

## ·病例报告·

## 肉瘤样肾细胞癌术后类白血病反应1例报告

许然<sup>1</sup>, 李思<sup>1</sup>, 张颖<sup>2</sup>, 刘硕<sup>1</sup>, 李陆义<sup>1</sup>, 罗广承<sup>1,2</sup>, 王新君<sup>1,2\*</sup>

(1. 厦门大学, 医学院, 厦门大学附属中山医院 泌尿外科, 福建 厦门 361000;

2. 福建医科大学临床医学部, 福州 350000)

**摘要:** 回顾性分析1例肉瘤样肾细胞癌患者的临床病理资料和预后。本例患者术前外周血白细胞最高水平为 $46.95 \times 10^9/L$ , 术后1周内白细胞水平明显下降, 术后2周白细胞明显升高, 最高达 $85.22 \times 10^9/L$ 。该病例病情进展极快, 术后1个月死于多器官功能衰竭。肉瘤样肾细胞癌合并类白血病反应较少见, 高度恶性, 预后不良。

**关键词:** 类白血病反应; 肾细胞癌; 白细胞

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)03-067-04

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.03.15

## Postoperative leukemoid reaction in sarcomatoid renal cell carcinoma: a case report

Xu Ran<sup>1</sup>, Li Si<sup>1</sup>, Zhang Ying<sup>2</sup>, Liu Shuo<sup>1</sup>, Li Luyi<sup>1</sup>, Luo Guangcheng<sup>1,2</sup>, Wang Xinjun<sup>1,2</sup>

1. Department of Urology, Zhongshan Hospital Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China;

2. The School of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China

Corresponding author: Wang Xinjun, E-mail: wxj@xmu.edu.cn

**Abstract: Objective** The clinicopathological data and prognosis of a patient with sarcomatoid renal cell carcinoma was retrospectively analyzed. The highest level of peripheral blood leukocytes in this patient was  $46.95 \times 10^9/L$  before surgery, and the leukocyte level decreased significantly within 1 week after surgery and increased significantly to a maximum of  $85.22 \times 10^9/L$  2 weeks after surgery. This case progressed extremely rapidly and died of multiorgan failure 1 month after surgery. Sarcomatoid renal cell carcinoma combined with a leukemoid reaction is less common, highly malignant, and has a poor prognosis.

**Keywords:** Leukemoid reaction; Renal cell carcinomas; Leukocytes

Krumbhaar<sup>[1]</sup>首次发现并定义了类白血病反应。类白血病反应是指机体受到某种刺激时而发生的外周血白细胞数显著增多的现象, 且常以成熟的中性粒细胞增多为主, 但临床和病理检查各器官和组织均无白血病细胞浸润。类白血病反应常见的原因包括感染和实体瘤。关于类白血病的临界点仍存在争议, 白细胞计数 $>40 \times 10^9/L$ 或 $50 \times 10^9/L$ 是目前接受度最高的临界点。由于类白血病反应在临床上少见, 目前仍然未能彻底解释类白血病反应的发病机制。

副肿瘤性类白血病反应(paraneoplastic leukemoid reaction, PLR)是指实体恶性肿瘤引起的一种血液学异常表现。最早发现于一例分泌粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)

的肺癌患者<sup>[2]</sup>。虽然有零星的报道发现PLR存在单纯性嗜酸性粒细胞增多<sup>[3]</sup>, 但以中性粒细胞增多的PLR仍占据主要部分。

本文报告了1例术后出现类白血病反应的肾细胞癌患者, 术后病理诊断透明细胞型样肾细胞癌伴肉瘤样分化( $>50\%$ ), 于手术后1个月死于多器官功能衰竭。

### 1 病历摘要

患者男, 65岁, 因“全程无痛肉眼血尿2个月余”入院治疗, 同时伴有尿频尿急、夜尿2~3次/晚, 右下腹及右侧腰背部疼痛等症状, 无发热, 无恶心呕吐等不适。该患者既往有肺结核病史和有长达50年的吸烟史。入院后完善检验检查, 发现: ①实验室检查提示: 白细胞计数为 $19.33 \times 10^9/L$  (中性粒

\*通信作者: 王新君, E-mail: wxj@xmu.edu.cn

细胞比值 77.8%)，血小板计数为  $532 \times 10^9/L$ ，血红蛋白水平为 114 g/L，乳酸脱氢酶水平 226.2 U/L，碱性磷酸酶水平 85.5 U/L；②外周血涂片显示主要为成熟的中性粒细胞，有频繁的肉芽，但未见未成熟细胞；③胸部的 CT 扫描显示双肺多发散在薄壁空洞，双肺上叶两个空洞灶，考虑转移瘤可能，见图 1；④腹部的 CT 扫描显示左肾周及腹膜后多发肿大淋巴结，转移待排除，见图 2；⑤骨髓穿刺活检未显示支持血液肿瘤或存在肿瘤细胞浸润的证据。综合考虑患者病情后，术者最终选择对患者进行开放性左肾根治性切除术。除了完整切除肾脏、肾周脂肪、肾周筋膜、输尿管上段以外，术中还切除部分腰肌，见图 3。手术当日白细胞为  $46.95 \times 10^9/L$ 。手术较顺利，术中出血 2 500 ml，通过输血治疗及重症监护，患者最终顺利出院。术后病理活检结果显示：透明细胞型肾细胞癌伴肉瘤样分化 (>50%)，WHO/ISUP 核分级 4 级，并且切除的腰肌中的纤维脂肪组织中发现癌组织，见图 4。术后 1 周内白细胞水平明显下降，为  $17.32 \times 10^9/L$ 。

术后 18 d 患者因排尿困难、持续性下腹部疼痛、双侧肩胛放射痛等不适再次入院。经检查发现：①白细胞计数为  $71.34 \times 10^9/L$  (中性粒细胞比值 80.11%)；②胸部、腹部的 CT 扫描提示新增大量腹腔积液和胸腔积液、纵隔多发小淋巴结、右侧心膈角软组织影，考虑多发转移。白细胞计数最高达  $85.22 \times 10^9/L$ 。虽然积极采取穿刺引流、靶向治疗等治疗措施，但患者最终于再次入院 13 d 后死于多器官功能衰竭。

## 2 讨论

PLR 常见于肾癌、胃癌、肝癌等恶性肿瘤<sup>[4]</sup>。在临床实践中，PLR 是一种排除性诊断。在诊断为 PLR 之前，必须排除使用重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)、大剂量皮质类固醇以及罹患白血病的可能。在本例患者中，病史和临床记录可明确排除上述情况。此外，外周血涂片、骨髓活检等相关检查在诊断 PLR 中起到至关重要的作用<sup>[5]</sup>。

有研究表明，患有实体恶性肿瘤和相关 PLR 的患者预后非常差，通常在诊断后 6 个月内发生死亡。在本例患者中，原发性肿瘤手术切除后短时间内出现白细胞计数持续增加，同时伴大量的癌性腹腔积液和胸腔积液。除了考虑患者术前肿瘤已发生胸腹部转移外，肿瘤的快速进展似乎与原发肿瘤的切除

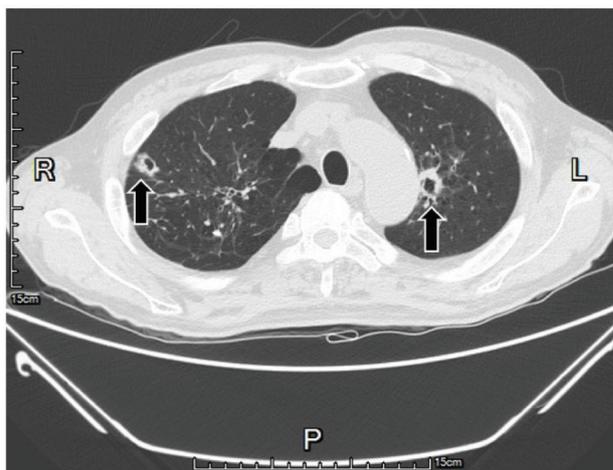


图 1 肺部 CT

注：双肺多发散在薄壁空洞，双肺上叶两个空洞灶，考虑转移瘤可能。



图 2 腹部 CT

注：箭头示左肾周及腹膜后多发肿大淋巴结。

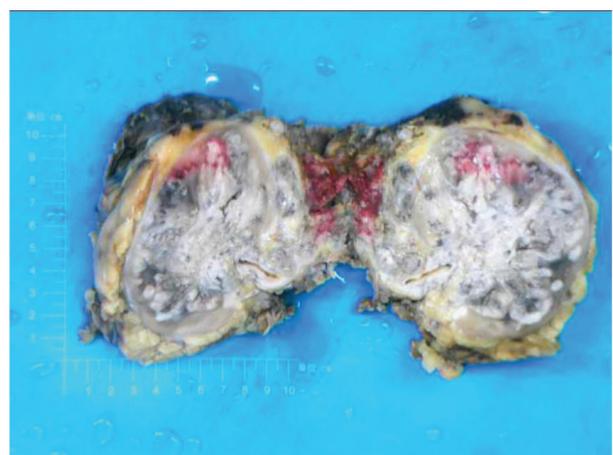


图 3 切除标本

有关，有相关研究表明，手术切除原发肿瘤后，原本处于休眠的播散性肿瘤细胞被重新激活，继而发生转移并快速进展<sup>[6]</sup>。

有研究发现，伴随 PLR 的实体恶性肿瘤往往能分泌多种细胞因子，其中就包括 G-CSF、血管

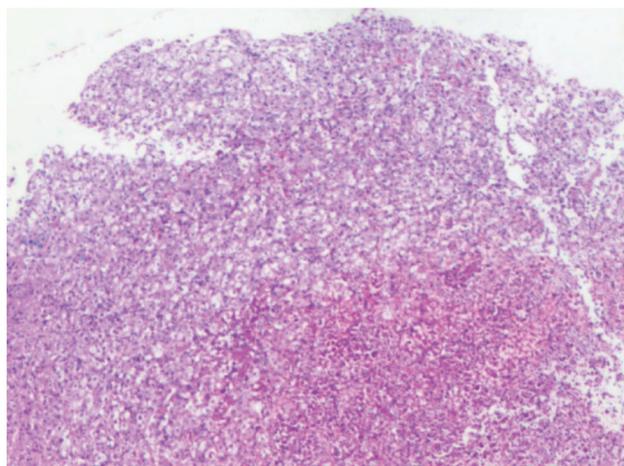


图4 术后常规病理活检

注：透明样肾细胞癌伴肉瘤样分化 (>50%)，WHO/ISUP核分级4级，并且切除的腰肌中纤维脂肪组织发现癌组织。

内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ )、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等<sup>[7]</sup>。而G-CSF是一种能够刺激骨髓中的干细胞增殖并使其分化成熟为中性粒细胞的糖蛋白<sup>[8]</sup>。G-CSF除了能促进中性粒细胞增多以外，G-CSF在肿瘤侵袭性进展的过程中也存在重要作用。研究发现，G-CSF能够诱导具有免疫抑制作用的未成熟的髓样细胞的增生。另外，Wilcox<sup>[9]</sup>发现，G-CSF参与诱导肿瘤血管的生成。不仅如此，G-CSF还被发现能够抑制肿瘤细胞的凋亡，从而对肿瘤细胞起到保护作用<sup>[10]</sup>。除了G-CSF以外，VEGF-HIF-1 $\alpha$ 轴在癌细胞逃避凋亡中也起到重要作用，因此VEGF-HIF-1 $\alpha$ 轴也可能是导致PLR患者预后不良的原因之一。总而言之，虽然目前对PLR致病机制的研究取得了一定进展，但对于如何将其应用于临床治疗依然任重而道远。

肉瘤样肾细胞癌不是一个独特的组织学亚型，而是不同亚型肾细胞癌的一种高度转化。有研究表明，不同亚型肾细胞癌发生肉瘤样变的概率不同，其中肾嫌色细胞癌发生肉瘤样变的概率最高，但由于肾透明细胞癌是最常见的组织学亚型，因此肉瘤样变肾透明细胞癌在临床中报道最多。与此同时，因为这种转化是由上皮性肿瘤改变为恶性梭形细胞，所以肉瘤样肾细胞癌往往具有更强的侵袭性，容易发生远处转移，最常见的远处疾病部位分别是肺、骨、淋巴结、肝和脑<sup>[11]</sup>。根据最近的研究发现，肉瘤样分化的患者相较无肉瘤样分化的患者预后较

差，这说明了肉瘤样分化是一种潜在的不良预后标志物。同时有研究发现，肉瘤样分化与更高的核分级、病理T分期的增加、淋巴结的受累密切相关<sup>[12-13]</sup>。

近些年的研究发现，肉瘤样肾细胞癌中PD-1/PD-L1的表达明显高于无肉瘤样分化的肾细胞癌<sup>[14-15]</sup>。基于此，大量关于肉瘤样肾细胞癌新药物治疗方案的临床试验不断开展。一项根据已发表的随机临床试验的荟萃分析表明，相比于接受舒尼替尼治疗的肉瘤样肾细胞癌患者，接受包含免疫检查点抑制剂的联合治疗方案的患者无进展生存期 (progression-free-survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 得到改善，并且还得到了更高的客观缓解率和完全缓解率<sup>[16]</sup>。这项研究可能会对之后肉瘤样肾细胞癌治疗方案的选择产生重要的影响。

#### 参考文献：

- [1] Krumbhaar EB. Leukemoid blood pictures in various clinical conditions [J]. Am J Med Sci, 1926, 172: 519-533.
- [2] Asano S, Urabe A, Okabe T, et al. Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue [J]. Blood, 1977, 49(5): 845-852.
- [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] Huang W, Wang F, Li Y, et al. Leukemoid reaction in sarcomatoid renal cell carcinoma: a two-case report [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12: 100.
- [5] Chakraborty S, Keenportz B, Woodward S, et al. Paraneoplastic leukemoid reaction in solid tumors [J]. Am J Clin Oncol, 2015, 38(3): 326-330.
- [6] Gómez-Cuadrado L, Tracey N, Ma R, et al. Mouse models of metastasis: progress and prospects [J]. Dis Model Mech, 2017, 10(9): 1061-1074.
- [7] Jain P, Roop Rai R, Jha A. Hepatocellular carcinoma manifesting as cavitary lung metastases and leukemoid reaction [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2008, 17(3): 355-356.
- [8] Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study [J]. Cancer, 2009, 115(17): 3919-3923.
- [9] Wilcox RA. Cancer-associated myeloproliferation: old association, new therapeutic target [J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85(7): 656-663.
- [10] Kumar J, Fraser FW, Riley C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptor signalling via Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 in ovarian

- cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(1): 133–145.
- [11] Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(2): 523–528.
- [12] Zhang L, Wu B, Zha Z, et al. The prognostic value and clinicopathological features of sarcomatoid differentiation in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1687–1703.
- [13] Zhi H, Feng M, Liu S, et al. Prognostic Significance of Sarcomatoid Differentiation in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 591001.
- [14] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563–567.
- [15] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455–2465.
- [16] Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma—re-defining the first-line of treatment: A meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 136: 195–203.