

· 临床研究 ·

多原发癌 46 例临床分析

孙红梅^{1*}, 鲍云华², 郑丽平³, 陈文彰¹

(¹首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院肿瘤科, 北京 100043; ²解放军 307 医院肿瘤中心, 北京 100071; ³北京市中西医结合医院肿瘤科, 北京 100039)

【摘要】目的 探讨多原发癌的临床特点、治疗和预后。**方法** 分析首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院肿瘤科和北京中西医结合医院肿瘤科收治的 46 例多原发癌的发病年龄、发病部位、首发癌与第 2 原发癌的间隔时间以及生存时间。**结果** 本组 46 例多原发癌中, 异时性多原发癌 41 例, 同时性多原发癌 5 例。首发癌和第 2 原发癌的中位年龄分别为 69 岁和 77 岁, 胃肠道为好发部位。肿瘤间隔时间 >5 年组的中位生存期为 240 个月, 肿瘤间隔时间 ≤5 年组的中位生存期为 84 个月, 两组间差异具有统计学意义 ($P=0.005$)。首发癌术后 5 年的生存率为 76.1%。第 2 原发癌治疗后 5 年生存率为 21.7%。第 2 原发癌手术组的中位生存时间为 60 个月, 非手术组的中位生存时间为 48 个月, 两组比较, 差异具有统计学意义 ($P=0.032$)。**结论** 对于多原发癌患者, 根治性手术可延长其生存时间, 肿瘤间隔时间愈长, 生存期愈长。对多原发癌患者的治疗应持积极态度, 只要肿瘤及患者情况允许, 应尽量手术切除。

【关键词】 肿瘤, 多原发性; 手术; 同时性; 异时性

【中图分类号】 R73

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.144

Clinical analysis of multiple primary carcinoma in 46 patients

SUN Hong-Mei^{1*}, BAO Yun-Hua², ZHENG Li-Ping³, CHEN Wen-Zhang¹

(¹Department of Oncology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China; ²Department of Oncology, Chinese PLA Hospital No. 307, Beijing 100071, China; ³Department of Oncology, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics, treatment and prognosis of multiple primary carcinoma (MPC).

Methods Forty-six patients with MPC from Beijing Shijingshan Hospital and Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine were enrolled in the study. The onset age, tumor locations, interval time between primary and second cancer, and survival time were analyzed. **Results** Among the 46 patients, 5 were synchronous and the other 41 were metachronous multiple primary carcinomas. The median ages at onset were 69 and 77 years respectively for the primary and second cancer. The most common tumor location was gastrointestinal tract. The median survival time was 240 and 84 months respectively for the patients with the interval time over 5 years and those less than 5 years ($P=0.005$). The 5-year survival was 76.1% for the patients undergoing surgery for primary cancer, and was 21.7% for those for second cancer. The median survival time was 60 and 48 months respectively for the surgery group and non-surgery group for the second cancer ($P=0.032$). **Conclusions** Radical surgery prolongs the survival time for MPC patients. The longer the interval time between the primary and second tumors is, the longer survival time is. Active therapy should be given to the MPC patients. Surgical resection should be performed as long as the tumor and the patient's condition allows.

【Key words】 carcinoma, multiple primary; surgery; synchronous; metachronous

Corresponding author: SUN Hong-Mei, E-mail: shm7479@163.com

多原发恶性肿瘤是指宿主同时或先后发生 ≥2 个的原发恶性肿瘤。按照肿瘤发现的时间间隔分为同时性和异时性多原发恶性肿瘤两种, 间隔 ≤6 个月者为同时性, >6 个月者为异时性^[1]。临床上, 多原

发恶性肿瘤易与恶性肿瘤复发、转移相混淆, 但两者的处理及预后截然不同, 易影响医师对病变处理的态度, 造成误诊、误治。本文对首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院肿瘤科和北京中西医结合

合医院肿瘤科近4年来收治的46例多原发癌进行讨论,总结其发病特点,阐述其发病规律,以期指导这类肿瘤的临床治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2009年8月至2014年8月期间我们收治的具备完整随访资料的多原发癌患者46例,其中男性21例,女性25例。多原发癌的诊断以目前国际通用诊断标准^[2]为依据:(1)每个肿瘤均为恶性;(2)每个肿瘤有各自的病理形态特征;(3)肿瘤发生在不同部位或器官,互相间不连续;(4)每个肿瘤均有其特有的转移途径。诊断时应排除转移癌或复发癌。

1.2 治疗和分组

首发癌46例:41例接受根治性手术联合放疗或化疗;其余5例接受单纯放疗或放化疗联合以及姑息手术或对症治疗。

第2原发癌46例:根据是否进行根治性手术分为手术组($n=18$)和非手术组($n=28$),其中手术组接受根治性手术联合放疗或化疗,非手术组接受单纯放疗、放化疗联合治疗、介入,以及姑息手术或对症治疗。

第3原发癌2例:因多脏器功能衰竭以及远处转移均给予姑息对症治疗。

1.3 随访

通过电话或住院随访。全组患者随访截止日期为2015年8月31日,失访2例,随访率95.6%。

总生存期为肿瘤确诊日期至死亡或末次随访的时间。评价第2原发癌治疗分组对于生存期的影响时,生存期以第2原发癌确诊日期开始至死亡或末次随访时间计算。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计分析。计量资料以中位计数法表示,采用Kaplan-Meier分析对是否行根治性手术及两癌间隔时间是否 >5 年行单因素生存分析,两组间比较采用Log-Rank检验。计数资料以百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病年龄

首发癌发病中位年龄69(38~83)岁;第2原发癌发病中位年龄77(48~85)岁;2例第3原发癌发病年龄分别为75岁和83岁。

2.2 肿瘤分布情况

46例多原发癌患者中,二元癌44例,三元癌2例。好发部位依次为胃肠道(包括结直肠癌、胃癌、食管癌和十二指肠癌)、乳腺、肺、妇科、口腔和鼻咽部、前列腺、膀胱和肝(表1)。

表1 第1原发癌和第2原发癌的肿瘤分布情况

Table 1 Distribution of the 1st and 2nd primary cancer

Cancer site	1st primary cancer ($n=46$)	2nd primary cancer ($n=46$)	Total [$n=92$, $n(\%)$]
Breast	12	6	18(19.6)
Colorectum	4	7	11(12.0)
Stomach	2	6	8(8.7)
Esophagus	4	2	6(6.5)
Duodenum	1	2	3(3.3)
Lung	6	7	13(14.1)
Adnexa uteri	5	4	9(9.8)
Prostate	2	3	5(5.4)
Head	5	2	7(7.6)
Liver	1	2	3(3.3)
Pancreas	0	2	2(2.2)
Gallbladder	1	0	1(1.1)
Skin	0	2	2(2.2)
Thymus	1	0	1(1.1)
Urinary bladder	2	1	3(3.3)

2.3 肿瘤间隔时间对生存期的影响

46例多原发癌患者中,异时性多原发癌41例,同时性多原发癌5例。异时性多原发癌中首发癌与第2原发癌中位间隔时间为87.1(9~446)个月。首癌与第2原发癌间隔时间 <1 年者7例,1~3年者5例,3~5年者7例, >5 年者27例。2例三元癌中:1例第2原发癌和第3原发癌为同时发生;另1例第2原发癌和第3原发癌时间间隔为24个月。以5年间隔时间为界限,分为两组: >5 年组($n=32$)和 ≤ 5 年组($n=14$),比较间隔时间对生存时间的影响。 >5 年组中位生存期为240个月, ≤ 5 年组中位生存期为84个月,两组比较,差异具有统计学意义($P=0.005$;图1)。

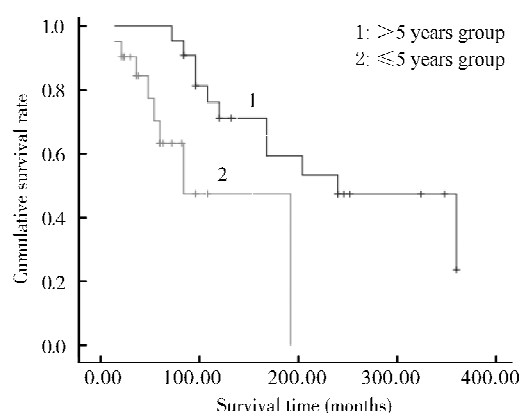
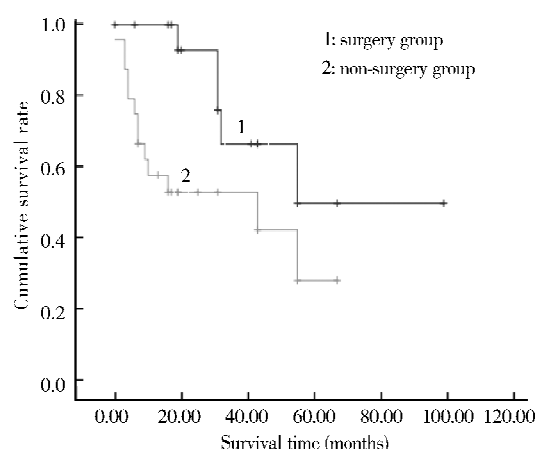
2.4 治疗后生存情况

首发癌术后5年存活35例,生存率76.1%。第2原发癌治疗后1年存活33例,生存率71.7%;3年后存活16例,生存率34.8%;5年后存活12例,生存率26.0%。第2原发癌具体治疗及生存情况如表2所示。第2原发癌手术组中位生存时间为60个月,非手术组中位生存时间为48个月,两组比较,差异具有统计学意义($P=0.032$;图2)。

表2 第2原发癌治疗及生存情况

Table 2 Therapy and survival rate of the second primary cancer

Tumor type	Number (n)	Surgery number [n(%)]	5 years survival [n(%)]
Breast	6	4(66.7)	3(50.0)
Colorectum	7	6(85.7)	3(42.8)
Stomach and duodenum	8	1(12.5)	1(12.5)
Lung	7	2(28.6)	1(14.3)
Adnexa uteri	4	1(25.0)	1(25.0)
Esophagus	2	0(0.0)	0(0.0)
Prostate	3	2(66.7)	2(66.7)
Head	3	1(33.3)	0(0.0)
Liver	2	0(0.0)	0(0.0)
Pancreas	2	1(25.0)	0(0.0)
Skin	2	1(50.0)	0(0.0)
Urinary bladder	1	1(100.0)	1(100.0)

图1 >5年组和≤5年组患者生存曲线
Figure1 Survival curves of >5 years group and ≤5 years group图2 手术组与非手术组的生存曲线
Figure 2 Survival curves of the surgery group and non-surgery group

3 讨论

随着现代诊疗技术的提高,癌症患者生存期的延长,多原发癌的发生逐渐增多。不同文献中多原发癌的好发部位差异较大,主要依据各地区的肿瘤发生分布情况及收治的患者类别而异。如日本的多原发癌以消化道肿瘤为第一位,其中又以胃癌居多;我国的多原发癌也以消化道肿瘤为第一位,其中以结直肠癌居多^[3-6]。本研究显示,多原发肿瘤好发部位依次为消化道、乳腺、肺、妇科、头颈部等。肿瘤可发生在不同的器官和系统,提示对于肿瘤患者在初治以及随访体检中均应注意全面检查,警惕不同器官多原发癌的发生。

本资料组多为不同部位的异时性多元癌,共41例,均通过病理活检明确诊断。对于异时性多原发癌,在肿瘤患者随访过程中,如何鉴别远处转移或者第2原发癌,目前国际上多采用 Warren等^[2]在1932年提出的诊断标准。如何有效诊断,是临床医师的挑战之一。临床上肿瘤影像学形态可以提供一些信息。例如肺、肝、肾上腺、脾等部位的肿瘤,若为圆形、多发,大多数考虑为转移病灶;而边界不规则、有毛刺、有分叶的,则多考虑为原发灶。需安排病理穿刺明确诊断,鉴别是否为多原发癌尤为重要。对于结直肠、胃肠道、甲状腺、乳腺、皮肤等部位发生的肿瘤,在肿瘤患者的随访过程中,应高度警惕是否为第2原发癌,以免延误患者的治疗。对于不同部位的同时性多原发癌,初诊时应尽量完善相关检查,详细询问相关症状以及关注阳性体征,完善相关分期检查,以免漏诊。毋庸置疑,要提高多原发癌的检出率,要从加强每个环节的检出率入手,而临床医师首先要意识到多原发癌的可能,突破一元论思维模式,对难以解释的临床表现,更应小心分析,努力寻找相关证据以明确诊断。

多原发癌的发病病因目前并不甚清楚。Vanderwalde等^[7]在综述中指出:与一般人群相比,有肿瘤病史患者新发癌症的风险要高得多,尤其是儿童时期患有肿瘤的长期生存患者罹患新发癌的风险是一般人群的6倍。多数学者认为第2以及后续原发癌的发生风险增高,可能是由于具有相似的基因遗传易感因素以及相似的环境暴露因素^[7-10]。多原发癌的发生也与放疗、化疗、内分泌治疗以及上述这些治疗的联合应用相关^[7]。放疗相关的第2原发癌的发生部位多位于放疗区域以及周边。血液系统恶性肿瘤的发生多与使用烷化剂、蒽环类药物以及放疗有关^[11]。也有学者认为,实体瘤的发生也可

能与使用烷化剂有关^[12]。由此可见,多原发癌的发生与个体的基因遗传学因素、环境暴露因素及放疗、化疗治疗手段等多种因素相关。

多原发癌患者的预后取决于第2或后续原发癌是否能早期诊断和早期治疗。本研究中,次发癌接受根治性手术患者的中位生存时间为60个月,而因一般情况差或远处转移等失去或者放弃根治性手术者,中位生存时间仅为48个月。单发癌国内外报道较多:乳腺癌I、II、III和IV期的5年生存率分别是80%、52%、42%和14%;大肠癌Dukes A、B和C期的5年生存率分别达80%、65%和30%;胃癌5年生存率为7%~34%;肺癌5年生存率约为10%。本组资料显示第2原发癌为乳腺癌、结直肠癌、胃十二指肠癌、肺癌的5年生存率分别为50%、42.8%、12.5%和14.3%,可见第2原发癌诊断后经过治疗与单发癌5年生存率相近,预后无明显差异。对多原发癌患者的治疗应持积极态度,只要肿瘤及患者情况允许,应尽量手术切除。对于不能或不宜手术者尽量行化疗或放疗。有文献报道^[13],二次发病间隔时间多在1~3年内,平均5~7年,且间隔时间越短,预后也越差。本组多原发癌中,首发癌与次发癌中位间隔时间87.1个月,并显示间隔>5年者生存时间与间隔≤5年者相比,差异具有统计学意义。

对于长期生存的多原发癌患者,放化疗可能引起后续原发癌的发生,低度恶性肿瘤是否采取激进的放化疗治疗,需慎重抉择。随着医学进步,癌症患者生存期延长,多原发癌的发生率在逐渐增多,而多原发癌的预后并不比单个癌差,正确诊断后采取合理的治疗措施可取得较好的治疗效果,关键在于提高对本病的警惕性和正确认识。

【参考文献】

[1] Moertl CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms[J]. Cancer, 1961, 14(2): 221-230.
[2] Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: survey of the literature and statistical study[J]. Am J Cancer, 1932, 16: 1358-1414.

[3] Gao JJ, Lin J, Gong H, et al. Clinical analysis of multiple primary carcinoma: 124 cases[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(12): 959. [高建军, 林江, 龚晃, 等. 124例多原发癌的临床分析[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(12): 959.]
[4] Fu JJ, Huang ZW, Lin YH, et al. Clinical analysis of 39 cases of multiple primary colorectal carcinoma[J]. J South Med Univ, 2013, 33(4): 578-581. [付金金, 黄载伟, 林英豪, 等. 39例多原发结直肠癌的临床研究[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(4): 578-581.]
[5] Zhang Z, Cai CH, Wu BY. Multiple primary malignant neoplasms: clinical analysis of 141 cases[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2008, 7(2): 128-131. [张真, 蔡昌豪, 吴本俨. 141例多原发恶性肿瘤的临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2008, 7(2): 128-131.]
[6] Chen Y, Zhao MF, Qu XJ, et al. Retrospective analysis of multiple primary cancers: a report of 30 cases[J]. J China Med Univ, 2012, 41(4): 340-342. [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.]
[7] Vanderwalde AM, Hurrla A. Second malignancies among elderly survivors of cancer[J]. Oncologist, 2011, 16(11): 1572-1581.
[8] Buyukasik O, Hasdemir AO, Gulnerman Y, et al. Second primary cancers in patients with gastric cancer[J]. Radiol Oncol, 2010, 44(4): 239-243.
[9] Kim JY, Jang WY, Heo MH, et al. Metachronous double primary cancer after diagnosis of gastric cancer[J]. Cancer Res Treat, 2012, 44(3): 173-178.
[10] Landolsi S, Gharbi O, Zrig M, et al. Li Fraumeni syndrome: a case with multiple primary cancers and presenting a germline p53 mutation[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2010, 68(3): 346-350.
[11] Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(7): 1195-1204.
[12] Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(3): 182-192.
[13] Tichsky DS, Cagir B, Borrazzo E, et al. Risk of second cancers in patients with colorectal carcinoids[J]. Dis Colon Rectum, 2002, 45(1): 91-97.

(编辑:吕青远)