

一例胶质瘤术后发生APL的报道

杨发林

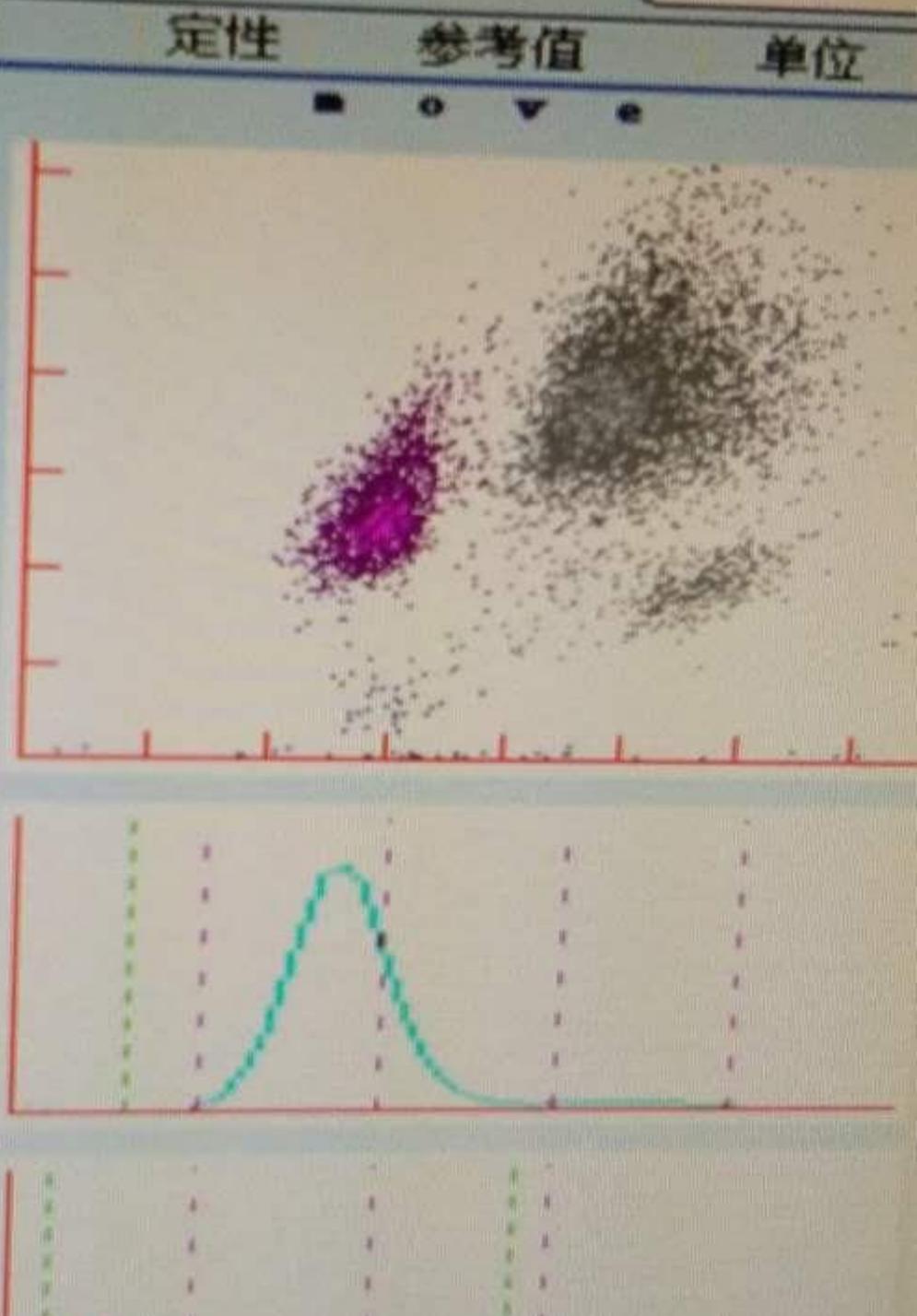
山东大学齐鲁医院检验科

一、病例介绍

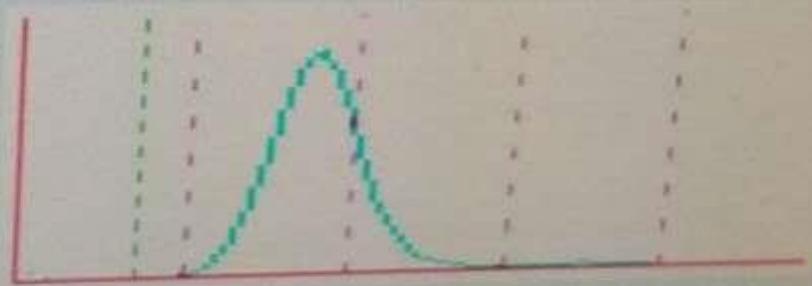
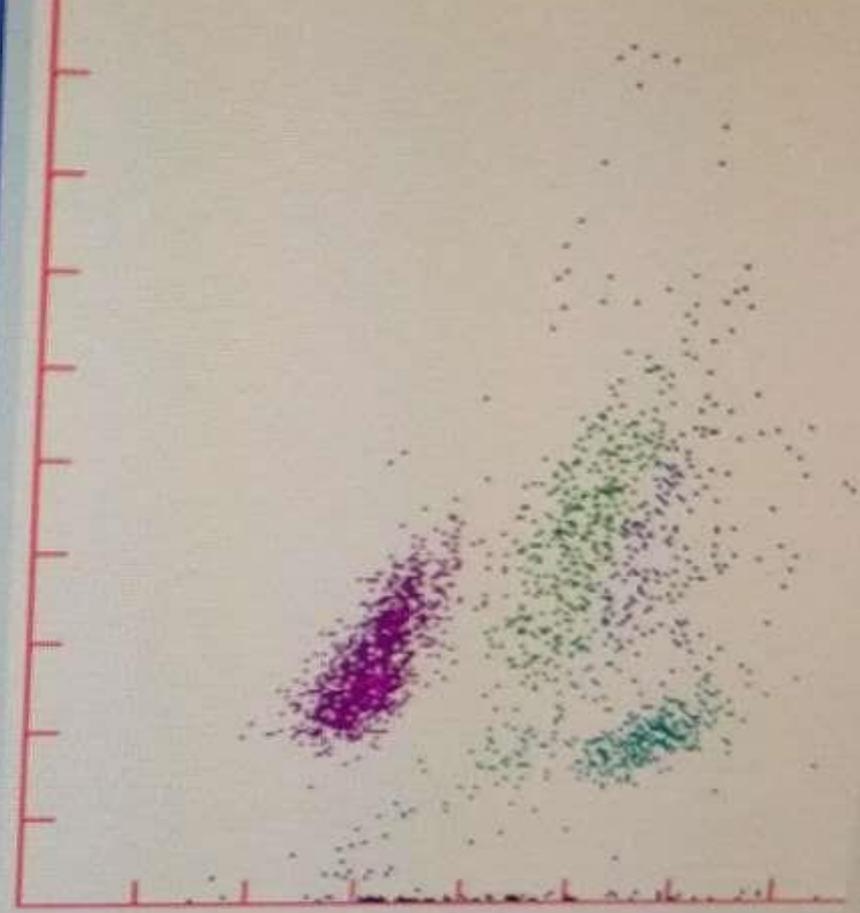
替莫唑胺会引起白血病吗？

- 病人**，女，33岁，住院号181452xx，下述一切诊治均在山东大学齐鲁医院进行。
- 2018年7月17日做了左侧额叶胶质瘤的切除手术，病理显示间变性星形细胞瘤三级。
- 自8月20日开始同步放化疗，瘤区放疗DT45Gy/18f，化疗是口服替莫唑胺150mg/日，共24日，期间血常规检查一直很正常，遂出院。半月后血常规检查正常，遂开始单纯的常规化疗，9月28日至10月7日口服替莫唑胺250mg/日，发现WBC减低，随即停用替莫唑胺，隔周复查一次血常规，每次WBC都低，遂连续2天使用升白药瑞白100mg/日；
- 10月29日复查血常规，发现异常早幼粒细胞到了40%。化疗的主治医生说这是瑞白反应，但血液科医生说不排除M3。
- 2018年11月13日骨穿细胞学结果示AL，形态学支持M3。
- 2018年11月20日住院血液科，完善MICM综合诊断，明确诊断为APL。

中文名称	结果
白细胞	8.64
中性粒细胞比率	31.40
淋巴细胞比率	25.70
嗜酸性粒细胞比率	0.10
嗜碱性粒细胞比率	0.20
单核细胞比率	42.60
中性粒细胞计数	2.71
淋巴细胞计数	2.22
嗜酸性粒细胞计数	0.01
嗜碱性粒细胞计数	0.02
单核细胞计数	3.68
红细胞	4.33
血红蛋白	135.0
红细胞压积	40.80
平均红细胞体积	94.2
平均血红蛋白含量	31.2
平均血红蛋白浓度	331.0
红细胞平均宽度	13.6
血小板计数	53



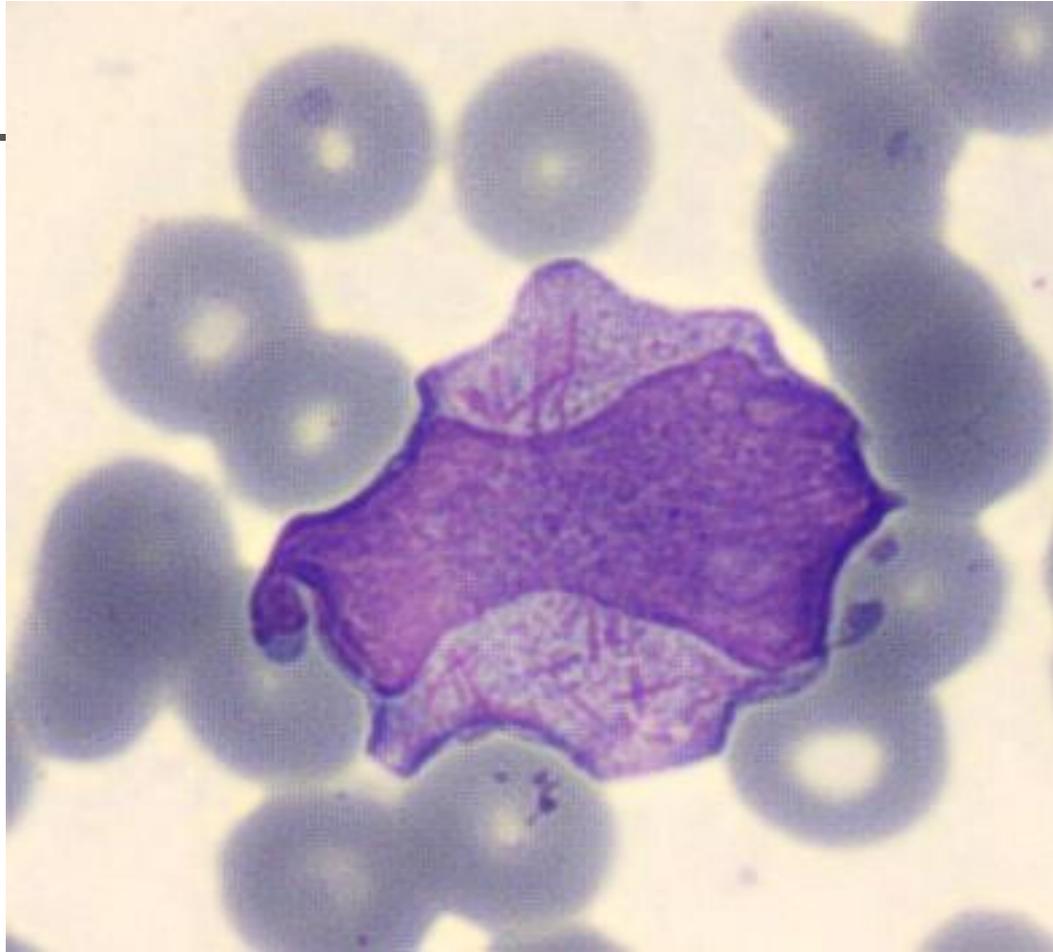
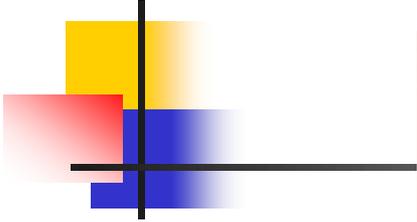
淋巴细胞比率	59.80
嗜酸性粒细胞比率	0.00
嗜碱性粒细胞比率	0.40
单核细胞比率	14.60
中性粒细胞计数	0.71
淋巴细胞计数	1.68
嗜酸性粒细胞计数	0.00
嗜碱性粒细胞计数	0.01
单核细胞计数	0.41
红细胞	3.56
血红蛋白	110.0
红细胞压积	33.60
平均红细胞体积	94.4
平均血红蛋白含量	30.9
平均血红蛋白浓度	327.0
红细胞平均宽度	13.2
血小板计数	71
血小板平均宽度	10.50
平均血小板体积	10.10
血小板压积	0.070
报警提示1	嗜中性粒细
报警提示2	原始细胞?
报警提示3	异型淋巴细



< [] >

c l o s e

01
02
03
04
05



病历资料可参考病人本人于2018年11月21日在百度网寻医问药中的自述。

- **免疫分型：R6占有核细胞的93%，为异常细胞群，表达CD117、CD38、CD13、CD33、MPO、CD45dim，不表达CD34、HLA-DR、CD11b、CD14、CD15、CD16、CD7、CD10、CD19、CD20、CD22、CD5、CD56、CD3、CD4，SSC变大，不除外M3。**
- **遗传学检查示：46, XX, t (15;17) (q22;q12)**
- **融合基因：PML/RAR α (+)，这是决定APL临床特征、疗效和预后的主要因素。**
- **入院查体见病人皮肤多处皮下出血点，经治疗至疾病临床完全缓解后出院。此后，按指南巩固治疗和复查，目前一般状况可，未见复发迹象。**

二、关于替莫唑胺

替莫唑胺是用于治疗成人顽固性多形性成胶质细胞瘤和间变性星形细胞瘤的化疗药物，于**1999年8月11日**通过**FDA**批准，在美国上市。

替莫唑胺是一个含有咪唑四嗪环的烷化剂类抗肿瘤药物，治疗过程中需严密监测化疗过程中嗜中性白血球以及血小板通常在治疗的第**1**个周期即可发生降低。

替莫唑胺的毒性作用与其他烷化剂并无明显区别，主要发生在骨髓、淋巴系统、睾丸和肠胃道。动物实验和体外实验表明，本品有致癌、致畸和生殖毒性。给大鼠每隔**28**天连续**5**天给予替莫唑胺**125mg/m²** (按体表面积计算、与最大推荐人日用量相当)，给药**3**个周期后，雌性和雄性大鼠均产生乳腺癌。以**25、50、125mg/ m²** (按体表面积计算，大约相当于最大推荐人日用量的**1/8**到**1/2**)给药**6**个周期后，所有剂量组动物均出现乳腺癌：高剂量组在多种器官和组织发生了癌变。

三、鉴别诊断要点

- 1、早幼粒细胞型类白反应：**当**WBC**减低时骨髓可出现早幼粒细胞比例增高，但外周血一般仅是偶见，仍以中晚幼粒细胞升高为主，若病人有明显的重症感染等原发病的表现时，常伴有粒系核左移、浆内中毒颗粒和空泡变性，但绝对不会出现**auer**小体。
- 2、瑞白反应：**粗颗粒的中晚幼粒细胞可明显升高，但与前者比较，早幼粒细胞比例相对较低，不会出现**auer**小体，**PLT**和**Fig**不会进行性降低。
- 3、t-MDS：**常有贫血、出血和感染。外周血中一系或三系血细胞减低，可有巨大**RBC**、巨大**PLT**和有核**RBC**等病态造血表现，其中**RAEB**型可有原始细胞增多。属于排它性诊断，需要病程病史和基因等多方面的支持。

四、关于t-APL的讨论

导致**t-APL**的原因中，最常见的是使用了违禁的乙双吗啉类药物。此外，与导致治疗相关性白血病的病因相同，主要是继发于化疗或放疗，化疗药主要是以下三类：

- (1) 烷化剂；
- (2) 拓扑酶**II**抑制剂，如 **VP-16**类；
- (3) 其它抗代谢药物。

在临床中**APL**发病还与一些肯定的环境或职业接触有关，如苯、汽油、有机溶剂、杀虫剂、染发剂、砷剂、涂料等。

四、关于t-APL的讨论

曾有**1**篇国内文献报道一例前列腺癌患者初次放疗后发生**t-APL**的报道。关于烷化剂导致t-AML的发病时间，一般在用药两年后，平均4年左右，与累积剂量有关。至于拓扑酶**II**抑制剂，如**VP-16**所致的t-APL，有文献报道可在用药后8个月发生。

本例在初次同步放化疗期间，血常规三系正常，但第2次单纯化疗时加大了烷化剂替莫唑胺的剂量，**WBC**随之下降，且不久发生了**APL**，推测高浓度的替莫唑胺更易导致**DNA**的断裂，与**APL**发生有关。

五、重要提示

- 1、放疗联合烷化剂化疗，均可损伤**DNA**，诱发基因突变，可导致**t-APL**的发生。高浓度的替莫唑胺可能是促进本例**APL**发病的重要因素，因此，建议临床谨慎使用替莫唑胺，剂量不可过大，特别是术后瘤负荷很小或无的情况下，疗程不可过多。
- 2、加强医技沟通对于早期明确诊断有重大意义，而医患沟通在危急值的管理和促进疾病的早期诊治中所起的作用不大，有局限性，因此，工作中要首选医技沟通。
- 3、对于**APL**，早诊早治意义重大。鉴别诊断中要紧密结合临床，抓住鉴别要点，才能说服临床医生。

Thank You

