



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.020

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.020>

· 病例报告 ·

多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂治疗相关髓系肿瘤三例

郝丽 蔡欧 郭远美 简星 叶柏新

[关键词] 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂; 迟发性不良反应; 治疗相关髓系肿瘤

[中图分类号] R733.3; R733.7

[文献标识码] B

患者 1, 女, 59 岁, 因“乏力 5 个月, 发现全血细胞减少 4 个月”于 2022 年 10 月 27 日来我院就诊。患者 5 个月前摔跤后出现双下肢乏力, 4 个月复查血常规示 WBC 计数减少, 自行予瑞白升 WBC 治疗。3 个月前复查血常规示 WBC 计数继续减少, 未予特殊治疗。2 个月前再次出现双下肢乏力伴水肿, 遂来我院就诊, 门诊以“全血细胞减少”收入我科。既往史: 患者 2015 年确诊为卵巢恶性肿瘤(Ⅲc 期), 行手术、化疗及靶向治疗。2019 年 11 月~2020 年 12 月口服多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPi; 尼拉帕利)靶向治疗。2020 年 12 月患者左侧腹股沟淋巴结肿大, 疗效评价为疾病进展(PD), 遂停用尼拉帕利。入院体格检查: T 36.3℃, P 76 次/分, R 18 次/分, Bp 120/72 mmHg; 神清, 贫血貌, 右下腹可见造瘘口; 心、肺、腹检查无其他明显异常。实验室检查: 血常规: Hb 75 g/L, PLT 计数 $68 \times 10^9/L$; WBC 计数及中性粒细胞(NEU)计数均正常。骨髓细胞学检查结果: 骨髓原始粒细胞 2.5%, 外周血原始粒细胞 1%, 晚幼粒细胞 1%, 增生性贫血骨髓象, 巨核细胞、PLT 计数减少; 考虑骨髓增生异常综合征骨髓象可能。骨髓免疫分型结果: 原始细胞 4.9%, 主要表达 CD117、CD38、CD34、CD13 和 CD33, 表型为分化幼稚髓系细胞。骨髓活检结果: 骨髓增生重度减低(10%), 未见明显上皮性肿瘤成分。骨髓染色体核型: 46, XX; 骨髓细胞骨髓增生异常综合征(MDS)荧光原位杂交(FISH)检测结果阴性。入院诊断: MDS 低原始细胞型(MDS-LB)修订国际预后评分(IPSS-R)4 分中危。因血常规结果异常, 患者暂停卵巢恶性肿瘤治疗, 且拒行去甲基化等治疗, 病情稳定后出院。2023 年 2 月 6 日血常规结果: WBC 计数 $36.14 \times 10^9/L$, NEU 计数正常, 单核细胞(MONO)计数 $22.80 \times 10^9/L$, Hb 70 g/L, PLT 计数 $64 \times 10^9/L$, 再次来我院住院治疗。2 月 9 日复查骨髓细胞学: 急性白血病骨髓象, 急性粒-单核细胞白血病骨髓象? 急性原始粒细胞白血病部分分化型骨髓象? (骨髓原始粒细胞 37%, 原始单核细胞 0.5%, 幼稚单核细胞 12%; 外周血原始粒细胞 59%, 幼稚单核细胞 14%)。骨髓活检结果: 骨髓增生明显活跃(80%), 可见淋巴小巨核细胞, 原始及早期阶段粒细胞比值增高(40%), 考虑为急性髓系白血病(AML)。骨髓细胞免疫分型检查结果: 幼稚细胞约占全部有核细胞的 57.3%,

表型为髓系, 主要表达 CD117、HLA-DR、CD13、CD34、CD33 和 CD38; 染色体核型: 46, XX; 白血病融合基因: 阴性。髓系血液疾病 248 种基因突变分析: FLT3-ITD、KRAS、WET1 及 SETD2 突变。最终诊断为 AML(MDS 转化)。予以抗感染(头孢他啶, 后升级为亚胺培南+万古霉素)、成分输血、羟基脲降细胞(1 g 每日 2 次, 根据血常规结果调整用量)等对症支持治疗。于 3 月 3 日~30 日行“阿扎胞苷+维奈克拉+索拉非尼”方案化疗, 治疗后骨髓检查结果提示部分缓解, 于 3 月 31 日出院。4 月患者再次来我院行化疗, 4 月 19 日~5 月 16 继续“阿扎胞苷+维奈克拉+索拉非尼”方案治疗, 5 月 29 日复查骨髓细胞学结果示原始粒细胞 30%, 原始单核细胞+幼稚单核细胞 16.5%, 提示 AML 复发, 7 月 3 日因感染及多器官功能衰竭死亡。

患者 2, 女, 60 岁, 因“发现全血细胞减少 1 年余, 发热 2 个月”于 2022 年 7 月 12 日来我院就诊。患者 1 年前因卵巢恶性肿瘤临床试验要求, 查血常规发现全血细胞减少。2 个月前患者无明显诱因出现发热, 体温最高达 39℃, 伴咳嗽咳痰, 偶有尿频尿急, 20 余天前出现双下肢红肿热痛, 遂来我院就诊, 门诊以“全血细胞减少”收入院。既往史: 患者 2014 年于外院确诊为卵巢恶性肿瘤晚期, 行手术及术后化疗, 2016 年卵巢恶性肿瘤复发, 再次行化疗, 2019 年卵巢恶性肿瘤再次复发。2019 年 5 月患者入组药物(PARPi, 帕米帕利)临床试验, 2021 年发现全血细胞减少, 遂于 2021 年 5 月出组。体格检查: T 38.9℃, P 102 次/分, R 18 次/分, Bp 106/66 mmHg; 贫血貌, 双下肢皮肤可见瘀斑淤点。心、肺、腹检查无其他明显异常。实验室检查结果: 血常规: WBC 计数 $2.92 \times 10^9/L$, NEU 计数 $1.61 \times 10^9/L$, Hb 56 g/L, PLT 计数 $16 \times 10^9/L$ 。血流感染病原菌检测结果: 革兰阴性杆菌, 不动杆菌属。骨髓细胞学结果: 骨髓原粒细胞占 11%, 分类不明细胞占 36%, 外周血原粒细胞占 13%, 分类不明细胞占 3%。骨髓细胞免疫分型结果: 幼稚细胞比例约占 13%, 表型为髓系, 主要表达 CD13、CD117、CD38、CD33 和 CD34, 部分表达 CD64 和 CD11b; 异常细胞比例约占 15.8%, 仅表达 CD34, 包括 CD45 在内的其他标志均不表达; 系别特征不典型(疑似巨核原始?)。骨髓活检结果: 1. 骨髓增生极度活跃(90%), 粒系和红系减低, 巨核系明显增多, 以分叶核为主, 可见单元核、双圆核及多圆核。2. 免疫组化结果: MPO(髓系+), CD15(粒系+), CD235a(红系+), CD61(巨核系+), CD117(-), CD34(+), CD38(散在+), CD56(-), Mum-1(个别+), EMA(-), PCK(-)。部分巨核细胞表达原始标记 CD34(约 20%~30%), 考

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81900168)

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院血液内科

通信作者: 叶柏新, E-mail: yebaixin@whu.edu.cn

虑为 AML 不能排除。入院诊断:1. 急性巨核细胞白血病;2. 败血症。入院后予亚胺培南(1 g 间隔 8 小时 1 次静脉滴注)抗感染、成分输血等对症支持治疗。患者及家属拒绝进一步治疗,告知出院有感染加重、出血等风险后,患者及家属于 2022 年 7 月 26 日签字出院,出院不久后死亡。

患者 3,女,50 岁,因“发现贫血 4 个月”于 2023 年 3 月 31 日来我院就诊。患者 4 个月前因卵巢恶性肿瘤术后规律复查发现 Hb 83 g/L,予以口服铁剂 3 周后复查 Hb 82 g/L,后自行服用升血宝 3 周后复查 Hb 73 g/L。为求进一步治疗遂来我院就诊,门诊以“贫血”收入我科。既往史:2020 年 4 月确诊为双侧卵巢高级别浆液癌Ⅳ期,卵巢恶性肿瘤组织基因检测提示 *BRCA* 基因突变,外周血查 *BRCA* 基因未见突变,遂行手术及化疗治疗。2020 年 7 月因化疗后骨髓重度抑制停止化疗,于 2020 年 8 月 8 日开始口服靶向药奥拉帕利维持治疗,并予以促进造血、成分输血等治疗后,患者血象恢复正常。收入我科后完善相关检查:2023 年 3 月 31 日血常规结果:WBC 计数及 PLT 计数正常, Hb 71.00 g/L。骨髓细胞学结果:骨髓有核细胞增生极度活跃,粒系减低占 10%,红系占 86.5%,可见花样、点彩晚幼红及双核晚幼红,其中病态造血占 44%,外铁(+++),内铁 66%,其中环形铁粒幼占 20%,巨核细胞不少。外周血细胞形态结果:原粒 0.02,中幼粒 0.08,晚幼粒 0.30。骨髓细胞免疫分型结果:幼稚细胞比例 2.7%,主要表达 CD117、CD38、HLA-DR、CD14、CD13、CD34、CD7、CD64 和 CD33,表型髓系。骨髓活检结果:骨髓增生活跃(50%),粒红比偏低,巨核系易见,以单圆核和淋巴样小巨核为主,偶见双圆核,结合免疫组化,考虑为骨髓增生异常综合征。骨髓细胞 MDS FISH 结果:5q 缺失(68% *CSF1R* 单信号异常,72% *EGR1* 单信号异常),7q 缺失(75% *D7S486* 单信号异常,74% *D7S522* 单信号异常)。骨髓染色体核型结果:45, XX,der(5),-7。入院诊断:骨髓增生异常综合征单系病态造血伴环形铁粒幼红细胞增多(MDS-RS-SLD)IPSS-R 5.5 分 高危,建议行针对 MDS 的相关治疗,患者及家属拒绝,要求出院。出院后予中医科治疗,最后随访时间为 2024 年 1 月 8 日,后失访。

讨论

PARPi 因其独特的“合成致死”机制,成为卵巢恶性肿瘤、乳腺癌、前列腺癌等实体瘤重要治疗手段之一。随着 PARPi 在临床上的广泛应用,相关药物不良事件也备受关注^[1]。本文中的 3 例 PARPi 治疗相关性髓系肿瘤患者,原发肿瘤均为卵巢恶性肿瘤,PARPi 暴露时间约 2 年左右,PARPi 启动治疗至诊断治疗相关性髓系肿瘤的中位时间为 19 个月,其中两例诊断为 AML 的患者仅在半年内死亡,提示 PARPi 治疗相关髓系肿瘤预后不佳。PARPi 最常见的不良反应为血液学毒性、胃肠道反应、疲劳综合征等^[2]。然而,一些迟发的不良事件,包括 MDS 和 AML 的出现,虽发生率低,但死亡率高^[3-5],严重威胁患者的生存,临床医生需深刻认识到 PARPi 的治疗风险,重视该类患者的风险管理。

PARPi 诱发 MDS/AML 涉及多层次的生物学过程,目前研究认为主要与以下机制相关:首先,DNA 损伤修复缺陷的累积效应^[6]。“合成致死”是一把双刃剑,PARPi 通过抑制单链 DNA

损伤修复,在同源重组缺陷(HRD)肿瘤细胞中诱发“合成致死”。但造血干细胞同样依赖 PARP 介导的碱基切除修复(BER),长期抑制可导致未修复的 DNA 单链断裂转化为双链断裂(DSBs),累积性基因组不稳定性(尤其影响长期存活的造血干细胞)。其次,克隆性造血(CH)的选择性扩增^[7,8]。约 30% 健康老年人存在克隆性造血,常携带 *DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1* 等基因突变。PARPi 通过选择性压力促进 CHIP 克隆扩增(尤其 *TP53* 突变克隆,PARP 抑制加剧 *TP53* 缺失细胞的基因组不稳定性),加速向 MDS/AML 转化。最后,表观遗传学改变^[7]。PARPi 通过抑制 *TET2* 去甲基化酶活性,导致全基因组超甲基化(类似 MDS 表观特征),并导致抑癌基因(如 *CDKN2A*)沉默。同时 PARP2 缺失破坏核小体定位,诱发 *RUNX1* 等造血调控基因异常表达及髓系分化阻滞(原始细胞累积)。

综上所述,临床医生需要重视 PARPi 相关髓系肿瘤患者的风险分层及管理。首先,要识别高危患者,累积暴露时间 > 18 个月、联合铂类化疗(协同损伤造血干细胞)、年龄 > 60 岁(*CHIP* 突变负荷高)、基线血细胞减少均为高危因素。其次,治疗过程中应监测患者的血常规、外周血细胞形态及病态造血等表现。若患者出现持续的血细胞减少,需进行骨髓细胞学等检查,检测 *CHIP* 相关突变(如 *DNMT3A*、*TET2*、*TP53*)等。然而,在目前的风险管理下,仍有部分患者最终发展为 MDS/AML。一旦确诊,患者死亡风险明显升高,如何及早识别和预防髓系肿瘤风险尤为重要。因此,通过建立 PARPi 毒性预测模型,尽早识别、及干预疾病发生发展过程是预防 PARPi 相关髓系肿瘤发生的重要基础。

参考文献

- [1] 丁芸兰,郭子寒,王萌萌,等.基于 openFDA 对 PARP 抑制剂不良事件的信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志,2022,31(12):815-822.
- [2] Mirza MR, Benigno B, Dorum A, et al. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial [J]. Gynecol Oncol, 2020, 159(2):442-448.
- [3] Nitecki R, Melamed A, Gockley AA, et al. Incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients receiving poly-ADP ribose polymerase inhibitors for the treatment of solid tumors: a meta-analysis of randomized trials[J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(3):653-659.
- [4] Zhao Q, Ma P, Fu P, et al. Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia following the use of poly-ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors: a real-world analysis of postmarketing surveillance data[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:912256.
- [5] 姚海荣,刘世凯.奥拉帕利相关骨髓增生异常综合征[J]. 药物不良反应杂志,2023,25(11):702-704.
- [6] LaFargue CJ, Da Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1):e15-e28.
- [7] Bolton KL, Moukharzel LA, Ptashkin R, et al. The impact of poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors on clonal hematopoiesis[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(suppl_15):1513.
- [8] Martin JE, Khalife-Hachem S, Grinda T, et al. Therapy related myeloid neoplasm post PARP inhibitors: potential clonal selection[J]. Blood, 2020, 136(suppl_1):14-15.

(收稿日期:2025-06-05)

(本文编辑:余晓曼)