

以血性胸水起病的肺癌继发红细胞增多症的治疗体会并文献复习^{*}

程玲¹ 孙汉英² 肖毅² 周匡果^{2*}, 湖北武汉 430064

¹ 武汉科技大学附属天佑医院内分泌科

² 华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科

关键词 血性胸水; 肺癌; 红细胞增多症

中图分类号 R561.5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210318

肺癌的早期诊断目前尚缺乏有效手段, 特别是以肺外表现即副癌综合征和转移灶为首发症状的肺癌, 易误诊、误治。以红细胞增高和血性胸水起病, 确诊为肺癌继发性红细胞增多症的病例之前在国内外均未见报道。本文现报道 1 例以血性胸水起病的肺低分化腺癌继发红细胞增多症患者的疾病发展及转归, 并复习相关文献。

病例资料

患者男, 68 岁。因“气短 9 d”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者 2020 年 6 月底受凉后出现气短, 静息状态及日常生活状态下症状不明显, 稍活动即出现气短, 严重时伴胸闷、呼吸困难, 咳嗽, 咳黄脓痰, 不易咳出, 体位变化时加重, 休息约 0.5 h 后逐渐缓解, 无畏寒发热, 无心慌胸痛, 无反酸恶心等不适。患者 7 d 前于外院诊治, 查血常规: 白细胞计数(WBC) $13.94 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比(N%) 76.1%, 血红蛋白(Hb) 184 g/L, 血小板计数(PLT) $292 \times 10^9/L$, C 反应蛋白(CRP) 13.5 mg/L。胸部彩超: 右侧胸腔大量积液。次日行胸腔穿刺, 首次引出 600 mL 暗红色液体, 此后 3 d 每日引流 600 ~ 1 500 mL 血性胸水, 颜色逐渐加深, 行胸水细菌培养未找到病原菌, 胸水涂片未见癌细胞。7 月 3 日外院骨髓细胞学: 有核细胞增生明显活跃, 粒红比为 0.64:1; 粒系占 0.315, 中性杆状核细胞、分叶核细胞比例减少, 未见明显形态异常细胞; 红系增生占 0.49, 晚、中幼红细胞比例增高, 见有分裂象, 成熟红细胞形态未见明显异常; 淋巴细胞比例正常偏低; 巨核细胞易见, 分类 25 个, 见颗粒巨细胞 18 个, 产板巨 6 个, 裸核巨 1 个, 易见成小堆, 成簇存在的血小板, 形态基本正常。符合红细胞增多症骨髓象。骨

髓流式原始细胞约占有核细胞的 0.5%。昨日肺部 CT 示: 右侧大量胸腔积液(积血?) 伴右肺膨胀不全 + 引流术后改变(较前进展)。后给予抗感染、止血等相关治疗, 病情未见好转, 在诊治中曾出现休克(具体不详)。患者为求进一步诊治, 以“红细胞增多症, 胸腔积液原因待查”收入我院血液内科。既往史: 有高血压病史 3 年余, 最高收缩压 > 200 mmHg, 目前服用“非洛地平 + 倍他乐克”治疗; 有糖尿病病史 5 年余, 口服“阿卡波糖 + 格列齐特”治疗, 未定期监测血糖。患者家族史: 其妹妹有肺腺癌病史。体格检查: T 36.3℃, P 93 次/min, R 31 次/min, BP 140/78 mmHg, 神志清楚, 精神一般, 气管居中, 无颈静脉怒张, 右肺叩诊浊音, 左肺清音, 右肺呼吸音消失, 左肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿性啰音。心率 93 次/min, 律齐, 未闻及明显杂音。腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及。双下肢无明显水肿, 双侧病理反射未引出。入院后查血: WBC $38.66 \times 10^9/L$, N% 90.7%, 中性粒细胞计数(N) $35.08 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分比(L%) 2%, 淋巴细胞计数(LY) $0.76 \times 10^9/L$, 红细胞计数(RBC) $3.86 \times 10^{12}/L$, Hb 126.0 g/L, 红细胞比容(HCT) 34.8%, PLT $357.0 \times 10^9/L$, 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 61.7 mg/L, 降钙素原(PCT) 0.128 ng/mL, 肝肾功能、电解质、凝血功能、D-二聚体、肿瘤标记物(AFP、CEA、CA199 等)、结核感染特异性 T 细胞检测(T-spot)、血培养、EBV-DNA、风湿全套、免疫全套、ANCA 等均未见明显异常。心电图示: 窦性心律, 左室高电压, ST-T 异常; 心脏彩超(床边): 左室肥厚, 射血分数 58%; 肝胆胰脾肾脏彩超: 未见明显异常。行胸腔穿刺术, 胸水常规示: 鲜红色, 浑浊, 李凡他试验(+), RBC $1030000 \times 10^6/L$, 有核细胞计数 $4900 \times 10^6/L$, 血性标本; 胸水生化: 葡萄糖 18.60 mmol/L,

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81400122)

^{*} 通信作者: 周匡果, E-mail: zhoukg@tjh.tjmu.edu.cn, 武汉市硚口区解放大道 1095 号

总蛋白 33.1 g/L, 白蛋白 21.0 g/L, 乳酸脱氢酶 196 U/L, 腺苷脱氨酶 3 IU/L; 胸水癌胚抗原: 2.08 ng/mL; 胸水细胞学: 镜下见较多中性粒细胞, 嗜酸性粒细胞, 少许淋巴细胞, 间皮细胞, 偶见细胞核大及核分裂像; 胸水细菌、真菌培养阴性; 胸水抗酸染色阴性; 胸水流式未见明显异常淋巴细胞群; 髓系原始细胞未见, 中性粒细胞以成熟阶段为主, 其余阶段未见, 单核细胞比例不高, 见图 1。骨髓活检: 骨髓增生活跃伴红细胞比例增高, 骨髓 MPN 一代基因测序 JAK2、MPL、CARL 突变阴性, 血清红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 水平 751 mIU/mL (2.59 ~ 18.50)。复查胸部 CT: 右侧胸腔内大量积液, 伴右肺不张, 胸水内片状稍高密度影, 需鉴别于积血与肿瘤, 建议治疗后复查并进一步检查; 左肺局限性肺气肿; 纵隔向左移位, 见图 2。

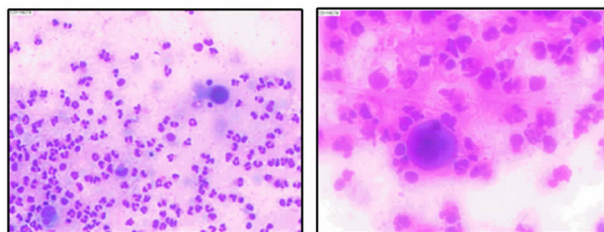


图1 胸水细胞学

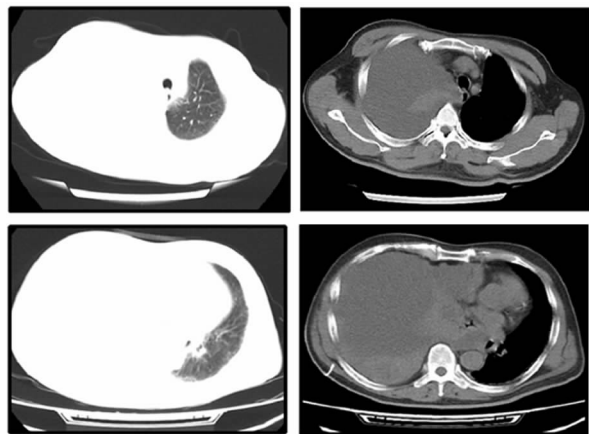


图2 胸部CT

由于患者血性胸水原因不明且胸水增长速度不能控制, 于 2020 年 7 月 8 日转入我院胸外科行手术探查明确诊断, 术前凝血酶原时间 15.5 s, 活化部分凝血活酶时间 37.4 s, 凝血酶时间 14.9 s, 纤维蛋白原 3.63 g/L, D-二聚体 0.5 μ g/mL, 开胸探查术中见: 右侧胸腔大量积血, 吸出约 4 000 mL 血性液体和血凝块, 右肺满布绿豆至蚕豆大小病灶, 胸壁多处转移病灶, 取右上肺小病灶送病理。术中予以输注浓缩红细胞、凝血因子、血浆、平衡液等治疗, 术后患者血压波动于 80 ~ 90/60 ~ 65 mmHg, 予以升压、止

血、抗感染、雾化祛痰、局部化疗等对症治疗。术后病检: (右上) 肺低分化癌, 免疫表型缺乏特异性, 考虑为低分化腺癌。免疫组化结果: PCK (+), EMA (少许 +), CK8/18 (弱 +), CK7 (+), TTF-1 (+), CD56 (部分弱 +), Syn、CgA、INSM1、MPO、S-100、HMB45、Melan-A、SOX10、Calretinin、WT1、D2-40、CK5/6、PAX-8、VIM、CD20 均阴性, CD20 (阳性对照 +), PAX5 (-), CD3 (-), CD43 (-), LCA (-), C-MET (+), ROS1 (-), P40 (-), P53 (散在 +, 野生型), Napsin A (-), Ki-67 LI: 约 30%, 见图 3。诊断为肺低分化腺癌继发性红细胞增多症。患者于 2020 年 7 月 14 日出现血氧饱和度下降、呼吸困难等症状, 予以 BiPAP 呼吸机辅助通气, 后因血氧无法维持转入重症医学科。患者病情进展迅速, 并出现脓毒血症, 复查炎症指标较前明显升高, WBC 49.84×10^9 /L, N 46.1×10^9 /L, Hb 102 g/L, PLT 370×10^9 /L, hs-CRP 92.3 mg/L, PCT 2.18 ng/mL, 持续予以呼吸机辅助通气、抗感染、化痰、营养支持等对症治疗病情无明显改善, 4 d 后去世。

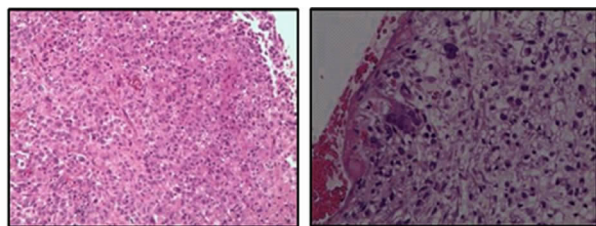


图3 右上肺病理

讨论

本例患者此次起病是以气短为主要症状, 通过检查发现大量血性胸水和外周血红细胞增多, 本文无法明确血性胸水和红细胞增多症起病的先后顺序。经外科手术病理检查证实为肺低分化腺癌。结合患者血 EPO 水平明显升高, 骨髓细胞 MPN 一代基因突变均阴性, 诊断肺癌继发红细胞增多症。通过检索文献, 发现以血性胸水起病, 确诊为肺癌继发红细胞增多症的病例在国内外尚未见报道。患者以大量血性胸水引发的呼吸困难起病, 病情进展迅速, 后并发脓毒血症、感染性休克等。该患者入院至死亡仅 12 d, 病情的发展过程提示血性胸水早期诊断、早期治疗的重要性。

真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV) 是一种造血干细胞的克隆性慢性骨髓增殖性疾病^[1]。一般起病隐袭, 进展缓慢, 临床上大部分患者有一个持续数月甚至数年的无症状期, 许多患者是在体检时发现外周血红细胞增多而就诊。我国现有的 PV 诊

断主要标准^[2]:①Hb 浓度升高(男性>165 g/L、女性>160 g/L)、HCT 升高(男性>49%、女性>48%),或有红细胞质量升高的其他证据;②骨髓活检示相对于年龄的细胞过多和三系增生(全髓增生症),即红系、粒系和巨核系显著增殖伴大小不等的多形性成熟巨核细胞;③JAK2 V617F 或 JAK2 外显子 12 突变。次要标准:血清 EPO 水平低于正常参考范围。满足 3 条主要标准或满足前 2 条主要标准加 1 条次要标准,即可诊断为 PV。

继发性红细胞增多症是指由血清 EPO 升高引起的红细胞量增加。某些肿瘤(如肺癌、肝癌、肾癌等)可自主分泌 EPO,从而导致红细胞过度增殖。肺癌继发的红细胞增多症属于“副癌综合征”,PV 属于第二种肿瘤,治疗方法和预后差异很大。肺癌合并红细胞增多症,近几年有少量报道,检索发现,

表 1 国内外已报道的 5 例肺癌合并红细胞增多症患者的临床特点

例号	诊断	性别	年龄 (岁)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	Hb (g/L)	HCT (%)	肝脾 肿大	基因 突变	肺癌 类型	转移部位
1 ^[3]	真性红细胞增多症	男	64	5.68	191	58	无	JAK2 V617F	低分化鳞癌	胸膜
2 ^[4]	真性红细胞增多症	男	63	7.1	208	68	有	-	非小细胞癌	广泛转移
3 ^[5]	真性红细胞增多症	男	53	-	180~200	53~62	无	JAK2 V617F	中分化腺癌	脏层胸膜、脉管
4 ^[6]	继发红细胞增多症	男	70	7.2	200	60	无	-	中分化腺癌	无转移
5 ^[7]	继发红细胞增多症	男	67	6.39	211	60.8	无	-	腺癌	无转移

该例患者以气短首次发现大量血性胸水,提示患者胸腔积液起病急且迅速。恶性胸腔积液对患者的呼吸功能影响较大,临床症状主要表现为呼吸困难、咳嗽、胸闷等,严重影响患者的生活质量。而血性胸水多见于恶性肿瘤、结核等,明确血性胸水的良恶性是至关重要的。在恶性肿瘤中,几乎所有可侵犯胸膜而产生恶性胸腔积液,而肺癌是恶性胸腔积液产生的主要原因。近年来,关于肺癌的治疗方法虽不断进展,但一旦确诊有恶性胸腔积液的产生,提示预后不良,患者生存期一般<6 个月^[8~10]。病理类型以腺癌最多见,在所有恶性肿瘤中,肺癌是恶性胸腔积液最常见的病因之一,约占 1/3^[11]。目前,关于肺癌导致大量胸腔积液的机制不明,通常认为与以下 3 个因素有关:①壁层胸膜淋巴管引流障碍,一方面肿瘤压迫淋巴管,另一方面癌细胞可经淋巴道转移,导致淋巴回流障碍,这是恶性胸腔积液形成的主要机制^[12];②脏壁两层胸膜被癌细胞浸润;③癌细胞转移至胸膜壁层,促使胸腔积液增加。因患者病情进展太快,未能进行相关的家族肿瘤基因检测。

参考文献

1 Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, et al. Rethinking the diagnostic

肺癌合并红细胞增多症仅报道 5 例^[3~7],5 例报道中肺腺癌 3 例,小细胞肺癌 1 例,肺鳞癌 1 例,其中肺癌合并 PV 3 例,肺癌继发红细胞增多症 2 例。在这 5 例报道中,均为老年男性,平均年龄 63 岁,其中 2 例肺癌合并 PV 者 JAK2 V617F 突变,见表 1。对于肺癌合并 PV 患者,针对红细胞增多主要以降细胞(羟基脲、年轻患者可用 α-干扰素)、静脉放血等治疗为主;对于肺癌继发红细胞增多主要以原发疾病(肺癌)治疗为主。此外,本例患者入院前 7 d 外院查 Hb 184 g/L,入院时 Hb 126 g/L,意味着几天内失血 58 g/L,2 000 mL 左右,虽然没有贫血,但这会影响到患者的体液平衡和组织器官供氧,在红细胞增多症患者的诊断治疗中应予以重视。因此当遇到红细胞增多患者时,首先要判断是否为 PV,还应探寻红细胞增多症背后的深层原因。

criteria of polycythemia vera [J]. Leukemia, 2014, 28 (6): 1191-1195.

2 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391-2405.

3 王志芳,孟祥珍,李霞,等.肺癌继发真性红细胞增多症 1 例并文献复习 [J]. 临床血液学杂志, 2013 (5): 650-651.

4 鞠文东,施为建,周巧云,等.真性红细胞增多症合并肺癌广泛转移一例报告并文献复习 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12 (19): 1510-1512.

5 史经纬,曹琿,刘政呈,等.真性红细胞增多症患者行肺癌根治术 1 例 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28 (23): 127-128.

6 王欣,张广杰,艾冬梅,等.周围型肺癌误诊为真性红细胞增多症 [J]. 临床误诊误治, 2006, 19 (12): 38.

7 Sugiura Y, Nemoto E, Shinoda H, et al. Surgery for lung adenocarcinoma with smokers' polycythemia: a case report [J]. BMC Res Notes, 2013, 6: 38.

8 Villano AM, Caso R, Marshall MB. Open window thoracostomy as an alternative approach to secondarily infected malignant pleural effusion and failure of intrapleural catheter drainage: a case report [J]. AME Case Rep, 2018, 2: 12.

9 Sreter KB, Jakopovic M, Janevski Z, et al. A pilot study-is there a role for mitoxantrone pleurodesis in the management of pleural effusion due to lung cancer [J]. Ann Transl Med, 2016, 4 (9): 162.

10 李晓晨,谢敏,赵建平.呼吸专科治疗肺癌的优势和策略 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25 (5): 353-360.

11 Wu YB, Xu LL, Wang XJ, et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in malignant pleural effusion [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17 (1): 109.

12 江文帅,代先慧,黄春雷,等.重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂对肺癌合并恶性胸腔积液的疗效研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42 (5): 944-948.