

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.27.034

恶性纤维组织细胞瘤化疗后继发急性髓系白血病伴粒细胞肉瘤 1 例报道

文春菊^{1,2}, 杨 华³, 杨 敏^{1,2△}

(1. 遵义医学院, 贵州遵义 563003; 2. 遵义医学院附属医院血液内科, 贵州遵义 563003;

3. 遵义医学院附属医院病理科, 贵州遵义 563003)

[中图法分类号] R551.3 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)27-3602-03

据报道,2013 年中国恶性肿瘤死亡人数为 211 万人,占全球恶性肿瘤年死亡人数的 25.8%,与 1990 年相比,2013 年中国恶性肿瘤死亡人数增加了 44.53%^[1]。随着恶性肿瘤发病率与病死率逐年上升,患者生存期的延长,作为远期并发症之一的治疗相关性髓系肿瘤发生概率也随之增加,目前已经引起临床医生的重视。本文报道 1 例临床上罕见的由恶性纤维组织细胞瘤治疗后继发急性髓系白血病伴粒细胞肉瘤的病例,以提高对相关疾病起病原因、诊断及治疗的认识。

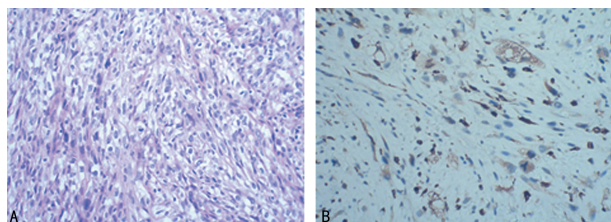
1 病例资料

患者男,54 岁,因“右大腿恶性纤维组织细胞瘤术后化疗 1⁺年,左面部肿胀伴发热 1⁺月”入院。1 年前发现右大腿肿块进行性增大,伴疼痛,就诊于本院整形外科,MRI 提示右大腿前群肌肉间隙血管瘤,白细胞 $5.56 \times 10^9/L$,血红蛋白 121 g/L,血小板 $354 \times 10^9/L$ 。行右大腿深部软组织肿瘤扩大切除术,术中可见包块位于股直肌,股直肌部分破坏,股神经分支侵犯,局部包块呈鱼肉状,边界不清,予以扩大切除肿物以及侵犯的股直肌。病理检查显示:右大腿恶性纤维组织细胞瘤/未分化肉瘤(Ⅲ级),切缘未见肿瘤累及(图 1)。免疫组化结果显示:Vimentin(+),SNA(+),Bcl-2(部分+),CD56(+/-),CD68(+),CD99(+),CD57(-),CK(-),CD34(-),EMA(局灶+/-),溶菌酶(少数+),HMB45(-),Myogolbin(-),S100(-)。诊断:右大腿恶性纤维组织细胞瘤。术后予以 6 个疗程 IE 方案化疗(第 1 个疗程:异环磷酰胺 3 g d1~d5;表阿霉素 90 mg d1,100 mg d2,第 1 个疗程化疗后出现Ⅲ度骨髓抑制,后续化疗减量 10%,每个疗程均为:异环磷酰胺 2.75 g d1~d5;表阿霉素 80 mg d1~d2,第 5 个疗程出现Ⅳ度骨髓抑制,第 6 个疗程予减量:异环磷酰胺 2.25 g;表阿霉素 80 mg d1~d2),于 2016 年 6 月结束化疗。嘱咐患者 3 周后返院复诊,患者未按时复诊。

1⁺月前患者无明显诱因出现左颌面部肿胀,伴间断发热,体温最高达 38.8℃,院外治疗无效收入本院肿瘤科。入院查体:左颌面部红肿热痛,口腔内左颊

部可见 1 个 0.5 cm×0.7 cm 溃疡。双侧腹股沟及浅表淋巴结未触及肿大。口腔黏膜病理活检考虑(左颊黏膜)恶性肿瘤。进一步免疫组化检测 LCA(+),Vimentin(+),CD68(+),CD163(+),溶菌酶(+),CD31(+),Ki-67(70%),CD20(个别+),CD3(散在+),CK 广谱(-),EMA(-),Melan-A(-)。初步诊断为右大腿恶性纤维组织细胞瘤术后口腔转移。血常规:白细胞 $56.82 \times 10^9/L$,幼稚细胞 0.68,血红蛋白 103 g/L,血小板 $37 \times 10^9/L$ 。考虑可能有骨髓侵犯或血液系统恶性疾病的可能,故行骨髓穿刺,结果显示(图 2):(1)有核细胞增生活跃,细胞粒:红细胞为 0.50:1;(2)单核系细胞异常增生,以原始及幼稚单核细胞为主(占 80%),其形态为细胞体积较大、且明显大小不一,部分细胞有少量细小颗粒;胞核呈圆形、类圆形、肾形等,核染色质呈疏松纤维网状,可见核仁 1~3 个,大而明显。(3)白细胞数量明显增多,原幼单核细胞占 89%,形态学特征与急性单核细胞白血病(AML)-M5b 型相似。为进一步诊疗转入血液内科,白血病免疫分型检测显示:在 CD45/SSC 点图上,可见异常细胞群 Blast,占有核细胞的 85.08%,主要表达 CD33、CD64、CD14、CD15、CD11c,部分表达 HLA-DR、CD13、CD11b、CD123、CD36,弱表达 CD34、CD4、CD117、CD41a、cMPO。AML 基因表达谱及基因筛查结果显示:WT1 表达百分数 79.41%,EVII 表达百分数 99.43%,PRAME 表达百分数 90.48%,MN1 表达百分数 46.51%,MML5 表达百分数 81.4%,MML5 表达百分数 81.4%,MML5 表达百分数 81.4%,FLT3 表达百分数 72.22%,ERG 表达百分数 13.64%,BRE 表达百分数 47.43%,BAALC 表达百分数 9.38%,AF1q 表达百分数 59.09%。明确诊断为 AML-M5b。对口腔黏膜标本进一步进行免疫组化检查,结果显示:MPO(+),LCA(+),Vimentin(+),CD68(+),CD163(+),溶菌酶(+),CD31(+),Ki-67(70%)。结合免疫组化结果更正左颊黏膜诊断为粒细胞肉瘤(图 3)。最后诊断:急性单核细胞白血病伴粒细胞肉瘤。治疗上予以 DA 化疗方案(柔红霉素 60 mg 静脉注射 d1~d3,注射用

阿糖胞苷 0.15 g d1~d5)。化疗结束后三系明显降低,尤其是血小板总数低至 $1 \times 10^9/L$,肺部出现感染症状。予以抗感染及升血小板等对症支持治疗无效,之后患者出现意识障碍,左侧肢体肌力下降,不排除脑出血可能,暂予甘露醇降颅压等对症支持治疗。患者家属要求出院,1 周后电话随访该患者死亡。



A: 肿瘤细胞呈梭形,核大深染,束状交错排列;B: 肿瘤细胞 CD68 阳性

图 1 恶性纤维组织细胞瘤免疫组化镜下图示 ($\times 200$)

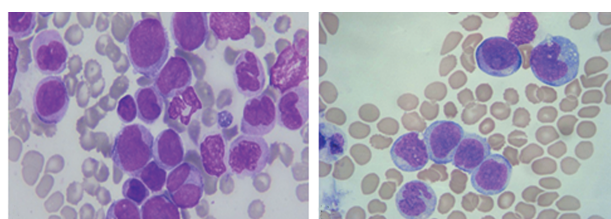
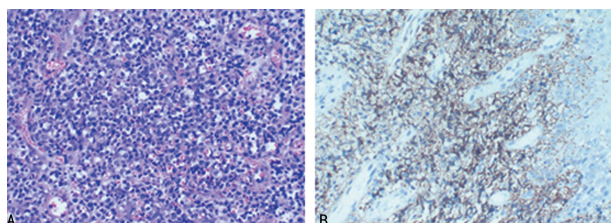


图 2 急性单核细胞白血病骨髓细胞形态



A: 肿瘤细胞呈圆形,核圆形嗜碱性,可见核仁;B: 肿瘤细胞 MPO 阳性

图 3 粒细胞肉瘤免疫组化镜下图示

2 讨论

恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous histiocytoma, MFH)是一种分子遗传学表型复杂的恶性肿瘤,缺乏有针对性的治疗方法。主要治疗措施是手术切除,国外文献报道单纯手术切除复发率为 44%~51%^[2],故术后多联合放疗或化疗辅助治疗,关于化疗的疗效目前存在争议。GUTIERREZ 等^[3]对 1981—2004 年的 2 896 例 MFH 进行了预后相关因素多变量分析结果显示,化疗是可能增加 MFH 病死率的非独立预后相关因素。但意大利的一项关于表柔比星和异环磷酰胺联合化疗或未行化疗的四肢 MFH 患者的随机对照试验结果表明,治疗组的中位无病生存率和中位总生存期都有提高^[4]。那么,由此引发的矛盾是 MFH 术后是否应该选择化疗,化疗药物剂量和疗程怎么选择以及患者在化疗后 1 年内继发急性髓系白血病,且病情在短期内恶化是否由于化疗不当引有待于临床进一步研究。粒细胞肉瘤(granulocytic sarcoma, GS)又称髓系肉瘤(myeloid sarcoma, MS),

是一种由髓系细胞来源的髓外实体瘤,GS 的诊断需要结合免疫组化结果及临床病史。研究表明,GS 细胞表达 1 种或 1 种以上髓系相关抗原,如 MPO、溶菌酶、CD68、CD43、CD34、CD99、CD117 等,尚无一个抗体对 GS 呈 100% 阳性^[5-6]。MFH 的组织学来源尚未查清,诊断也是主要依靠一组免疫组化结果的排除性诊断。本例患者口腔黏膜病变出现误诊主要由于两种疾病的医原论及诊断标准相似,都需要依靠一组免疫组化结果,并且同时具备恶性纤维组织细胞瘤术后口腔转移及 GS 发病基础病史,专科临床医生受习惯性思维的影响首先考虑的是 MFH 术后发生转移,未进一步从其他系统探讨疾病发生的可能,造成口腔病变的误诊。

实体瘤治疗后继发白血病也称为治疗相关性白血病(treatment-related leukemia, TRL),从原发肿瘤到第 2 种肿瘤的发生有一个潜伏期。国内林武强等^[7]及国外 HARAGUCHI 等^[8]回顾性分析发现,原发肿瘤治疗后 10~60 个月发生 TRL 危险性大,以后逐渐降低,该患者在化疗后第 12 个月确诊为 TRL,属于发病高危时期。继发恶性血液病机制尚未完全明确,发生原因可能为(1)化疗药物作用:烷化剂是公认的诱变剂,能使染色体畸变,产生异常的克隆,导致细胞增殖失控,分化受阻引起急性髓系白血病,除了烷化剂外,在用马利兰、苯丁酸氮芥、苯丙氨酸氮芥等抗肿瘤药物治疗后也可引发白血病^[9]。(2)免疫异常:当患有第 1 个恶性肿瘤以后,机体免疫监视功能异常,且原发肿瘤的治疗会引起免疫功能降低(如手术打击)。有报道称当人体发生第 1 种恶性肿瘤后免疫功能异常,发生第 2 种恶性肿瘤的概率比健康人要高 4 倍以上^[10]。(3)宿主的易感性:肿瘤患者往往具有易感体质,对环境中的致癌因子较敏感,如致癌因素不排除,发生第 2 种肿瘤的概率会增加。(4)共同细胞来源:有人认为白血病与实体瘤存在共同的祖细胞来源。该患者原发肿瘤的治疗采用了手术治疗及烷化剂化疗(异环磷酰胺),含有发生 TRL 的可能原因,该患者 TRL 的出现时间在其高发时间段内,但是是什么原因目前还不能确定,但是可以肯定的是该患者理论上 TRL 的发生率高于普通患者。

由于继发性髓系白血病发病率低、疗效差,目前无统一治疗方案,治疗策略包括化疗、造血干细胞移植、免疫调节、对症支持等治疗方案。综合国内外及笔者的治疗经验^[11],AML 患者体能状态评分为 0~2 分者,若为正常核型则采用原发 AML 的治疗方案;若为中高危核型且适合移植,则首选异基因造血干细胞移植,不适合移植则参加临床试验或尝试新药。该患者体能状态评分在 2~3 分之间波动,属于高危核型。治疗上选用 DA 化疗方案+对症支持治疗,临床结果显示患者的实际预后情况并不理想,那么该治疗方案

是否合理有待进一步探索。

综上所述,疾病诊断时要充分考虑原发病与继发病的关联,也要考虑不同疾病基础引发的相关疾病的临床特点及确诊所需要的辅助检查。专科医生不仅要关注本科室相关疾病的症状和体征,还要考虑其他系统的基础疾病,故对于疾病的诊断需要临床医生全面收集患者病史,仔细分析患者的主诉、临床特征,避免误诊、漏诊。患者 MFH 术化疗后 1 年内继发 AML 主要因素可能是化疗药物异环磷酰胺(烷化剂)引起,次要因素是免疫异常及宿主易感性等原因。那么对于 MFH 术后是否选择化疗及化疗剂量、疗程有待进一步研究。针对此类患者所选用的治疗方案如何在不影响原发肿瘤治疗效果的同时预防、降低 AML 的发生成为肿瘤学科一项新的课题。该患者治疗效果差病情迅速恶化有很多因素,主要可能是起病年龄较大,机体抵抗力低,免疫力差,存在预后差的染色体核型(AML 基因表达谱及基因筛查结果显示 WT1、FLT3、AF1q、FLT3 高表达,属预后不良基因),而且 TRL 本身预后效果就比原发 AML 差。相关文献报道 TRL 总体预后生存期为数月至 1 年,多不超过两年,与原发白血病相比,TRL 的治疗缓解率很低,仅 5%左右^[8,12]。对于接受治疗有发生 TRL 危险的高危群体,在随访中要实施有效的筛查手段,注意恶性血液肿瘤或实体瘤的随访与监测,及时发现 TRL 并进行多学科协作及联合治疗,对提高患者生存率有重要意义^[7,9]。

参考文献

- [1] 曾倩,崔芳芳,宇传华,等. 中国癌症发病、死亡现状与趋势分析[J]. 中国卫生统计,2016,33(2):321-323.
- [2] WEISS S W,ENZINGER F M. Malignant fibrous histiocytoma;an analysis of 200 cases[J]. Cancer,1978,41(6):2250-2266.
- [3] GUTIERREZ J C,PEREZ E A,FRANCESCHI D,et al.

Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8 249 cases from a large state cancer registry[J]. J Surg Res,2007,141(1):105-114.

- [4] FRUSTACI S,GHERLINZONI F,DE PAOLI A,et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles;results of the Italian randomized cooperative trial[J]. J Clin Oncol,2001,19(5):1238-1247.
- [5] LEENMAN E E,KRIVOLAPOV I A. Morphological diagnosis of myeloid sarcomas[J]. Arkh Patol,2009,71(6):24-28.
- [6] SMITH SM,LE BEAU MM,HUO D,et al. Clinical cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia; the University of Chicago series[J]. Blood,2003,102(1):43-52.
- [7] 林武强,郑合勇,谢琳俊,等. 恶性血液肿瘤合并实体瘤 19 例临床分析[J]. 实用医药杂志,2017,34(4):328-331.
- [8] HARAGUCHI S,HIOKI M,KOIZUMI K,et al. Characteristics of multiple primary malignancies associated with lung cancer by gender[J]. Respiration,2007,74(2):192-195.
- [9] 李婵娟,张翼鸾. 治疗相关性骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2014,22(6):1757-1760.
- [10] 唐根正,吴开春,陈文卿. 恶性肿瘤合并急性白血病(附 4 例报告)[J]. 癌症,1985(3):176-177.
- [11] 李婵娟,赵海丰,赵伟鹏,等. 恶性实体瘤继发骨髓增生异常综合征急性髓系白血病 11 例分析[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(7):373-377.
- [12] TAKEYAMA K,SETO M,UIKE N,et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: A large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors[J]. Int J Hematol,2000,71(2):144-152.

(收稿日期:2018-02-21 修回日期:2018-05-13)

(上接第 3592 页)

- [2] 孟昭秀. 新医改下医院档案管理的改进方式[J]. 医院管理,2018(3):146-147.
- [3] 仲雅慧. 新医改背景下医院档案管理探讨[J]. 内蒙古科技与经济,2017(15):25-26.
- [4] 柳微. 医院档案管理工作的现状及创新探讨[J]. 管理观察,2017(3):122-124.
- [5] 赵士丹. 医疗档案服务顾客满意度评价研究[J]. 兰台世界,2013(6):134-135.
- [6] 田小琼. 浅谈现代档案管理中档案管理基础工作的作用[J]. 中国科技期刊数据库,2015(39):287.
- [7] 李静. 新时期医院档案管理现代化的措施[J]. 现代经济信息,2016(5):107.
- [8] 田小琼. 浅谈现代档案管理中档案管理基础工作的作用[J]. 中国科技期刊数据库,2015(39):287.

- [9] 谢波. 医院档案管理工作的现状及创新分析[J]. 才智,2018(2):238.
- [10] 程丽丽,劳冉冉,武增华. 如何加强医院档案队伍建设 有效提高医院档案管理水平[J]. 医药卫生,2016(36):274.
- [11] 王希玲. 综合性公立医院档案管理的缺陷及解决措施[J]. 医院管理,2018(7):169-170.
- [12] 彭华静. 医院档案管理现代化措施研究[J]. 城建档案,2016(6):71-72.
- [13] 罗旭,刘友江. 医疗大数据研究现状及其临床应用[J]. 医学信息学,2015(5):10-14.
- [14] 沙洲. “互联网+”思维下的档案服务创新路径[J]. 山西档案,2018(1):19-20.

(收稿日期:2018-03-02 修回日期:2018-05-06)