

• 临床研究 •

141例多原发恶性肿瘤的临床分析

张真 蔡昌豪 吴本伊

【摘要】 目的 探讨141例多原发恶性肿瘤的临床特点、诊治原则及预后。方法 收集解放军总医院自1975年1月到2006年4月住院的141例多原发恶性肿瘤患者,对其临床资料进行回顾性分析,采用SPSS15.0统计软件,生存时间以Kaplan-Meier生存曲线表示。结果 141例患者(大于60岁者115例,占81.6%;小于60岁者26例,占18.4%)共发生321个恶性肿瘤,其中171个位于消化系统,59个位于泌尿系统,56个位于呼吸系统,其他35个发生于甲状腺、乳腺、子宫、四肢、口腔、颌面部、脑及血液系统。双原发癌106例,三原发癌32例,四原发癌2例,五原发癌1例。发生于消化系统恶性肿瘤中,常见的发生部位是胃(74例),其次是结肠(66例)、食管(14例),肝脏(9例),胆囊(4例),胰腺(4例)。结论 多原发癌患者的好发部位与消化系统、呼吸系统、泌尿系统密切相关,治疗手段及两癌的间隔时间有关对其预后有影响,应对肿瘤患者进行长期认真的随访。定期随访、早发现、早诊断及积极有效的治疗有助于提高患者生存质量。

【关键词】 肿瘤,多原发性;消化系统

Multiple primary malignant neoplasms: clinical analysis of 141 cases

ZHANG Zhen, CAI Changhao, WU Benyan

Department of Geriatric Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital,
Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To study the clinical characteristics, diagnosis and treatment strategy of multiple primary malignant neoplasms (MPMNs). Methods A total of 141 cases of MPMNs admitted to our hospital between Jan. 1975 and Apr. 2006 were studied retrospectively. Of whom, 115 cases aged above 60 years, (81.6%); 26 cases aged below 60 years (18.4%) Results There were 321 malignant neoplasms in the 141 MPMNs patients. Of these malignant neoplasms, 171 were cases in alimentary system, 59 in urinary system, 56 in respiratory tract, and other 35 in thyroid, breast, uterus, limbs, oral cavity, maxillofacial region, brain and hematological system. In the alimentary system, malignant tumors were often found in stomach, colon, esophagus, liver, gall bladder and pancreas. Conclusion The common locations of MPMNs were closely associated with alimentary system, respiratory tract and urinary system. Patients with MPMNs must be submitted to a long-term and careful follow-up. Regular follow-up, early diagnosis and detection, active and effective treatment can help to improve the life quality of MPMNs patients.

【Key words】 neoplasms, multiple primary; digestive system

多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant neoplasms, MPMNs)是指宿主同时或先后发生两个或两个以上的原发恶性肿瘤^[1]。按照两个肿瘤发现的时间间隔可分为同时性(synchronous)和异时性(metachronous)多原发恶性肿瘤两种,间隔不超过6个月者归为同时性,超过6个月者归为异时性^[2]。临床上,MPMNs易与恶性肿瘤复发、转移相混淆,但两者的处理及预后不同,容易造成误诊、误治^[3]。MPMNs对于研究肿瘤的发生学具有重要的

意义,临床上对其研究日趋重视。笔者对收治的141例MPMNs患者进行回顾性分析,对其发病特点、诊断、治疗原则及预后进行探讨。

1 临床资料

1.1 对象 选择1975年1月至2006年4月解放军总医院收治的141例MPMNs患者为研究对象,其中男134例,女7例,男女比例19:1。>60岁者115例,占总数的81.6%,<60岁者

收稿日期:2007-07-23

作者单位:100853北京市,解放军总医院南楼消化科

作者简介:张真,女,1982年11月生,河北省衡水市人,在读硕士研究生,医师

通讯作者:蔡昌豪, Tel:010-66876245, E-mail:summer0011605@163.com

26例,占总数的18.4%。确诊第一原发恶性肿瘤时患者中位年龄71岁(45~90岁);确诊第二原发恶性肿瘤时患者中位年龄77岁(54~91岁);确诊第三原发恶性肿瘤时患者中位年龄79岁(61~89岁)。有明确吸烟史且吸烟量 ≥ 1000 支/年者43例。

1.2 肿瘤分布情况 双原发癌106例,三原发癌32例,四原发癌2例,五原发癌1例,共计321个肿瘤,各肿瘤分布如表1所示。其中310个肿瘤经病变部位内镜、超声引导下穿刺活检或手术切除获取标本,由病理医师确认诊断,11个肿瘤经尸检病理证实,321个肿瘤中其中171个位于消化系统,59个位于泌尿系统,56个位于呼吸系统,其他35个发生于甲状腺、乳腺、子宫、四肢、口腔、颌面部、脑及血液系统。发生于消化系统恶性肿瘤中,胃癌分布(74例);贲门(12例),胃体(15例),胃窦(38例),残胃癌变(9例);大肠癌分布(63例):升结肠(16例),横结肠(14例),降乙状结肠(10例),直肠(19例),回盲部(4例);小肠癌分布(3例):十二指肠(2例),回肠(1例);食管癌分布(14例):上段(5例),中段(7例),下段(2例);肝癌(9例),胆囊癌(4例),胰腺癌(4例)。

1.3 肿瘤间隔时间 两癌病理诊断间隔时间为两癌间隔时间,全组141例病例中116例异时性多原发癌,25例同时性多原发癌;异时性多原发癌中首癌与次癌中位间隔时间64.5个月(6~381个月),其中 < 1 年者7例,1~3年者32例;3~5年者16例, > 5 年者61例;次癌与三癌异时性癌31例,中位间隔时间70个月(6~166个月),同时性癌4例。25例同时癌中,16例发生于同一器官,19例发生于同一系统,4例消化系统合并泌尿系统肿瘤,2例消化系统肿瘤合并肺癌,1例胃癌合并血液系统肿瘤。

1.4 肿瘤治疗情况 双癌切除64例,(双癌手术切除52例,手术加内镜10例,内镜加内镜2例),首癌手术104例,切除101例,内镜8例,未手术29例

(放疗14例,化疗2例,内分泌治疗8例,内科治疗5例);次癌手术70例,切除67例,内镜18例,未手术53例(化疗12例,放疗10例,内分泌治疗14例,内科治疗12例,造瘘2例,尸检发现未治疗3例);第三癌35例,其中手术6例,内镜5例,化疗3例,放疗4例,内分泌治疗2例,内科治疗7例,介入4例(超声引导下肝癌微波治疗1例,经肝动脉栓塞术3例),造瘘2例,尸检发现未治疗2例;第四癌3例,化疗1例,内科1例,尸检发现1例。其中共计手术180例,内镜31例,放疗28例,化疗18例,内科保守治疗25例,内分泌24例,介入4例,造瘘4例,尸检发现新发肿瘤7例。

1.5 诊断标准 国内外关于MPMN诊断标准各家不完全相同,目前大多数学者多采用1979年刘复生等^[4]提出的4条标准:(1)每个肿瘤均为恶性;(2)肿瘤发生在不同部位,两者不相连,至少有2cm组织分隔;(3)有其独特的病理特点;(4)每个肿瘤一般有其特别的转移途径,排除相互转移或复发等情况。本组141例均符合以上标准。

1.6 随访 临床评价指标生存期为患者开始治疗至死亡或最后失访的时间,其中失访者按死亡计算。141例病例随访至2007年5月1日,全组失访2例,随访率98.6%。每年常规住院检查至少1次,均观察至终点,目前健在29人。

1.7 统计学方法 采用SPSS15.0统计软件,计数以中位计数法表示,对是否行双癌根治性手术及两癌间隔时间是否 > 5 年分别通过Kaplan-Meier行检验单因素生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对根治性手术及两癌间隔的时间分别通过Kaplan-Meier行检验单因素生存分析,结果详见图1,2。

2.1 手术与非手术治疗结果 按治疗方法分为2组,第一组双癌切除64例,第二组非双癌切除组77

表1 肿瘤分布情况

	胃	结肠	食管	肝	胆囊	小肠	胰腺	肺	前列腺	膀胱	肾	其他	总计
第一癌	37	33	7	2	1	-	1	13	8	10	7	22	141
第二癌	32	27	6	1	1	2	2	26	14	9	6	15	141
第三癌	5	3	1	6	1	1	1	10	2	2	-	3	35
第四癌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	3
第五癌	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
总计	74	63	14	9	4	3	4	49	24	21	14	42	321

例(单切48例,均未手术19例)。双癌切除组($n=64$)中位生存时间123个月,非双癌切除($n=77$)中位生存时间82个月,统计学处理,具显著性差异($P=0.0164$),见图1。

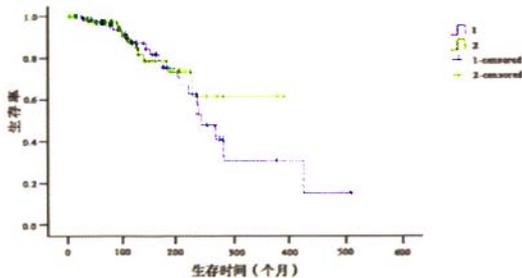


图1 双癌切除与非切除组 Kaplan-Meier 生存曲线示意图

2.2 生存时间及5年生存率 首癌中位生存时间109个月(6~509个月),次癌中位生存时间32个月(0~207个月),第三癌中位生存时间18个月(0~179个月)。首癌诊断5年以上105例,现存活26例;诊断10年以上61例,现存活17例。次癌诊断3年以上64例,现存活23例,诊断5年以上47例,现存活17例。第三癌诊断1年以上26例,现存活5例,诊断3年以上10例,现存活4例。首癌5年生存率74.5%(105/141),10年生存率43.3%(61/141);次癌3年生存率45.4%(64/141),5年生存率33.3%(47/141);第三癌1年生存率74.3%(26/35),3年生存率28.6%(10/35)。

2.3 间隔时间对生存时间的影响 首癌与次癌中位间隔时间64.5个月(6~381个月),其中间隔时间<1年者7例,1~3年者32例,3~5年者16例,>5年者61例。以5年为界限,分为两组,比较间隔时间对生存时间的影响,统计学处理,具有显著性差异($P=0.0000$),见图2。

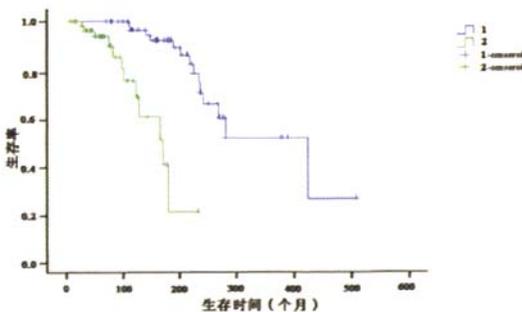


图2 间隔5年以上与5年以下组的 Kaplan-Meier 生存曲线示意图

3 讨论

3.1 发病年龄及性别 近年来随着临床诊断及治疗技术的发展和人类寿命的延长,以及环境污染的逐渐加重,有关 MPMNs 的报道逐渐增多。在消化系统,多原发恶性肿瘤比较常见。关于 MPMNs 的发病年龄,国内有文献报道以 50 ~ 59 岁为高发年龄段^[5]。本组 141 例病例资料中确诊首癌、次癌、第三癌的中位年龄分别为 70 岁、77 岁、79 岁,且男女患者比例为 19 : 1,可能与解放军总医院南楼消化科收治老年男性患者较多相关,这一点与日本的一些报道相似,可能与日本原发癌中,以消化系统恶性肿瘤居多有关,而消化道肿瘤中男性患者多于女性^[6]。

3.2 好发部位 不同的文献中 MPMNs 的好发部位差异较大,主要依各地区肿瘤的发生分布情况及收治的患者类别而不同。比如,日本的多原发癌以消化道肿瘤为第一位,而其中又以胃癌居多^[6]。而我国广东地区则以鼻咽癌为最高^[7]。刘复生等^[4]报道 172 例多原发癌临床病理分析中,认为其好发系统为生殖系统及呼吸系统。本组 141 例 MPMNs 中,受累最多的为胃占 22.0%,其次是结肠占 20.3%,肺占 15.5%,前列腺占 7.3%等。两次癌变发生于同一系统者占 49.1%,其中消化系统占 36.8%,泌尿系统占 8.4%;发生于成对器官者占 4.5%,而发生于同一器官者占 23.8%,此三者占总发病数的 77.4%。从本组资料看,好发系统依次为消化系统、呼吸系统及泌尿系统,好发器官依次为胃、大肠、肺、前列腺、膀胱及食管等,好发系统及好发器官与我科收治消化道肿瘤较多有关。因此,对于随访肿瘤患者体检时,应特别警惕同一器官、同一系统内及成对器官再发恶性肿瘤出现。

3.3 间隔时间 有文献报道,二次发病间隔时间多在 1~3 年内,平均 5~7 年^[8],且间隔时间越短,预后也越差。本组第一原发癌与第二原发癌中位间隔时间 67 个月,间隔 5 年以上发生率 53.96%,与解放军总医院南楼消化科收治的患者均为高龄患者有关,并显示间隔 5 年以上者生存时间与间隔 5 年以下者相比,有显著的统计学意义。本组病例有 1 例长达 31 年 9 个月,因此当首发癌治疗后长期随访是十分必要的。文献报告,第一原发癌好发器官依次为子宫、乳腺、食管、肺;第二原发癌为肺、食管、乳腺、子宫、直肠^[3]。本组第一原发癌依次为胃、肠、肺、前列腺、膀胱;第二原发癌依次为肺、肠、胃、前列

腺,说明高龄老年人有其自身的发病特点。Lee^[9]发现,大约53.1%的二次肿瘤发生在第一次肿瘤后的5年内,本组病例中有46.5%的二次肿瘤间隔在5年之内。

3.4 病因分析 MPMNs的发病机制目前尚不清楚,多数学者认为与致癌因素的持续作用、宿主的易感性、机体的免疫缺陷、理化环境因素、放化疗致瘤副作用、吸烟、不良的生活方式等方面有关^[9~13]。研究提示,肺部及头颈部肿瘤相远隔部位的上皮组织p53过度表达,可作为MPMNs发生的一个生物学标记^[14],这对MPMNs的早期发现和基因治疗有一定的临床意义。由于许多肿瘤患者在特定原因和条件下体内存在抗癌基因p53的突变和失活,失去抗癌作用,从而导致肿瘤发生。有文献报道,第一原发性恶性肿瘤放化疗后,发生另一种恶性肿瘤的概率增加^[15]。本组首癌、次癌、三癌、四癌接受放疗/化疗各20例、24例、7例及1例,共52例次(14.6%),放化疗减弱了机体的免疫功能,为再发癌的产生提供了有利的环境。有研究表明,上呼吸道或上消化道MPMTs较多,可能与接触外源性致癌因子有关,如吸烟或致癌物质长期刺激^[16]。本组病例有明确大量吸烟史者43例,占总数的31.0%,141例患者共发生321个恶性肿瘤,其中227个分布于消化道和呼吸道,因此对MPMNs患者要定期检查消化道、呼吸道、鼻咽部及喉部。

3.5 诊断 MPMNs诊断标准^[3]的实质是避免漏诊及区分原发和转移,但在临床工作中有时难以做到。因此,临床医师对MPMNs要有所认识,在诊断恶性肿瘤时应有所警惕,对一些特异性的血液检查指标保持敏感性,如甲胎蛋白、前列腺特异性抗原、癌胚抗原无明显原因的持续性升高。就患者而言,尤其老年人及有某种肿瘤家族史^[13]的患者,当其出现上腹部疼痛不适、大便性状及习惯改变、进行性吞咽困难、腹部包块、黄疸、刺激性干咳、咯血痰、排尿困难、镜下或肉眼血尿、疲乏无力、消瘦、贫血等迹象时应及时就诊。有条件可定期进行胸片、腹部超声、胃肠镜检查等,能早期诊断一些亚临床症状的恶性肿瘤,而随访的时间建议为一年内每3个月1次,三年内每6个月1次,以后每年1次,以及时发现多原发癌,获得早期治疗。

3.6 治疗手段及预后 目前大多数的学者均认为,MPMNs的治疗原则应采取与单发肿瘤相同的原則,即根据肿瘤累及的器官、临床分期及细胞学类型

等,在患者自身条件允许的情况下,尽量采取以手术为主,放疗/化疗和生物治疗辅助的综合治疗^[3]。近年来国内外医师都强调应合理选择放疗、化疗的适应证,并采用中医中药、免疫治疗等措施保持和提高肿瘤患者的正常免疫机能,以预防肿瘤的复发、转移,提高患者的生存率,这也是预防新的恶性肿瘤发生的重要措施。本组资料中,双癌切除组与非双癌切除组比较,其中位生存时间具有显著的统计学意义,且间隔时间越短,其预后也越差,提示MPMNs患者的预后也各有不同,主要与治疗的彻底性、早期诊断、病变部位、肿瘤的间隔时间、定期复查及患者信心等各方面因素有直接的关系。

参考文献

- [1] Pricolo R, Salvatori P, Rizzitelli E. Multiple synchronous colorectal carcinomas. *Minerva Chir*, 1993, 48: 115-122.
- [2] Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer*, 1961, 14: 221-237.
- [3] Giardiello C, Angelone G, Iodice G, et al. Diagnosis, therapy, and follow up in synchronous colorectal cancer of the colon. *G Chir*, 2001, 22: 122-124.
- [4] 刘复生,秦德兴,王奇璐.多原发癌瘤172例临床病理分析. *中华肿瘤杂志*, 1979, 1: 113-119.
- [5] 王成峰,邵永孚,张海增,等.多原发恶性肿瘤. *中国肿瘤临床*, 2000, 27: 439-443.
- [6] Ikeuchi R, Ohfuji S, Oka A, et al. Synchronous and metachronous primary malignancies in organs other than the stomach in patients with early gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 1995, 42: 672.
- [7] 李威,詹友庆,李国辉.双原发癌156例临床分析. *中华肿瘤杂志*, 1996, 18: 296-298.
- [8] Tichsky DS, Cagir B, Borrazzo E, et al. Risk of second cancers in patients with colorectal carcinoids. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45: 91-97.
- [9] Lee TK. Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. *Ann Surg*, 1982, 195: 5011.
- [10] 屠世良,邹寿椿,王辉,等.结直肠多原发癌和结直肠癌合并其他器官恶性肿瘤临床分析. *中华胃肠外科杂志*, 2002, 5: 49-52.
- [11] Cuquerella J, Orti E, Canelles P, et al. Colonoscopic follow-up of patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*, 2001, 24: 415-420.

(下转第144页)

生活习惯,减慢生活节奏,放松紧张的神经,积极防治心脑血管疾病,对提高老龄人口的健康水平,延缓衰老,降低死亡率都很重要。

在本组研究中,性别比的差异与部队中尤其较高级别的领导岗位上男多女少的现实有关,不具有比较意义。

参 考 文 献

[1] 程巧燕. 1960—1999年海军总医院住院病人死因统计

分析. 人民军医,2001,44:686-689.

[2] 应倩,冯文华. 浙江省恶性肿瘤死亡率20年趋势分析. 中国慢性病预防与控制,1999,7:43-44.
[3] 牟善初,陶国枢. 现代老年急诊学. 北京:人民军医出版社,1997. 278.

(上接第131页)

[12] Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas? Gut, 2003,52:747-751.
[13] Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. Gastroenterology, 2003,124:1574-1594.
[14] Homann N, Nees M, Conradt C, et al. Overexpression of p53 in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients is associated with an increased incidence of second primary carcinoma. Clin Cancer Res,

2001,7:290-296.

[15] Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer, 2000, 88: 398-406.
[16] Jhavar S, Sarin R, Mulherkar R, et al. Glutathione S-transferase M1 or T1 null genotype as a risk factor for developing multiple primary neoplasms in the upper aero-digestive tract in Indian males using tobacco. Oral Oncol, 2004, 40:84-91.

(上接第138页)

皮非依赖性血管舒张功能的研究. 中华超声影像学杂志,2000,9:622-626.

[6] Hollenbery SM, Tamburro P, Klein LW, et al. Discordant epicardial and microvascular endothelial responses in heart transplant recipients early after transplantation. J Heart Lung Transplant, 1998, 17: 487-494.
[7] Saarelainen H, Valtonen P, Punnonen K, et al. Subtle changes in ADMA and l-arginine concentrations in normal pregnancies are unlikely to account for pregnancy-

related increased flow-mediated dilatation. Clin Physiol Funct Imaging, 2008, 28:120-124.

[8] Aksoy Y, Acikgoz N, Sivri N, et al. Decreased nitrate-mediated dilatation in patients with coronary artery ectasia; an ultrasonographic evaluation of brachial artery. Coron Artery Dis, 2006,17:365-369.
[9] McGrady M, Thanyasiri P, Bailey BP, et al. Determinants of coronary arterial flow-mediated dilatation following percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 71:327-332.