

## • 病例报告 •

## 急性白血病异基因骨髓移植后乳腺浸润三例

郭嘉嘉

异基因骨髓移植是目前治疗急性白血病最为有效的手段,移植后复发是治疗失败的主要原因,并且是预后不良的指征。多数髓外浸润部位为中枢神经系统及睾丸,而单纯乳腺组织浸润的报道极其罕见。笔者对本院 2008 年至 2009 年收治的 3 例急性白血病异基因骨髓移植后乳腺浸润病例进行报道。

## 1 病例资料

病例 1,女性,42 岁,患急性髓性白血病 4 年余,化疗缓解后复发,2008 年 1 月行异体人类白细胞抗原(HLA)全相合造血干细胞移植术,患慢性移植物抗宿主病 7 个月(硬皮病)。发现双侧乳腺肿物 3 d,无疼痛,无皮肤红肿,无其他全身症状,于 2009 年 9 月就诊于本院。查体:右侧乳房 2 点钟位置距乳头 2 cm 处可触及 1.5 cm 及 2 cm 质硬肿物,边界欠清楚,活动好,无皮肤粘连。超声检查:右乳内上象限见一 1.1 cm×0.8 cm 低回声,左乳头内上方见一 1.9 cm×1.5 cm 不规则低回声,边界欠清楚,内未探及明显血流信号。双侧乳腺穿刺标本病理检查:乳腺组织可见弥漫性肿瘤性小细胞浸润。免疫组织化学染色:白细胞分化抗原(CD)3(-),CD20(-),CD43(+),LCA(-),CD79a(-),髓过氧化物酶(MPO)(+),ER(-),PR(-),HER-2(-)。诊断:白血病(M2 型)浸润。患者行双侧乳腺放射治疗,疗效为部分缓解。5 个月后患者因肺部严重感染、呼吸衰竭死亡。

病例 2,女性,16 岁。患急性淋巴细胞白血病,骨髓移植术后 18 个月,发现右乳肿物 2 周,无红肿、发热及疼痛,无其他不适症状,于 2009 年 10 月就诊于本院。查体:右侧乳房 10 点钟位置距乳头 1.5 cm 处可触及直径约 4.5 cm 的质硬肿物,边界欠清楚,活动差,无皮肤粘连。乳腺超声检查:右乳低回声肿物,4.0 cm×1.5 cm,边界清楚,内部回声欠均匀,后方无衰减;内部可探及较丰富血流信号。MRI:双侧乳腺外形大致对称,右乳头凹陷,右侧乳晕皮肤增厚,紧邻右乳头后方巨大类圆形软组织肿块,大小约 4.1 cm×3.7 cm×3.3 cm,边缘光滑,无毛刺,信号不均匀,扩散加权成像(diffusion weighed imaging, DWI)呈高信号,表观扩散系数(ADC)值较低,增强后明显均匀强化,强化后呈明显渐进强化,双侧腋窝可见多发性小淋巴结影,最大约 1.0 cm×0.5 cm。行肿物切除活检术,

病理检查结果:右侧乳腺组织中可见小圆形肿瘤细胞浸润,细胞中等大小,核仁不清楚,染色质细腻,部分区域可见肿瘤细胞围绕残留乳腺导管及腺泡,间质纤维组织玻璃样变。免疫组织化学染色:CD20(+),CD79a(+),CD3 背景细胞(+),CD34(+),CD43(+),CD99(+),CD117(-),MPO(-),TdT(+),Ki-67(85%+)。诊断:前体 B 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病累及乳腺(图 1、2)。对患者继续行化疗治疗,疾病稳定。随访 6 个月,患者仍存活。

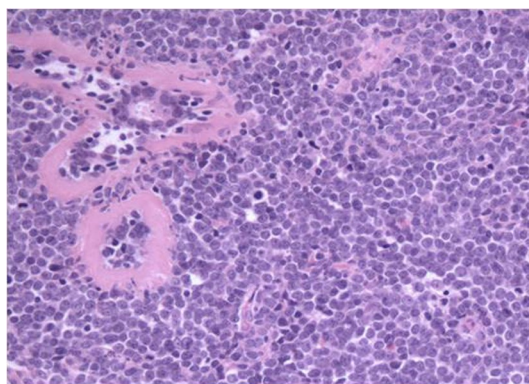


图 1 导管周围大量肿瘤细胞(HE 染色  $\times 200$ )

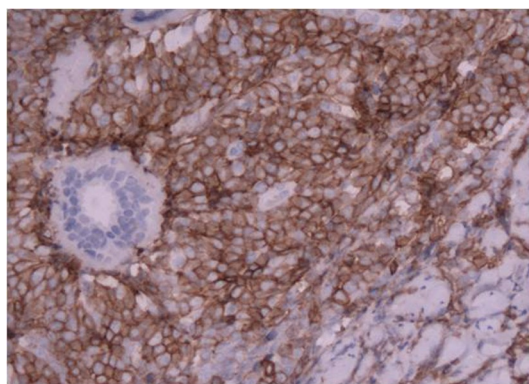


图 2 正常导管周围肿瘤细胞 CD20(+)(免疫组织化学染色  $\times 200$ )

病例 3,女,16 岁,患 T 淋巴母细胞淋巴瘤 1 年,行父供女 4/6 相合异基因造血干细胞移植术后 2 个月。发现右乳肿物 3 d,于 2010 年 1 月入院。超声检查:右乳弥漫性不均匀等回声至低回声,范围 5 cm $\times$ 5 cm,内部血流信号较丰富。MRI:右乳增大,乳晕增厚,巨大肿块累及右乳大部,呈等 T1 或稍长 T2 信号,其内可见多条血管穿行,DWI 上呈高信号,信号均匀,大小约 6.6 cm $\times$ 7.0 cm $\times$ 7.2 cm。大部边界清楚,增强后明显均匀强化,强化曲线呈渐升型,肿块周围血管稍增多。行肿物穿刺活检术,病理检查结果:小块乳腺组织中可见弥漫浸润的肿瘤细胞,细胞中等大小,细胞核欠规则,核仁不清楚,免疫组织化学染色:CD3(+),CD45RO(+),CD43(少数细胞+),CD20(-),CD79a(-),TdT(+),TIA-1(-),GramB(-),CD56(-),CD10(-),CD34(血管+),CD117(-),MPO

(一), Ki-67(90%+), CK(-)。诊断: T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病累及乳腺。1 个月后进行骨髓穿刺检查, 诊断骨髓复发。对患者继续行化疗治疗, 乳腺肿物变软, 缩小。随访 3 个月, 患者仍存活。

## 2 讨论

在本院收治的 3 例患者中, 1 例为急性髓性白血病, 2 例为急性淋巴细胞白血病, 均接受异基因造血干细胞移植, 出现乳腺浸润的时间为移植后 2~18 个月, 1 例患者同时发生骨髓复发。异基因造血干细胞移植是目前治疗急性白血病最有效的方法, 可以使 50% 患者长期无病生存。研究发现供体免疫系统在受体内重建可产生移植抗白血病(graft versus leukemia, GVL)作用, 对于抑制疾病复发具有重要的作用, 较自体干细胞移植大大降低了复发率<sup>[1]</sup>, 但仍有相当部分患者会出现复发及髓外浸润。

白血病乳腺浸润极为罕见<sup>[2-4]</sup>, 异基因干细胞移植后单纯乳腺浸润更为罕见<sup>[5]</sup>。白血病乳腺浸润的诊断易与乳腺原发恶性肿瘤相混淆。多数患者以乳腺无痛性肿物为首发症状就诊, 并无白血病相关症状。触诊为边界不清的质硬肿物, 无压痛。影像学特点与乳腺癌相似。主要依靠病理学诊断确诊。本组患者中 1 例行肿物切除, 2 例行肿物粗针穿刺, 病理检查明确诊断。

杨文华等<sup>[6]</sup>认为急性白血病的髓外浸润与肿瘤细胞中高表达的基质金属蛋白酶 2(matrix metallo-protein, MMP-2)相关。白血病髓外浸润与肿瘤细胞的趋化、黏附、迁移、侵袭、生存、增殖及抗凋亡等多种因素相关, 具体机制目前尚不清楚, 而临床医师对骨髓移植后出现单纯髓外浸润的机制更是知之甚少。Dermime 等<sup>[7]</sup>认为, 异基因造血干细胞移植后出现单纯髓外浸润, 可能由于外周组织中存在免疫逃逸现象, 移植抗白血病作用较弱所致。而 O'Reilly<sup>[8]</sup>等则认为单纯的髓外浸润源于骨髓内白血病细胞的微小残留。在本组 3 例患者中, 1 例发生乳腺浸润同时出现骨髓复发, 2 例未发生骨髓及其他部位复发, 可以认为部分患者在出现乳腺浸润之前已经发生骨髓复发。是否存在单纯的髓外浸润、复发及其具体机制尚需进一步研究证实。

白血病行异基因干细胞移植后单纯乳腺浸润的治疗方案尚为盲区。骨髓穿刺证实没有发生骨髓复发的情况下, 单纯乳腺放射治疗是否是最佳治疗方案? 根据 O'Reilly<sup>[8]</sup>的理论, 即使没有发现骨髓复发, 也不能除外骨髓微小残留的可能, 单纯局部放射治疗显然不足。然而, 在没有其他部位复发的前提下行全身化疗又可能造成过度治疗的后果。

【关键词】 白血病; 髓外浸润; 乳腺肿瘤

【中图分类号】 R511; R737.9 【文献标识码】 B

## 参考文献

[1] Galimberti S, Benedetti E, Morabito F, et al. Different  $\gamma/\delta$  T clones sustain GVM and GVH effects in multiple

- myeloma patients after different non-myeloablative transplantation [J]. Leuk Res. 2006, 30(5): 529-535.
- [2] 马芸, 蒋爱梅. 急性淋巴细胞性白血病乳腺浸润 1 例报道[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(9): 147-14.
- [3] 李维佳, 周攀, 杨绵本. 急性淋巴细胞白血病缓解后双侧乳腺腺浸润 1 例报告[J]. 云南医药, 2002, 23(1): 69.
- [4] 杜梅, 李慧慧, 费妍. 急性淋巴细胞性白血病化疗后缓解单侧乳腺浸润一例[J]. 江西医学院学报, 2008, 48(6): 92.
- [5] Savasan S, Abella E, Karanes C, et al. Recurrent breast relapses in a patient with acute lymphoblastic leukaemia following allogeneic bone marrow transplantation [J]. Acta Haematol, 1998, 99(2): 95-97
- [6] 杨文华, 王兴丽. 明胶酶 A 与急性白血病髓外浸润的相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(6): 9-10.
- [7] Dermime S, Mavroudis D, Jiang Y, et al. Immune escape from a graft-versus-leukemia effect may play a role in the relapse of myeloid leukemias following allogeneic bone marrow transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 19(10): 989-999.
- [8] O'Reilly J, Meyer B, Baker D, et al. Correlation of bone marrow minimal residual disease and apparent isolated extramedullary relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 1995, 9(4): 624-627.

(收稿日期: 2010-02-20)

(本文编辑: 罗承丽)

郭嘉嘉. 急性白血病异基因骨髓移植后乳腺浸润三例[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(3): 378-381.