

· 论 著 ·

造血干细胞移植后继发第 2 肿瘤 3 例并文献复习

陈 婷, 高 蕾, 张 曦[△], 陈幸华, 文 钦, 罗晓庆, 刘 学, 刘焕凤

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

摘要:目的 回顾性分析造血干细胞移植后第 2 肿瘤发生的可能原因及临床诊治方法, 并进行有关文献复习。方法 本院 2001 年 2 月至 2007 年 12 月收治 340 例造血干细胞移植患者中, 有 3 例继发第 2 肿瘤, 其中霍奇金淋巴瘤继发急性髓细胞白血病-M2 型 1 例, 急性淋巴细胞白血病-L1 型继发淋巴细胞增殖性疾病 1 例, 急性淋巴细胞白血病-L2 型继发急性髓细胞白血病-M2 型 1 例, 3 例患者均接受化疗治疗。结果 继发第 2 肿瘤为急性髓细胞白血病-M2 型的 2 例患者治疗效果较差, 疾病无缓解死亡; 继发淋巴细胞增殖性疾病的患者, 治疗效果好, 达到完全缓解, 至今仍无病存活。结论 大剂量、多疗程化疗治疗及免疫抑制剂的使用引起基因突变及免疫功能方面的异常导致移植后第 2 肿瘤发生的危险性增加, 第 2 肿瘤治疗效果较初发患者差, 预后不良。

关键词:造血干细胞移植; 第 2 肿瘤; 化疗; 免疫抑制剂; 免疫功能

中图分类号: R392.4; R730.45

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)14-1850-02

Secondary tumors after hematopoietic stem cell transplantation: three cases report and literature review

CHEN Ting, GAO Lei, ZHANG Xi[△], et al.

(Hematology Department, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

Abstract: Objective Retrospective analyze three cases secondary tumors after hematopoietic stem cell transplantation and review relevant literatures. **Methods** In this hospital, 3 patients occurred secondary tumor in 340 cases of hematopoietic stem cell transplant patients from February 2001 to December 2007. One case of Hodgkin's lymphoma with secondary acute myeloid leukemia-M2, one case of acute lymphoblastic leukemia with secondary lymphoproliferative disease, and one case of acute lymphoblastic leukemia with secondary acute myeloid leukemia-M2. **Results** Three patients were undergoing chemotherapy treatment, in which two patients with secondary acute myeloid leukemia had poor treatment effectiveness and dead within six months; one patients with secondary lymphoproliferative disease had good treatment effectiveness and disease-free survive until now. **Conclusion** High-dose, multi-course of chemotherapy treatment and the use of immunosuppressive agents cause genetic mutations and abnormal immune function, and led to the development of secondary tumors. Compared with newly diagnosed cancer, secondary tumors have poor treatment effectiveness.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; secondary tumor; chemotherapy; immunosuppressant; immune function

目前, 恶性血液系统疾病发病率呈逐年上升的趋势, 随着医疗技术的发展, 治疗恶性血液系统疾病并不单单只局限于化疗, 造血干细胞移植目前已经作为治疗恶性血液系统疾病的有效手段, 造血干细胞移植不仅能提高恶性血液系统疾病治愈率, 还能提高患者的生活质量。但是, 造血干细胞移植也有不可避免的问题, 目前研究主要集中在造血干细胞移植近期并发症, 包括感染、出血、移植植物抗宿主病等, 有关造血干细胞移植后的远期并发症报道相对较少。造血干细胞移植后继发第 2 肿瘤是移植后重要的远期并发症。本科自 2001 年 2 月至 2007 年 12 月完成造血干细胞移植 340 例, 有 3 例患者继发第 2 肿瘤, 发病率达到 0.88%。现将 3 例造血干细胞移植后继发第 2 肿瘤的诊治经过进行总结并复习相关文献。

1 临床资料

病例 1: 邓某男, 21 岁, 1998 年 3 月确诊为霍奇金淋巴瘤(混合细胞型 IV A 期), 既往本院 26 次化疗史, 其中累计使用环磷酰胺(CTX)13.4 g, 多次使用依托泊苷, 累计剂量达 5.2 g, 期间复发 2 次, 属于复发难治性, 有造血干细胞移植的适应证。既往多疗程化疗方案中大剂量使用细胞毒药物, 造血干细胞移植前本病属于部分缓解, 且病程长、化疗次数多。于 2001 年 4 月 27 日予 MOEP(米托蒽醌+长春新碱+依托泊苷+泼尼松)

方案动员外周血造血干细胞。移植前相关检查无明显异常, 2001 年 6 月 8 日开始予大剂量 CTX(总剂量达 6 g)+全身放疗(TBI)预处理, 移植后 10 d 造血功能重建, 移植过程顺利。其后复查胸部 CT、血象均正常。移植后门诊予以维持治疗 3 个疗程。于 2007 年 3 月 5 日入院复查骨髓象: 增生明显活跃, 粒系异常增生伴原始细胞增多, 考虑急性髓细胞白血病 M2a 型(AML-M2a)。患者自体外周血造血干细胞移植后 6 年余继发第 2 肿瘤, 予 MA[米托蒽醌+阿糖胞苷(Ara-C)], 中剂量 MAH(米托蒽醌+Ara-C+高三尖杉酯碱)和 IE(善维达+依托泊苷)方案化疗, 疗效欠佳, 患者院外死亡。

病例 2: 朱某女, 34 岁, 2007 年 4 月确诊为急性淋巴细胞白血病-L1 型(ALL-L1), 予 3 次联合化疗后完全缓解, 既往化疗方案中包括联合烷化剂(其中 CTX 总量达 5 g)、抗生素类、抗代谢类等药物。化疗期间与其胞弟行 HLA 配型为 HLA-A、B、DR 位点半相合, 移植前相关检查示: 有既往的风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒感染, 于 2007 年 7 月 12 日开始予大剂量 CTX(剂量达 2.5 g)+TBI+Ara-C+抗人淋巴细胞免疫球蛋白注射液(ATG)方案预处理, 移植过程顺利, 移植后 16 d 造血功能重建, 复查骨髓完全缓解, 移植疗效可, 此后定期入院复查多次骨穿提示完全缓解。此后患者一直服用环孢素和骁

[△] 通讯作者, 电话: 13637920152。

悉预防移植物抗宿主病,两者均为免疫抑制剂。2008 年 5 月患者因带状疱疹、腹部包块入院,肠镜提示为结肠肝区巨大溃疡,活检示 B 细胞淋巴瘤,考虑为移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD),患者移植后 10 个月继发第 2 肿瘤。此后予美罗华+CHOP 方案治疗 2 个疗程,随访至今患者仍无病生存。

病例 3: 张某女, 57 岁, 2006 年 9 月确诊为急性淋巴细胞白血病-L2 型(ALL-L2), 予 3 次联合化疗后达到完全缓解。于 2007 年 11 月予 CTOD+MTX(2 g)方案动员自体外周血造血干细胞, 于 2008 年 12 月予大剂量 CEAC(CTX+依托泊苷+Ara-C+洛莫司汀)方案预处理, 移植过程顺利, 移植后 12 d 造血功能重建, 移植后复查骨穿提示完全缓解, 评定造血干细胞移植疗效可。2009 年 5 月入院复查骨髓细胞学示: 急性髓细胞白血病-M2 型(AML-M2)。予 TA(吡柔比星+Ara-C)方案化疗后未缓解, 患者院外死亡。

2 讨论

近年, 恶性血液病发病率较前明显上升, 临床上造血干细胞移植是治疗血液疾病的有效方法, 但是移植后继发第 2 肿瘤是造血干细胞移植的严重远期并发症, 影响患者治疗效果和生存率。本文 3 例患者中 2 例自体造血干细胞移植后继发急性白血病, 1 例继发 PTLD, 且其中 2 例继发急性白血病的治疗疗效差, 6 个月内死亡。

移植后继发第 2 肿瘤的可能原因主要是大剂量、长时间使用化疗药物, 病毒感染, 以及联合化疗所引起机体的免疫状态发生改变。3 例患者中在移植前均有长时间+多个疗程化疗的病史, 移植预处理方案中均使用大剂量化疗药物, 且烷化剂的使用剂量大。有资料表明大剂量使用烷化剂有继发第 2 肿瘤的可能, 可能原因: (1) 基因畸变。畸变的基因在一定的条件可以形成异常的克隆, 从而产生癌细胞, 导致移植后继发第 2 肿瘤; 其中烷化剂是公认的导致诱变剂, 还有生物碱类及其他。(2) 免疫监视功能改变。各种化疗与移植前预处理方案中使用抗肿瘤物质多数有细胞毒作用, 使机体的免疫功能遭受严重破坏, 然而人类每天都有各种细胞的突变, 当抑制的免疫系统不能识别细胞突变后, 降低对肿瘤的免疫耐受性, 就有可能继发第 2 种肿瘤^[1]。异基因移植后使用免疫抑制剂是为了抑制机体的免疫功能, 从而降低机体产生强烈的排斥反应, 但在一定程度上, 也降低了对肿瘤的耐受, 也使继发第 2 肿瘤的危险性相应增高, 本文病例 2 就是移植前及移植后均使用免疫抑制剂, 且移植后口服免疫抑制剂的时间长。移植后发生第 2 肿瘤的机制还有可能是有巨细胞病毒(EBV)的感染。Wanger 等^[2]通过定量 PCR 监测 85 例造血干细胞移植(HSCT)患者的 1 300 份标本的 EBV-DNA 水平, 发现 EBV-DNA 处于较低水平

的患者均未发生 PTLD, 25 例患者 EBV 水平增高, 其中 8 例发展为 PTLD, 提示 PTLD 的发生与 EBV 关系密切。由于 B 淋巴细胞表面存有 EBV 特异性受体, B 淋巴细胞作为 EBV 的靶细胞, 可经 EBV 感染而转化, 被转化的细胞多处于潜伏状态, 当机体免疫状态发生改变时, EBV 可被激活、复制, 甚至转化机体的细胞呈无限繁殖状态, 最终导致 PTLD 的发生^[3]。

本院 3 例造血干细胞移植后继发第 2 肿瘤的病例中, 其中病例 2 继发 PTLD 后治疗疗效可, 但病例 1 及病例 3 继发第 2 肿瘤后治疗的疗效差。考虑可能的原因为: (1) 移植前大剂量及多个疗程的化疗使患者对化疗已经产生了耐受, 从而使造血干细胞移植后继发第 2 肿瘤的治疗疗效差; (2) 造血干细胞移植后的患者机体免疫功能仍未完全恢复, 不能对疾病产生足够的免疫应答反应; (3) 多数患者造血干细胞移植后因自身原因不能做到定期的随访, 使疾病未能及早发现并诊治。

为尽可能减少移植后继发第 2 肿瘤的发生, 临床治疗应注意以下问题: (1) 选择造血干细胞移植的时机。多数患者因自身原因未能在最好的时机进行造血干细胞移植, 耽搁了移植的最好时机, 使其在造血干细胞移植前联合化疗的剂量及疗程增多, 增加了继发第 2 肿瘤的危险性。(2) 尽可能少地使用烷化剂及表鬼白毒类可能引起继发第 2 肿瘤的药物。尽可能做到使化疗药物的剂量能达到最好的杀死肿瘤细胞的作用, 也尽可能避免因剂量过大而导致继发第 2 肿瘤的可能性增加。(3) 造血干细胞移植后应做好定期随访工作。多数造血干细胞移植后的患者未能定期进行随访, 延误了疾病的诊治, 使造血干细胞移植后继发第 2 肿瘤的治疗难度增大。

总之, 针对患者病情采用个体化的治疗, 在不降低疗效的前提下, 尽可能避免或减少可能导致第 2 肿瘤发生药物的选择是减少移植后第 2 肿瘤发生的根本途径。

参考文献:

- [1] 肖毅, 刘文励. 异基因造血干细胞移植后继发第二肿瘤的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(9): 686.
- [2] Wanger HJ, Cheng YC, Huls MH, et al. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease[J]. Blood, 2004, 103(10): 3979.
- [3] Young LS, Murray PG. Epstein Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours[J]. Oncogene, 2003, 22(33): 108.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-05-26)

(上接第 1849 页)

- 细胞移植促进裸鼠造血损伤修复的实验研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(7): 1704.
- [6] 高蕾, 陈幸华, 张曦, 等. 人脐血源基质细胞促进巨核细胞增殖的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(7): 1423.
- [7] 张诚, 陈幸华, 张曦, 等. 人脐血源基质细胞对小鼠淋巴细胞

增殖作用的研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(21): 2427.

- [8] Hao L, Zhang C, Chen XH, et al. Human umbilical cord blood-derived stromal cells suppress xenogeneic immune cell response in vitro[J]. Croat Med J, 2009, 50(4): 351.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-05-26)