

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.06.008

· 临床研究 ·

真实世界多原发癌的临床病理特征及其诊疗策略

黄洁丽^a, 牛崇峰^b, 朱斌^c, 龚涌灵^a (南京医科大学第三临床学院暨南京市第一医院 a. 肿瘤科; b. 中医科; c. 肿瘤外科, 江苏 南京 210006)

[摘要] **目的:** 回顾分析真实世界多原发癌(MPC)的临床病理特征及传统治疗联合生物治疗诊疗策略, 以期提高对MPC的诊治水平。**方法:** 选取南京市第一医院肿瘤科及江苏省中医院普外科2016年1月至2021年12月间收治的肿瘤患者的临床资料进行回顾性分析, 所有患者经病理学检查确诊为恶性肿瘤, 就MPC的发病率、病理特征、临床治疗及预后进行归纳分析。**结果:** 总计收治2 550例恶性肿瘤患者中, 筛选出MPC 24例, MPC的总体发生率为0.94% (24/2 550); 其中双重癌发生率为0.86% (22/2 550)、三重癌发生率为0.08% (2/2 550)。第二原发癌发病间隔时间在3年以内者有15例 (占62.5%, 15/24), 在5年以内者有18例 (占75%, 18/24), 最长间隔时间为30年。首发癌和第二原发癌均以消化系统肿瘤最常见, 其次是呼吸系统肿瘤。经外科手术或放、化疗后的3年生存率为58.3% (14/24)、5年生存率为45.8% (11/24)。**结论:** 通过对MPC临床病例特征及传统治疗联合生物治疗诊疗策略的探讨, 做到早期诊断 (避免误漏诊), 延长患者生存期、改善患者生活质量。

[关键词] 多原发癌; 病理特征; 诊疗策略; 预后

[中图分类号] R730.5; R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)06-0567-04

Clinicopathological features of real-world multiple primary cancers and their diagnosis and treatment strategies

HUANG Jieli^a, NIU Chongfeng^b, ZHU Bin^c, GONG Yongling^a (a. Department of Oncology; b. Department of Traditional Chinese Medicine; c. Department of Oncology Surgery, the Third Clinical Medical College of Nanjing Medical University & Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To review the clinicopathological features of real-world multiple primary cancers (MPCs) and their traditional combine with biological treatment strategies, in order to improve the diagnosis and treatment of MPCs. **Methods:** The clinical data of tumor patients admitted to the Department of Oncology of Nanjing First Hospital and the General Surgery Department of Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to December 2021 were retrospectively analyzed. All the patients were diagnosed as malignant tumors after pathological examination, and the incidence, pathological characteristics, clinical treatment and prognosis of MPCs were summarized and analyzed. **Results:** Among the 2 550 patients with malignancy, there were 24 patients with MPCs, with an overall incidence of 0.94% (24/2 550); specifically, the incidence of double cancer was 0.86% (22/2 550) and the incidence of triple cancer was 0.08% (2/2 550). There were 15 cases (62.5%, 15/24) having the second primary cancer within 3 years and 18 cases (75%, 18/24) within 5 years, with a maximum interval of 30 years. Digestive tumors are the most common ones in both the first and second primary cancers, followed by respiratory tumors. The 3- and 5- year survival rates after surgery, radiotherapy or chemotherapy was 58.3% (14/24) and 45.8% (11/24), respectively. **Conclusion:** By improving the understanding of the clinicopathological features and the traditional combined with biological treatment strategies of MPCs, we can achieve early diagnosis and treatment (avoid missed diagnosis) of MPCs to prolong the survival of patients and improve their quality of life.

[Key words] multiple primary cancer (MPC); pathological features; diagnosis and treatment strategy; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(6): 567-570. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.06.008]

多原发癌 (multiple primary cancer, MPC) 也叫重复癌, 是指一个宿主相同或不同的器官、组织同时或前后发生两个及以上不相关的原发恶性肿瘤。1889年, 近代外科之父BILLROTH首次报道后, MPC才逐渐被大众重视。本文就南京市第一医院肿瘤科及江苏省中医院普外科近5年发现的24例MPC的临床病

例资料, 结合国内外MPC的文献报道, 对MPC的概念、病因、诊断、治疗及预后等展开讨论, 探索传统治

[基金项目] 香港大学国际多中心临床研究横向项目资助 (No. UW14-206)

[作者简介] 黄洁丽 (1997—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤学的临床研究, E-mail: 2112937421@qq.com

[通信作者] 龚涌灵, E-mail: goongyongling26@163.com

疗手段联合生物治疗方法,以提高MPC的临床诊治水平。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

MPC的诊断依据 Warren 的3条标准^[1]:(1)各个肿瘤均呈恶性组织学表现;(2)每个肿瘤有其独特的病理形态;(3)各个肿瘤均未转移。按照肿瘤发生的时间间隔差异,可分为同步癌(synchronous cancer, SC)和间期癌(metachronous cancer, MC),前者是指<6个月的同時性MPC;而后者是指≥6个月的异時性MPC。

1.2 资料收集

计算机病案管理系统检索发现,2016年1月至2021年12月南京市第一医院肿瘤科及江苏省中医院普外科共收治恶性肿瘤患者2 550例,其中符合上述诊断标准的MPC 24例。所有患者均经过影像学、内镜、病理学或细胞学诊断证实。24例MPC中,男15例、女9例;SC中位年龄为67岁;MC中位年龄为63岁,第二原发癌中位年龄为66.5岁。

1.3 统计学处理

利用SPSS 26.0统计软件包,对SC及MC中位生存期的比较采用秩和检验,对MPC患者经手术等治疗后生存期通过Kaplan-Meier行生存分析,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。采取回顾性分析方法对24例MPC的发病特点、早期诊断、治疗及预后进行探讨。

2 结果

2.1 MPC的发生率

共发现MPC 24例,其总体发生率为0.94%(24/2 550)。其中,双重癌发生率为0.86%(22/2 550),三重癌发生率为0.08%(2/2 550)。MPC构成比分析发现,双重癌占91.7%(22/24),三重癌占8.3%(2/24)。

2.2 发病间隔与生存期

24例MPC中,第二原发癌发病间隔时间在3年以内者有15例(占62.5%);在5年以内者有18例(占75%);最长间隔时间为30年。9例SC患者的中位生存期为2年,15例MC患者的中位生存期为5年,两者生存期的差异有统计学意义($P<0.05$),MC患者预后较SC患者好。

2.3 MPC的部位分布

首发癌和第二原发癌均以消化系统肿瘤最常见,其次是呼吸系统肿瘤。具体情况见表1。

2.4 MPC的早期诊断情况

24例MPC共确诊原发癌灶50例次,早期诊断癌

灶21例次,早期诊断率为42%(21/50)。其中,内镜检查发现早期膀胱癌1例次、早期胃癌3例次、早期食管癌1例次、早期肠癌4例次;CT发现早期胆管癌1例次、早期肺癌3例次;B超发现早期甲状腺癌1例次;其他早期诊断方式(包括肿瘤标志物、体检等)发现早期癌灶7例次。

表1 原发癌分布情况(例次)

肿瘤位置	第一癌	第二癌	第三癌
消化系统	15	12	0
呼吸系统	5	5	2
乳腺	0	1	0
其他	4	6	0

2.5 MPC的治疗及预后

24例MPC中,消化系统癌、肺癌、甲状腺癌、前列腺癌及乳腺癌均以根治性手术为主要治疗措施,行根治性切除手术共39例次(占78%),19例(占38%)次行术后化疗,4例次(占8%)行术后辅助放疗;激素依赖性肿瘤均行内分泌治疗,如甲状腺乳头状癌。以首发癌发生后的生存期来看,24例MPC患者中,经外科手术或放、化疗后的3年生存率为58.3%,5年生存率为45.8%,见图1。

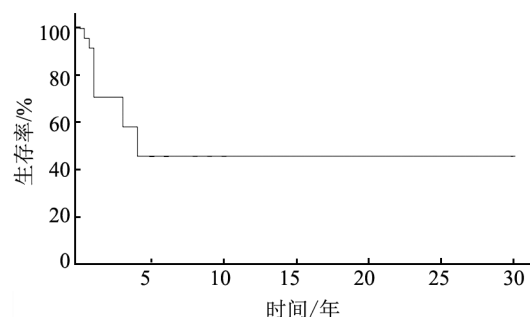


图1 MPC患者的Kaplan-Meier生存曲线

3 讨论

本研究中MPC总体发生率为0.94%。MPC中以双重癌多见,现存文献资料中最多可见七重癌^[2]。原发癌先后发生的时间间隔方面,国外平均为6.1年^[3],而国内平均为5.1年^[4]。另外,MPC好发于头颈部、肺、食管、胃肠道等部位,泌尿系统、乳腺及妇科肿瘤也较多发^[5]。

MPC的发病病因未明,考虑与多种因素作用有关^[6],包括医源性因素(如放化疗等)、遗传(如Li-Fraumeni综合征,即抑癌基因p53的异常)、生活方式(如吸烟、饮酒等)、基因突变、微卫星异常、年龄老化

(如年龄 ≥ 50 岁)等。

上述因素中,化疗这一因素在恶性肿瘤治疗中具有两面性。随着临床治疗的不断优化,对抗肿瘤药物的研究亦逐渐深入,其中许多药物具有不同程度的促癌作用(如烷化剂、丝裂霉素、多柔比星等),其作用机制可能是化疗药导致DNA-蛋白质交联或引起DNA链断裂及细胞转化、突变、染色体畸变等^[7]。其次,放疗在治疗恶性肿瘤的同时,大剂量的辐射也具备诱导恶性肿瘤再次发生的可能。目前公认的辐射致癌标准:(1)患肿瘤前有明确的放疗史,肿瘤常发生在射野内或射野边缘;(2)从放疗到第二原发肿瘤发生有足够的潜伏期,联合国原子辐射效应科学委员会(UNSCEAR)1986年报告推荐的辐射诱发肿瘤平均潜伏期为20~30年,如白血病的平均潜伏期为8年,骨肉瘤为20年;(3)第二原发肿瘤的病理不同于原来的肿瘤病理,排除放疗后复发或转移的可能;(4)所患癌症必须是能够由辐射所引起,即在辐射敏感器官发生^[8]。

MPC常见于已经发现的癌症患者,有肿瘤家族史的患者更容易发生MPC。其发生新癌的概率比健康人高6~12倍;而MPC患者中14%~50%有肿瘤家族史^[9]。其原因与机体的遗传基因异常,导致对致癌原的敏感性增强,使由该基因表达的组织及器官更易发生癌变。

此外,不良的生活方式也会增加MPC发生可能,如吸烟会抑制自然杀伤细胞的活性,使机体难以与肿瘤细胞生长抗衡。吸烟者患肺癌的危险性是不吸烟者的13倍,且吸烟者发生诸如膀胱癌、口腔癌^[9]、食管癌、胃癌、结肠癌等风险亦高于不吸烟者^[10]。饮酒、不良的饮食习惯和生活作息均与上述风险相关。

相关研究表明,当原癌基因及抑癌基因功能发生异常时,导致细胞无限增殖,从而产生癌灶。例如p53基因突变致其失去了对细胞增殖、凋亡和DNA修复的调控,继而使肿瘤生长加速,使MPC发生风险增加^[11];此外,相关原癌及抑癌基因还包括HER2表达阳性^[12],BRCA基因变异^[13-14],KRAS基因、EGFR基因、ERG基因^[15]、Bcl2表达阳性等。本研究中24例MPC患者的癌灶共计50例次,对其中11例次行免疫组化或基因检测后发现相关基因表达阳性,继而采取对应的靶向、免疫等生物治疗,达到更精确有效抗肿瘤并提高患者生活质量的目标。

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是指机体肿瘤组织与正常上皮细胞中微卫星DNA长度不一,表现为重复单元的增加或丢失。研究^[16]发现,MSI在胃癌、肺癌中均可出现,因此判定其在肿瘤发生过程中普遍存在。微卫星的杂合性缺失(loss of

heterozygosity, LOH)是指机体的正常细胞DNA中两个等位基因,而其肿瘤细胞单条染色体中一个等位基因缺失。微卫星的缺失是相应区域DNA缺失的标志。又因许多微卫星都与基因紧密连锁,所以LOH常表示其连锁基因的缺失。

有研究^[17]报道,年龄 ≥ 50 岁的MPC患者占比较高。本研究中,MPC患者第二原发癌中位年龄为66.5岁,符合统计规律。因此,高龄人群的定期体检在肿瘤筛查环节显得尤为重要。

MPC的发病机制未明,目前普遍认可的观点是于1953年SLAUGHTER等提出的“区域癌变学说(field cancerization)”^[18],该观点认为MPC由多灶的癌前病变在共同致癌因子作用下独立发展而来。此外,多数人也认为MPC的发生与上述危险因素的作用密不可分。

因MPC与复发癌、转移癌的治疗方法及预后方法均不相同,所以需要更明确可靠的诊断,减少MPC的误诊误治,为后续制定个体化的最优治疗方案提供必要的前提。同时,由于MPC高发时间与原发癌的复发转移时间相似,使得早期鉴别诊断变得尤为重要。因此,应引导大众践行健康的生活方式,远离已发现的及潜在的致癌因素。对于MPC发生的高危人群,建议定期检查,做到“早发现、早诊断、早治疗”的二级预防。如发现再发恶性肿瘤,临床医生需要联想到MPC与转移、复发癌的鉴别意义,必要时可多学科讨论制定方案^[19],致力于减少误诊误治。

综上所述,随着诊断技术的不断提高,更应加强对MPC的重视,临床上应争取早期诊断,避免草率误诊为转移癌或复发癌,而采取姑息治疗,延误病情。早期诊断的MPC可采取手术根治,可有效延长生存期、改善预后;同时,可采用免疫、靶向等生物治疗手段,联合手术、化疗和放疗,提高抗肿瘤治疗疗效^[20]。临床医生在对疑似转移、复发癌症患者的诊疗过程中,能够早期鉴别诊断MPC对改善患者预后、提高生活质量并延长生存期方面具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 朱义荣. 多原发癌[J]. 医学理论与实践, 2006, 19(11): 1249-1250. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2006.11.001.
- [2] 杨科, 赵玉亭, 孙平. 多原发性胃癌32例分析[J]. 中国社区医师: 医学专业半月刊, 2008, 10(14): 41.
- [3] HARAGUCHI S, KOIZUMI K, HIOKI M, *et al.* Hereditary factors in multiple primary malignancies associated with lung cancer[J]. Surg Today, 2007, 37(5): 375-378. DOI: 10.1007/s00595-006-3420-5.
- [4] 郑阳春, 燕锦, 刘宝善, 等. 异时性多原发结直肠癌临床特点分析31例[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(6): 627-631. DOI:10.3969/j.issn.1009-3079.2009.06.019.
- [5] 叶振, 刘文天. 消化系多原发癌研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2008,

- 28(6): 504-506, 519. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2008.06.021.
- [6] 陈双双, 马锐. 多原发癌的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(8): 883-886. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.08.04.
- [7] 张晓辉, 郭俊英. 同时性消化道重复癌文献复习[J]. 中国现代医生, 2010, 48(17): 3-4, 8. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2010.17.002.
- [8] 孙百顺, 张耀, 贾振庚. 多原发癌 26 例临床资料回顾性分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(8): 1346-1349. DOI: 10.11723/mtgyx.1007-9564.201308052.
- [9] ADJEI B E, WANG M, SHARMA A, *et al.* Risk of second primary cancers in individuals diagnosed with index smoking-and non-smoking-related cancers[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(7): 1765-1779. DOI: 10.1007/s00432-020-03232-8.
- [10] LAS HERAS ALONSO M M, MAS A G. Independent multiple primary tumors and second primary neoplasms. Relationship between smoking[J]. Actas Urol Esp, 2010, 34(6): 516-521. DOI: 10.1016/S2173-5786(10)70123-2.
- [11] 孙培伟, 白雪莉, 陈义刚, 等. 合并肝细胞癌多原发癌临床特点(附 25 例报告)[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(3): 281-283. DOI: CNKI:SUN:ZGWK.0.2017-03-023.
- [12] 杨韵, 王宁霞. 合并第二原发癌的乳腺癌患者的病理特征及预后[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2018, 39(2): 127-130, 148. DOI: 10.11778/j.jdx.2018.02.006.
- [13] 周颖, 钱莉莉, 申震, 等. 妇科相关原发性双癌 10 例临床分析[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(2): 128-130. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfkjz.2019.02.009.
- [14] VOGT A, SCHMID S, HEINIMANN K, *et al.* Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review[J]. ESMO open, 2017, 2(2): e000172[2022-01-25]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059-7029\(20\)32451-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059-7029(20)32451-0). DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000172.
- [15] 鲍轶, 莫娟芬. 同时性多原发肺腺癌组织编码转录因子 ERG 基因相同位点突变 1 例报告[J]. 北京大学学报: 医学版, 2020, 52(5): 971-974. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.05.030.
- [16] 王鑫, 沈诚, 田龙. 微卫星与肺重复癌的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床志, 2014, 21(5): 670-674. DOI: CNKI:SUN:ZXYX.0.2014-05-031.
- [17] 雷奇, 周爱萍, 杜春霞. 胃癌合并多原发癌的临床特征与治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(4): 410-415. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.015.
- [18] SLAUGHTER D P, SVUTHRICH H W, SMEJKAL W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium[J]. Cancer, 1953, 6(5): 963-968. DOI: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cncr2820060515>3.0.co;2-q.
- [19] 刘怡辰, 向卉楠, 方志红. 多原发肺癌的诊断与治疗研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(9): 1013-1017. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.09.025.
- [20] 侯新芳, 李帅, 吴晨, 等. 信迪利单抗联合化疗一线治疗晚期食管癌完全缓解一例[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(1): 66-69. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2021.014.

[收稿日期] 2022-01-06

[修回日期] 2022-06-07

[本文编辑] 郁晓路