

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.14.017

17 例乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者的临床研究及文献复习*

徐悦¹, 许飞², 胡代宏², 郑波^{2△}

(1. 宁夏医科大学, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院血液科, 银川 750004)

[摘要] **目的** 分析乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者的临床特点, 探讨乳腺癌治疗相关血液肿瘤可能的发病原因、机制及转归。**方法** 回顾性分析宁夏医科大学总医院 2006—2017 年 17 例乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者的临床资料, 并复习相关文献。**结果** 17 例患者中, 急性髓细胞白血病 14 例, 非霍奇金淋巴瘤 3 例。乳腺癌治疗到血液肿瘤发生的中位潜伏期 58.0(10.0, 246.0)个月, 中位生存期 11.5(1.0, 37.0)个月。35.3% 患者有肿瘤家族史。可提供染色体和分子遗传学资料的 10 例急性髓细胞白血病患者, 7 例核型异常, 7 例分子遗传学异常。**结论** 乳腺癌治疗相关血液肿瘤发生风险与化疗药物种类、剂量和放射治疗强度、年龄、肿瘤家族史密切相关。建议对于年轻、有肿瘤家族史的乳腺癌患者, 选择化疗和放疗时需谨慎。

[关键词] 乳腺肿瘤; 血液肿瘤; 疾病特征; 预后
[中图分类号] R552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)14-2412-04

Clinical study and literature review of 17 patients with breast cancer therapy-related hematological neoplasms*

XU Yue¹, XU Fei², HU Daihong², ZHENG Bo^{2△}

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Department of Hematology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

[Abstract] **Objective** Analyze the clinical features of patients with breast cancer therapy-related hematological neoplasms, investigate the possible causes, mechanisms and outcomes. **Methods** Retrospectively analyzed 17 patients with breast cancer therapy-related hematological neoplasms from 2006 to 2017 in General Hospital of Ningxia Medical University, conducted a comprehensive analysis of the case, and reviewed the relevant literature. **Results** Of the 17 patients, 14 cases were therapy-related acute myeloid leukemia and 3 cases were therapy-related non-Hodgkin's lymphoma. The median latency of breast cancer to therapy-related hematological neoplasms was 58.0 (10.0, 246.0) months, with a median survival of 11.5 (1.0, 37.0) months. 35.3% of the patients had a family history of cancer. Among the 10 patients with acute myeloid leukemia who provided chromosomes karyotyping and molecular genetic examination, 7 cases had complex karyotype, 7 cases had a molecular genetic abnormality. **Conclusion** The risk of breast cancer therapy-related hematological neoplasms is closely related to the type of chemotherapy drugs, the dosage and the intensity of radiation therapy, age, and family history of cancer. It should be cautions choice of chemotherapy and radiation regimen for young breast cancer patients with a family history of cancer.

[Key words] breast neoplasms; hematologic neoplasms; disease attributes; prognosis

乳腺癌是女性最常见肿瘤之一, 占所有女性肿瘤患者的 23%, 经手术、放化疗综合治疗后, 5 年生存率达 88.8%^[1]。乳腺癌继发性肿瘤发生率约 17%^[2], 放化疗后血液肿瘤是其晚期严重并发症^[1]。治疗相关血液肿瘤是指在原发疾病(恶性肿瘤、非恶性疾病)基础上进行放疗和(或)化疗后发生的血液肿瘤, 包括治疗相关淋巴细胞白血病和治疗相关髓系肿瘤(t-MN)。t-MN 又包括治疗相关急性髓细胞白血病(t-AML)、治疗相关骨髓增生异常综合征(t-MDS)、骨髓增殖性肿瘤(t-MPN)^[3]。其他类型如治疗相关淋巴

瘤比较少见。本研究回顾性分析 17 例乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者的临床特点, 可能的发病原因及治疗效果, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006—2017 年于宁夏医科大学总医院住院的 17 例乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者, 中位年龄 57(34~70)岁。t-AML 14 例, 治疗相关非霍奇金淋巴瘤(t-NHL)3 例。乳腺癌均经病理明确诊断。血液肿瘤的诊断符合由美国、法国、英国专家制订的白血病诊断标准, 同时进行细胞遗传学及分子

* 基金项目: 2015 年度宁夏留学人员科技活动项目(2015-2-10)。 作者简介: 徐悦(1992—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事血液病学研究。
△ 通信作者, E-mail: 2264978149@qq.com。

生物学检查。

1.2 随访 对17例患者进行门诊及电话随访,其中t-AML患者随访35个月,t-NHL患者随访37个月;随访终点为无病生存、死亡、失访,随访时间截至2018年1月1日。总生存期为治疗相关血液肿瘤确诊至死亡的时间。

1.3 统计学处理 总生存曲线采用SPSS23.0软件进行Kaplan-Meier法分析。发生治疗相关血液肿瘤潜在危险因素进行COX回归模型法分析。以潜伏期和发生治疗相关血液肿瘤为分析变量,以年龄、乳腺癌分期、肿瘤家族史、环磷酰胺、吡柔比星/表柔比星、紫杉醇、5-氟尿嘧啶(5-FU)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、放疗为自变量(变量赋值:年龄小于50岁=0,≥50岁=1;乳腺癌分期:早期=0,中晚期=1;其余:不接受=0,接受=1),对17例患者进行单因素COX分析,检验水准为0.10。将单因素中有意义的因素环磷酰胺、紫杉醇、5-FU引入多因素COX回归模型。

2 结 果

2.1 乳腺癌组织学类型 13例患者乳腺癌病理类型明确,其中浸润性导管癌12例,单纯癌1例。Ⅱ期5例,Ⅲ期4例,Ⅰ期及Ⅳ期各2例。乳腺癌确诊时中位年龄50(31~65)岁。6例(35.3%)患者的一级或二级亲属有肿瘤史。

2.2 乳腺癌治疗 17例患者均进行手术治疗。12例进行放疗;12例接受拓扑异构酶Ⅱ抑制剂治疗,9例使用烷化剂。

2.3 治疗相关血液肿瘤发生情况 17例患者中,t-AML 14例,t-NHL 3例。乳腺癌治疗到血液肿瘤发生中位潜伏期:58.0(10~246)个月,其中t-AML中位潜伏期57.5(10~146)个月,t-NHL中位潜伏期82.0(37~246)个月。

2.4 治疗相关血液肿瘤总体生存分析 总体中位生存期是11.5(1~37)个月。90 d生存率83.3%,1年生存率41.7%,2年生存率为16.7%,3年生存率8.30%,见图1。t-AML患者中位生存期是10.5(1~

35)个月,90 d生存率80.0%,1年生存率50.0%,2年生存率10.0%,3年生存率0%,见图2。

2.5 t-AML患者的临床特点及转归 进行染色体和融合基因检查的10例t-AML患者中,7例核型异常,7例分子遗传学异常。14例t-AML患者中9例以阿糖胞苷为基础进行诱导化疗,诱导化疗后6例患者完全缓解(CR),CR率是66.7%;另外5例患者均未CR。6例CR患者4例复发,其中1例失访,其余3例均在20个月内死亡;2例未复发患者均在18个月内死亡。8例未CR患者3例失访,其余5例均在9个月内死亡。

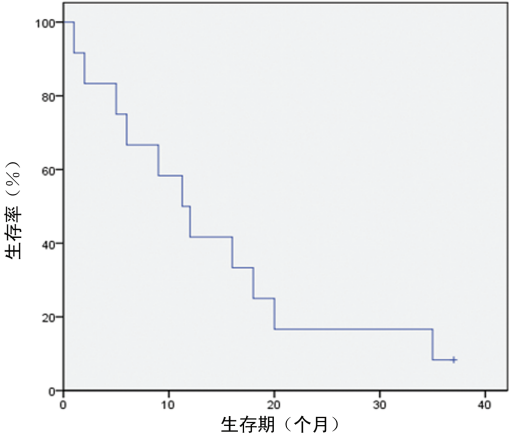


图1 17例乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者总生存曲线

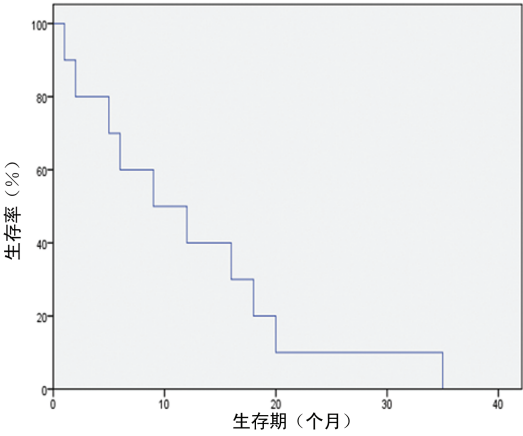


图2 14例乳腺癌 t-AML 患者总生存曲线

表1 17例乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者危险因素分析

因素	B	SE	Wald	df	Sig.	RR	RR 95% CI	
							下限	上限
年龄	0.063	0.508	0.016	1	0.901	1.065	0.394	2.881
乳腺癌分期	3.848	2.869	1.799	1	0.180	46.916	0.170	12 983.050
肿瘤家族史	0.537	0.536	1.007	1	0.316	1.711	0.599	4.889
环磷酰胺	-2.306	0.864	7.123	1	0.008	0.100	0.018	0.542
吡柔比星/表柔比星	1.183	1.061	1.244	1	0.265	3.265	0.408	26.122
紫杉醇	1.348	0.703	3.672	1	0.055	3.849	0.970	15.279
5-FU	-2.156	0.826	6.817	1	0.009	0.116	0.023	0.584
G-CSF	0.375	0.526	0.508	1	0.476	1.455	0.519	4.077
放疗	-0.048	0.560	0.007	1	0.932	0.953	0.318	2.859

表 2 17 例乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者危险因素的多因素分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>	<i>RR</i>	<i>RR 95.0% CI</i>	
							下限	上限
环磷酰胺	−1.439	0.908	2.510	1	0.113	0.237	0.040	1.407
紫杉醇	0.172	0.914	0.035	1	0.851	1.187	0.198	7.120
5-FU	−1.609	1.177	1.869	1	0.172	0.200	0.020	2.009

2.6 t-NHL 患者的临床特点及转归 3 例 t-NHL 患者接受环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松/利妥昔单抗方案化疗,随后放疗,2 周期后评价疗效均未 CR。1 例 11 个月后死亡,1 例截至随访终点仍生存(无任何药物治疗),1 例失访。

2.7 治疗相关血液肿瘤发生危险因素

2.7.1 单因素分析 环磷酰胺、紫杉醇、5-FU 对治疗相关血液肿瘤发生差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.7.2 多因素分析 环磷酰胺、紫杉醇、5-FU 对治疗相关血液肿瘤发生差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3 讨 论

乳腺癌 t-MN 10 年发病率为 0.48%,以 t-MDS/AML 多见^[4],在 AML 中,t-AML 占 7%^[5]。PRA-GA 等^[6]报道 25 例乳腺癌 t-AML,常见类型 M2、M4、M5。本文 t-AML 14 例,其中 M2、M4、M5 共 13 例,与 PRAGA 等^[6]报道一致。本文报道 t-NHL 3 例,国内外关于 t-NHL 鲜有报道。ZHANG 等^[7]报道 1 例乳腺癌治疗后非霍奇金淋巴瘤,提出实体瘤过度化疗和放疗可能发生淋巴瘤。

拓扑异构酶 II 抑制剂治疗相关血液肿瘤特点是 11q23 染色体异常,预后优于使用烷化剂者,潜伏期 2~3 年;烷化剂治疗相关血液肿瘤特点是 5 号和(或)7 号染色体异常,预后差,潜伏期 5~7 年^[8-9]。本研究使用拓扑异构酶 II 抑制剂比烷化剂潜伏期短,与文献一致。同时接受上述两种药物治疗患者潜伏期介于使用单药患者之间,可能受到双重化疗药物影响。治疗相关白血病(TRL)发生和化疗药物使用剂量相关,当使用表柔比星大于 0.72 g/m² 和环磷酰胺大于 6.3 g/m² 时,t-MDS/AML 8 年累积发病率为 4.97%,而标准剂量是 0.37%^[6]。本研究除 1 例外,单药累计剂量均未达到文献报道,却发生治疗相关血液肿瘤,可能与多种化疗药物毒性叠加、放疗、异常遗传基因和肿瘤易感性有关。

当骨髓放疗剂量大于 20 Gy,发生白血病风险比小剂量患者高 7 倍以上^[10]。文献报道放疗引起 t-MDS/AML 风险是普通人群的 2.34 倍^[11]。KAPLAN 等^[12]报道乳腺癌放疗引起 t-MN 风险是普通人群的 3 倍,放疗联合化疗风险是普通人群的 6 倍。本研究 8 例患者放疗剂量明确,均大于 20 Gy,且同时进

行化疗,考虑放化疗协同作用导致乳腺癌治疗相关血液肿瘤发生风险高于普通人群。

CHURPEK 等^[9]随访 88 例 TRL 患者,乳腺癌初诊平均年龄 52 岁。KAPLAN 等^[12]2011 年报道小于 65 岁组 t-MDS/AML 发生风险率高于大于或等于 65 岁组,可能与年轻患者更容易接受积极地放疗、化疗有关。本文中 17 例患者确诊乳腺癌时年龄均小于或等于 65 岁,中位年龄 50(31~65)岁,与 KAPLAN 等^[12]、CHURPEK 等^[9]报道一致。KAPLAN 等^[12]指出中晚期乳腺癌患者发生相关血液肿瘤风险增加。本文中分期明确的 13 例乳腺癌中,中晚期乳腺癌 11 例,与文献报道相符。

t-MN 发生和肿瘤易感基因体细胞突变有关^[5]。WOLFF 等^[4]报道了 41 例 t-MN,27 例细胞核型异常。依据 2017 年欧洲白血病网指南^[5]及 2017 年美国国立综合癌症网站指南^[13]对本研究可提供染色体及融合基因的 10 例 TRL 患者进行危险分层,7 例属于高危组,高于文献报道,可能与本文 TRL 预后极差相关。

WOLFF 等^[4]报道 41 例乳腺癌 t-MN 患者,78% 患者一级或二级亲属有肿瘤病史。O'DONNELL 等^[14]报道约 51%乳腺癌 t-MN 患者有肿瘤家族史,其中乳腺癌比例最高,约占 42%。本文 17 例患者中有 6 例(35.3%)患者有肿瘤家族史,乳腺癌比例最高,为 33.33%,这与 O'DONNELL 等^[14]、WOLFF 等^[4]报道一致。

治疗相关白血病目前没有有效的治疗方案^[3]。以蒽环类/阿糖胞苷为基础的化疗和低甲基化治疗是 t-AML 的基本治疗方案。造血干细胞移植是小于 75 岁患者标准治疗方案^[15-17]。文献^[15]报道 t-AML 患者 CR 率为 61.0%。本文使用阿糖胞苷化疗 t-AML 患者,首程 CR 率为 66.7%,和文献报道一致;1 例 t-AML 患者行造血干细胞移植,3 个月后死于移植排斥反应。建议 t-AML 患者 CR 后尽早行造血干细胞移植,并重视移植排斥反应。

CHURPEK 等^[9]研究了 81 例乳腺癌 t-MN 患者,发生 t-MN 的中位潜伏期 58(28~105)个月,中位生存期 13(5~22)个月。本文 t-AML 中位潜伏期 57.5(10~146)个月,中位生存期 10.50(1~35)个月,与 CHURPEK 等^[9]相符。GRANFELDT 等^[15]报道 t-AML 90 d 生存率 79%,1 年生存率 45%,3 年生存

率 24%。本研究 t-AML 90 d 生存率 80.0%，1 年生存率 50.0%，和 GRANFELDT 等^[15]报道基本一致，t-AML 的 3 年生存率 0%，明显低于 GRANFELDT 等^[15]报道，考虑与患者高危核型比例高有关。

本研究对 17 例乳腺癌治疗相关血液肿瘤患者危险因素进行单因素 COX 分析，结果表明：环磷酰胺、紫杉醇、5-FU 对治疗相关血液肿瘤发生差异有统计学意义($P < 0.10$)，将上述有统计学意义单因素引入进行多因素 COX 模型分析差异无统计学意义($P > 0.05$)，考虑可能与本研究病例数少有关。

综上所述，乳腺癌治疗相关血液肿瘤发生风险与化疗药物种类、剂量及放疗强度、年龄、肿瘤家族史(肿瘤遗传易感基因)密切相关。结合本研究结果和文献复习，建议小于 65 岁，1 级或 2 级家属有肿瘤病史的乳腺癌患者，选择化疗和放疗时需谨慎，寻求个体化治疗。目前，非化疗及放疗手段治疗乳腺癌越来越受到关注，包括治疗性疫苗、免疫检查点阻滞剂、细胞因子等，这些治疗方法为乳腺癌治疗提供了新的希望^[18]。

参考文献

- [1] DONG C, CHEN L. Second malignancies after breast cancer: the impact of adjuvant therapy[J]. *Molecul Clin Oncol*, 2014, 2(3): 331-336.
- [2] MOLINA M E, REQUENA M, SANCHEZ C E, et al. Risk of second cancers cancer after a first primary breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(1): 158-171.
- [3] 徐悦, 郑波. 乳腺癌治疗相关血液肿瘤的临床研究进展[J]. *肿瘤*, 2017, 37(10): 1106-1111.
- [4] WOLFF A, BLACKFORD A, VISVANATHAN K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(4): 340-348.
- [5] HARTMUT D, DAVID G, SERGIO A, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *blood*, 2017, 129(4): 424-447.
- [6] 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.
- [7] ZHANG B, ZHANG X, LI M H, et al. How breast cancer chemotherapy increases the risk of leukemia: thoughts about a case of diffuse large B-cell lymphoma and leukemia after breast cancer chemotherapy[J]. *Cancer Biol Thera-*

- py*, 2016, 17(2): 125-128.
- [8] 徐皓, 魏旭东, 尹青松, 等. 乳腺癌治疗相关性急性白血病 12 例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 1018-1021.
- [9] CHURPEK J E, MARQUEZ R, NEISTADT B, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia[J]. *Cancer*, 2016, 122(2): 304-311.
- [10] SEVCIKOVA K, ZHUANG Z, GARCIA M G, et al. Comprehensive analysis of factors impacting risks and outcomes of therapy-related myeloid neoplasms following breast cancer treatment[J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 242-247.
- [11] CALIP G, MALMGREN J, LEE W, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following adjuvant chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factors for breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(1): 133-143.
- [12] KAPLAN H, MALMGREN J, ATWOOD M, et al. Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990—2005[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(260): 1-10.
- [13] KAPLAN H, MALMGREN J, LI C, et al. Age related risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia among breast cancer survivors[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 42(3): 629-636.
- [14] O'DONNELL M, TALLMAN M, ABOUD C, et al. Acute myeloid leukemia, version 3. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc-Netw*, 2017, 15(7): 926-957.
- [15] GRANFELDT O, MEDEIROS B, SENGELOV H, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3641-3649.
- [16] HULEGARDH E, NILSSON C, LAZAREVIC V, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the swedish acute leukemia registry[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(3): 208-214.
- [17] FELDMAN E. Novel therapeutics for therapy-related acute myeloid leukemia; 2014. clinical lymphoma[J]. *Myeloma Leukemia*, 2015, 15(1): S91-S93.
- [18] AUSTIN D, WILLIAM S, KYLE, et al. Immunotherapy for breast cancer: current and future strategies[J]. *HHS Public Access*, 2018, 4(11): 1-17.