

淋巴瘤同时合并原发实体肿瘤 17例临床分析

熊媛媛 刘志娟 陈琳 袁芳芳 尹青松 米瑞华 张冰 杜建伟 张青兰
林全德 张丽娜 高雪 董丽华 李玉富 宋永平 魏旭东

【摘要】 目的 探讨淋巴瘤合并实体肿瘤的多原发癌临床特征,以提高临床工作者对多原发癌的认识。方法 回顾性分析2012年3月至2017年10月收治的17例明确诊断为淋巴瘤合并原发实体肿瘤的患者资料,并结合文献对其临床特征、治疗及转归进行总结。结果 ①17例患者中,男8例,女9例,中位年龄57(30~78)岁。②淋巴瘤:分类:霍奇金淋巴瘤1例,B细胞淋巴瘤2例,边缘区淋巴瘤6例,弥漫大B细胞淋巴瘤3例,套细胞淋巴瘤1例,结外NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)3例,间变大细胞淋巴瘤1例;Ann Arbor分期:I期6例,II期1例,III期2例,IV期4例,不确定4例。③实体肿瘤:分类:消化道恶性肿瘤8例(食管癌3例,胃癌3例,结直肠癌2例),甲状腺癌7例(乳头状癌3例,微小乳头状癌4例),肝癌1例,肺癌1例;分期:I期10例,III期3例,IV期2例,不确定2例。④17例患者中有15例接受手术治疗,部分患者联合化疗、放疗、auto-HSCT治疗。3例患者治疗未结束,2例失访,4例死亡,3例完全缓解,3例病情稳定,2例复发或进展。结论 淋巴瘤与实体肿瘤之间的关系目前虽暂无定论,但二者在发生、发展过程中存在一定的相关性,淋巴瘤合并实体肿瘤虽然少见但并不罕见,临床工作者应该提高认识,避免误诊和漏诊。

【关键词】 淋巴瘤; 肿瘤,多原发性; 幽门螺杆菌

Synchronous lymphoma and carcinoma-clinical analyses of 17 patients Xiong Yuanyuan, Liu Zhijuan, Chen Lin, Yuan Fangfang, Yin Qingsong, Mi Ruihua, Zhang Bing, Du Jianwei, Zhang Qinglan, Lin Quande, Zhang Li'na, Gao Xue, Dong Lihua, Li Yufu, Song Yongping, Wei Xudong. Department of Hematology Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China
Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical features of patients with synchronous lymphoma and carcinoma. **Methods** The clinical data of 17 patients with Synchronous lymphoma and carcinoma from February 2012 to October 2017 were analyzed retrospectively. **Results** Among 17 patients of lymphoma, 1 case HL, 2 cases B-NHL, 6 cases MZBL, 3 cases DLBCL, 1 case mantle cell lymphoma(MCL), 3 cases NK/T- cell lymphoma, 1 case anaplastic large cell lymphoma(ALCL). In terms of 17 patients with carcinoma, 3 cases esophageal carcinoma, 3 cases gastric carcinoma, 2 cases colorectal carcinoma, 7 cases thyroid carcinoma, 1 case hepatocellular carcinoma and lung cancer. Up to 15 patients received operation, and some of them combined with chemotherapy, radiotherapy and autologous transplant. Follow-up analysis showed that 3 cases was undergoing treatment, 2 cases lost follow-up, 4 cases died, 3 cases achieved CR, 3 cases remained to be at SD, and 2 cases assessed for progression or recurrence. **Conclusion** The relationship between lymphoma and carcinoma was under discussion, patients with synchronous lymphoma and carcinoma were not unusual. We herein should raise awareness to avoid misdiagnosis.

【Key words】 Lymphoma; Neoplasms, multiple primary; Helicobacter pylori

多原发癌(multiple primary carcinoma, MPC)又

称重复癌、多重癌等,指同一患者同时或先后发生2种及2种以上的原发性恶性肿瘤。目前诊断标准多采用1932年Warren和Gates提出的诊断标准,根据诊断时的间隔时间,≤6个月称为同时癌,>6个月称为异时癌^[1]。多原发癌以二重癌多见,三重癌及以上较少,主要发生在组织类型相似的器官,多

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.003

作者单位:457008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院、河南省肿瘤研究所

通信作者:魏旭东,Email:xudongwei@zzu.edu.cn

见于上呼吸道、上消化道、泌尿生殖系统、成对器官,异时癌较同时癌多见^[2]。文献报道的多原发癌以两种或三种实体肿瘤多见,淋巴瘤合并实体肿瘤的多原发癌较少见,多以个案报道为主。我们对5年来收治的17例恶性淋巴瘤同时合并原发实体肿瘤患者资料进行回顾性分析,并结合文献对其临床特征、治疗及转归进行总结,旨在提高临床工作者对多原发癌的认识。

病例与方法

1. 病例:收集2012年3月至2017年10月在河南省肿瘤医院收治的17例恶性淋巴瘤同时合并原发实体肿瘤患者资料。淋巴瘤按照WHO2008年淋巴瘤分类标准进行诊断和分类,实体肿瘤的分类依据WHO肿瘤分类标准分型及分期。所有患者手术或活检穿刺标本均送病理科检查,包括常规的病理形态学检查和免疫组化染色。每例患者的病理标本均经2名以上病理医师诊断,并经过病理复核或外院病理专家会诊。

2. 治疗:淋巴瘤治疗:惰性淋巴瘤I期的患者行单纯手术切除;霍奇金淋巴瘤、侵袭性非霍奇金淋巴瘤及Ⅲ~Ⅳ惰性淋巴瘤患者采用化疗,化疗方案详见表1;侵袭性淋巴瘤根据病情及患者意愿选择auto-HSCT;鼻腔NK-T淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤患者化疗后给予局部放疗巩固。实体肿瘤治疗:根据肿瘤的分期情况,早期患者多采取手术切除治疗,晚期患者则接受姑息放疗或化疗。

3. 疗效评价:淋巴瘤疗效依据血液病诊断及疗效标准进行评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解、疾病稳定(SD)、疾病进展和复发。实体肿瘤疗效依据mRECIST(2009)标准进行评价。

4. 随访:采用查阅病历和电话联系的方式对患者进行随访。随访截至2017年11月21日。随访时间定义为患者初诊时间至随访截止日期。

结 果

1. 一般临床资料:17例患者中,男8例,女9例,中位年龄57(30~78)岁,平均年龄(56.88±12.5)岁。同期我院收治淋巴瘤患者共2190例,其中男1288例,女902例,中位年龄53(3~93)岁,平均年龄(49.65±18.21)岁。淋巴瘤同时合并原发实体肿瘤患者占全部淋巴瘤患者的比例为0.78%。

17例患者中霍奇金淋巴瘤1例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)16例(其中2例诊断为B细胞淋巴瘤,无进

一步分型)。淋巴瘤分类:霍奇金淋巴瘤1例,B细胞淋巴瘤2例,边缘区淋巴瘤6例,弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)3例,套细胞淋巴瘤1例,结外NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)3例,间变大细胞淋巴瘤1例;Ann Arbor分期:I期6例,II期1例,III期2例,IV期4例,不确定4例(表1)。

17例患者中,消化道恶性肿瘤8例(食管癌3例、胃癌3例、结直肠癌2例),甲状腺癌7例(乳头状癌3例、微小乳头状癌4例),肝癌1例,肺癌1例;分期:I期10例,III期3例,IV期2例,不确定临床分期者2例(表1)。

2. 肿瘤侵犯部位:17例患者的肿瘤侵犯部位详见表1,其中有12例患者侵犯不同器官,有5例患者淋巴瘤和实体肿瘤侵犯同一器官。所有患者的病理检查均为同一次手术或是活检标本送检而发现两种恶性肿瘤,不存在肿瘤发生的间隔时间,故均归为同时癌。

侵犯同一器官包括:胃2例:例1为胃黏膜相关边缘区淋巴瘤(MALT淋巴瘤)合并胃癌,全胃切除术后病理考虑全胃弥漫浸润型印戒细胞癌,胃黏膜局灶B淋巴瘤细胞浸润;例12为胃小弯侧溃疡型低分化腺癌,贲门处MALT淋巴瘤。结肠1例:例2为乙状结肠腺癌,升结肠DLBCL。甲状腺2例:例3为左侧甲状腺微小乳头状癌,左侧甲状腺及颈部淋巴结DLBCL;例8为左侧甲状腺MALT淋巴瘤,右侧甲状腺微小乳头状癌。

3. 治疗及转归:淋巴瘤治疗:单纯手术切除者7例,单纯化疗者5例,化疗+auto-HSCT 1例,化疗+放疗1例,化疗+放疗+auto-HSCT 1例。实体肿瘤治疗:单纯手术切除者12例,手术联合¹³¹I放疗1例,单纯化疗者2例,化疗联合靶向治疗1例,食管癌根治性放疗者1例(表1)。

17例患者中,3例患者治疗未结束,2例失访,完成治疗的12例患者中CR者3例(例7、8、10),SD者3例(例5、14、16),淋巴瘤复发1例(例4),淋巴瘤、肺癌双进展1例(例6),死亡4例(例15为术后早期死亡,例12、13为实体肿瘤进展死亡,例17为淋巴瘤复发死亡)(表1)。

讨 论

肿瘤形成是一个多因素、多步骤、多基因参与的过程。感染、炎症、免疫反应和基因异常对肿瘤的发生具有重要的影响。实体肿瘤与淋巴瘤之间的关系目前虽暂无定论,但研究表明二者关系密

表1 17例淋巴瘤合并原发实体肿瘤患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	淋巴瘤		实体瘤			转归	随访时间(月)	
			类型及分期	原发部位	治疗方案	类型及分期	原发部位			治疗方案
1	女	51	MALT, I E期	胃	手术	腺癌, IV期	胃	TP×3	治疗中	3
2	女	78	DLBCL, IV期	结肠	R-EPOCH×2	腺癌, I期	结肠	手术	治疗中	6
3	女	53	DLBCL, III A期	甲状腺	CHOP×3, EPOCH×2	微小乳头状癌, I期	甲状腺	手术	治疗中	5
4	女	74	MZBL, I期	淋巴结	手术	乳头状癌, IV A期	甲状腺	手术+ ¹³¹ I	淋巴瘤复发	11
5	男	61	MZBL, III A期	淋巴结	R-CHOP×2, CHOP×6	微小乳头状癌, I期	甲状腺	手术	稳定	12
6	女	48	NKT-鼻型, 未分期	鼻	DDGP-L×5, 放疗	肺癌, 未分期	肺	PC×2, DN×1; 双进展 DIED×2, +克唑替尼		17
7	男	30	NKT-鼻型, IV E期	鼻	DICE-L×5, P-Gemox-VP16×1, 放疗+移植	神经内分泌肿瘤G3, I期	直肠	手术	完全缓解	19
8	女	73	MALT, I E期	甲状腺	FC×2	微小乳头状癌, I期	甲状腺	手术	完全缓解	33
9	女	46	MCL, 未分期	淋巴结	手术	乳头状癌, I期	甲状腺	手术	失访	
10	男	43	ALK-ALCL, I B期	淋巴结	EPOCH×4, 移植	微小乳头状癌, I期	甲状腺	手术	完全缓解	33
11	女	54	NKT, IV E期	鼻	手术	乳头状癌, I期	甲状腺	手术	失访	
12	男	67	MALT, I E期	胃	手术	腺癌, III B期	胃	SOX×1	胃癌进展死亡	25
13	男	57	DLBCL, II期	胃	CHOP×2, CHOPE×2	食管癌, 未分期	食管	放疗	食管癌复发死亡	28
14	女	70	MZBL, I S期	脾	手术	鳞癌, I B期	食管	手术	稳定	44
15	男	44	B-NHL, 未分期	胃	手术	肝癌, III B期	肝脏	手术	术后并发症死亡	2
16	男	57	B-NHL, 未分期	颌下腺	手术	鳞癌, III A期	食管	手术	稳定	58
17	男	61	HL, IV S期	淋巴结	ABVD×6, 放疗	腺癌, I期	胃	手术	淋巴瘤复发死亡	60

注: MALT: 黏膜相关边缘区淋巴瘤; DLBCL: 弥漫大B细胞淋巴瘤; MZBL: 边缘区淋巴瘤; NKT: 结外NK/T细胞淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; ALCL: 间变大细胞淋巴瘤; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; HL: 霍奇金淋巴瘤; EPOCH方案: 依托泊苷+长春新碱+多柔比星+环磷酰胺+泼尼松; CHOP方案: 环磷酰胺+表柔比星+长春新碱+泼尼松; CHOPE方案: 环磷酰胺+表柔比星+长春新碱+泼尼松+依托泊苷; FC方案: 氟达拉滨+环磷酰胺; ABVD方案: 多柔比星+博来霉素+长春新碱+氮烯咪胺; DDGP-L方案: 顺铂+地塞米松+吉西他滨+培门冬酰胺酶; DICE-L方案: 地塞米松+异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷+门冬酰胺酶; P-Gemox-VP16方案: 吉西他滨+奥沙利铂+依托泊苷+地塞米松+培门冬酰胺酶; TP方案: 紫杉醇+奥沙利铂; PC方案: 培美曲塞+卡铂; DN方案: 多西他赛+奈达铂; DIED方案: 长春瑞滨+异环磷酰胺+表柔比星+地塞米松; SOX方案: 奥沙利铂+替吉奥胶囊; NA: 未分期

切。肺MALT淋巴瘤中, AP12-MALT1融合基因与+3染色体异常密切相关, 且与肺腺癌的发生相关^[3-4]。在乳腺癌和乳腺淋巴瘤中亦有相类似基因异常^[5]。有研究者报道1例患者同时患有套细胞淋巴瘤、肾癌和间质瘤三种肿瘤, 在三种癌组织中均发现NF-κB通路相关基因的激活^[6]。提示淋巴瘤与实体肿瘤的发生可能存在共同通路。

在甲状腺肿瘤中, 甲状腺淋巴瘤、乳头状癌均与甲状腺自身免疫性疾病相关。40%~85%的甲状腺淋巴瘤患者合并慢性甲状腺炎或桥本甲状腺炎, 而桥本甲状腺炎患者易合并甲状腺癌已是共识^[7]。岳园芳等^[8]对214例甲状腺DLBCL患者进行研究, 发现18.7%(40/214)的患者合并桥本甲状腺炎, 8.4%(18/214)的患者甲状腺B超检查示TI-RADS 4级, 提示高度恶性, 6例行甲状腺活检组织病理学检查, 4例确诊为甲状腺癌^[8]。我们的研究结果显示, 17例患者中7例为甲状腺乳头状癌同时合并淋

巴瘤, 而2例患者存在甲状腺炎病史, 提示甲状腺淋巴瘤、甲状腺炎和甲状腺癌三者之间关系密切。

幽门螺杆菌(HP)感染与胃癌以及胃淋巴瘤尤其是胃MALT淋巴瘤的发生明显相关, 在胃淋巴瘤合并胃癌患者中, HP感染的发生率比单独胃癌或淋巴瘤更高。一项回顾性研究发现, 在57例胃癌同时合并胃淋巴瘤患者中, 66.7%(38/57)患者为早期胃癌, 而82.5%(47/57)为胃MALT淋巴瘤, 且诊断时淋巴瘤病灶均明显大于腺癌^[9]。Namikawa等^[10]报道在30例异时性胃癌合并淋巴瘤患者中, 28例患者首诊为淋巴瘤, 仅2例患者首诊为腺癌。提示胃淋巴瘤的发生可能早于腺癌, MALT淋巴瘤可能与胃腺癌的发生相关。一项来自于MD Anderson回顾性分析也得出相类似结论。在2028例未治疗的慢性淋巴细胞白血病患者中, 227例(11.2%)的患者在随访过程中发生了其他的肿瘤, 第二肿瘤的发生率是普通人群的2.2倍^[11]。

迄今为止,重复癌的临床诊断多沿用1932年Warren等提出的诊断标准:①每一种肿瘤须经组织细胞学证实为恶性肿瘤;②每一种肿瘤有其独特的病理形态;③必须排除互为转移的可能性;④肿瘤发生在不同部位,两者不相互连续^[1]。但与实体肿瘤重复癌不同,在淋巴瘤同时合并实体瘤患者中,实体瘤和淋巴瘤可发生不同部位,也可发生于同一部位。胃、肠、甲状腺、乳腺、肾脏、前列腺、子宫等部位均有文献报道^[4,12-13]。我们的研究结果显示,17例淋巴瘤同时合并实体瘤患者中,消化道恶性肿瘤最多,甲状腺癌其次。发生于同一部位的患者有5例(胃、甲状腺各2例,结肠1例)。Carson^[14]于1996年对文献报道的同时性NHL合并癌病例进行总结,发现结肠癌最多(50例),其次为前列腺癌(35例)、肺癌(34例)、乳腺癌(29例)、胃癌(28例)、膀胱癌(14例)、甲状腺癌(13例),而淋巴瘤结外侵犯最常见的部位是消化道,其次是脑、肝脾和肾脏。

重复癌的诊断依赖于明确的病理学检查,同时性重复癌的诊断更需多受累部位病理送检,恶性淋巴瘤合并实体瘤的重复癌与其他类型重复癌相比,诊断更为困难。当先证癌明确诊断时,受累淋巴结可能多会考虑为转移,造成一定程度的误诊,从而影响治疗方案的选择及疗效评估。本研究中的所有患者均为同一次手术送检多部位标本或多部位穿刺标本经病理学检查而诊断。因此,在临床工作中,我们需警惕,实体肿瘤患者肿大淋巴结并非全部都是转移,同时,淋巴瘤患者实质脏器受累也并非全部都是淋巴瘤侵犯,多受累部位尤其是非常规转移灶病理组织送检对于淋巴瘤合并癌的诊断和判断分期非常重要。

实体瘤类型和分期是影响淋巴瘤合并实体瘤患者预后的主要因素。治疗原则与单发癌和淋巴瘤治疗一致,故临床上与转移癌、复发癌鉴别也非常重要。应根据实体肿瘤和淋巴瘤的类型和分期制订个体化治疗方案,有研究者报道胃淋巴瘤同时合并胃癌患者预后与单纯胃癌患者类似,但是比单纯原发性胃淋巴瘤差^[15]。

参考文献

[1] Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study [J]. *Am J Cancer*, 1932, 16(11): 1358-1414.
 [2] 孙俊杰,李双庆.多原发癌病因及发病机制的探索[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(9): 1136-1141. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.12.y01.

[3] Kargi A, Gürel D, Akkoçlu A, et al. Primary pulmonary extranodal marginal zone lymphoma/low grade B-cell lymphoma of MALT type combined with well-differentiated adenocarcinoma [J]. *Tumori*, 2010, 96(1): 168-171.
 [4] Ichihara E, Tabata M, Takigawa N, et al. Synchronous pulmonary MALT lymphoma and pulmonary adenocarcinoma after metachronous gastric MALT lymphoma and gastric adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(11): 1362-1363. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31818b1b07.
 [5] Michalinos A, Vassilakopoulos T, Levidou G, et al. Multifocal bilateral breast cancer and breast follicular lymphoma: a simple coincidence? [J]. *J Breast Cancer*, 2015, 18(3): 296-300. DOI: 10.4048/jbc.2015.18.3.296.
 [6] Guo R, Chang L, Liu Z, et al. Canonical nuclear factor κB pathway links tumorigenesis of synchronous mantle-cell lymphoma, clear-cell renal-cell carcinoma, and GI stromal tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): e257-261. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.1802.
 [7] Xie S, Liu W, Xiang Y, et al. Primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma coexistent with papillary thyroid carcinoma: a case report [J]. *Head Neck*, 2015, 37(9): E109-114. DOI: 10.1002/hed.23917.
 [8] 岳园芳,李倩,李涵,等.合并桥本氏甲状腺炎/甲状腺癌的弥漫大B细胞淋巴瘤临床特点及预后分析[J]. *山东医药*, 2016, 56(25): 75-77. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.25.026.
 [9] Hamaloglu E, Topaloglu S, Ozdemir A, et al. Synchronous and metachronous occurrence of gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma: a review of the literature [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(22): 3564-3574.
 [10] Namikawa T, Munekage E, Fukudome I, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes of synchronous gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9): 5067-5074.
 [11] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines [J]. *Blood*, 2008, 111(12): 5446-5456. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906.
 [12] Shen G, Ji T, Hu S, et al. Coexistence of papillary thyroid carcinoma with thyroid MALT lymphoma in a patient with hashimoto's thyroiditis: a clinical case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(52): e2403. DOI: 10.1097/MD.0000000000002403.
 [13] Zhu D, Fang C, Chen H, et al. Synchronous breast carcinoma and chronic lymphocytic leukemia in a Chinese young female: a rare combination [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5952-5954.
 [14] Carson HJ. Unexpected synchronous non-Hodgkin's lymphoma encountered during the treatment of a previously-diagnosed carcinoma: report of three cases [J]. *Leuk Lymphoma*, 1996, 23(5-6): 625-629. DOI: 10.3109/10428199609054875.
 [15] Zauber NP, Berman EL. Synchronous and metachronous primary gastric lymphoma and adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 12 patients [J]. *Cancer*, 1998, 82(1): 226-227.

(收稿日期:2017-11-26)

(本文编辑:刘志红)