

# 治疗相关急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后第一肿瘤复发一例报告并文献复习

王娟 周健 李珍 韩利杰 桂瑞瑞 张龔莉 宋永平

**The first tumor relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a therapy-related acute myeloid leukemia patient: a case report and literature review**

Wang Juan, Zhou Jian, Li Zhen, Han Lijie, Gui Ruirui, Zhang Yanli, Song Yongping

Corresponding author: Song Yongping, Department of Hematopathy, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: songyongping@medmail.com.cn

治疗相关性急性髓系白血病(t-AML)是指原发恶性肿瘤或非恶性疾病因接受化疗和(或)放射治疗所致的急性髓系白血病,随着实体肿瘤患者生存时间的延长,t-AML的发生率有所升高。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是临床治愈t-AML的主要方法,但移植后患者生存情况则与疾病是否复发密切相关。目前移植后患者复发多以白血病为主,以第一肿瘤复发的病例尚未见报道。我们报告1例乳腺癌继发t-AML行allo-HSCT 3年后乳腺癌复发伴多发转移患者并复习相关文献。

### 病例资料

患者,女性,51岁,2008年5月因乳房肿块至我院乳腺外科行“右侧乳腺癌根治术加左乳局部切除术”,术后病理诊断:右乳符合导管浸润性腺癌(图1),组织学分级Ⅱ级,乳头皮肤未受累,腋下淋巴结0/3,左乳符合纤维腺瘤,免疫组化:雌激素受体(ER)(+),孕激素受体(PR)(+),人表皮生长因子受体-2(CerB-2)(+++)。诊断:右乳癌ⅡA期(T2N0M0)。术后应用FEC方案(5-氟尿嘧啶+表阿霉素+环磷酰胺)化疗6个周期,未行放疗,随后予三苯氧胺10mg每日2次口服。患者于2010年2月28日因“头晕、乏力,耳鸣”至我院就诊。查血常规:WBC  $24.34 \times 10^9/L$ ,HGB 50 g/L,PLT  $12 \times 10^9/L$ ;骨髓象(图2):增生明显活跃,原始细胞占0.740,形态符合原、幼单核细胞,早幼粒细胞占0.004,淋巴细胞占0.128,单核细胞占0.040,未见巨核细胞,血小板散在可见。染色体核型分析:46,XX,t(8;21),t(11;16)(q10;q10)。诊断:“AML-M<sub>4</sub>”。应用DA方案(柔红霉素+阿糖胞苷)化疗1个周期后达完全缓解(CR),后给予IA方案(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)巩固

化疗1个周期,期间阿糖胞苷、甲氨蝶呤、地塞米松三联鞘注5次。经改良BU/CY方案(白消安+环磷酰胺)预处理后,于2010年5月28日行同胞全相合外周血HSCT,粒系和巨核系分别于+11d和+10d植入。+37、+66和+420d骨髓象均处于缓解状态,供者细胞嵌合率均为100%。2013年5月患者复查彩超提示肝内实性占位,肿瘤标志物:癌胚抗原(CEA)195 μg/L、糖链抗原125(CA125)49 KU/L、糖链抗原153(CA153)>300 KU/L;腹部增强CT提示肝内多发占位,肝脏穿刺组织病理结果示少量肝组织内低分化腺癌浸润/转移(图3),结合形态及病史考虑乳腺癌转移。患者自服“中药”治疗。2014年1月13日患者因“双侧肋区疼痛”再次入院,胸腹部CT:①右肺多发斑片及结节影,考虑部分转移,部分炎性病变;②肝脏多发占位。全身骨扫描示:第3腰椎骨质代谢活跃,颅骨、四肢关节骨质代谢活跃(图4)。考虑t-AML allo-HSCT后乳腺癌复发伴肝转移、骨转移,给予多种细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK细胞)输注(每次 $6 \times 10^9$ )联合化疗6个周期,具体方案为:紫杉醇120 mg/d,第1天;90 mg/d,第8天;卡培他滨2.5 g/d,第1~14天。疗效评估为部分缓解。因患者化疗耐受差,改为CIK细胞输注联合卡培他滨

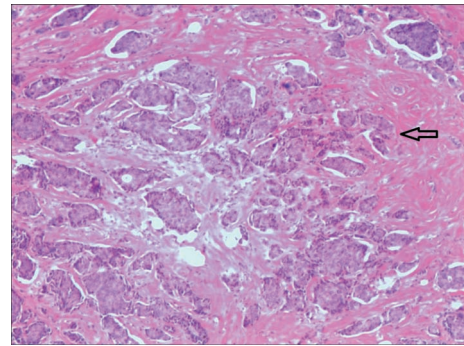


图1 患者右乳活检组织病理切片(HE染色,×40)

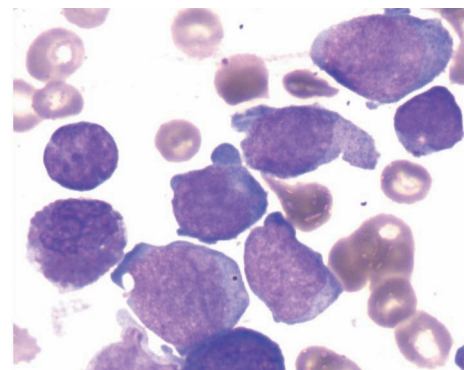


图2 患者骨髓涂片(瑞氏染色,×1 000)

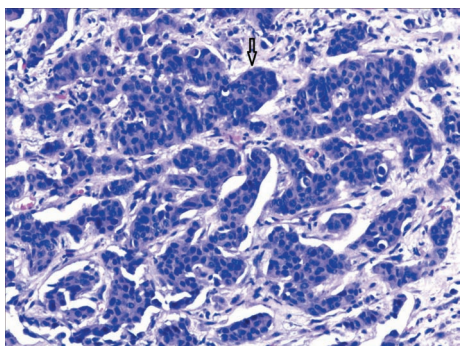


图3 患者肝脏穿刺组织病理切片(HE染色,×100)

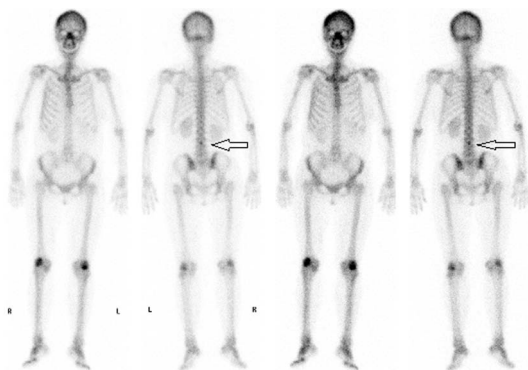


图4 全身骨扫描示第3腰椎骨质代谢活跃(箭头所示为第3腰椎)

单药治疗5个周期,细胞输注量同前,卡培他滨片用法为1.5 g/12 h,第1~14天,21 d为1个周期。评估疗效为疾病稳定。患者因手足综合征及胃黏膜不良反应停用化疗,采用CIK细胞输注联合来曲唑2.5 mg/d治疗至2014年12月24日。2014年12月25日行卡培他滨单药治疗1个周期,剂量同前。2015年1月19日给予多西紫杉醇(60 mg/d,第1天)联合顺铂(30 mg/d第1~3天,20 mg第4天)化疗1个周期。2015年2月27日始行CIK细胞输注联合多西紫杉醇(60 mg/d,第1、8天)化疗2个周期。每28 d予唑来膦酸4 mg治疗骨转移。末次随访时间为2015年4月7日,患者仍处于疾病稳定状态。

### 讨论及文献复习

与化疗相关的t-AML可分为烷化剂相关型和拓扑异构酶II抑制剂相关型。与原发AML相比,烷化剂相关的t-AML通常伴有5号和7号染色体全部或部分缺失,拓扑异构酶II抑制剂相关的t-AML可伴有11q23、21q22易位<sup>[1-2]</sup>。

由于t-AML患者既往接受过细胞毒性药物治疗,因此骨髓造血储备功能下降,对治疗的耐受性明显减低,难以耐受联合化疗;另外,干细胞对化疗药物存在耐药、染色体异常率高,使常规一线化疗效果差<sup>[3]</sup>。有文献报道allo-HSCT可使20%~50%的t-AML患者获得长期无病生存<sup>[4-5]</sup>。Spina等<sup>[4]</sup>回顾性分析了29例行allo-HSCT治疗的患者,其中t-AML占

83%,2年OS率、无事件生存率、复发率分别为37%、34%和33%。Litzow等<sup>[5]</sup>曾报道868例治疗相关骨髓增生异常综合征及t-AML患者,其中t-AML 545例,行allo-HSCT后5年无病生存率及OS率分别为21%和22%。Morrison等<sup>[6]</sup>报道allo-HSCT治疗46例t-AML患者5年OS率为24%、累计复发率为31.3%、非复发死亡率为44.3%。也有研究表明小剂量阿糖胞苷、阿扎胞苷等治疗的总反应率可达42%<sup>[7]</sup>。赵伟等<sup>[8]</sup>报道了8例t-AML患者接受化疗后5年OS率为25%,较原发白血病差,且CR期短,缓解后易早期复发。t-AML患者预后较差,其疗效与患者的一般状态、白血病的分子生物学特点及有无高危不良预后因素等相关,但既往相关文献报道其对常规化疗效果差,因而对于有条件的患者,应选择合适的时机行HSCT。

Ueno等<sup>[9]</sup>通过研究出现移植物抗宿主病的乳腺癌骨髓移植患者,成功地发现了移植物抗肿瘤(GVT)效应。本例患者因t-AML行allo-HSCT,通过GVT效应预防白血病复发,GVT同样可以预防乳腺癌的复发和转移,然而患者却在移植后第3年出现乳腺癌复发伴多发转移,白血病却处于完全缓解状态。这可能与患者出现乳腺癌细胞免疫耐受相关,也可能因所植入的供者造血干细胞所产生的GVT效应没有或者不足以抗乳腺癌。目前研究表明allo-HSCT后原发肿瘤复发可能与肿瘤的耐药、免疫逃逸及免疫抑制剂的应用有关,但具体机制还需进一步研究。allo-HSCT后患者因接受过大剂量化疗及移植后长期服用免疫抑制剂,其自身免疫功能严重受损,免疫监视作用较弱。另外,不同类型肿瘤细胞对GVT效应敏感性有差异,通常CML细胞最敏感,急性髓系白血病细胞中度敏感,而急性淋巴细胞白血病细胞受GVT的影响较小<sup>[10]</sup>。另一方面,近年来研究显示,调节性T细胞(Treg)可抑制T细胞免疫活化和免疫应答、诱导免疫耐受,在恶性肿瘤组织中存在的Treg是肿瘤免疫耐受的重要原因<sup>[11]</sup>。

细胞因子诱导的CIK细胞是一种具有抗瘤和杀瘤效应的异质细胞。并且具有杀瘤谱广、不良反应小等优点,被广泛应用于肿瘤化疗后进一步清除肿瘤残余病灶。其作用机制包括:①以2种方式释放胞质颗粒到膜外杀伤靶细胞。第一种方式是在黏附因子淋巴细胞功能的相关抗原-1与细胞间黏附分子-1的介导分泌一定数量的穿孔素和颗粒酶,直接导致肿瘤细胞裂解<sup>[12-13]</sup>,第二种方式为CIK细胞膜上存在受体NKG2D,能特异性地与肿瘤细胞表面NKG2DL配体结合,从而启动细胞毒效应杀伤肿瘤细胞<sup>[14]</sup>。②分泌多种细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-2、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 等,直接抑制或间接杀伤肿瘤<sup>[15]</sup>。本例患者出现乳腺癌复发伴多发转移后,给予紫杉醇、卡培他滨化疗及来曲唑内分泌辅助治疗联合CIK免疫治疗,疾病评价为疾病稳定、部分缓解。

对于t-AML allo-HSCT后的患者,因需要长期服用免疫抑制剂,患者免疫功能受限,因此在预防白血病复发的基础上应加强对第一肿瘤的监测,必要时进行维持治疗。一旦第一肿瘤复发,可根据患者耐受情况选择治疗方案。

## 参考文献

- [1] 郑正津, 张浪辉, 王少元, 等. 急性早幼粒细胞白血病缓解后继发白血病三例并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 672-673.
- [2] 韩悦, 吴德沛, 金正明, 等. 抗CD33单抗联合造血干细胞移植治疗难治继发性急性髓系白血病一例[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(1): 31.
- [3] Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007: 453-459.
- [4] Spina F, Alessandrino PE, Milani R, et al. Allogeneic stem cell transplantation in therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: impact of patient characteristics and timing of transplant [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(1): 96-102.
- [5] Litzow MR, Tarima S, Pérez WS, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2010, 115(9): 1850-1857.
- [6] Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011 [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(18): 3878-3884.
- [7] Fianchi L, Criscuolo M, Lunghi M, et al. Outcome of therapy-related myeloid neoplasms treated with azacitidine [J]. J Hematol Oncol, 2012, 5: 44.
- [8] 赵伟, 景红梅, 王晶, 等. 治疗相关急性髓系白血病八例临床特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(5):436-438.
- [9] Ueno NT, Rondón G, Mirza NQ, et al. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(3): 986-993.
- [10] Stern M, de Wreede LC, Brand R, et al. Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis [J]. Leukemia, 2014, 28(11): 2235-2240.
- [11] 齐薇薇, 邵宗鸿. CD4+调节性T细胞与再生障碍性贫血发病机制的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(9):1263-1266.
- [12] Pievani A, Borleri G, Pende D, et al. Dual-functional capability of CD3+CD56+ CIK cells, a T-cell subset that acquires NK function and retains TCR-mediated specific cytotoxicity [J]. Blood, 2011, 118(12): 3301-3310.
- [13] Yang B, Wang J, Cai LL, et al. Treatment of multiple solitary plasmacytomas with cytokine-induced killer cells [J]. Cytotherapy, 2014, 16(2): 278-284.
- [14] 曾瀚庆, 罗云, 张萍, 等. 造血干细胞移植后CIK细胞生物治疗的临床观察[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(11):1639-1643.
- [15] Kuçi S, Rettinger E, Voss B, et al. Efficient lysis of rhabdomyosarcoma cells by cytokine-induced killer cells: implications for adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation [J]. Haematologica, 2010, 95(9): 1579-1586.

(收稿日期:2015-04-22)

(本文编辑:刘爽)

## ·读者·作者·编者·

## 作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者服务中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页在线办公中的“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部