

·疑难病案·

肺异时性二重癌 2 例临床报道及文献学习

陶智会, 于小伟, 胡 琼

(上海市嘉定区中医医院肿瘤科, 上海 201899)

关键词: 肺癌; 异时性; 二重癌

中图分类号: R734.2

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.24.056

文章编号: 1006-1959(2020)24-0185-02

肺癌是目前全世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1]。肺癌分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC), 非小细胞肺癌又可分为鳞癌和腺癌, 其中鳞癌较早发生淋巴和血行转移, 术后局部复发率较高; 腺癌可单发或多发, 血道和淋巴转移是其主要转移途径。小细胞肺癌(SCLC)作为一种肺神经内分泌肿瘤, 其特点是恶性程度高, 较容易出现转移, 且大多数病例确诊时已是晚期, 预后较差, 化疗、放疗是其主要的治疗方法^[2]。不同组织学类型来源的癌对相同化疗方案的反应略有不同, 因此临床上应特别重视肺癌的病理类型, 尤其 SCLC 和 NSCLC。多重癌(multiple primary cancer, MPC)是指在同一宿主的单个或多个器官同时或异时发生 2 个或 2 个以上原发性恶性肿瘤^[3]。其发生率国内外报道不太一致, 美国 2005-2009 年的发生率为 19%^[4], 国内仅为 0.52%-2.45%^[5]。临床上多重癌误诊率高, 常误诊为癌的复发或转移, 且有时漏诊其中一种癌, 因此要有足够的认识和警惕。目前国内肺异时性多重癌的报道较少, 现仅就临床上两例肺异时性二重癌进行临床报告及文献复习, 以期对多重肺癌的诊治有所启发, 减少临床误诊误治, 报道如下。

1 临床资料

病例 1, 王某, 男, 75 岁, 于 2016 年 1 月 14 日体检发现右上肺占位, 后行穿刺活检提示: 腺癌。于 2 月 6 日、3 月 2 日行培美曲塞(江苏豪森药业, 国药准字: H20051287, 规格: 500 mg)+顺铂(齐鲁制药, 国药准字: H37021362, 规格: 20 mg)辅助化疗, 4 月 15 日行 VATS 右肺上叶切除术, 肿块大小: 1.2 cm×1.2 cm×1.1 cm, 术后病理(A175744): 浸润性腺癌, 伴乳头状、腺泡成分, 脉管内癌栓。淋巴结 4+5 组见癌转移。免疫组化:(4R 细胞块)见非小细胞癌, 结合免疫酶标倾向腺癌细胞。酶标: CK(+), TTF-1(+),

P40(+), CD56(-), (11RS 细胞块)见少量非细胞癌细胞。结合免疫酶标倾向腺癌。酶标: CK(+), TTF-1(+), P40(+), CD56(-)。病理分期: PT1aN2M0, 2016 年 6 月 4 日、2016 年 7 月 16 日行培美曲塞+奈达铂(齐鲁制药, 国药准字: H20050563, 规格: 10 mg)化疗, 后定期检查随访。2017 年 2 月份发现左下肺结节增大, 于 2017 年 3 月 2 日行 VATS 左肺下叶楔形切除术, 肿块大小: 3.5 cm×3 cm×2.5 cm, 术后病理(B17-02529): (左下叶楔切肺)小细胞癌, 酶标: CK(+), TTF-1(+), NaPsinA(-), P40(+), CD56(+), SYN(+), ChgA(+), Ki-67(80%), 于 2017 年 5 月 3 日、2017 年 6 月 5 日行依托泊苷注射液(齐鲁制药, 国药准字: H20143143, 规格: 5ml:0.1g)+顺铂静脉化疗 2 疗程, 后长期西医对症及中医治疗, 2018 年 8 月 23 日发现骨转移, 定期行骨治疗, 2019 年 1 月 23 日因并发呼吸衰竭死亡。

病例 2, 李某, 男 71 岁, 于 2014 年 1 月份肺部体检发现右肺占位性病变, 后 2014 年 1 月 20 日行右肺上叶切除术, 肿瘤大小: 3.5 cm×4.5 cm×3 cm, 术后病理(140396): 浸润性腺癌(腺泡及乳头为主型伴粘液分泌及坏死), 侵及脏层胸膜下组织, 病理分期 pT2aN0M0, Ib 期。术后吉西他滨(江苏豪森药业, 国药准字: H20030104, 规格: 1.0 g)+顺铂化疗 4 疗程, 定期检查随访, 中医药治疗。2017 年 5 月发现右下肺结节, 随访至 2017 年 11 月发现结节进行性增大, 于 2017 年 11 月 22 日行 VATS 右下肺叶切除术, 肿块大小: 2.5 cm×2.5 cm×1 cm, 病理诊断: 鳞状细胞癌, 中分化, 累及细支气管及周围肺泡腔内见癌组织; 未见淋巴结转移。免疫组化: CK5/6(+), CK7(-), Syn(-), TTF-1(+), Ki-67(+约 30%), NaPsinA(-), P40(+), CD56(+), SYN(+), ChgA(+), CgA(-), P63(+), P40(+), 34βE12(+). 病理分期: T1cN0M0, Ia3 期。术后定期随访, 中医药治疗, 未发现复发及转移, 目前存续状态。

2 讨论

有研究显示^[6], 超过 80% 的原发癌发生在单独或独立系器官系统, 在同一组织或器官的占 13.2%, 最常见的是乳腺、结肠、肺和皮肤。原发性肺癌及转移性肺癌临床上多见, 但肺部多原发癌尤其是不同病理

基金项目: 1. 上海市杏林新星培养计划(编号: ZY(2018-2020)-RCPY-3026); 2. 上海市嘉定区卫生和计划生育委员会中医药科研项目(编号: 2017-QN-ZYY-001)

作者简介: 陶智会(1986.7-), 男, 河北承德人, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的中西医防治研究

通讯作者: 胡琼(1973.2-), 女, 上海人, 本科, 主治医师, 主要从事内科及儿科临床常见疾病研究

类型多原发癌虽然有一定的发病率,但临床少有报道,究其原因可能有:①肺多重癌本身发病率较低,尚未引起医生及患者重视。②容易误诊误治,首先肺部为癌症易转移脏器之一,从一元论解释临床医生较易首先考虑转移,缺少考虑不同来源肿瘤类型意识;再者临床治疗中,不同类型肿瘤,可能在某一阶段对同一治疗方案有效果,所以很难去考虑其他来源肿瘤。③患者配合意愿低下,支气管镜、肺穿刺活检等有创性检查实施困难。④通过临床观察,患者确诊多重癌后,如有其它脏器转移,则生存期较短,不利于进一步明确肿瘤类型及进行针对性的治疗。

近年来国内多重癌的报道逐渐增多,最多见五重癌的报道^[6],这与检查手段的进步、多重癌的早期发现及治疗方法的改进均有关。多重癌的发病机制目前仍不清楚,其病因可能与下列因素有关^[3,7,8]:①可能与较强的致癌因素长期作用有关:长期暴露于烟草、酒精、紫外线、黄曲霉素等致癌因素影响下,容易导致癌症发生,有研究证实,烟草和酒精相关多原发癌约占 35%。以上两例患者均有较长吸烟病史且第一例患者首次发现后未完全戒断,可能与该患者肿瘤的发生与发展具有一定的关系。②个体及器官易感性:多脏器的多重癌可能存在个体易感性,临床上四重癌、五重癌的报告可能与个体内环境相关,同一脏器的患者或可用区域癌化(field cancerization)理论来解释,区域癌化的概念由 slauhettr 于 1953 年提出,它是指在致癌因素影响下,特定器官(本报道的肺癌)的某一个或一组细胞积累遗传学改变,转化为癌前细胞,进一步克隆性增殖而成为癌前区域,在致癌因素继续作用下,某些癌前细胞进一步积累基因组变化而表现出恶性肿瘤的表型,但同时,那些没有进一步转化的、无组织学改变的癌前细胞仍存在于这一区域,这个癌前病变的区域称为区域癌化。目前多见消化道、妇科、头颈部多重癌的报道可能与区域癌化有关。③遗传因素:有明显家族史者,其患肿瘤及多重癌的概率较高。④肿瘤治疗方式:目前放射治疗可导致第二原发癌已经得到证实^[9],特别是容易暴露的:甲状腺、皮肤、乳房、骨骼、脑和软组织等多因过度的放射治疗导致第二原发癌的发生。1973 年美国国立癌症研究所对 20 种化疗药作了为期 24 周的动物引癌试验,其中 12 种药物被证明引起小鼠肺肿瘤,实验证明烷化剂可以通过 DNA 碱基烷基化而形成 DNA 双链交联,损伤断裂、DNA 加合物形成而导致基因突变,染色体变异、细胞转化和动物致癌。顺铂在多种试验中显示具有致突变和致癌性,是潜在的人类致癌原以上两例患者均接受了含铂药物为主的标准化疗方案,或是在治疗过程中造成了致癌基因突变最终造成了第二原发癌的发生,同样作为靶向治疗、免疫治

疗、异体移植等的肿瘤治疗方式,也可能引起第二肿瘤的发生与发展。

两例患者均为老年男性患者,确诊时均属早期肺癌,同样接受了含铂药物为主的两药联合化疗,在手术及术后治疗方式,肿瘤分期方面均具有相似性,不同的是,两例患者再次发生肿瘤的病理类型具有一定的差别,首例患者再发为小细胞肺癌,第 2 例患者再发为肺鳞癌,治疗方案亦有所差别,预后差别也较大,小细胞肺癌恶性程度较高,加之患者不注意生活方式的调整,仍处烟草等致癌因素中,很快出现其他脏器转移,预后不良。反观第 2 例患者,两原发癌均属早期,经积极手术及化疗防治,加上良好的生活方式及中医药干预,取得了较为满意的预后。通过两例患者比较,可发现影响多原恶性肿瘤的因素是多方面的,一方面,手术、化疗等治疗手段或可影响第二原发肿瘤的发生与发展,另一方面,个体易感性及不良的生活方式也有可能导致第二肿瘤的发生,影响肿瘤的预后。

目前我国临床多重癌发病率呈现上升趋势,但仍多以个案报道方式论述,较少有大规模流行病学及诊断、治疗、发病机制等研究,因此需要引起临床医生足够的重视^[13]。其次,如何通过现有医学手段快速检测鉴别出多原发恶性肿瘤,通过精准医疗确定行之有效的多原恶性肿瘤治疗方法等都是目前我们应努力的研究方向。再者,临床治疗中医务工作者需密切随访肿瘤病人,加大相关知识普及力度,提高患者防病意识,改变不良生活方式,进一步降低多原发癌的发生几率或早发现癌症,提高患者的生存质量。

参考文献:

- [1]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [2]Travis WD.The 2015 WHO classification of lung tumors[J].Pathologe,2014,35(2):188.
- [3]周兴芹,仇晓军,赵洪瑜,等.17 例多原发癌治疗及预后分析[J].江苏医药,2014,40(12):1439-1440.
- [4]Morton LM,Onel K,Curtis RE,et al.The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults [J].Am Soc Clin Oncol Educ Book,2014(2014):e57-e67.
- [5]赵洁敏,吴昌平.多原发癌症的研究进展[J].癌症进展,2016,14(12):1195-1198.
- [6]王奇钰,高峰.同时性五原发癌 1 例病例报道[J].消化肿瘤杂志(电子版),2019,11(2):144-147.
- [7]商昌友,赵荫农.多重癌临床特点及预后危险因素分析[J].广西医学,2017,39(9):1299-1303.
- [8]孙传政,陈福进,李晓江,等.多重癌的临床分析[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2008(9):497-499.

收稿日期:2019-11-08;修回日期:2019-11-19

编辑/王朵梅