

## 口腔癌術後放射線合併化學治療誘發之 急性骨髓性白血病一病例報告

陳佳政 方家恩 邱昱瑋 呂 邁

長新光吳火獅紀念醫院 口腔顎面外科

### 摘 要

口腔癌術後的放射及化學治療主要目的在於改善病人的預後，雖然這些輔助治療的確能夠提高病人的存活率，但偶有報告指出現行的術後輔助治療可能導致繼發性惡性腫瘤的產生。本報告提出一位59歲男性患者，因罹患第一期的口腔癌，在腫瘤手術切除後接受放射以及口服化學藥物UFUR的治療，術後復原狀況良好且無口腔癌復發的狀況，卻在後續追蹤3個月時罹患急性骨髓性白血病，合併多重器官衰竭而死亡的病例。

**關鍵詞：**UFUR (Uracil-Tegafur)，口腔癌，急性骨髓性白血病，化學治療引起之白血病。

### 引 言

術後輔助的化學治療以及放射治療能夠改善口腔癌患者的預後<sup>1</sup>，然而隨著存活時間的延長，治療相關的後期併發症也一一浮現，尤其是繼發性惡性腫瘤的產生最為嚴重。文獻中記載包含烷化劑(alkylating agents)、第二型拓撲異構酶抑制劑(topoisomerase II Inhibitors)以及蒽環黴素(anthracyclines)最易引發治療相關的惡性腫瘤<sup>2, 3</sup>，而所引發的惡性腫瘤包含霍奇金淋巴瘤以及非霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas)、睪丸癌、卵巢癌、多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、白血病(leukemia)等<sup>4</sup>。而目前口腔癌所使用的化學治療藥物包含5-FU (5-fluorouracil)以及順鉑(cisplatin)等，鮮少引發繼發性惡性腫瘤，但仍有零星的文獻指出5-FU相關的藥物仍會誘發白血病的產生<sup>5-7</sup>。UFUR為5-FU衍生的口服化學治療藥物，文獻

指出其應用於口腔癌術後的輔助治療是有效的，可以明顯的提高患者術後的存活率<sup>8</sup>。本報告提出一位59歲男性患者，因罹患口腔癌而在術後接受放射及化學藥物UFUR的治療，在後續追蹤時罹患急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)，併發多重器官衰竭而死亡的病例，提出報告以及文獻回顧。

### 病例報告

一位59歲男性患者，過去曾在2008年2月因為右側下顎臼齒後區的鱗狀上皮細胞癌(pT1N0M0, stage I, AJCC 2002)接受手術切除腫瘤和部份的上下顎骨，以及改良式根除性頸部淋巴廓清術(modified radical neck dissection)，並以自由皮瓣修補缺損。但因病理報告顯示基底(basal margin)的切除安全範圍小於5公厘(0.59公厘)(圖1)，故會診腫瘤治療科安排放射線治

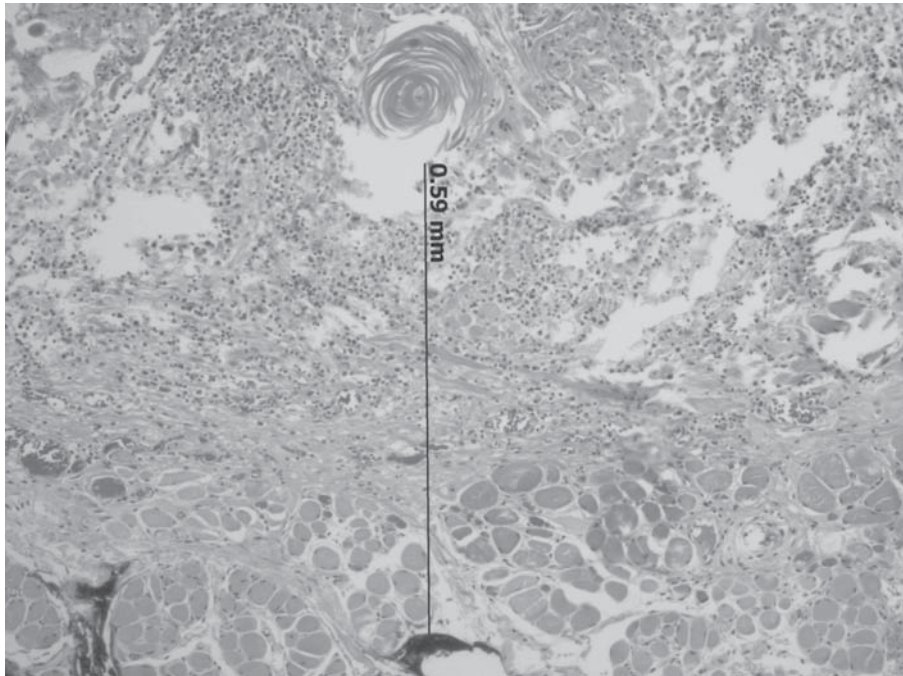


圖1 在100倍的放大倍率下，可以看到手術切除的邊緣距離惡性腫瘤只有0.59公厘。

療(50 Gy/25 fraction)，並於門診開立口服抗癌藥物UFUR (Uracil 224 mg + Tegafur 100 mg; Tegafur 300 mg/m<sup>2</sup>/day)，患者於8月14日完成放射治療，但卻在8月24日之後失去追蹤。其後又因左頰鱗狀上皮細胞癌(pT1N0M0, stage I, AJCC 2002)再次回到本院門診，於2011年9月3日住院接受手術治療，廣泛切除腫瘤合併肩胛舌骨肌上頸部淋巴廓清術(supraomohyoid neck dissection)，並以人工皮修補口內缺損，術後於2011年9月13日出院，同時也開立口服抗癌藥物UFUR讓患者服用，並持續每月定期門診追蹤。

患者於同年12月27日因急性腦中風以及心肌梗塞而入院治療，全血檢驗發現有全血球減少(pancytopenia)的情形，但是前骨髓細胞(promyelocyst)以及骨髓芽細胞(blast)所佔的比例卻有明顯的上升(表1)，合併臨床上出現瀰漫性血管內凝血(Disseminated intravascular coagulation)的情形，懷疑為急性前骨髓性白血

病(acute promyelocytic leukemia)，同時分子醫學檢驗顯示PML/RARA呈現陽性，因此確定患者罹患急性前骨髓性白血病，但是由於患者的血小板數目低下以及狀況不穩定，不適合接受骨髓移植，因此以輸血以及服用全反式維甲酸(All-trans retinoic acid) Vesanoid (Tretinoin 25 mg/m<sup>2</sup>/day)治療。但後續患者狀況持續惡化，2012年1月3日發生呼吸困難、心跳加速以及低血壓的狀況，1月5日併發急性腎衰竭(表2)，最終因為急性骨髓性白血病併發多重器官衰竭而死亡。

## 討 論

口腔癌是台灣常見的惡性腫瘤之一，治療方式以手術切除為主，如果有術後的危險因子，例如切除邊緣過於接近腫瘤或是多顆淋巴結轉移，便需要術後的化學治療或是放射治療輔助<sup>1</sup>。當合併輔助治療時，需考慮患者將來發

表1 患者在12月27日的全血以及白血球分率的檢查，顯示有全血球減少的情形，但是骨髓前細胞以及骨髓芽細胞所占的比率卻明顯提高。

1001227	CBC/Platelet/DC	*****			
1001227	WBC	1.5	X1000/ul	3.800	10.000
1001227	RBC	3.75	million	4.500	5.700
1001227	Hb	11.6	gm/dl	13.000	18.000
1001227	Ht	34.9	%	40.000	54.000
1001227	MCV	93.1	fl	81.000	98.000
1001227	MCH	30.9	pg	27.000	32.000
1001227	MCHC	33.2	%	32.000	36.000
1001227	RDW	13.3	%	11.500	14.500
1001227	Platelet	51	x1000/ul	140.000	450.000
1001227	Differential count	*****			
1001227	Segmented Neutro.	20.0	%	37.000	75.000
1001227	Lymphocyte	30.0	%	20.000	55.000
1001227	Monocyte	2.0	%	4.000	10.000
1001227	Eosinophil	0.0	%	0.000	5.000
1001227	Basophil	1.0	%	0.000	2.000
1001227	Atypical lymphocyte	1.0	%	0.000	3.000
1001227	Band	0.0	%	0.000	5.000
1001227	Metamyelocyte	2.0	%	0.000	0.000
1001227	Myelocyte	0.0	%	0.000	0.000
1001227	Promyelocyte	41.0	%	0.000	0.000
1001227	Blast	3.0	%	0.000	0.000
1001227	Nucleated RBC	0.0	/100WBC	0.000	0.000

表2 患者100年12月30以及102年1月4日的血液生化的檢查，血中尿素氮(BUN)以及肌酸酐(creatinine)明顯上升，腎絲球濾過率速率(eGFR)下降，顯示有急性腎衰竭之情形。

1001230	BUN	32	mg/dL	8.000	20.000
1001230	Creatinine	1.2	mg/dL	0.500	1.300
1001230	eGFR	61.97			
1010104	BUN	106	mg/dL	8.000	20.000
1010104	Creatinine	3.7	mg/dL	0.500	1.300
1010104	eGFR	16.90			

生惡性腫瘤併發症的可能性。根據Mimura<sup>6</sup>的研究報告指出，放射及化學治療後罹患治療相關的急性骨髓性白血病發生率大約為1.1%，高於

一般民眾白血病的發生率(每十萬人約25.6人)，因此放射線以及化學治療藥物，確實會對急性骨髓性白血病的致病機轉發揮某種影響。

化學治療相關的白血病主要是和患者接受烷化劑或是第二型拓撲異構酶抑制劑有關<sup>9</sup>。UFUR的抗腫瘤效果係基於在體內從 tegafur所轉變成的5-FU，而uracil可抑制5-FU的分解速度，增強tegafur的抗腫瘤效果。馬偕醫院的林鈞盛醫師對於口腔癌患者術後長期服用UFUR做過研究，發現長期服用低劑量的UFUR除了有較低的毒性反應之外，可以使口腔癌病人的存活率升高<sup>8</sup>，且相較於早期的化學治療藥劑，5-FU以及衍生的藥物誘發白血病的機率低上許多<sup>10</sup>。但仍有部分文獻指出包含5-FU的化學治療誘發白血病的病例報告<sup>5, 7, 11, 12</sup>，因此5-FU這類的抗代謝用藥，應該有新的致病機轉來造成白血病，而不同於烷化劑或是第二型拓撲異構酶抑制劑的作用方式，然而要證明這一點，需要更多的研究來支持。

除了化學治療藥物，放射線治療也是危險因子之一，不過同步放射化學治療(concurrent chemoradiotherapy)還是提高罹患白血病的主因<sup>13</sup>。目前以何杰金淋巴瘤、非何杰金淋巴瘤、乳癌、生殖細胞瘤的患者，在接受過同步放射化學治療之後罹患治療相關的白血病為最常出現<sup>14-16</sup>。雖然對於放射線誘發白血病的文獻仍不多見，但卻不乏放射線誘發繼發性惡性腫瘤的病例報告<sup>17, 18</sup>。而且目前頭頸部的癌症手術後的放射線治療，照射的範圍主要為包含扁平骨為主的頭顱骨，包含大量的造血骨髓，因此放射線治療在誘發白血病中仍佔有重要的一環。

在染色體異常方面，典型烷化劑誘導的急性骨髓性白血病，主要發生在的5對或第7對染色體的缺失<sup>6</sup>，而第二型拓撲異構酶抑制劑主要涉及第11對以及第21對染色體易位<sup>5</sup>，但也有部分文獻指出第二型拓撲異構酶抑制劑會造成PML/RARA的異常<sup>19</sup>，Mimura則在文獻中強調了Ph染色體的出現與同步放射與5-FU化學治療之間的關聯<sup>6</sup>。在本病例中則是呈現了PML/RARA的異常，亦即第15對及第17對染色體之間的轉位，屬於世界衛生組織(WHO)分類中的急性前骨髓性細胞白血病；French-American-

British分類中的M3，在治療上也採用傳統的全反式維甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)進行治療，促進PML-RARa融合蛋白分解，使白血病細胞分化成較成熟或完全成熟的白血球細胞，藉以治療白血病。

對於這類型病人的潛伏期或是預後並沒有詳細的統計資料，一方面是由於5-FU誘發的急性骨髓性白血病的患者並不多見，搜尋文獻也僅只限於病例報告，並沒有大規模的統計文獻。另一方面則是因為患者受到不同的原發性惡性腫瘤的影響，故存活率差異極大。Park提出的病例報告中指出，患者在治療後完全康復<sup>5</sup>，然而Mimur報告的四個病例則在發病後一年內，皆因白血病而死亡<sup>6</sup>。在本病例中，由於患者已因白血病引發心臟、腎臟等多重器官衰竭，故即使在接受治療之後不久依然死亡。

## 結 論

總結本次的報告，在口腔癌術後的同步放射化學治療，是可能引發繼發性的惡性腫瘤，屬於癌症治療的後期較嚴重併發症。雖然對於放射合併5-FU誘發白血病的機轉目前仍然不清楚，且潛伏期以及預後皆較難預測，但因同步放射化學治療對於後期的口腔癌患者是必須的輔助治療，因此必須進行大規模的統計，來釐清在口腔癌患者當中，同步放射線合併化學治療對於誘發白血病的影響。

## 參考文獻

1. Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: 233-40.
2. Ganz PA. Late effects of cancer and its treatment. *Semin Oncol Nurs* 2001; 17: 241-8.
3. Rodriguez CS, Ash CR. Programmed



- instruction: Cancer therapy. Associated late effects. *Cancer Nurs* 1996; 19: 214-28.
4. Vega-Stromberg T. Chemotherapy-induced secondary malignancies. *J Infus Nurs* 2003; 26: 353-61.
  5. Park HJ, Choi JH, Lee KA, et al. A case of therapy-related acute myeloid leukemia following 5-fluorouracil chemotherapy. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 115-7.
  6. Mimura N, Tsujimura H, Ise M, et al. Therapy-related leukemia following chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Eur J Haematol* 2010; 85: 353-7.
  7. Cho J, Hur M, Moon HW, Yun YM, Lee CH, Lee HG. A case of therapy-related ALL with MLL gene rearrangement following treatment of breast cancer. *Korean J Lab Med* 2010; 30: 255-9.
  8. 林鈞盛, 劉崇基. 晚期口腔癌以口服Uracil-Tegafur施行術後輔助性化學治療. 臺灣口腔顎面外科學會雜誌 2012; 23: 254-63.
  9. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Andersen MT, Christiansen DH. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2008; 22: 240-8.
  10. 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. *Blood* 2003; 102: 43-52.
  11. Chen YH, Hsieh YC, Lin SH, et al. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23) masqueraded as marrow lymphocytosis in a patient with breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; 28: 173-7.
  12. Lee SG, Choi JR, Kim JS, Park TS, Lee KA, Song J. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia with t(9;22)(q34;q11.2): a case study and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 191: 51-4.
  13. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 2007; 92: 1389-98.
  14. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. *Drugs* 2003; 63: 1565-77.
  15. Howard RA, Gilbert ES, Chen BE, et al. Leukemia following breast cancer: an international population-based study of 376, 825 women. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 359-68.
  16. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3273-9.
  17. Valenti V, Lopez-Pousa A, Gonzalez Y, Farre N. Radiation-induced mandibular osteogenic sarcoma: report of a case and review of the literature. *J Craniofac Surg* 2005; 16: 452-6.
  18. Prakash O, Varghese BT, Mathews A, Nayak N, Ramchandran K, Pandey M. Radiation induced osteogenic sarcoma of the maxilla. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 49.
  19. Lee GY, Christina S, Tien SL, et al. Acute promyelocytic leukemia with PML-RARA fusion on i(17q) and therapy-related acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 159: 129-36.



## Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia Following Chemoradiotherapy in Oral Squamous Cell Carcinoma—A Case Report

Chia-Cheng Chen, Chia-En Fang, Yu-Wei Chiu, Mai Lu

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, Shin-Kong Memorial Hospital,  
Taipei, Taiwan, R.O.C.

### Abstract

The purpose of postoperative adjuvant therapy is to improve the prognosis in oral cancer patients. Although chemoradiotherapy raises the survival rates indeed, there are few reports which show parts of modern anti-cancer drugs may relate the secondary malignancy. Here we report a case of therapy-related acute myeloid leukemia in a 59 y/o man who was a victim of oral squamous cell carcinoma. After operation and chemoradiotherapy, he remained disease free for 3 months while continuing on a daily regimen of UFUR. However, he was diagnosed with acute myeloid leukemia after a 3-months follow-up. He died of leukemia-induced multiple organ failure within 1 week after the diagnosis of leukemia.

**Key words:** UFUR (Uracil-Tegafur), acute myeloid leukemia, oral squamous cell carcinoma, chemotherapy-related leukemia.

---

Received: August 09, 2014

Accepted: November 16, 2014

Reprint requests to: Dr. Mai Lu, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, Shin-Kong Memorial Hospital, No. 95, Wen Chang Road, Taipei, Taiwan, R.O.C.