·病例报告·

结直肠、肺四重异时性多原发癌一例报告并文献复习

马艺瑄[1],柴洁[2],鞠芳[2*]

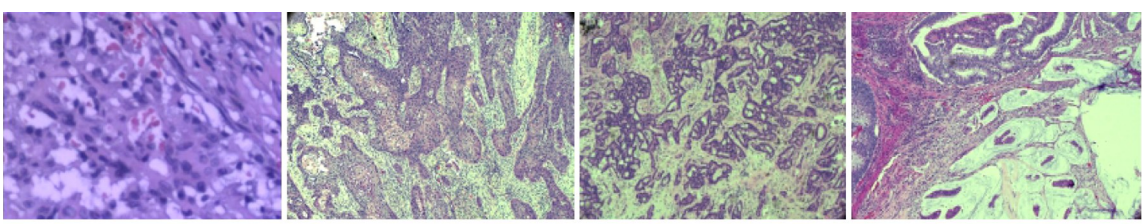
([1]山东第二医科大学临床医学院肿瘤科,山东 潍坊 261000;[2]康复大学青岛中心医院·青岛市中心医院肿瘤科,山东 青岛 266042)

【关键词】 结直肠恶性肿瘤;肺恶性肿瘤;多原发癌

【中图分类号】 R574;R730.58 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.08.136

1 临床资料

患者男性,75岁,2014年11月出现大便带血,经检查诊断为“直肠癌”,行“直肠癌根治术”。术后病理:直肠肛管黏液腺癌,癌组织侵达外膜,未累及两侧手术切缘,淋巴结未见癌转移(0/12),详见图1A。免疫组化:P53(++),表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)(-),错配修复蛋白未缺失。基因检测:Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rats sarcoma viral oncogene homologue,KRAS G13D)(+),鼠类肉瘤病毒癌基因同源物(V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B,BRAF)(-)。诊断为直肠腺癌(PT3N0M0 ⅡA期)。术后未行抗肿瘤治疗。2016年11月复查正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography,PET-CT)发现骶前占位并氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose,FDG)代谢增高,诊断为直肠癌术后复发,行同步放化疗,疗效评价为部分缓解。2017年1月起行化疗联合抗血管靶向药物治疗,维持治疗至2019年1月,期间复查PET-CT示肿瘤活性抑制。2019年4月与2020年4月先后发现右肺中叶、左肺上叶磨玻璃结节各1枚,其后两病灶逐渐增大,经检查及多学科会诊,诊断为双原发肺癌。考虑患者年龄较大和抗肿瘤治疗史,鉴于左肺病灶增长较快,先行“左肺上叶舌段切除术+淋巴结区域性切除术”,术后病理:(左肺上叶舌段)中分化鳞癌,大小约2.5 cm×2.0 cm×2.0 cm,累及脏层胸膜及段支气管,脉管内未见癌栓,切缘未见癌,淋巴结未见癌转移(0/12),详见图1B。免疫组化:P53(-),P40(+),甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1,TTF-1)(-)。诊断为左肺上叶鳞癌(pT1cN0M0 ⅠA3期)。后患者拒绝右肺癌手术,右肺病灶进展,经再次与患者沟通其同意接受“右肺中叶切除术+纵隔淋巴结清扫术”,术后病理:(右肺中叶)腺癌,肿瘤大小约2.0 cm×1.0 cm×1.5 cm,癌组织紧邻脏层胸膜,可见脉管内癌栓及气道内播散,支气管断端未见癌,淋巴结见腺癌转移(2/3),详见图1C。免疫组化:P53(+),胃蛋白酶A家族的新型天冬氨酸蛋白酶(novel aspartic proteinase of pepsin family A,Napsin A)(+)、TTF-1(+),程序性死亡因子配体1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)(22C3)<1%。基因检测未见敏感突变基因。诊断为右肺中叶腺癌(pT1cN2M0 ⅢA期)。术后行化疗4周期。2023年5月发现癌胚抗原升高;PET-CT检查示:回盲部软组织密度影并FDG代谢增高;肠镜病理:(右半结肠)腺癌。遂行“右半结肠切除术”。病理:(右半结肠)隆起型中分化腺癌,肿物大小约4 cm×4 cm×2 cm,侵透肌层达浆膜下层,脉管内见癌栓,回肠及结肠切缘未查见癌,淋巴结未查见癌转移(0/15),详见图1D。免疫组化:P53(-),人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,Her2)(1+),错配修复蛋白未缺失。基因检测:KRAS G12D(+),BRAF(-)。诊断为右半结肠腺癌(PT3N0M0 ⅡA期)。患者拒绝术后辅助化疗,2023年8月随访复查,未见肿瘤复发、转移及新发其他原发肿瘤,肿瘤患者体力状况评分1分,生活质量评分55分,生活质量良好。患者吸烟史50余年,20支/d,未戒烟,饮酒史50余年,白酒100 g/d,已戒酒。家族史:父母均无消化道肿瘤病史,父亲因“脑出血”去世,母亲去世,死因不详,两姐体健。



A B C D

图1 患者术后病理学资料

Figure 1 Postoperative pathological examination results

A: rectal mucinous adenocarcinoma (HE×200); B: squamous cell carcinoma of left lung (HE×10); C: adenocarcinoma of right lung (HE×10); D: colonic adenocarcinoma (HE×10).

收稿日期: 2023-10-31; **接受日期**: 2024-03-26

通信作者: 鞠芳, E-mail: Jufang@sina.com

2 讨 论

多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant neoplasms, MPMNs)[1]是指同一个体不同系统或器官同时或异时发生两种或两种以上原发性恶性肿瘤。同时出现或半年内先后发现两种或两种以上不同性质的恶性肿瘤称为同时性多原发癌(synchronous multiple primary cancer, SMPC),而时间超过半年发生的两种或两种以上不同性质的恶性肿瘤称为异时性多原发癌(metachronous multiple primary cancer, MMPC),在临床上,MMPC 较 SMPC 多见[2-4]。该患者在 9 年内(66~75 岁)先后发生直肠腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、结肠腺癌,根据病理形态学、免疫组化检查和基因检测结果,均符合原发癌,且时间间隔均超过 6 个月,符合 MMPC 的诊断。

有研究表明,MPMNs 的好发年龄为 60~69 岁[5],若以肺癌为第二原发癌,则两原发癌的中位间隔时间是 46 个月[6],首发癌与第二原发癌的最长间隔时间约为 45 年[7],因此,老年人群既要定期体检筛查肿瘤,还要重视老年肿瘤患者初始治疗后的长期随访。

目前,MPMNs 的发生机制尚不明确,其发生除了与遗传、免疫、术后接受过放疗或化疗、不良的生活方式等因素可能有关[8-10],高龄可能也是风险因素[11]。MPMNs 的发生机制复杂,可能与多基因、多通路有关。有研究显示,EGFR、KRAS 和 P53 等基因的突变可能与 MPMNs 的发生相关[12]。当抑癌基因 P53 基因突变,致其失去了对细胞增殖、凋亡和 DNA 修复的调控,使肿瘤生长加速,则 MPMNs 发生的风险增加。该患者为老年人,吸烟史 50 余年,曾行放疗和化疗,为发生 MPMNs 的高风险人群。其直肠癌、结肠癌有 KRAS 基因突变,直肠癌、肺腺癌有 P53 基因突变,这可能与 MPMNs 的发生也有相关性。老年人群易发生 MPMNs 的内在机制鲜有文献报道,值得进一步研究。

现阶段 MPMNs 尚无统一的治疗策略。在身体条件允许的情况下,适合根治性手术的患者应尽量采取根治性手术治疗,术后其预后与单发癌并无明显差别[13]。该患者在首发癌治疗后的随访过程中,先后发现左肺鳞癌、右肺腺癌、结肠腺癌,均进行了根治性手术。其在右肺腺癌术后接受了辅助化疗,直肠癌术后复发进行了局部放疗和系统性药物治疗等综合治疗,耐受性良好,目前无肿瘤复发征象,生活质量良好。

早诊早治对 MPMNs 患者的预后无疑也是非常重要的。当前,随着医疗技术的发展,MPMNs 的检出率较以前增加,但如何早发现、早诊断、早治疗,仍然是临床医师工作中的难点。因为老年人的传统观念、对肿瘤疾病的认知不足及对积极治疗措施安全性的顾虑等原因,导致延误诊断或诊断后未得到及时治疗的情况较为常见。因此,临床医师需要提高对老年 MPMNs 患者临床特点和诊疗原则的认识水平,充分评估患者一般情况和器官功能,合理采用手术、放疗、化疗、靶向治疗等综合治疗方式,使患者得到及时、规范的诊疗,并督导患者定期复查,以延长生存时间、提高生活质量,改善预后。此外,还应进一步深入研究老年患者 MPMNs 的发病机制和治疗策略,以提高诊疗水平,给患者带来更多的生存获益。

【参考文献】

[1] 朱莉菲, 薛鹏, 王理伟. 65 例多原发癌的临床回顾性研究[J]. 复旦学报(医学版), 2010, 37(5): 591-593. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2010.05.020.

[2] 陈学燕, 李利亚. 多原发恶性肿瘤临床特点及发病机制的研究进展[J]. 中日友好医院学报, 2019, 33(1): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2019.01.012.

[3] 李红梅, 李平. 多原发恶性肿瘤的病因和发病机制的探讨[J]. 华西医学, 2016, 31(5): 991-995. DOI: 10.7507/1002-0179.201600267.

[4] 杨景, 杨振杰, 贾广香, 等. 多原发恶性肿瘤 1 例报告并文献复习[J]. 齐鲁医学杂志, 2017, 32(6): 739-740. DOI: 10.13362/j.qlyx.201706031.

[5] Amer MH. Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival[J]. Cancer Manag Res, 2014, 6: 119-134. DOI: 10.2147/CMAR.S57378.

[6] Liu Y, Chen Y, Yen S, *et al*. Multiple primary malignancies involving lung cancer clinical characteristics and prognosis[J]. Lung Cancer, 2002, 35(2): 189-194. DOI: 10.1016/s0169-5002(01)0048-1.

[7] Chen T, Fallah M, Brenner H, *et al*. Risk of second primary cancer in multiple myeloma survivors in German and Swedish cancer registries[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22084. DOI: 10.1038/srep22084.

[8] Utada M, Ohno Y, Hori M, *et al*. Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers[J]. Cancer Sci, 2014, 105(7): 890-896. DOI: 10.1111/cas.12433.

[9] Coyte A, Morrison DS, McLoone P. Second primary cancer risk — the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population based cancer registry study[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 272. DOI: 10.1186/1741-2407-14-272.

[10] 廖志军, 刘合代, 倪裕丰, 等. 多原发肿瘤 1 例报道[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(1): 188. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.01.63.

[11] 钟亚迪, 孙璐, 安云霞, 等. 老年起病的弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并肺癌一例[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(7): 538-539. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.111.

[12] 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: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.03.17.

[13] 陈颖, 赵明芳, 曲秀娟, 等. 30 例多原发癌回顾性分析[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(4): 340-342. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2012.04.015.

(编辑: 郑真真)