

· 病例报告 ·

乳腺癌治疗相关性骨髓增生异常综合征一例及文献复习

王恩庆 胡崇珠 马宁 杨颖 李欢 徐东宏

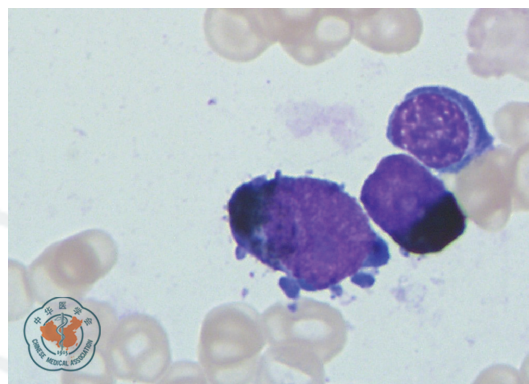
乳腺癌治疗相关性骨髓增生异常综合征(therapy-related myelodysplastic syndrome, t-MDS)病例较少见,不易早期发现,治疗效果欠佳,预后不良。现将保定市第一中心医院乳腺外科收治的1例报道如下。

一、病例资料

患者,女性,46岁,因发现右侧乳腺肿物4个月,于2010年10月14日在外院行右乳肿物切除术,病理诊断为乳腺癌,为进一步治疗于2010年10月19日入住本院乳腺外科。患者完善术前准备,于入院2d后行右侧乳腺癌改良根治术。术后病理诊断:右侧乳腺癌(浸润性导管癌 pT₁N₁M₀, II_B期),受体情况 ER(+), PR(+++), HER-2(+). 术后行 AC 方案(环磷酰胺+吡柔比星)化疗6个周期。2011年2月,患者在6个周期化疗结束后改为口服他莫昔芬内分泌治疗(每日20 mg)。2012年3月,患者因发热2 d,牙龈出血1 d,发现血常规异常1 d入住本院血液科。入院时体温最高37.8℃,全身皮肤可见散在瘀斑和出血点,口腔内可见血泡,双肺呼吸音清,心音有力,心律齐,胸骨压痛,腹软,剑突下深压不适,肝脾肋下未触及,全身浅表淋巴结未触及肿大;彩色超声提示:脾脏增大。血常规:白细胞计数 $51.96 \times 10^9/L$,血红蛋白90 g/L,血小板计数 $4.40 \times 10^9/L$;外周血涂片:原始粒细胞3%,晚幼红细胞6%;骨髓涂片:原始粒细胞7%,早幼粒细胞5%,中幼红细胞10%,晚幼红细胞23%。骨髓细胞学检查(图1、2):(1)骨髓增生活跃,粒细胞系统(G)=63%,红细胞系统(E)=33%,G:E=1.91:1;(2)粒细胞系增生,原始粒细胞+早幼粒细胞比例偏高,可见核浆发育不平衡,还可见巨杆状核粒细胞;(3)红细胞系增生,以中晚幼红细胞为主,偶见核浆发育不平衡现象,成熟红细胞大小不一;(4)淋巴细胞无明显形态异常;(5)符合骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)骨髓象。根据以上查体、辅助检查及实验室检查诊断为:MDS。由于患者出血倾向明显,血液科建议输血小板及小剂量化疗,但患者因化疗风险及费用问题拒绝,遂选用羟基脲及激素治疗,效果欠佳,住院治疗2周后自动出院,出院后失访。

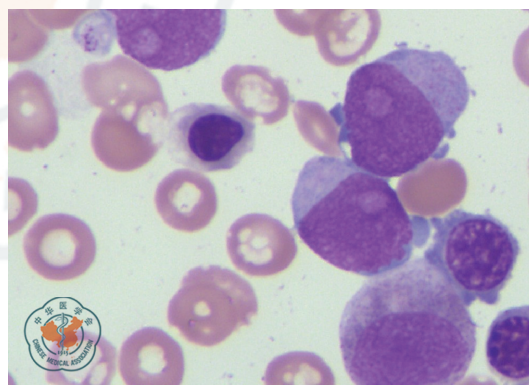
二、讨论

治疗相关性白血病指的是原发恶性肿瘤或非恶性疾病接受化疗或放射治疗后继发的白血病,包括治疗相关性急性



注:骨髓异常增生

图1 骨髓增生异常综合征患者骨髓细胞学检查结果(过氧化物酶染色 ×1 000)



注:骨髓异常增生

图2 骨髓增生异常综合征患者骨髓细胞学检查结果(瑞氏染色 ×1 000)

髓系白血病(therapy-related acute myeloid leukemia, t-AML)、t-MDS、治疗相关性急性淋巴细胞白血病(therapy-related acute lymphoblastic leukemia, t-ALL)等,其中以 t-AML 较为多见^[1]。MDS 与急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)可为同一疾病的不同表现阶段,大多数 MDS 最终转化为 AML。治疗相关性白血病的发生率占白血病的 10%~20%,其中 t-AML 占 90%~95%, t-ALL 占 5%~10%,单纯 t-MDS 少见^[2]。有文献报道,应用烷化剂后 MDS 的累积发病率约为 2%^[3]。化疗和(或)放射治疗所致治疗相关性白血病的中位潜伏期为 4~5 年,治疗后 24~60 个月发病风险较大^[4]。治疗可采用单纯化疗、标准剂量/大剂量化疗+造血干细胞移植、成分输血、抗感染支持治疗等手段。继发性白血病总体治疗效果和预后较原发性白血病差,自然病程

3~6个月^[5],治疗有效患者缓解持续时间短,无瘤生存亦短。

MDS继发于乳腺癌术后化疗者并不多见,国内多为散发病例报道。MDS大多生存期短,治疗效果差^[5]。有研究表明,单纯放射治疗继发MDS的风险非常低^[6];也有研究表明,具有乳腺癌病史但未接受放射治疗或化疗,并不是继发性血液系统肿瘤的高危因素,乳腺癌治疗后出现的t-MDS与MDS的中位生存期是相似的(13.6个月和18.9个月)^[7]。全反式维甲酸和含蒽环类药物联合三氧化二砷可能对治疗相关性白血病有良好的疗效,但还需要较多病例证实^[8,9]。

烷化剂、蒽环类等抗肿瘤药物是治疗乳腺癌的有效化疗药物,也是引起治疗相关性白血病的常见诱因。这些抗肿瘤药物通过影响DNA功能和合成,损伤正常组织中的分裂细胞,如骨髓或胃肠道黏膜细胞,导致恶性转化。烷化剂(如环磷酰胺)是具有诱发突变作用的诱变剂,其与DNA双螺旋碱基对结合,使得DNA链间和链内的交联机会增加,染色体重排。这些染色体的畸变产生异常的克隆,并使5号染色体和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、PDG-FR、c等与细胞增殖有关的基因,可激活RAS基因,使抑癌基因p53变异失去与抑癌蛋白(SV40)的结合能力,导致细胞增殖失控,分化受阻引起白血病,通常起病慢,发生在初始治疗后5~7年^[10-11]。蒽环类药物(如表柔比星、吡柔比星)是通过嵌入DNA双链碱基对之间与细胞DNA、拓扑异构酶II形成稳定的三联体,干扰该酶与断裂的双链DNA重新连接,并通过脱氢酶诱导的自由基损伤DNA,从而引起急性血液系统疾病的发生,通常起病急,发生在初始治疗后1~3年且病程无MDS表现^[11-12]。其发病机制还可能与用药剂量呈正相关^[12]。国外文献报道,蒽环类药物引起的治疗相关性白血病病例大多使用药物为表柔比星^[13],而吡柔比星所致治疗相关性白血病病例鲜见文献报道。

本例患者化疗后出现骨髓增生异常较早,接受2周的羟基脲及激素治疗后效果较差,未接受MDS规范化治疗,考虑应用烷化剂+蒽环类药物方案化疗是发生MDS的重要诱因。在今后的临床工作中,医师为患者制定化疗方案时:应考虑导致治疗相关性白血病的危险因素;严格化疗指征,包括病理分型、组织学分级、复发转移风险度分级;综合考虑患者年龄、体质、既往肿瘤病史和放化疗史,以及本次化疗所选药物、剂量强度、用药时间和周期、累积剂量等。化疗后应嘱患者定期监测血常规变化,如出现乏力、贫血、出血倾向时应考虑继发性白血病的可能,必要时行骨髓穿刺检查^[14]。早期发现、早治疗可能延缓患者病情进展,延长其生存期。

【关键词】 乳腺肿瘤; 骨髓增生异常综合征; 并发症

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 B

参 考 文 献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.
- [2] Huh HJ, Lee SH, Yoo KH, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in 39 Korean patients: a single institution experience [J]. Ann Lab Med, 2013, 33(2): 97-104.
- [3] Sonawane S, Gadgil N, Margam S. Therapy related myelodysplastic syndrome: a case report and review of literature [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2011, 54(2): 371-373.
- [4] 展昭民, 陈德发, 吴红菊, 等. 治疗相关性白血病的治疗 [J]. 癌症进展杂志, 2005, 3(2): 106-109.
- [5] 陈勤奋, 李佩, 朱萍, 等. 乳腺癌治疗后发生伴有 t(4;11) 和 MLL 重排的急性前 B 淋巴细胞白血病-1 例报告附文献复习 [J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(7): 602-603.
- [6] Kaplan H, Malmgren J, De Roos AJ. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia post radiation treatment for breast cancer: a population-based study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(3): 863-867.
- [7] Chen Y, Estrov Z, Pierce S, et al. Myeloid neoplasms after breast cancer: "therapy-related" not an independent poor prognostic factor [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(4): 1012-1019.
- [8] Eghtedar A, Rodriguez I, Kantarjian H, et al. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid plus chemotherapy or with all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(5): 1342-1345.
- [9] 甘戈, 李桂芳. 左乳腺癌继发急性早幼粒细胞白血病完全缓解 5 年一例并文献复习 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2007, 16(2): 132-133.
- [10] Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence [J]. Haematologica, 2007, 92(10): 1389-1398.
- [11] Leone G, Fianchi L, Pagano L, et al. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms [J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1/2): 39-45.
- [12] 李芳, 崔海玲. 乳腺癌放化疗后继发急性淋巴细胞白血病 2 例并文献复习 [J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(12): 1736-1738.
- [13] Praga C, Bergh J, Bliss J, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4179-4191.
- [14] Bhatia P, Das R, Ahluwalia J, et al. Acute leukemia/myelodysplastic syndrome as a sequelae of carcinoma breast: a report of five cases from north India [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2009, 52(2): 167-170.

(收稿日期: 2015-05-09)

(本文编辑: 罗承丽)

王恩庆, 胡崇珠, 马宁. 乳腺癌治疗相关性骨髓增生异常综合征一例及文献复习 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2016, 10(3): 187-188.