (AL) 是最常见的与治疗相关的恶性肿瘤^[1]。在恶性肿瘤治疗后 20 年内, 发生治疗相关急性髓系白血病 (t-AML) 的风险为 8% ~ 12%^[2]。2018 年我国乳腺癌位居女性恶性肿瘤发病率第 1 位, 病死率第 2 位^[3]。大剂量放疗在乳腺癌患者中广泛应用及乳腺癌患者生存期的逐渐延长导致乳腺癌 TRL 发生率逐渐升高。乳腺癌治疗相关血液肿瘤的发病率为 0.25%, 以 t-AML 多见, 常见亚型为 M2、M4、M5^[4]。急性粒单核细胞白血病是一组异质性很强的疾病, 按照国内分型标准可分为 M4a、M4b、M4c。M4c 诊断标准: 既具粒细胞系又具单核细胞系形态特征的原始细胞 > 30%^[5]。原幼粒单核细胞形态复杂, 需结合细胞化学染色或免疫学结果证实其粒单双重酶学特征或免疫标记。MPO 阳性, 具有髓系特征; ANAE 阳性, 具有单核细胞特征; CE 阳性, 具有粒细胞特征。免疫表型既表达粒系标志 CD33st、CD13、MPO, 同时也表达单核系标志 CD11c、CD14。本例患者骨髓细胞形态学、化学染色及免疫学具有粒单双重特征, 诊断为 AML-M4c, 此类亚型较少见, 结合其乳腺癌治疗病史, 综合诊断为乳腺癌 t-AML-M4c, 国内目前尚未报道。

发生乳腺癌 TRL 的原因包括电离辐射、化疗药物 (如烷化剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、紫杉类)、内分泌治疗等^[6]。环磷酰胺是一种烷化剂, 通过干扰细胞 DNA 的复制起到抗肿瘤作用, 研究已证实烷化剂是最主要的 TRL 诱导剂, 患者表现为起病缓慢、有剂量依赖性、发病前大多有骨髓增生异常表现, 潜伏期约 5 ~ 7 年, 常伴 5/7 号染色体缺失^[6]。表柔比星是一种拓扑异构酶 II 抑制剂, 通过抑制细胞 DNA 复制转录过程及蛋白质合成起到抗肿瘤作用, 其引起的 TRL 前期通常无骨髓增生异常表现, 潜伏期约 12 ~ 130 个月, 多见于 11q23、21q22 和染色体平衡易位等, 有剂量依赖性。混合谱系白血病 (MLL) 基因是重要的转录调节因子, 位于 11q23, 11q23 染色体易位会导致 MLL 基因重排, 11q23 + /MLL + 与疾病复发及预后不良相关, 同时 Zuo 等^[7]发现在 281 例 11q23 + 的 TRL 患者中有 6% 为 11q23 + /MLL -, 中位生存期仅为 14 个月, 预后较差。多西他赛属于紫杉烷类, 其引起的 TRL 潜伏期长, 侵袭性强, 患者中位生存期短, 预后差。放疗是乳腺癌 t-AML 的危险因素之一, 接受放疗患者发生 t-AML 的风险会提高 4 倍, 接受放疗联合化疗会增加近 7 倍^[8]。本例患者从乳腺癌治疗至血液肿瘤发生的潜伏期为 13 月, 伴 11q23 + /MLL -, 结合其有烷化剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、紫杉烷类多种化疗药物治疗及放射治疗史, 是否继发于某种特定药物或多种化疗药物及放疗的协同作用仍有待进一步研究。

NGS 可检测血液肿瘤患者的基因突变及评估预后, t-AML 与原发 AML 基因突变谱存在差异。有研究结果显示, 在 42 例 t-AML 患者中, 71.4% 有基因突变, 涉及 13 个突变基因, TP53 (35.7%) 是最常见的突变类型。t-AML 染色体核型异常风险也比原发性 AML 高^[9]。本例患者疾病复发后表现为复杂染色体核型, 48, XX, t(1; 11) (p32; q23), +8, +9, del(12) (p12) [20], 预后较差。与原发 AML 相比, t-AML 对化疗反应差, 患者缓解率低, 缓解持续时间和总生存期短, 预后不良^[10], 相关文献报道中位生存期仅 8 个月, 5 年生存率仅 10%^[11]。TRL 治疗难

度较大, 尚缺乏标准治疗方案, 可能原因包括: 原发肿瘤或既往放疗化疗损伤患者骨髓造血干细胞、重要器官功能受损、存在复杂染色体核型、相关基因突变、对高强度化疗耐受能力差及白血病髓外浸润等。制定治疗方案时需综合考虑患者的年龄、一般情况、原发肿瘤、对化疗或 HSCT 的耐受能力、染色体核型、基因测序、白血病髓外浸润等多项因素。以蒽环类/阿糖胞苷为基础的标准化疗方案和去甲基化治疗均可用于 TRL^[12], 地西他滨是 DNA 甲基化特异性抑制剂, 具有较强抗肿瘤作用, 对于存在不利细胞遗传学或分子标志、继发性 AML 患者可考虑联合使用去甲基化药物。在一项中位随访时间长达 7.5 年的研究中, TRL 患者行 HSCT 后 5 年生存率为 38%, 复发率约 42%, 移植相关死亡率约 23%, 10 年生存率约 24%^[13]。另有文献报道首次诱导缓解后接受 HSCT 的 t-AML 与原发 AML 的治疗结局相当^[14]。

本例患者为 t-AML-M4c, 伴有 11q23 + /MLL -, 且为复杂染色体核型, NGS 发现 FLT3 基因存在单核苷酸变异, 从乳腺癌放化疗治疗到诊断 t-AML-M4c 的时间为 13 个月, 为难治性 AML, 第 1 次完全缓解后未行 HSCT, 疾病很快复发, 多次化疗无效, 但因费用问题放弃挽救性 HSCT。HSCT 是治疗 TRL 的有效方法, 诱导缓解后及时行 HSCT 可有效改善 TRL 预后。严格把握乳腺癌放、化疗尤其是烷化剂和拓扑异构酶 II 抑制剂的适应证及用药剂量对于预防 TRL 具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Leone G, Pagano L, Ben-yehuda D, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence [J]. *Haematologica*, 2007, 92 (10): 1389-1398.
- [2] Zeichner SB, Arellano ML. Secondary Adult Acute Myeloid Leukemia: a Review of Our Evolving Understanding of a Complex Disease Process [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16 (8): 37.
- [3] 马丹丹, 刘坤, 齐晓伟. 2018 年全球癌症统计: 乳腺癌发病和死亡人数统计 [J]. *中华乳腺病杂志 (电子版)*, 2018, 12 (6): 375.
- [4] Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: The national comprehensive cancer network experience [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (4): 340-348.
- [5] 沈伟, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 4 版. 北京: 科学出版社, 2018. 97.
- [6] 徐悦, 郑波. 乳腺癌治疗相关血液肿瘤的临床研究进展 [J]. *肿瘤*, 2017, 37 (10): 1106-1111.
- [7] Zuo W, Wang SA, DiNardo C, et al. Acute leukaemia and myelodysplastic syndromes with chromosomal rearrangement involving 11q23 locus, but not MLL gene [J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70 (3): 244-249.
- [8] Curtis RE, Boice Jr JR, Stovall M, et al. Risk of Leukemia After Chemotherapy and Radiation Treatment for Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326 (26): 1745-1751.
- [9] Ok CY, Patel KP, Garcia-manero G, et al. Mutational Profiling of Therapy-related Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia by Next Generation Sequencing: a Comparison with de novo Diseases [J]. *Leuk Res*, 2015, 39 (3): 348-354.
- [10] 皇荣, 范磊, 李建勇. 血液肿瘤免疫治疗进展 [J]. *临床内科杂志*, 2018, 35 (5): 293-296.
- [11] Kern W, Haeflrich T, Schnittger S, et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (12): 2510-2511.
- [12] Feldman EJ. Novel Therapeutics for Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: 2014 [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15 (Suppl): S91-S93.
- [13] Finke J, Schmoor C, Bertz H, et al. Long-term follow-up of therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (6): 771-777.
- [14] Tang FF, Huang XJ, Zhang XH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with treatment-related acute myeloid leukemia during first remission: Comparable to de novo acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2016, 47: 8-15.

(收稿日期: 2020-01-17)

(本文编辑: 张一冰)