

· 短篇与病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.051

大细胞肺癌合并类白血病反应 1 例报道并文献复习

孔晓煌, 黄壮士[△]

(郑州大学第二附属医院胸外科, 郑州 450014)

[中图分类号] R734.2;R55

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)28-4031-02

大细胞肺癌(LCLC)是肺癌中少见的一种类型,约占肺癌的 1%,具有恶性程度高,扩散快,早期易发生转移等特点,手术及放化疗效果均不佳^[1]。类白血病反应(LR)是机体受严重应激而导致外周血白细胞计数升高类似白血病的一种综合征^[2],其主要病因有:严重感染、恶性肿瘤、药物、严重烧伤和其他一些疾病。临床上 LCLC 合并 LR(以下简称 LCLC-LR)的病例十分罕见,特别当感染性疾病未能排除时,诊断往往难以明确,极易造成误诊。本文通过 1 例 LCLC-LR 的病例报道,并结合国内外文献分析,探讨其临床特征、致病机制、治疗及预后等,从而减少临床上的漏诊和误诊。

1 临床资料

患者,女,58 岁,因胸部 CT 检查发现右肺门肿块,于 2013 年 7 月 5 日收入院,行气管镜检查其病理诊断提示:低分化腺癌,后行“胸腔镜下右全肺切除+淋巴结清扫术”,术后病理诊断:大细胞未分化癌,支气管切端未见癌浸润。10 天后顺利出院后患者因经济原因未行辅助治疗。2013 年 10 月 14 日患者出现胸闷、间断咳嗽、咳淡红色痰,于 2013 年 10 月 17 日呼吸困难加重再次入院。既往无慢性病史,无长期服用药物史。入院后查体:体温 36.7℃,脉搏 130 次/分,呼吸 34 次/分,血压 139/80 mm Hg。查体见患者强迫半卧位,痛苦面容,呼吸急促,浅表淋巴结未触及,气管稍向患(右)侧偏,左肺呼吸音粗,可闻及干湿性啰音,无胸骨压痛,心率 130 次/分,律齐,腹软,无压痛反跳痛,无肝脾肿大,神经系统未见异常。急查血常规示:白细胞计数为:35.49×10⁹/L,急行胸部 CT 检查示:左肺多发斑片状高密度影,边缘模糊以肺底部显著,右侧胸腔见积液影。考虑患者咳血水样痰且与体位变化有关,诊断支气管胸膜瘘,急诊行右侧胸腔闭式引流后患者咳嗽及呼吸困难显著缓解。为预防支气管胸膜瘘导致胸腔感染遂给予联合抗菌药物治疗;患者体温正常,一般情况显著改善。2 d 后复查血常规,白细胞计数升高达:63.98×10⁹/L,改用去甲万古霉素联合头孢他啶加强抗感染治疗,3 d 后复查白细胞仍进行性升高,白细胞计数为 73.10×10⁹/L,考虑患者体温一直正常,一般情况好,胸管引流通畅,感染造成血象升高的可能性不大,遂停用抗生素请血液科会诊行骨髓穿刺检查:碱性磷酸酶(NAP)积分升高,未见明显的异常细胞及幼稚细胞浸润,排除白血病可能,诊断为类白血病反应;同时复查胸部 CT:右侧胸腔内无积液征,但右肺门可见巨大软组织样密度肿块影,临床诊断为支气管残端大细胞肺癌复发并支气管胸膜瘘及类白血病反应。给予羟基尿、别嘌醇等降白细胞等治疗 1 周,复查血象较前降低,白细胞计数 42.85×10⁹/L。后患者家属拒绝进一步治疗要求出院,出院后 25 d 死亡。

2 讨论

2.1 文献复习 以“LCLC”和“LR”为关键词,分别检索中国期刊全文数据库,万方数据库中 1985~2014 的中文文献和 Pubmed 2000~2014 年外文文献,然后对检索到的 LCLC-

LR 病例资料进行分析。检索国外近 15 年来 LCLC-LR 的文献 3 篇^[3-5],近 30 年的国内文献 LCLC-LR 2 篇^[6-7],加上本例共计 11 例患者。其中国外 8 例,国内 3 例;男 8 例,女 3 例;发病年龄从 48~63 岁,中位年龄 58 岁;其中 5 例描述了 LCLC 的发生部位,4 例发生于右肺,1 例发生于左肺;治疗方案各不相同,其中 9 例说明了从确诊到的死亡的生存时间,生存时间从 12~611 d,平均生存时间 100 d。

2.2 LCLC 的临床特征 LCLC 是肺癌中少见的一种类型,属于未分化癌的范畴,具有神经内分泌功能,因此也被称为“大细胞神经内分泌癌”。由于具有鳞癌和腺癌的特点且无明确统一的诊断标准,常常难以在首诊时明确诊断,易误诊为分化程度差的鳞癌和腺癌。本例患者术前纤支镜活检病理即诊断为低分化腺癌,术后大体标本及免疫组化才确诊为大细胞癌。大细胞肺癌的分型一直存在争议,目前分为 4 类:大细胞未分化癌,基底细胞样癌,淋巴上皮瘤样癌和透明细胞癌。随着病理检查等技术的发展,一些学者建议将 LCLC 分为:鳞分化型、腺分化型、神经内分泌型、未分化型^[8]。把未分化型作为大细胞肺癌,而把剩余的三型则分别归到鳞癌、腺癌和小细胞癌,则能更准确地制订治疗方案。LCLC 恶性程度高、扩散快、早期易发生转移。手术治疗是主要手段,但术后生存期很短,即使联合放化疗等亦未见其生存率提高,在整个非小细胞肺癌中预后最差^[1]。本例患者术后 3 个月复发,合并 LR 确诊后生存期仅 1 个月。

2.3 LR 的临床特征 LR 是机体因受重度感染、恶性肿瘤、药物、中毒、严重的过敏反应等刺激而使外周血白细胞升高的一种临床表现,但骨髓象的改变不显著,幼稚细胞的增加尚未达到诊断白血病的标准。1926 年国外首次报道该种疾病,而国内从 1954 年才开始有个例报道。类白血病反应有如下几个特征^[9-12]:(1)外周血白细胞计数一般大于 20×10⁹/L,而其余的血细胞计数一般正常;(2)存在原发病因;(3)骨髓象无明显异常,无白血病细胞浸润的表现;(4)NAP 积分常增高。对于肿瘤患者来说 LR 是副癌综合征之一,多见于恶性肿瘤的复发、转移或者骨转移的患者,故有人认为是恶性肿瘤复发的标志之一^[13]。本例患者术后 3 个月肿瘤复发,并发 LR 后白细胞计数最低值为 35.49×10⁹/L,骨髓象无明显异常,NAP 积分增高等特征均与文献报道一致。

2.4 LCLC-LR 的机制 LCLC 引起 LR 的机制还未彻底阐明。有研究通过检测患者血清的 G-CSF、GM-CSF、IL-6 等造血因子,或通过免疫组化检测肿瘤标本的 G-CSF、GM-CSF、IL-6 等造血因子的抗体,从而认为肿瘤组织自分泌前述的造血因子,刺激白细胞的增生,从而导致 LR 的发生^[3-4]。一些学者认为可能还有以下几个原因^[2,14]:(1)肿瘤细胞作用于巨噬细胞而产生 TNF 和 IL-1,并同时活化 T 淋巴细胞,从而产生 GM-CSF、G-CSF 等集落刺激因子,进而导致 LR。(2)肿瘤细胞侵犯骨髓,破坏了骨髓正常的结构或造血微环境,而使大量

白细胞释放到外周血,使白细胞计数明显升高,从而呈现 LR。由于条件所限,本例未进行相关造血因子测定。

2.5 LCLC-LR 的治疗与预后 由于 LR 是继发于其他疾病的一种临床综合征,故其本身不需特殊处理,以治疗原发病为主,同时尽量避免使用能导致类白血病反应的药物^[2]。LCLC-LR 的患者以治疗 LCLC 为主:肿瘤能手术切除的患者选择手术治疗,对于失去手术时机的患者,化疗几乎是唯一的选择,对于不能耐受化疗的患者只能对症治疗。由于检索到的病例较少,尚无成熟的化疗方案,未检索到放射治疗 LCLC-LR 的经验报道。本例患者由于一般情况差,不能耐受化疗,故给予降白细胞处理。搜集到的 2 篇中文文献,1 例给予东莨菪碱处理,其预后未见报道;另 1 例则给予“氟尿嘧啶+丝裂霉素”处理,在确诊后 12 d 死亡。检索到的 3 篇外文文献中有 2 篇文献介绍了治疗方案,1 例使用“卡铂+吉西他滨+贝伐单抗”,确诊后 2 个月死亡;另 1 例使用“顺铂+长春瑞滨”,确诊后 7 个月死亡。因类白血病反应患者的预后主要取决于其原发疾病^[15],而 LCLC 的恶性程度高,早期易发生转移,故大多数 LCLC-LR 的患者预后差。

本例患者在确诊前,因怀疑血象升高是支气管胸膜瘘导致胸腔感染造成,故一直使用高级别的抗菌药物进行抗感染治疗,未收到预期的效果。可见本病不仅容易导致大量高级别抗生素的滥用和浪费,同时也极易造成误诊,更影响对本病的正确治疗。总之,LCLC-LR 的病例临床上少见,早期诊断较困难。LCLC-LR 的患者常见于肿瘤复发和转移后,预后差,临床上需引起重视。

参考文献

- [1] Chen C, Chen P, Zhang CC, et al. Clinical characteristics and prognosis of largecell lung cancer[J]. Chin J Oncol, 2010, 32(12): 932-934.
- [2] 赵长明,谭程,孙小康,等. 胸部恶性肿瘤人类白血病反应的临床疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(3): 538-540.
- [3] Lammel V, Stoeckle C, Padberg B, et al. Hypereosinophilia driven by GM-CSF in large-cell carcinoma of the lung [J]. Lung Cancer, 2012, 76(3): 493-495.
- [4] Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related

leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma[J]. Cancer, 2001, 92(9): 2399-2405.

- [5] Shalom G, Sion-Vardy N, Dudnik J, et al. Leukemoid reaction in lung cancer patients[J]. Isr Med Assoc J, 2010, 12(4): 255-256.
- [6] 辛洪涛, 张安忠. 654-2 治疗肺癌并类白血病反应 1 例 [J]. 青岛医学院学报, 1990, 26(2): 128.
- [7] 刘又荣, 林玲, 黄子扬, 等. 大细胞型肺癌并嗜酸粒细胞性类白血病反应一例报告[J]. 实用肿瘤杂志, 1993, 8(3): 176.
- [8] Sholl LM. Large-cell carcinoma of the lung: a diagnostic category redefined by immunohistochemistry and genomics[J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(4): 324-331.
- [9] 徐仕伟, 宋珂, 许明, 等. 老年人肩胛下肉瘤伴类白血病反应 1 例[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(13): 2077-2078.
- [10] 韩艳玲. 类白血病反应 178 例病因分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(13): 92-93.
- [11] Kumar AK, Satyan MT, Holzbeierlein J, et al. Leukemoid reaction and autocrine growth of bladder cancer induced by paraneoplastic production of granulocyte colony-stimulating factor—a potential neoplastic marker: a case report and review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2014, 8(1): 147.
- [12] 邹煦. 临床类白血病反应的病因学分析[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(3): 62-65.
- [13] Dukes JW, Tierney LM. Paraneoplastic leukemoid reaction as marker for transitional cell carcinoma recurrence [J]. Urology, 2009, 73(4): e17-19.
- [14] Riesenbergh H, Müller F, Görner M. Leukemoid reaction in a patient with adenocarcinoma of the lung: a case report[J]. J Med Case Rep, 2012, 6(1): 211.
- [15] Potasman I, Grupper M. Leukemoid reaction: spectrum and prognosis of 173 adult patients[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(11): e177-181.

(收稿日期: 2015-04-13 修回日期: 2015-05-16)

(上接第 4028 页)

综上所述, SAP 患者经颈外静脉置管 PICC 一针穿刺成功率高于肘部静脉, 输液速度明显快于肘部静脉组, 并发症发生率, 提高了患者的舒适度, 留置时间能满足 SAP 患者非手术治疗的需要。为 SAP 患者特别是肘部静脉穿刺困难, 一些医院暂时无法开展 B 超引导置管的患者提供了一条安全有效的静脉治疗通路, 为患者赢得抢救时机, 值得推广。

参考文献

- [1] 黎贵湘, 黄才蓉, 吴灵, 等. 重症急性胰腺炎早期液体复苏治疗及护理[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(13): 1452-1456.
- [2] 杨学畅. 急性重症胰腺炎非手术治疗的护理[J]. 当代护士: 中旬刊, 2013, 19(1): 29-30.
- [3] 郑娟, 朱文文, 马国林, 等. 肿瘤患者 PICC 置管后并发静脉血栓的护理[J]. 中日友好医院学报, 2010, 36(6): 347.
- [4] 陈友燕, 叶斌, 于光生, 等. 颈外静脉穿刺应用解剖及临床意义[J]. 中华护理杂志, 2000, 35(3): 160-162.

[5] 尤宗州, 魏金聚, 刘爱英, 等. 经颈外静脉行中心静脉置管在心脏手术中的应用体会[J]. 临床麻醉学杂志, 2005, 21(7): 497.

- [6] 许章英, 许尽华, 胡婷婷. 经颈外静脉行中心静脉导管置管患者的护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(9): 1149-1149.
- [7] 武忠弼. 病理学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 55-60.
- [8] 王凯, 宋琦, 孙文彦, 等. 不同途径置管 PICC 的临床使用情况总结[J]. 中国实用护理杂志, 2012, 28(19): 81-83.
- [9] 刘克勤, 邱琼, 郑凤鸣. 肘静脉与颈外静脉 PICC 置管在乳腺癌患者中的应用效果比较[J]. 齐鲁护理杂志, 2010, 16(8): 21-22.
- [10] 张连峰, 李丽, 李继昌. 改善微循环在重症胰腺炎治疗中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2002, 22(3): 163-164.

(收稿日期: 2015-04-05 修回日期: 2015-04-27)