DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.09.032
第22卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 9
2000年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2000

文章编号:1000-5404(2000)09-0893-03

临床研究

国内119例实体瘤迭合白血病综合分析

张红宾,张翼军 (第三军医大学附属西南医院血液内科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨实体瘤与白血病迭合的临床特点,迭合第二肿瘤的病因、治疗及预后。方法 通过对我院及发表在国内生物医学期刊上实体瘤迭合白血病119例患者临床特点、发病前治疗史及预后进行分析并参考近年来国外文献。结果 119例中,以实体瘤为首诊者72例,其中38例发病前有治疗史;以白血病为首诊者22例,其中14例发病前有治疗史;同时发病者25例。结论 第二肿瘤(包括白血病和实体瘤)发生与放疗、化疗、手术及某些逆转录病毒感染有关,早期骨髓移植或手术是最佳治疗策略。

关键词:白血病;实体瘤;迭合;发病机制;治疗
中图法分类号:R73;R733.7 文献标识码:A

Clinical analysis of 119 cases of solid malignant neoplasm superimposed with leukemia in China

ZHANG Hong-bin, ZHANG Yi-jun (Department of Hematology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the clinical features, pathogenesis, management and prognosis of solid malignant neoplasm superimposed with leukemia. Methods One hundred and nineteen cases were collected from articles published in biomedical journals in our country, among them 5 in our department and 114 in other hospitals. The clinical features, treatment history before onset and the prognosis of this disorder were studied. Foreign literatures on this subject were reviewed at the same time. Results Among the 119 cases, 72 cases were firstly diagnosed as solid malignant neoplasm, 22 cases as leukemia and 25 as both. Conclusion The appearence of second neoplasm is associated with radiotherapy, chemotherapy, operation and the infection of some retrovirus. The optimal approach is transplantation of bone marrow or operation.

Key words: leukemia; solid malignant neoplasm; superimposed neoplasm; pathogenic mechanism; therapy

实体瘤迭合白血病病例比较少见,国内1982年始偶有文献报道,但缺乏系统分析及研究。本研究综合分析近13年文献报道及我院的病例共119例,并对其临床特点、发病机制和治疗进行讨论。

1 临床资料

1.1 一般资料

所有病例均符合刘复生等[1]提出的多原发癌的诊断标准。男性71例,女性48例,年龄13~80岁,平均48岁,病例资料来源见表1。

作者简介:张红宾(1973-),男,河北省邯郸市人,医师,主要从事造血干细胞移植方面的研究。电话:(023)65387300

收稿日期:1999-06-25;修回日期:2000-01-07

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表1 病例资料来源

Tab 1 Source of cases

Author	Journal	Year, Vol. (No.): Page	Cases
Huang Ping	Chin J Hematol	1982, 3: 232	2
Tang Genzheng	Chin J Clin Oncol	1986, 13(3): 151	8
Shan Yuandong	Chung Hua Nei Ko Tsa Chih	1991, 30(4): 230	5
Li Wuanqi	Chin J Hematol	1991, 12(11): 606	9
Liu Jianguo	J Clin Hematol	1992, 5(2): 94	9
Ma Xudong	Shanxi Leukemia	1994, 3(3): 169	10
Lu Daoyuan	Chin J Hematol	1995, 16(5): 258	10
Wu Hanxin	J Pract Med	1995, 11(1): 15	2
Wang Yang	J Leukemia	1996, 5(2): 115	7
Yuan Yunfu	J Yanbian Med Coll	1996, 19(3): 161	5
Zheng Cuiping	J Leukemia	1997, 6(2): 100	15
Pan Xueyi	J Leukemia	1997, 6(2): 101	6
Liu Zelin	J Hebei Med Univ	1998, 19(1): 21	10
Zhou Furong	Jiangsu Med J	1998, 24(10): 746	4
Li Ling	Chin J Cancer	1998, 17(4): 245	9
Shi Keqian	J Leukemia	1999, 8(2): 112	3
Zhang Yujun	Chin J Cancer	1999, 18(3): 259	1
Zhang Hongbin	J Clin Hematol	1999, 12(4): 163	4

1.2 实体瘤首发

共计22例，其实体瘤均经病理证实，其中非何杰金淋巴瘤和结肠癌各10例，乳腺癌8例，鼻咽癌7例，甲状腺癌、宫颈癌、胃癌各5例，肺癌、皮肤癌各4例，何杰金病3例，食管癌、膀胱癌、牙龈癌各2例，肝癌、卵巢癌、腮腺癌及脑胶质细胞瘤各1例。迭合白血病类型ANLL 46例，其中M_1 5例，M_2 15例，M_3 6例，M_4 3例，M_5 12例，M_6 4例，未分型1例，ALL 6例（L_2 3例，L_3 3例），CGL 15例，CLL 2例，MDS 2例（CMML 1例，RAEB 1例），淋巴肉瘤细胞白血病1例。可统计资料中男性23例，女性20例，年龄13～72岁，平均49.9岁，两病间隔时间为2～228月，平均79.9月，中位时间48月。白血病就诊时血象WBC（0.15～145.7）$\times 10^9$/L，平均22.6$\times 10^9$/L，Hb 30～110 g/L，平均75 g/L，PLT（4～260）$\times 10^9$/L，平均72.8$\times 10^9$/L。白血病发病前有治疗史38例，其中手术加化疗13例，化疗加放疗10例，单纯化疗、放疗各4例，单纯手术3例，手术加化疗和放疗3例，手术加放疗1例。确诊后接受治疗者12例，9例于0.5～24月内死亡，平均8.8月，另3例治疗2年后失访。

1.3 实体瘤与白血病并发

共计25例，实体瘤中非何杰金淋巴瘤8例，肝癌、皮肤癌各3例，大肠癌、扁桃体癌及牙龈癌各2例，胃癌、肺癌、卵巢癌、何杰金病及浆细胞瘤各1例。并发白血病类型ANLL 17例（M_1 2例，M_2 8例，M_3、M_4 各2例，M_5 3例），ALL 4例（L_2、L_3 各2例），CGL 3例，MDS-CMML 1例。就诊时血象WBC（1.75～170）$\times 10^9$/L，平均32.6$\times 10^9$/L，Hb 30～130 g/L，平均86.2 g/L，PLT（43～167）$\times 10^9$/L，平均90.9$\times 10^9$/L。治疗史及预后不详。

1.4 白血病首发

共计22例，其中ANLL 7例（M_1 1例，M_2 5例，M_4 1例），ALL 1例，CGL 13例，CLL 1例，迭合实体瘤类型非何杰金淋巴瘤6例，肝癌、肺癌3例，贲门癌、大肠癌及鼻咽癌各2例，何杰金病、卵巢癌、子宫内膜癌及皮肤癌各1例，可统计资料中，男性14例，女性5例，年龄32～80岁，平均53.1岁，两病相隔时间4～120月，平均41.7月，中位时间36月。实体瘤发病前有化疗史15例，其中12例单纯化疗，另3例联合放疗。

2 讨论

本组病例资料中，实体瘤按发生多少依次为恶性淋巴瘤、大肠癌、肺癌、鼻咽癌、肝癌等。迭合白血病类型以ANLL最多，其次为CGL、ALL、CLL等，与国外文献报道一致。发生于实体瘤之后的白血病多属治疗相关性白血病，其发病主要与放疗和化疗相关。放疗可引起DNA碱基脱落、转换、颠换而产生移码突变或点突变，且可使DNA链断裂，产生基因突变和染色体畸变而损伤造血干细胞。当其剂量＞20 Gy时，白血病发生率增加。烷化剂是公认的致诱变剂，可与DNA交联引起基因突变，并使5号染色体和7号染色体长臂缺失，前者存在IL-3、IL-4、IL-5、CSF-1、CSF-2、erg-1、PDGFR、c-fos等与细胞增殖有关的基因，可激活RAS基因，使抑癌基因p53变异失去与抑瘤蛋白（SV40）结合能力，导致细胞增殖失控，分化受阻引起白血病[2]。另外拓扑异构酶Ⅱ抑制剂可与DNA、拓扑异构酶Ⅱ形成三联体阻断该酶连接活性，使DNA链断裂，引起ALL-1基因（MLL，Htrxl，HRX）重排[3]，并可通过脱氢酶诱导的自由基损伤DNA，而引起白血病[4]。Greaves[5]认为后者除足叶乙甙外还包括丫啶、蒽环类抗生素、喹诺酮类抗生素等。本资料有3例单纯手术后发生白血病，国外也有类似报道，其机制尚不清楚。

对于恶性肿瘤与白血病同时发病，其病因经研究证实为逆转录病毒。目前公认与人类白血病发生有关的为HTLV-Ⅰ型病毒，其X区内的tax基因可编码p40XI蛋白，可与LTR作用使后者活化，激活HTLV-I型前病毒DNA的转录，并启动细胞DNA链上若干细胞基因，诱导细胞IL-2和IL-2受体产生，刺激CD4T细胞增殖失控而发生白血病[6]。

白血病后发生实体瘤少见。文献报道白血病类型主要为CML、ALL、HCL。多数学者认为其病因为烷化剂（主要为马利兰）的长期使用和放疗，也有认为与EB病毒感染有关[7]。HCL使用IFN治疗后也有引起腺癌的报道[8]，我们的资料显示除CML外，ANLL、CLL也易于发生第二肿瘤，75%病人实体瘤发生前有化疗史，其中15%联合放疗。除马利兰外，部分病例尚有瘤可宁、三尖杉脂碱治疗史。我们有1例CGL合并乙型肝炎后发生原发性肝癌，该病人有长期马利兰治疗史，故可能与乙肝病毒感染及化疗有关。其机制尚待进一步

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

研究。

实体瘤后白血病患者对常规化疗效果差, 且早期死亡率高。其原因为原发或继发耐药。Anderson[9] 的一项回顾性研究表明对继发白血病早期诊断和骨髓移植治疗可以降低非复发死亡率, 并可延长无病生存期。且未进行诱导缓解治疗即行骨髓移植病人同对照组相比, 无明显统计学差异。所以对这类病人早期骨髓移植治疗将是最佳治疗策略。对白血病后实体瘤患者, 现多主张手术治疗为主, 并可依据情况加用放疗和/或化疗。

参考文献:

[1] 刘复生, 秦德兴, 王奇璐, 等. 多原发癌 172 例临床病理分析[J]. 中华肿瘤杂志, 1979, 1(2): 113— 118.

[2] Takemoto Y, Hata T, Kamino K, *et al*. Leukemia developing after ^{131}I treatment for thyroid cancer in a patient with Werner's syndrome: Molecular and cytogenetic studies[J]. Intern Med, 1995, 34(9): 863— 867.

[3] Felix C A, Hosler M R, Winick N J, *et al*. ALL-1 gene rearrangements in DNA topoisonerase II inhibitor related leukemia in children[J]. Blood, 1995, 85(11): 3 250— 3 256.

[4] Mark J, Lynne S, Jacob D, *et al*. Acute nonlymphocytic leukemia following toposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung[J]. Blood, 1987, 70(5): 1 421— 1 427.

[5] Greaves M F. Aetiology of acute leukemia[J]. Lancet, 1997, 349: 344— 349.

[6] 艾辉胜, 主编. 现代白血病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1997. 17— 22.

[7] 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— 597.

[8] Kampmeier P, Spidberger R, Dickstein J. Increased incidence of second noeplasms in patients treated with interferon α-2b for hair cell leukemia: A clinicopathologic assessment[J]. Blood, 1994, 83(10): 2 931— 2 938.

[9] Anderson J E, Gooley T A, Schoch 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): 2 578— 2 585.

(编辑　王　红)

(上接 892 页)

左右, 行胸腹部切痂植皮术, 尽量用自体微粒皮及大张异体皮严密封闭创面, 并换掉辐照猪皮。如自体皮源不足, 则用开洞大张异体皮覆盖创面。并间隔 7~10 d 行游离植皮 1 次。换药时, 对裸露较大的肉芽创面随时用异体皮覆盖。救治中有 3 例, 数次发生败血症, 经应用第三代头孢霉素, 病情渐好转。果断停用抗菌素, 并口服含有双歧杆菌活菌制剂的回春生胶囊, 防治肠道菌群失调, 且加强全身营养支持, 配合浸浴及功能早期锻炼。5 例病人, 除 1 例于伤后 49 d 在手术室意外死亡外, 余 4 例痊愈出院。住院时间为 95~200 d。

3　讨论

尽早补液防治休克是大面积深度烧伤救治成功的基础。因为烧伤休克影响烧伤治疗的全过程, 由于人体的代偿能力强, 有时严重休克的病人经抢救后, 也能勉强渡过休克期, 但是已遗留严重的缺血、缺氧性损害, 休克期后很快并发感染和各种脏器功能障碍, 甚至内脏并发症[2]。本组病人抗休克治疗较早, 且尿量均达得到 80 ml/h 左右, 并定时加用溶质性利尿剂, 加速毒素排泄, 有效防止肾衰, 平稳渡过了休克期, 为后续治疗奠定了良好地基础。

喉头水肿是吸入性损伤的主要表现, 水肿特别累及杓状会厌皱褶和咽部的梨状窝, 但亦可延伸至声带周围。当吸入高热空气或蒸汽后, 短时内(几小时)可发生严重的阻塞性声门水肿, 导致病员迅速窒息死亡。本组 5 例均有中、重度吸入性损伤, 且体表烧伤面积大, 深度伤多, 水肿发展迅速而严重, 故入院即行气管切开术, 既保证了呼吸道畅通, 又防止了呼吸道梗阻的意外情况发生, 且为一次性切除大面积坏死焦痂手术, 提供了安全的保障。但气管切开后的治疗和护理当否十分重要。故我们在应用呼吸机的同时, 给予持续滴入略偏碱性内含抗生素、地塞米松、α-糜蛋白酶等药物的低渗湿化液, 以小针头 5~10 滴/min 滴入气管, 再定时给于超声雾化、翻身拍背。待伤后 1 周坏死粘膜即将开始脱落之际, 再增加每日 3~4 次支气管灌洗。有 1 例曾灌洗吸出坏死脱落的支气管粘膜 20 多块, 最大竟达 3.5 cm× 1.0 cm× 0.15 cm, 且经病理证实为坏死粘膜组织, 直至伤后 58 d 才拔去气管套管, 且于伤后 20、30、46 d 从血液中培养出霉菌、肠杆菌和金黄色葡萄球菌, 经多方抢救, 得以控制。

休克期或休克期末切除四肢 III度坏死焦痂, 以减少毒素吸收, 减轻感染及严重并发症的发生。我们首次切痂植皮面积达 33%~48%, 1 周后再行第 2 次切痂植皮手术, 即在伤后 10 d 左右切除了 60%以上的坏死焦痂, 从而减少了抗菌素用量, 缩短了住院时间。

关键词: 烧伤; 救治

中图法分类号: R644　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 张树堂, 牛希华, 娄季鹤, 等. 大面积深度烧伤休克期切痂植皮[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1998, 14(5): 338— 340.

[2] 黎　鳌. 烧伤治疗学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 182— 183.

(编辑　薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net