

# 同期手术治疗三重癌 1 例报告

楚师成<sup>①</sup> 高学军\*<sup>①</sup> 张庆广 解 桢

(滨州医学院附属医院胸外科, 滨州 256600)

文献标识:D 文章编号:1009-6604(2020)03-0282-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.03.023

多原发癌(multiple primary cancer, MPC)又称重复癌,是指同一宿主单个或者多个器官同时或先后发生 2 个或 2 个以上原发性恶性肿瘤。按照原发性恶性肿瘤的个数分为二重癌、三重癌等。报道以二重癌多见,三重癌少见,四重癌的发生更是极为罕见。现将我科 2019 年 1 月收治的 1 例食管癌、贲门腺癌、左肺腺癌三重癌合并胸腺瘤报道如下。

## 1 临床资料

男,68 岁,因进食哽噎感 1 月余于 2019 年 1 月 21 日入住我院胸外科。患者 2019 年 1 月 14 日外院电子胃镜检查示:距门齿 29~32 cm,5~8 点处,黏膜见不规则隆起,表面黏膜充血、溃疡,覆白苔,管壁狭窄、僵硬,病变处质软、弹性欠佳,齿状线尚可,贲门后壁见约 1.5 cm×1.5 cm 不规则、浸润性溃疡,表面覆白苔并见新鲜出血,胃壁僵硬,溃疡处黏膜质脆、弹性欠佳,易出血。病理:食管鳞状细胞癌,贲门高级别上皮内瘤变。

入院后患者一般状况良好,生命体征平稳,未诉明显不适,查体无阳性体征。血液检查:甲胎蛋白 0.72 ng/ml(我院参考值 0~13.6 ng/ml),癌胚抗原 6.87 ng/ml(我院参考值 0~3.4 ng/ml),糖类抗原(CA19-9) 24.25 U/ml(我院参考值 0~27 U/ml),血清胸苷激酶(TK1) 0.40 pmol/L(我院参考值 TK1<1 pmol/L 时增殖度非常低),血常规、肝功能、肾功能、电解质等其他血液检查均无异常。胸部 CT(图 1、2):左肺上叶舌段见结节状软组织密度影,边界欠清,最大横截面积约 1.5 cm×1.1 cm,边缘可见浅分叶及毛刺,牵拉邻近叶间裂;前纵隔内见类结

节状软组织密度影,大小约 2.3 cm×2.0 cm,边清。甲状腺及颈部淋巴结 B 超示:右侧颈部探及低回声,较大者 1.8 cm×0.6 cm×1.4 cm,边界清,内回声不均匀。腹部超声示:肝内探及无回声,较大者 2.8 cm×1.9 cm×3.5 cm,内见光带分隔。余检查未见明显异常。

因颈部超声提示颈部有肿大淋巴结,不排除食管癌伴颈部淋巴结转移可能,2019 年 1 月 23 日局部浸润麻醉下行 B 超引导经皮穿刺颈部淋巴结活检术,穿刺病理结果:(右颈部淋巴结)淋巴组织增生性病变,结构尚可辨认,考虑反应性增生(图 3)。

科室全体医师对患者病情展开讨论,根据以上检查一致认为该患者食管癌、贲门癌、左肺上叶肿物及前上纵隔肿物诊断明确,颈部肿大淋巴结已排除转移,但左肺上叶肿物考虑恶性可能性较大,不排除原发性肺癌或食管癌肺转移可能,考虑手术治疗食管癌及贲门癌,同时明确左肺上叶肿物及前上纵隔肿物性质。若术中快速病理提示左肺上叶肿物是良性,对食管癌根治切除无影响;若左肺上叶为肺原发恶性肿瘤可与食管癌同期切除;若结果提示食管癌肺转移,考虑食管癌分期较晚无法行根治手术。

2019 年 1 月 29 日在全麻下行左肺上叶切除术+肺门纵隔淋巴结清扫术、前上纵隔恶性肿瘤切除术、食管癌根治术+食管管状胃胸顶吻合术。患者取右侧卧位,于第 6 肋间做长约 13 cm 切口入胸,术中探查见:胸腔内无粘连,无胸水,左肺弹性尚可,水平裂发育尚可;进一步探查见左肺上叶上舌段可见一大小约 1.5 cm×1 cm×1 cm 肿物,质地硬,界限不清,侵透脏层胸膜,前上纵隔可见一大小约 1.5

\* 通讯作者, E-mail: xwkgxj@163.com

① (滨州医学院烟台附属医院胸外科, 烟台 264000)

cm × 1.5 cm × 1 cm 质硬肿物,包膜完整,侵及脏层胸膜,心膈角脂肪内可触及质韧小结节,肺门、叶间、纵隔及气管周围见肿大淋巴结。楔形切除左肺上叶肿物,同时用超声刀钝锐性游离并完整切除前上纵隔肿瘤,一并送检快速病理,结果回报:左肺上叶腺癌、纵隔恶性肿瘤具体待石蜡病理。考虑肺癌为原发,与食管癌无关,遂按原计划行肺癌根治和食管癌根治术。总手术时间 344 min(包括麻醉及苏醒时间),术中出血约 100 ml。

术后安返病房。术后患者恢复良好。术后病理:①(左肺上叶)浸润性腺癌(图 4),大小约 1.3 cm × 1 cm × 1 cm,实性型为主(约 90%),部分区为微乳头状(约 10%),侵犯脏层胸膜。②(纵隔)B2 型胸腺瘤(图 5)。③食管中段鳞状细胞癌(图 6),中分化,侵犯外膜,侵犯神经,脉管内查见癌栓。④贲门小弯侧腺癌(图 7),中分化,免疫组化结果提示微卫星不稳定(MSI-H),侵犯黏膜下层(达肌层),未见确切脉管内癌栓及神经侵犯;两侧手术切缘、网膜组织及标记食管切缘均未受累,食管周围淋巴结(2/3)及上纵隔淋巴结(1/2)内均查见转移性鳞状细胞癌,小弯侧淋巴结内未查见转移癌(0/11)。淋巴结病理:肺门周围淋巴结(2/3)、隆突下淋巴结(1/3)、第 5 组淋巴结(1/3)及第 11 组淋巴结(1/3)内均查见转移性肺腺癌;第 4 组淋巴结(4/8,其中 2 枚淋巴结为鳞状细胞癌转移,2 枚淋巴结为肺腺癌转移)及第 7 组(2/3,其中 1 枚淋巴结为鳞状细胞癌转移,1 枚淋巴结为肺腺癌转移)内均查见转移癌;标记第 9 组淋巴结(0/3)、第 10 组淋巴结(0/2)及第 12 组淋巴结(0/1)内均未查见转移癌,标记纵隔组织及纵隔淋巴结均为纤维脂肪组织。

术后患者禁饮食并给予静脉营养支持治疗。2019 年 2 月 4 日行上消化道泛影葡胺造影,结果提示吻合口通畅,造影剂通过顺利,未见明显狭窄及造影剂外溢征象(图 8)。患者逐步进食,2019 年 2 月 7 日拔除胸引管,2019 年 2 月 11 日康复出院,出院诊断:①食管癌(中段鳞状细胞癌 T3N3M0 G2 III C 期);②贲门癌(中分化腺癌 T2N3M0 G2 IV 期);③肺癌(左肺上叶浸润性腺癌 T2N2M0 III A 期);④胸腺瘤(B2 型)。出院 1 周后患者于我院肿瘤科复查,基因检测结果:EGFR 基因 19 - Del 突变,结合患者恢复情况及治疗方案利弊,家属决定口服靶向药物(吉非替尼),拒绝放化疗。2019 年 8 月 5 日患者因吞咽困难 1 周入住我院消化内科,胃镜检查同时置入小肠营养管,检查提示胃体癌(图 9),医生

建议完善相关检查明确有无肿瘤复发及转移情况,家属拒绝,给予对症支持治疗后出院。2019 年 9 月 2 日因呼吸困难 2 d 入住我院肿瘤科,完善胸部及上腹部增强 CT 示(图 10):纵隔 - 左肺门占位,考虑肿瘤复发或转移;纵隔淋巴结转移;双肺多发转移瘤;双侧胸腔积液;心包积液;部分肋骨密度欠均匀,不排除骨转移;肝内多发异常强化灶,考虑转移瘤;腹膜后淋巴结肿大,考虑转移。给予胸腔穿刺引流及对症支持治疗后出院。2019 年 10 月 12 日患者于当地乡镇医院死亡。

## 2 讨论

MPC 的诊断标准目前多采用 Warren 等<sup>[1]</sup>提出的诊断标准:①每一种肿瘤均证实为恶性;②具有不同的组织类型;③必须排除转移或复发的肿瘤。根据诊断的时间间隔分为同时性 MPC(≤6 个月)及异时性 MPC(>6 个月)。Demandante 等<sup>[2]</sup>对 1 104 269 例癌症患者的文献回顾显示,MPC 患病率为 0.73%~11.7%。中国 MPC 患病率为 0.84%~1.31%<sup>[3]</sup>。近年来,MPC 发病率有所上升,由于诊断技术的改进及术后寿命和生存期的延长,更多的 MPC 被发现。本例通过病理诊断证实 4 种肿瘤,3 种为恶性且来源于不同的组织类型,排除转移及复发肿瘤的可能,根据诊断标准,最终确诊为同时性 MPC。

MPC 的病因非常复杂,普遍认为是多种致癌因素共同长期作用后的结果,包括遗传易感性、环境因素、医源性因素等<sup>[4]</sup>。①遗传易感性:基因变异会增加遗传易感性<sup>[5]</sup>,例如表皮生长因子受体(EGFR)基因突变,尤其外显子 19 缺失,在肺腺癌和 MPC 患者中更为常见<sup>[6]</sup>。具有典型 EGFR 突变的患者,MPC 的发生率高于无 EGFR 突变的患者。在不同类型的 EGFR 突变中,第 19 外显子缺失对 MPC 发生的影响大于第 18、20、21 外显子突变和 L858R 突变。EGFR 突变被定义为具有第 18~21 外显子突变的肿瘤。典型突变被定义为外显子 19 缺失和 L858R 点突变<sup>[7]</sup>。肿瘤抑制基因 p53 是人类癌症中最常见的突变基因。这种功能缺失突变导致细胞增殖、细胞周期检查点损伤和阻滞,并促进肿瘤发生<sup>[6]</sup>。②环境因素:由于共同致病因素作用于不同解剖部位,导致 MPC 的发生,例如吸烟及饮酒是胃肠道、头颈部癌症的常见危险因素<sup>[8]</sup>。吸烟患者 MPC 发病率高于非吸烟患者,尤其是首发癌症后未戒烟的患者<sup>[9]</sup>。胃癌患者胃黏膜相关淋巴组织

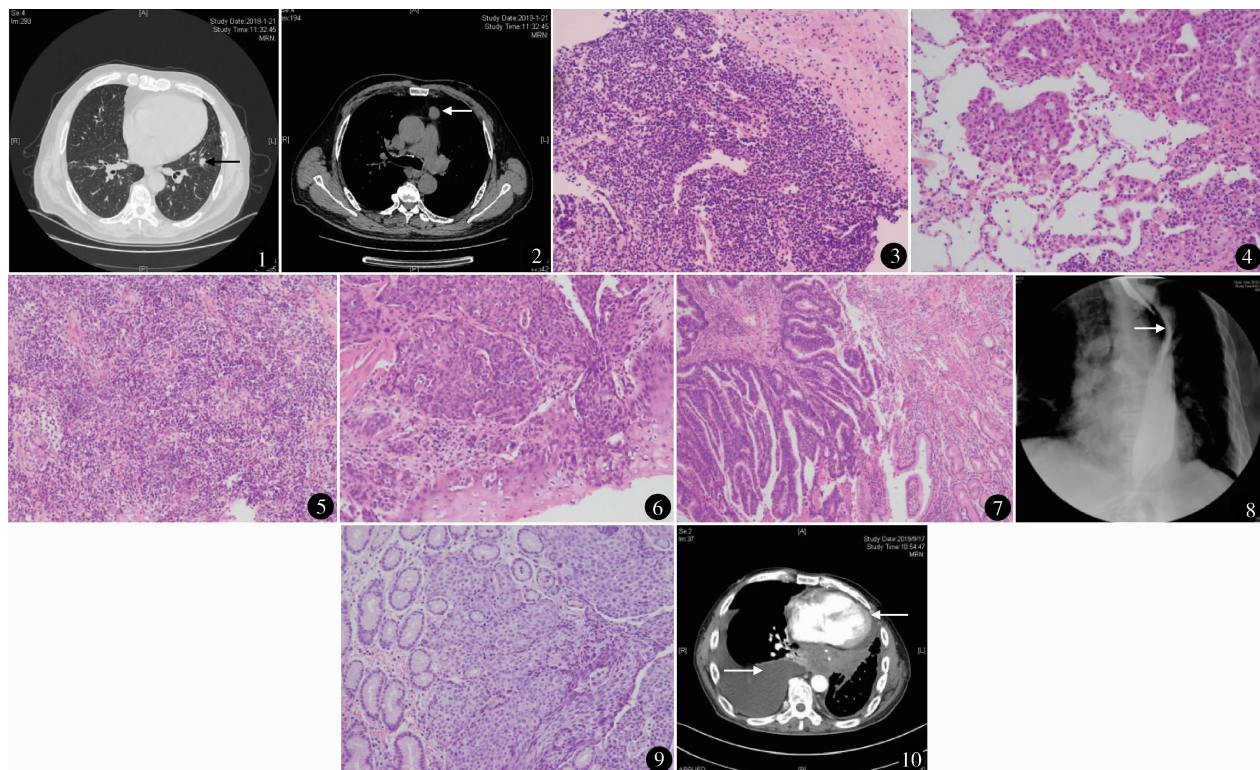


图 1 胸部 CT 示左肺上叶毛玻璃结节 图 2 胸部 CT 示前纵隔软组织密度影  
图 3 右颈部淋巴结:增生的淋巴组织,淋巴细胞较小,未见异型(HE 染色 × 200) 图 4 左肺上叶浸润性腺癌:异型细胞呈不规则腺管状排列,沿肺泡壁生长或位于肺泡腔内,肿瘤细胞体积增大,胞浆丰富,核浆比例升高,部分细胞可见核仁,间质内少量慢性炎细胞浸润(HE 染色 × 200) 图 5 胸腺瘤:肿瘤构成于上皮细胞和淋巴细胞,上皮细胞呈巢团状排列,分化较差,细胞胞浆丰富,呈圆形或多角形;淋巴细胞不成熟,细胞核增大,异型明显(HE 染色 × 200) 图 6 食管鳞状细胞癌:鳞状上皮细胞异型明显,呈巢团状排列,细胞核浆比例增大,未见明显角化(HE 染色 × 200) 图 7 贲门小弯侧腺癌:肿瘤性区域腺体结构紊乱,侵犯黏膜下层,细胞染色较深,细胞核浆比增大,异型明显(HE 染色 × 200) 图 8 上消化道泛影葡胺造影:吻合口未见明显狭窄及造影剂外溢 图 9 残胃鳞状细胞癌:胃黏膜背景上出现实性异型细胞团,细胞体积及核浆比增大,细胞核大小不一,呈巢状排列,鳞状分化(HE 染色 × 200) 图 10 胸部增强 CT 示双侧胸腔积液及心包积液

淋巴瘤发生率远高于其他肿瘤,可能与幽门螺杆菌感染有关<sup>[10]</sup>。③医源性因素:对初始肿瘤的放射治疗或细胞毒性化疗方案可能易于导致第 2 种肿瘤。即使是无细胞毒性的药物治疗也可能增加患癌症的风险<sup>[11]</sup>。除上述因素外,年龄、激素水平、基础疾病等也是 MPC 的危险因素。本例为老年人,有长达 40 多年的大量吸烟及饮酒史,基因检测 EGFR 基因 19 - Del 突变,无明显致癌物质接触史及放化疗病史,依此我们认为高龄、环境因素及遗传易感性可能是导致患者同时患有三重癌(四重肿瘤)的重要原因。

MPC 的治疗原则为尽可能早期发现、早期诊

断、早期综合治疗,尽可能达到根治。MPC 的治疗最为困难的是排除转移和复发的可能性,因为转移和复发治疗原则大多为姑息治疗,若 MPC 无手术禁忌,均应根治性手术治疗<sup>[12]</sup>。本例术前四重肿瘤诊断明确,利用影像学及病理学排除转移后,选择手术根治性切除病变,根据个体因素,术后辅助靶向治疗,最大限度的延长患者生存期。需要特别注意的是,在异时性 MPC 的治疗中,首次原发肿瘤的治疗要重视与原发部位相关的肿瘤的预防,一级预防在降低癌症死亡率方面已经证明是二级预防的 2 倍,生活方式干预仍然是减少癌症负担的主要途径,所以预防 MPC 的很大一部分应该建立在改变生活方

式的基础上<sup>[8]</sup>。

MPC 的预后与年龄、性别、吸烟、工作状态、肿瘤部位、纵隔淋巴结清扫、组织学及病理分期等因素都有关系。MPC 5 年生存率为 56%<sup>[13]</sup>, 异时性 MPC 患者的 5 年生存率高于相应的单发原发恶性肿瘤<sup>[14]</sup>, 原因可能是来自于更密切的随访和专业的治疗, 但是也可能是多种恶性肿瘤竞争转移的位置, 从而控制彼此的扩散<sup>[15]</sup>。但同时性 MPC 的 5 年生存率明显低于异时性 MPC 的患者<sup>[13]</sup>。免疫异常被认为是同时性 MPC 患者预后差的主要原因<sup>[16]</sup>。发生 MPC 时, 机体的免疫系统首先受到损害, 然后被肿瘤等细胞分泌的细胞因子和生长因子触发并增强, 最后耗尽。这种触发和增强的免疫可能有助于延长异时性 MPC 患者的生存时间。对于同步免疫, 机体免疫在短时间内由于沉重的肿瘤负担而严重受损不能被触发和强化, 导致更短的存活时间<sup>[13]</sup>。本例术后仅存活 8 个月, 可能与患者病理分期较晚, 病变周围淋巴结有肿瘤转移有关, 但并不排除手术创伤加快癌症的进展, 打破患者体内原有的免疫平衡, 加速了患者的死亡。异时性 MPC 患者的预后也不完全相同, 相关文献<sup>[17-19]</sup>表明异时性 MPC 患者发现两原发癌间隔时间越短, 预后越差, 其中两原发癌间隔时间 < 1 年的患者预后最差, 两原发癌间隔时间 > 5 年的患者预后较好。

许多临床医生对于 MPC 的认识不足, 在诊断过程中缺乏警惕性, 容易误诊为转移或复发, 进而延误治疗。期望本例能让临床医生提高警惕, 同时为我国关于 MPC 的研究提供依据。

## 参考文献

- Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors; a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*, 1932, 16 (2): 1358 - 1414.
- Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms; case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26 (1): 79 - 83.
- 陈双双, 马锐. 多原发癌的研究进展. *癌症进展*, 2019, 17 (8): 883 - 886.
- Koubkova L, Hrstka R, Dobes P, et al. Second primary cancers-causes, incidence and the future. *Klin Onkol*, 2014, 27 (1): 11 - 17.
- De Mattos-Arruda L, Bidard FC, Won HH, et al. Establishing the

- origin of metastatic deposits in the setting of multiple primary malignancies; the role of massively parallel sequencing. *Mol Oncol*, 2014, 8 (1): 150 - 158.
- Skelton WP, Ali A, Skelton MN, et al. Analysis of overall survival in patients with multiple primary malignancies: a single-center experience. *Cureus*, 2019, 11 (4): e4552.
- Luo YH, Ho HL, Tsai CM, et al. The association between tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and multiple primary malignancies in patients with adenocarcinoma of the lungs. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38 (2): 147 - 151.
- Salem A, Abu-Hijlih R, Abdelrahman F, et al. Multiple primary malignancies: analysis of 23 patients with at least three tumors. *J Gastrointest Cancer*, 2012, 43 (3): 437 - 443.
- Braisch U, Meyer M, Radespiel-Troger M. Risk of tobacco-related multiple primary cancers in Bavaria, Germany. *BMC Cancer*, 2012, 12: 250.
- Chen SC, Liu CJ, Hu YW, et al. Second primary malignancy risk among patients with gastric cancer: a nationwide population-based study in Taiwan. *Gastric Cancer*, 2016, 19 (2): 490 - 497.
- Whitworth J, Hoffman J, Chapman C, et al. A clinical and genetic analysis of multiple primary cancer referrals to genetics services. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23 (5): 581 - 587.
- Lee GD, Kim YH, Kim JB, et al. Esophageal cancer associated with multiple primary cancers: surgical approaches and long-term survival. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 (13): 4260 - 4266.
- Lopez ML, Lana A, Diaz S, et al. Multiple primary cancer: an increasing health problem. Strategies for prevention in cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2009, 18 (6): 598 - 605.
- Jiao F, Yao LJ, Zhou J, et al. Clinical features of multiple primary malignancies; a retrospective analysis of 72 Chinese patients. *Asian Pac J Cancer*, 2014, Prev 15 (1): 331 - 334.
- Bittorf B, Kessler H, Merkel S, et al. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27 (3): 302 - 313.
- Santos MC, Gardner B, Feldman J. Analysis of multiple primary cancers in a single institution. *J Surg Oncol*, 1994, 55 (2): 95 - 99.
- Lv M, Zhang X, Shen Y, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (17): e6799.
- 张真, 蔡昌豪, 吴本俨. 141 例多原发恶性肿瘤的临床分析. *中华老年多器官疾病杂志*, 2008, 7 (2): 128 - 131.
- Kim BK, Oh SJ, Song JY, et al. Clinical characteristics and prognosis associated with multiple primary cancers in breast cancer patients. *J Breast Cancer*, 2018, 21 (1): 62 - 69.

(收稿日期: 2019 - 08 - 06)

(修回日期: 2020 - 01 - 05)

(责任编辑: 李贺琼)