

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.0141

• 病例报道 •

白血病迭合实体瘤1例报道并文献复习

章俏雷¹, 方炳木¹, 刘永华¹, 江锦红¹, 曲志刚¹, 马光丽¹, 汪笑秋¹, 王晓丽¹,
李黎², 朱丽霞², 谢万灼², 叶琇锦²

Leukemia with Solid Tumor: A Case Report and Literature Review

ZHANG Qiaolei¹, FANG Bingmu¹, LIU Yonghua¹, JIANG Jinhong¹, QU Zhigang¹,
MA Guangli¹, WANG Xiaoqi¹, WANG Xiaoli¹, LI Li², ZHU Lixia², XIE Wanzhuo², YE Xiujin²

1. Department of Hematology, The Sixth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University,
Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, China; 2. Department of Hematology, The First
Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310000, China

Corresponding Author: FANG Bingmu, E-mail: fangbingmu@126.com



关键词: 白血病; 实体瘤; 迭合

中图分类号: R733.7 文献标识码: D

0 引言

恶性实体肿瘤与白血病迭合, 即两种疾病(癌症)先后或同时发生, 是一种十分少见的临床类型, 其预后很差, 目前缺乏有效治疗手段^[1]。我院收治1例以伴NPM1基因突变的急性红白血病迭合原发肺癌患者, 结合2005年以来国内文献报道, 探讨该病临床特点、病因、治疗及预后, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例简介

患者男, 65岁, 农民, 2015年11月4日因“发现血三系减少1月余”入院。查体: 神志清, 精神可, 皮肤巩膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大, 颈静脉轻度怒张, 胸骨压痛阴性, 肺呼吸音清, 未闻及罗音, 心律齐, 未闻及杂音, 腹部平软, 无压痛反跳痛, 肝脾肋下未触及, 肾无叩击痛, 下肢无浮肿, 神经系统检查无殊。辅助检查: 血常规白细胞 $1.8 \times 10^9/L$ 、血红蛋白80 g/L、血小板 $70 \times 10^9/L$ 、网织红细胞4%、异型淋巴细胞未见; 血沉62 mm/h; CRP1.2 mg/L; 乳酸脱氢酶254 u/L; 铁蛋白396 ng/ml; 肝肾功能、血凝分析、免疫功能正常; 胸部CT示: 右上肺可见一大小约2.0 cm×

2.0 cm不规则高密度影, 内密度不均匀, 边缘不光整, 呈分叶状改变, 可见细短毛刺, 邻近胸膜内牵拉。B型超声显示: 浅表淋巴结未见明显肿大、肾囊肿、前列腺增生; 骨髓活检: 原始粒细胞比例占11% (骨髓非红系有核细胞(NCE)占39%、红系增生明显活跃、原始+早幼红细胞20%、考虑急性髓细胞白血病(M6); 免疫分型: 原始髓系细胞群占非红系细胞的24.22%; 骨髓活检造血细胞增生明显活跃伴幼稚细胞增多; 脱氧核糖核酸(DNA)测序(CEBPA-C端): NPM1基因突变阳性; 融合基因检测未见明显异常。诊断: 急性红白血病(M6、NPM1阳性)。予以HAA方案(HOM 3 mg d1~5、ACLA 20 mg d1~5、ARA-C 150 mg d1~7)。化疗结束后予以肺部穿刺, 病理示: (右下肺)中分化腺癌(乳头状、部分呈肺泡细胞癌改变), 见图1; 免疫组织化学结果示: TTF-1(+), P63(-), NapsinA(+), ALK-lung(-), CK7(+). 予以射频消融治疗。再次予以HAA(HOM 3 mg d1~4、ACLA 20 mg d1~3、ARA-C 150 mg d1~4)。患者目前病情稳定, 治疗随访中。

1.2 文献回顾

1.2.1 病例来源 以“白血病、实体瘤、迭合、继发”为关键词, 检索中国医院知识总库(CHKD)2005—2015年的病例报道。纳入文献标准: (1)报道类型为个案报道; (2)有完整的临床、实验室资料及病理报告。排除标准: (1)资料不完整; (2)非病例报道; (3)重复报道。共检索20篇相关文献^[2-21], 结合本例, 共80例患者, 进行分析。

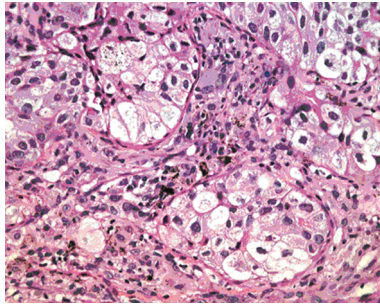
1.2.2 一般情况 80例白血病迭合恶性实体肿瘤患者中, 分为生存组和死亡组, 男女比例1.11:1, 年

收稿日期: 2017-01-02; 修回日期: 2017-03-24

作者单位: 1. 323000 丽水, 温州医科大学附属第六医院, 丽水市人民医院血液科; 2. 310000 杭州, 浙江大学附属第一医院血液科

通信作者: 方炳木, E-mail: fangbingmu@126.com

作者简介: 章俏雷(1983-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事临床血液学研究



Papillary, part of the alveolar cell carcinoma was changed

图1 右下肺中分化腺癌 (HE ×400)

Figure1 Moderately-differentiated adenocarcinoma in right lower lung (HE ×400)

龄12~79岁，平均年龄51.9岁。以白血病首发者21例，M2、M5、M4多见。以实体肿瘤首发者41例，以乳腺癌、胃癌、结直肠癌多见。发病时间间隔0~72月（平均发病时间间隔19.1月）。死亡51例，生存时间0.5~14月（中位生存时间7月），见表1。

表1 80例白血病迭合恶性实体瘤患者的临床资料

Table1 Clinical data of 80 malignant solid tumors with leukemia patients

Patients' characteristics	n
Total	80
Gender	
Male	42
Female	38
First tumor	
Solid tumors	41
Leukemia	21
Simultaneously	18
Treatment	
Surgery	2
Surgery+Chemotherapy	9
Chemotherapy	65
Chemotherapy+Radiotherapy	1
Chemotherapy+Allogeneic transplant	0
Untreated	3
Outcome	
Survival	29
Death	51

Notes: Median age: 51.9(12-79) years; Median interval: 19.1(0-72) months

1.2.3 生存分析 80例患者中，生存29例，其中男性占44.8%（13/29），死亡51例，其中男性占37.3%（29/51），两者差异无统计学意义（ $P=0.300$ ）；生存者中以实体瘤首发者占31.0%（9/29），死亡的51例中以实体瘤首发者占62.7%（32/51），两者差异有统计学意义（ $P=0.006$ ），见表2。

2 讨论

恶性实体瘤迭合白血病被称为双重癌，属于多

表2 生存组与死亡组的临床资料 (n)

Table2 Clinical data of survival group and death group (n)

Patients' characteristics	Survival	Death	P
Total	29	51	
Gender			
Male	13	29	0.300
Female	16	22	0.300
Age(years)			
Median	56.5	51.2	
Range	28-75	12-79	
First tumor			
Solid tumors	9	32	0.006
Leukemia	12	9	0.020
Simultaneously	8	10	0.411
Interval (months)			
Median	18.9	19.2	
Range	0-72	0-60	
Treatment			
Surgery	0	2	0.280
Surgery+Chemotherapy	4	5	0.587
Chemotherapy	23	42	0.737
Chemotherapy+Radiotherapy	0	1	0.448
Untreated	2	1	0.264

原发恶性肿瘤的范畴，在临床中少见，在以往文献中有少量个案报道，但尚未见到系统分析^[13]。既往文献报道的白血病及实体瘤先后发作的患者中，两种肿瘤发生的时间间隔在4月至14年。国外研究发现，距初始癌症诊断的时间越长，大多数患者治疗相关白血病的发生风险呈下降趋势^[22]。本研究分析迭合二重肿瘤发生时间，发现距原发肿瘤诊断时间越长，继发肿瘤发生有上升趋势，目前原发病的过度治疗或许是其中因素，有待进一步研究证实。

Kollmannsberger等^[23]报道急性粒细胞白血病和实体肿瘤迭合时，实体肿瘤多为淋巴瘤、乳腺癌、肺癌等，血液肿瘤类型多为AML，其次为ALL及CML。常见的白血病包括M1、M2、M3、M5等，常见的实体瘤包括乳腺癌、胃肠道肿瘤、肺癌等。Chuang等^[24]发现女性首发肿瘤以乳腺癌、生殖器官肿瘤为主。本研究报道，以白血病首发最多的是M2、M5、M4。以实体肿瘤首发最多的是乳腺癌、胃癌、结直肠癌。本病例白血病为M6，目前国内鲜有此类型白血病迭合恶性实体瘤迭合报道。

迄今为止，恶性实体瘤迭合白血病的病因尚不明确，其可能主要涉及以下因素^[25]：（1）遗传基因的异常；（2）放化疗致癌；（3）患者自身免疫功能下降，癌症患者本身免疫功能异常，尤其是细胞免疫，降低了对肿瘤的监视能力。尤其放化疗，一系列的研究证实放化疗是引起二重肿

瘤的高危因素^[26-27]。本研究中共有93.8% (75/80) 的患者接受过化疗。

值得一提的是本例患者伴NPM1基因突变。NPM1基因突变是近年发现的AML中常见的Ⅱ类基因突变, 发生率在25%~35%之间, 在正常核型AML中发生率为45%~63%^[28]。NPM1突变的AML有易于发生在AML-M5的临床特点^[29]。而本例为M6, 较少见。马亮等^[30]对99例初诊AML患者进行研究, 发现2例患者NPM1基因内含子区有缺失突变, IVS10-18-15delCTTT和IVS10-17-15delTTT, 其中IVS10-17-15delTTT患者临床诊断为M6型, 同时伴有食管癌, 生存期3月。与本例报道患者相似, 笔者认为伴NPM1基因突变的AML-M6可能容易迭合恶性实体肿瘤, 特别是内含子区NPM1缺失突变。因此内含子区NPM1缺失突变对预后的影响值得关注^[30]。

实体瘤迭合白血病的防治: (1) 有希望达到根治的原发实体瘤治疗方案的选择应考虑避免高剂量的烷剂、VP-16^[31]; (2) 强烈化疗, 效果很差; (3) 造血干细胞移植, 继发性血液肿瘤行自体骨髓移植疗效差复发率高, 而异体骨髓移植 (Allo-BMT) 有可能获长期生存^[32]。国外文献报道17例继发儿童急性白血病, 9例行造血干细胞移植, 2例行自身骨髓移植 (ABMT), 7例行Allo-BMT, 2例取得长期完全缓解^[33]。另有报道17例成人继发急性白血病诊断明确即刻行异基因造血干细胞移植, 5年生存率为7.8%^[34]。提倡确诊后可迅速行Allo-BMT治疗。

实体瘤迭合白血病预后不良, 尤其是由实体肿瘤化疗所致急性髓系白血病患者, 生存期一般仅数月, 即使治疗达到完全缓解也很少超过2年。本研究发现, 以实体瘤为首发的患者死亡率较高, 生存时间较短, 与相关报道相符^[19]。随着恶性肿瘤发病率的增大和大剂量放化疗的推广应用, 迭合肿瘤发病率会增高, 临床医师应重视防治。对于迭合肿瘤患者建议多学科合作, 兼顾各原发病的恶性程度、疾病分期及处理的难易程度, 同时考虑各种治疗手段的最佳实施时机进行综合管理。

参考文献:

- [1] 郑研, 崔旭, 粟军, 等. 恶性实体肿瘤迭和急性白血病临床特点分析[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(5): 436-9. [Zheng Y, Cui X, Su J, et al. The clinical characteristics of malignant solid tumors with acute leukemia[J]. Zhongguo Shu Xue Za Zhi, 2012, 25(5): 436-9.]
- [2] 王艳峰, 宋东, 麦羨霞, 等. 直肠癌合并急性髓系白血病一例[J]. 白血病-淋巴瘤, 2012, 21(6): 383-4. [Wang YF, Song D, Mai XX, et al. Colorectal cancer combined with acute myeloid leukemia-one case[J]. Bai Xue Bing-Lin Ba Liu, 2012, 21(6): 383-4.]
- [3] 蔡耿喜, 卢绮思, 刘情, 等. 乳腺癌治疗相关性急性白血病九例临床分析并文献复习[J]. 中国全科医学, 2016, 19(6): 710-4. [Cai GX, Lu QS, Liu Q, et al. Breast cancer therapy-related acute leukemia: clinical study of 9 cases and literature review[J]. Zhongguo Quan Ke Yi Xue, 2016, 19(6): 710-4.]
- [4] 何斌, 孙梅, 顾健. 精原细胞瘤合并急性早幼粒细胞白血病一例[J]. 白血病-淋巴瘤, 2012, 21(9): 573-4. [He B, Sun M, Gu J. Seminoma associated with acute promyelocytic leukemia—one case[J]. Bai Xue Bing-Lin Ba Liu, 2012, 21(9): 573-4.]
- [5] 顾伟英, 贺白, 王彪, 等. 白血病与实体瘤重叠发生的临床特点与预后分析[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(11): 894-6. [Gu WY, He B, Wang B, et al. Clinical characteristics and prognosis of leukemia and solid tumors of overlap[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2012, 51(11): 894-6.]
- [6] 吴志军, 卓志娟. 实体瘤与白血病迭合三例报告[J]. 中国医师杂志, 2009, 11(4): 534-5. [Wu ZJ, Zuo ZJ. Solid tumors and leukemia Composite report of three cases[J]. Zhongguo Yi Shi Za Zhi, 2009, 11(4): 534-5.]
- [7] 王红娟. 实体瘤叠加白血病一例[J]. 实用医技杂志, 2015, 22(8): 904-5. [Wang HJ. Superposition of leukemia-one case of solid tumors[J]. Shi Yong Yi Ji Za Zhi, 2015, 22(8): 904-5.]
- [8] 张登晓, 张静. 实体瘤迭合白血病三例并文献复习[J]. 白血病-淋巴瘤, 2010, 19(2): 119-20. [Zhang DX, Zhang J. Three cases of leukemia, solid tumors overlapped and literature review[J]. Bai Xue Bing-Lin Ba Liu, 2010, 19(2): 119-20.]
- [9] 黄勇, 葛春刚. 老年人直肠癌合并急性粒-单核细胞白血病[J]. 临床误诊误治, 2008, 21(9): 32-3. [Huang Y, Ge CG. Elderly colorectal cancer combined acute myeloid-monocytic leukemia[J]. Lin Chuang Wu Zhen Wu Zhi, 2008, 21(9): 32-3.]
- [10] 黄克楠, 殷培培, 崔保栓, 等. 慢性粒细胞白血病合并乳腺癌1例[J]. 实用临床医学, 2012, 13(3): 27-9. [Huang KN, Ying PP, Cui BS, et al. Chronic myeloid leukemia one case of breast cancer combined[J]. Shi Yong Lin Chuang Yi Xue, 2012, 13(3): 27-9.]
- [11] 吴萍, 翁建宇, 杜欣. 慢性粒-核单细胞白血病合并其他肿瘤6例[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(5): 340-2. [Wu P, Wen JY, Du X. Chronic myelogenous monocytic leukemia with solid tumors: six cases report and lightly literature review[J]. Lin Chuang Nei Ke Za Zhi, 2013, 30(5): 340-2.]
- [12] 伍佳, 廖晓阳, 牛挺, 等. 老年直肠癌合并急性髓细胞白血病1例[J]. 肿瘤预防与治疗, 2015, 28(2): 108-10. [Wu J, Liao XY, Niu T, et al. Elderly colorectal cancer complicated with acute myeloid leukemia in 1 case[J]. Zhong Liu Yu Fang Yu Zhi Liao, 2015, 28(2): 108-10.]
- [13] 张灵云, 蓝宇, 吴改玲. 结肠腺癌合并急性单核细胞白血病一例[J]. 中国全科医学, 2011, 14(2): 670. [Zhang LY, Lan Y, Wu GL. Colon cancer complicated with acute monocytic leukemia case in point[J]. Zhongguo Quan Ke Yi Xue, 2011, 14(2): 670.]
- [14] 张琪, 杨华, 朱成英, 等. 急性早幼粒细胞白血病合并颅咽管瘤

- [J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(3): 660-5. [Zhang Q, Yang H, Zhu CY, *et al.* A rare case of acute promyelocytic leukemia accompanied by benign craniopharyngioma[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 22(3): 660-5.]
- [15] 姜锦, 吴敏媛, 张瑞. 急性淋巴细胞白血病继发第二肿瘤5例[J]. 中国医刊, 2008, 43(11): 61-2. [Jiang J, Wu MY, Zhang R. Acute lymphoblastic leukemia secondary to the second tumor in 5 cases[J]. *Zhongguo Yi Kan*, 2008, 43(11): 61-2.]
- [16] 段朝霞, 杨林花. 急性巨核细胞白血病合并肺癌一例[J]. 白血病·淋巴瘤, 2007, 16(1): 18-9. [Duan CX, Yang LH. Acute megakaryocytic leukemia complicated with lung cancer case in point[J]. *Bai Xue Bing-Lin Ba Liu*, 2007, 16(1): 18-9.]
- [17] 卢瑞青, 黄连生, 童杰峰. 急性单核细胞白血病合并胃癌1例报告[J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(1): 66-7. [Lu RQ, Huang LS, Tong JF. Acute monocytic leukemia complicated gastric report[J]. *Shi Yong Zhong Liu Za Zhi*, 2006, 21(1): 66-7.]
- [18] 王蕊, 李玲, 钟笛, 等. 恶性肿瘤与白血病迭合16例[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(3): 200-1. [Wang R, Li L, Zhong D, *et al.* Laminated cancer and leukemia in 16 patients[J]. *Zhong Liu Yan Jiu Yu Lin Chuang*, 2009, 21(3): 200-1.]
- [19] 庞国华, 李宜直, 庞欣欣. 恶性实体瘤迭合血液肿瘤12例分析[J]. 中国社区医生, 2012, 14(18): 97-8. [Pang GH, Li YX, Pang XX. Malignant solid tumors laminated blood cancer 12 cases[J]. *Zhongguo She Qu Yi Sheng*, 2012, 14(18): 97-8.]
- [20] 林洁, 王芸, 范志宁. 胆管癌合并急性髓系白血病1例[J]. 中国现代医师杂志, 2013, 15(9): 89-90. [Lin J, Wang Y, Fan ZN. Cholangiocarcinoma combined with acute myeloid leukemia in 1 case[J]. *Zhongguo Xian Dai Yi Shi Za Zhi*, 2013, 15(9): 89-90.]
- [21] 赵静, 陈琦. 慢性淋巴细胞白血病继发性肝癌一例报告并文献复习[J]. 健康必读, 2013, 12(10): 625. [Zhao J, Chen Q. Chronic lymphocytic leukemia secondary to primary liver cancer a case report and literature review[J]. *Jian Kang Bi Du*, 2013, 12(10): 625.]
- [22] Morton LM, Dores GM, Tucker MA, *et al.* Evolving risk of therapy related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008[J]. *Blood*, 2013, 121(15): 2996-3004.
- [23] Kollmannsberger C, Harmann JT, Kanz L. Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose chemotherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1998, 124(3-4): 207-14.
- [24] Chuang SC, Scelo G, Lee YC, *et al.* Risks of second primary cancer among patients with major histological types of lung cancers in both men and women[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(IVS10-17-15delTTT7): 1190-5.
- [25] 卢杨, 慕俐君, 张旗, 等. 老年急性髓细胞白血病特点及其诊治进展[J]. 实用老年医学, 2014, 28(2): 162-5. [Lu Y, Mu LJ, Zhang Q, *et al.* Features and leukemia diagnosis and treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Shi Yong Lao Nian Yi Xue*, 2014, 28(2): 162-5.]
- [26] Yasui Y, Liu Y, Neglia JP, *et al.* A methodological issue in the analysis of second-primary cancer incidence in long-term survivors of childhood cancers[J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 158(1): 1108-13.
- [27] Moser EC, Noordijk EM, van LFE, *et al.* Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORCT cohort study[J]. *Haematologica*, 2006, 91(11): 1481-8.
- [28] 陈华英, 鹿全意. 急性髓系白血病NPM1基因突变研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(1): 258-62. [Chen HY, Lu QY. Research on NPM1 gene mutations in acute myeloid leukemia[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2013, 21(1): 258-62.]
- [29] 魏辉, 张轶群, 林冬, 等. 初诊急性髓系白血病NPM1突变患者临床特征的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(1): 11-5. [Wei H, Zhang YQ, Lin D, *et al.* Clinical characteristics of newly diagnosed acute myeloid leukemia patients with NPM1 mutation[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 22(1): 11-5.]
- [30] 马亮, 钟明华, 丰岱荣, 等. 急性髓系白血病NPM1基因突变检测的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(1): 27-31. [Ma L, Zhong MH, Feng DR, *et al.* Detection of NPM1 gene mutation in acute myeloid leukemia[J]. *Zhonghua Jian Yan Yi Xue Za Zhi*, 2012, 35(1): 27-31.]
- [31] Sandier ES, Friedman DJ, Mustafa MM, *et al.* Treatment of children with epipodophylotoxin-induced secondary acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 1997, 79(5): 1049-54.
- [32] Anderson JE, Gooley TA, Schuch G, *et al.* Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy[J]. *Blood*, 1997, 87(7): 2578-85.
- [33] Meignin V, Devergie A, Brice P, *et al.* Hodgkin's disease of donor origin after allogeneic bone marrow transplantation for myelogenous chronic leukemia[J]. *Transplantation*, 1998, 65(4): 595-7.
- [34] Kampmeier P, Spidberger R, Dickstein J, *et al.* Increased incidence of second neoplasms in patients treated with interferon alpha 2b for hairy cell leukemia: A clinicopathologic assessment[J]. *Blood*, 1994, 83(10): 2931-8.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨卉]