

· 病例报告 ·

乳腺癌化疗后继发淋巴瘤细胞白血病一例及文献复习

张斌 张霞 孙亮新 邓晓琴 张阳

治疗相关性白血病(therapy-related leukemia, TRL)是指原发恶性肿瘤或非恶性疾病因接受化疗和(或)放射治疗所致的白血病。该病常因原发肿瘤的诊治而被忽视。临床常见为急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)和骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS),急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的发生比较少见^[1]。乳腺癌治疗后发生非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),并发生淋巴瘤细胞白血病(lymphoma cell leukemia, LCL)者罕见。现将本院收治的乳腺癌化疗后继发淋巴瘤细胞白血病 1 例报道如下。

1 临床资料

患者,女性,56 岁,2007 年 9 月因右侧乳房包块入院。查体于右侧乳腺外上限触及一直径约 3.0 cm 的包块,质韧,活动度差,与皮肤黏连,乳头无内陷,腋窝淋巴结无肿大,左侧乳腺正常。行超声检查,在右侧乳头外上方探及 3.0 cm×2.5 cm 不均匀回声减低区,考虑乳腺恶性肿瘤。CEA 86 ng/ml,CA 153 63 U/ml,具备手术指征,于全麻下行右乳腺癌根治术。术后病理:右乳腺浸润性导管癌 II~III 级,淋巴结无转移,无脉管瘤栓。术后诊断:右乳癌(pT₂N₀M₀)II_A 期。术后给予 AC-T 方案[AC:表阿霉素(EPI)+环磷酰胺(CTX);T:多西他赛(DOC)]各四周期化疗。化疗结束后口服来曲唑内分泌治疗。2011 年 1 月发现左颈部包块,于医院复查,查体患侧胸壁及腋窝未触及明确包块,健侧乳腺及腋窝未触及包块。血常规、生物化学、乳酸脱氢酶(LDH)、肿瘤标记物 CEA、CA125、CA153 均正常,胸部 CT 示肺组织纵膈未见明显异常,颈部 CT 示颈部多发小淋巴结。随诊观察,自行抗炎治疗后淋巴结缩小,未予重视。2011 年 5 月淋巴结再次增大,并于腋下、腹股沟区均发现肿大包块。行颈胸部 CT 发现颈部多发肿大淋巴结,纵膈淋巴结肿大融合。查 WBC 12.73×10⁹/L,淋巴细胞 2.69×10⁹/L, RBC 4.60×10¹²/L, HB 132 g/L, PLT 293×10⁹/L, LDH 452 U/L,行 PET-CT 检查发现患者颈部、锁骨上、腋下、纵膈、腹腔内、腹股沟

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.03.018

作者单位:116044 大连,大连医科大学(张斌);250117 济南,山东省肿瘤医院肿瘤内科(张霞);11021 大连,大连医科大学第一附属医院放射治疗科(孙亮新、邓晓琴);116027,大连,大连医科大学第二附属医院肿瘤内科(张阳)

通信作者:张阳, E-mail: zydl@medmail.com.cn

区多发核素聚集区,最大 SUV=6.5,考虑淋巴瘤。2011 年 5 月 12 日行左腹股沟区淋巴结活组织检查,提示弥漫大 B 细胞淋巴瘤(图 1);免疫组织化学结果:CD3(-),KI-67>50%,CD43(-),CyclinD1(-),CD20(+),CD5(-),CD79a(+),CD21 树突细胞(+),CD10(+),mum-1(-),bcl-6(+),bcl-2(+)。患者拒绝骨髓穿刺,血常规正常,伴不规则发热,体温最高 39.2℃,诊断为非霍奇金淋巴瘤Ⅲ_B期,准备行 R-CHOP 方案化疗,应用利妥昔单抗后出现气短、面色潮红、寒战等过敏反应,改用 CHOP 方案化疗 2 个周期,用药 CTX 1100 mg IV d1,EPI 120 mg IV d1,长春新碱(VCR) 2 mg IV d1,醋酸泼尼松(PDN)100 mg PO Qd(口服) d1~d5,21 d 为 1 个周期,化疗后肿大淋巴结缩明显,体温恢复正常,体检及影像学未见新发病灶。第 3 周期化疗前患者出现发热,体温 38~40℃,并出现血象异常:WBC 为 $57.12 \times 10^9/L$,RBC 为 $3.84 \times 10^{12}/L$,HB 为 108 g/L,PLT 为 $168 \times 10^9/L$ 。于 2011 年 7 月 5 日行骨髓细胞学形态学检查免疫分型:骨髓增生活跃,异常淋巴样组织细胞占 50%,其胞体大小较一致,胞质量少,呈蓝色,可见空泡;胞核可见扭曲,折叠,核质较粗,核仁不甚清楚。粒系增生低下占 30%,呈成熟延迟。考虑淋巴瘤细胞白血病(图 2、3)。免疫分型:R2 占有核细胞 80.77%,表达 CD10(20.91%)、CD22(82.24%)、CD20

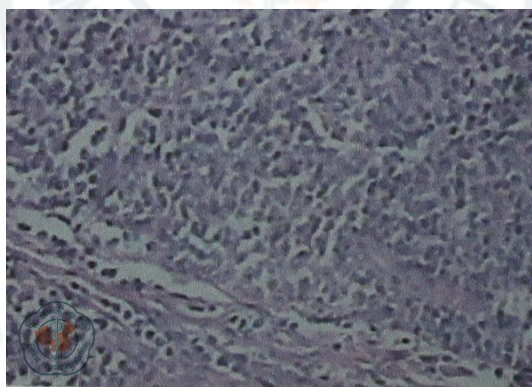


图 1 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(HE 染色,光镜 ×200)

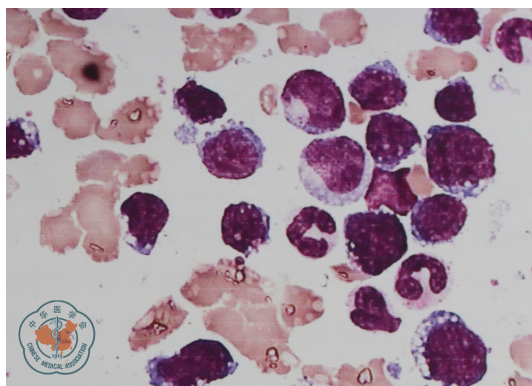


图 2 骨髓细胞学显示淋巴瘤细胞白血病(姬姆萨染色,光镜 ×400)

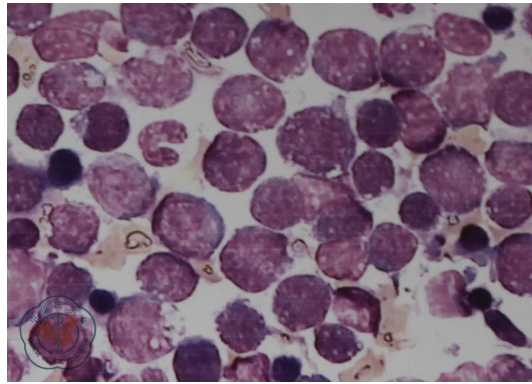


图3 骨髓细胞学显示原幼淋巴细胞占 70.5% (姬姆萨染色, 光镜 ×400)

(69.85%)、CD19 (63.50%)、HLA-DR (91.39%)、CD34 (2.31%)、CD117 (0.81%)、CD13 (5.89%)、CD33 (5.06%)、CD14 (1.80%)、CD33 (5.06%)、CD7 (2.65%)、CD15 (2.95%)、CD3 (2.72%)、CD41a (4.55%)。R3 占有核细胞 14.51%, 考虑粒细胞。继行细胞遗传学检查显示 46,-x,-1,+7,8q+,-14,-22,+mar2,+mar3,+mar4[5]/46,xx[5], 提示复杂核型异常。

综上所述, 临床诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 IV_B 期; 淋巴瘤细胞白血病; 右乳腺癌术后 (PT2N0M0) II_A 期。并于 2011 年 7 月 11 日起行化疗, DOCPL 方案 2 个周期, 用药: CTX 800 mg IV d1, 吡柔比星 (THP) 30 mg IV d1 ~ d3, VCR 20 mg IV d1, PDN 60 mg PO Qd d1 ~ d5, 左旋门冬酰胺酶左旋 (LASPAR) 10000 U IV Qod * 5。CTOAP 方案化疗, 用药: CTX 1000 mg IV d1, THP 40 mg IV d1 ~ d3, VCR 20 mg IV d1、d8, 阿糖胞苷 (Ara-C) 200 mg IV d1 ~ d7, PDN 60 mg Qd po d1 ~ d14。并甲氨蝶呤 (MTX) 10 mg+地塞米松 5 mg+生理盐水 2 ml 鞘内注射预防中枢系统白血病。2011 年 9 月复查骨髓细胞学, 显示淋巴细胞系占 73%, 原幼淋巴细胞占 70.5%。因化疗期间出现明确骨髓抑制, 疲劳乏力, 纳差, 患者不愿坚持按周期化疗, 间断化疗, 化疗间歇期以对症支持治疗为主。2012 年 2 月死亡, 生存时间为 6.8 个月。

2 讨论

LCL, 又称淋巴肉瘤细胞白血病 (lympho sarcoma cell leukemia, LSL), 为淋巴瘤白血病期。易发生 LCL 的主要为中高度恶性 NHL, 如小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫裂和无裂细胞性淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、低恶性滤泡性淋巴瘤等^[2]。发生于实体瘤之后的白血病多属 TRL, 其发病主要与放射治疗和化疗相关^[3]。

乳腺癌的辅助化疗始于 20 世纪 50 年代后期, 从 20 世纪 70 年代非蒽环类药的联合化疗, 到近年来生物治疗与化疗的联合应用, 乳腺癌的辅助治疗取得了令人瞩目的进步^[4], 但是其所造成的远期癌变和致畸效应也逐渐引起关注。

烷化剂/放射治疗相关或拓扑异构酶 II 抑制剂治疗相关的 AML 和 MDS 作为独立的亚型被列入 WHO 关于血液系统恶性肿瘤的分型标准^[1]。烷化剂是公认的致诱变剂,与 DNA 交联引起基因突变,并使 5 号和 7 号染色体长臂缺失。前者存在 IL-3、IL-4、IL-5、CSF-1、CSF-2、erg-1、PDGFR、c-fos 等与细胞增殖有关的基因。这可能激活癌基因 RAS,并导致抑癌基因 P53 变异,最终导致细胞增殖与分化异常,引起白血病^[5]。DOC 为紫杉醇类抗肿瘤药,通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络而起抗肿瘤作用。DOC 可与游离的微管蛋白结合,促进微管蛋白装配成稳定的微管,同时抑制其解聚,导致丧失了正常功能的微管束的产生和微管的固定,从而抑制细胞的有丝分裂。DOC 与微管的结合不改变原丝的数目^[6],由其所致的远期癌变及白血病未见报道。Smith 等^[7]分析了 8563 例乳腺癌手术后接受 CTX 和蒽环类药物化疗的病例资料,发现 AML 或 MDS 的发生率为 0.5% (43 例),其发生危险随 CTX 剂量的增加而增加,从治疗到发生 AML 或 MDS 的间隔时间是 1~125 个月(中位时间 38 个月),仅 1 例发生 ALL。Diamanidou 等^[8]报告在接受 FAC 方案化疗的 1107 例乳腺癌病例中,AML 或 MDS 的发生率 1.5% (14 例),间隔时间 22~113 个月(平均 66 个月),无 ALL 的发生。

本病例采用 CTX+EPI 序贯 DOC 方案^[9]作为治疗方案,具备 TRL 的诊断前提。乳腺癌化疗 40 个月后继发弥漫大 B 细胞淋巴瘤,半年后出现白血病变诊断为 LCL。TRL 的发生存在 NHL 实体瘤阶段,而 NHL 向白血病转化以肿瘤晚期多见,高度恶性淋巴瘤转化率高,在病程中较早有骨髓受侵及结外侵犯,发展迅速多合并有纵膈大肿块,一般血常规可见白细胞总数异常升高,骨髓穿刺细胞学可见淋巴瘤细胞^[10]。与本病特点吻合,诊断成立,其治疗应按预后不良的 ALL 处理^[10]。这类白血病患者对常规化疗效果差,其原因为原发或继发耐药,预后差,生存期一般仅数月,即使治疗达到完全缓解也不会超过 2 年。死亡原因为出血及多器官衰竭^[11]。本例患者生存时间为 6.8 个月,生存期短,可能与未周期性治疗有关。

预防 TRL 的发生应该严格掌握化疗药物剂量,尤其拓扑异构酶 II 抑制剂和烷化剂的应用指征和剂量,有条件的情况下应在化疗的同时加用干细胞保护剂^[12]。随着恶性肿瘤发病率的增长和大剂量放化疗的推广应用,TRL 的发病率将会有所增高,这使肿瘤内科治疗举步维艰,但是相信随着靶向治疗和免疫疗法的发展,越来越有针对性的“靶”治疗,将会降低治疗相关性疾病的发生率,使更多患者受益。

【关键词】 乳腺肿瘤;淋巴瘤;白血病

【中图分类号】 R733.73 【文献标识码】 B

参考文献

- [1] 张红宾,张冀军. 治疗相关性白血病的研究概况[J]. 重庆医学,2004,33(7):1150-1151.

- [2] 张秀梅,卢振霞,姜玉珍,等. 非霍奇金淋巴瘤细胞白血病的免疫分型与临床[J]. 中华血液学杂志,1994,15(11): 569-570, 612.
- [3] 张红宾,张冀军. 国内 119 例实体瘤迭合白血病综合分析[J]. 第三军医大学学报,2000, 22(9):893-895.
- [4] 徐兵河. 早期乳腺癌术后辅助治疗及其研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009, 4(3):257-264.
- [5] Takemoto Y, Hata T, Kamino K, et al. Leukemia developing after 131I treatment for thyroid cancer in a patient with Werner's syndrome: molecular and cytogenetic studies: molecular and cytogenetic studies [J]. Intern Med, 1995, 34(9):863- 867.
- [6] 解洪武. 多西他赛的合成及临床应用进展[J]. 天津药学, 2008, 28(6): 68-71.
- [7] Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (7): 1195-1204.
- [8] Diamandidou E, Budzar AU, Smith TL, et al. Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience [J]. J Clin Oncol, 1996, 14 (10): 2722-2730.
- [9] Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(16):1663-1671.
- [10] 向明月,刘建国. 非霍奇金淋巴瘤骨髓侵犯的临床及血液学分析[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(8):610-613.
- [11] 郑少青. 淋巴肉瘤白血病 10 例临床分析[J]. 热带医学,2007,7(11):2059.
- [12] Cai Y, Wu MH, Xu-Welliver M, et al. Effect of O6-benzylguanine on alkylating agent-induced toxicity and mutagenicity. In Chinese hamster ovary cells expressing wild-type and mutant O6-alkylguanine-DNA alkyltransferases [J]. Cancer Res, 2000, 60(19):5464-5469.

(收稿日期:2012-01-01)

(本文编辑:刘军兰)

张斌,张霞,孙亮新,等. 乳腺癌化疗后继发淋巴瘤细胞白血病一例及文献复习[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2012,6(3):461-465.

中华医学会