

• 案例分析 •

同时性三原发性恶性肿瘤 1 例并文献复习

李廷¹,温时来¹,张学兵¹,王志²,丁于海¹

(1. 江西省赣州市人民医院;2. 病理科,江西 赣州 341000)

[摘要] 目前,多原发性恶性肿瘤(MPM)发生机制尚不清楚,但肿瘤治疗史、吸烟和基因异常被确定为潜在的危险因素。MPM 诊断时应结合患者病史、肿瘤标志物、影像学特征综合判断,怀疑为独立的原发灶时,应分别取得各病灶组织学标本,进行病理学判断。尽早发现其他原发灶,必要时应进行每个病灶的活检,以明确病理类型,可最大限度提高患者生存时间。

[关键词] 多原发性恶性肿瘤; 转移灶; 原发灶

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.08.041

文章编号:1009-5519(2024)08-1438-03

中图法分类号:R73

文献标识码:B

多原发性恶性肿瘤(MPM)是指同一个体中存在多个具有不同组织学和部位的肿瘤^[1]。BILLROTH 于 1889 年首次描述了 MPM,WARREN 和 GATES 后来将其定义为在同一患者中发生至少 2 种不同的原发性肿瘤^[2]。据文献报道,多发原发性同步或异时性肿瘤的发病率在 0.73%~11.7%^[3]。虽然 MPM 发生机制尚不清楚,但肿瘤治疗史、吸烟和基因异常被确定为潜在的危险因素^[4]。本文报道了 1 例三原发性恶性肿瘤,旨在便提高对该病的认识。

1 临床资料

患者,女,68岁。2022年8月5日因头晕就诊本院,2022年8月9日,全腹部平扫+增强示:胃窦部管壁明显增厚,考虑胃癌可能;腹腔、腹膜后多发肿大淋巴结,考虑转移;肝脏多发占位,考虑转移瘤(图 1~4)。

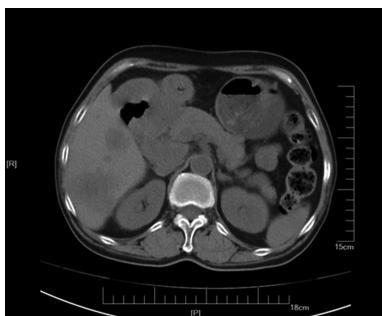


图 1 腹部增强 CT(静脉期)



图 2 腹部增强 CT(动脉期)

甲胎蛋白 141.20 ng/mL,癌胚抗原 0.70 ng/mL,糖类抗原 199 17.45 U/mL,糖类抗原 153 3.20 U/mL,糖类抗原 125 7.67 U/mL。2022 年 8 月 15

日,行超声引导下肝肿物穿刺活检术,病理结果示:腺癌伴广泛坏死,结合免疫组化标记[磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 阳性、细胞角蛋白(CK)7 阴性],较支持低分化肝细胞肝癌可能。免疫组织化学(免疫组化)示:CK (+),CK19(部分+),CK20(少量+),CK7(-),人表皮生长因子受体(HER)2(clone4B5)(0),Hepatocyte (-),Glycican-3(+),上皮膜抗原(EMA)(-),Ki67(约 60%+),P53(-,突变型),癌胚抗原(-),尾型同源盒转录因子-2(+) (图 5)。



图 3 腹部增强 CT(门脉期)



图 4 腹部增强 CT(延迟期)

2022 年 8 月 18 日,胃镜检查示:胃窦大弯见一大约 3.0 cm×2.5 cm 溃疡,底覆白苔,周围黏膜充血水肿、隆起,活检 4 块,弹性欠佳;十二指肠球部、降部见一巨大肿物,表面覆暗红色血液、糜烂,几乎占据整个管腔,管腔狭窄,内镜勉强通过,活检 2 块,弹性消失(图 6、7)。病理检查示:(1)恶性肿瘤(十二指肠降部,活检),考虑为低分化癌伴神经内分泌分化(图 8)。免疫组化示:CK(+),嗜铬粒蛋白 A(-),CD56(-),

CK7(—), CK20(—), HER2(clone4B5)(2+), 突触素(部分+), Ki67(约 70%)。②中-低分化腺癌(胃窦, 活检)(图 9)。免疫组化示: EMA(+), CKpan(+), HER-2(0), P53(—, 突变型), 黏蛋白(MUC)-2(—), MUC-6(—), Ki67(约 60%), CDX-2(+)。

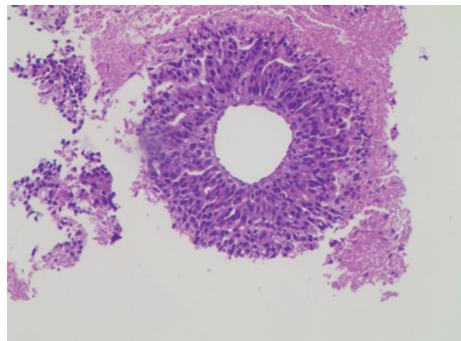


图 5 肝脏免疫组化检查(苏木素-伊红染色 10×10 倍)



图 6 胃镜检查十二指肠



图 7 胃镜检查胃窦

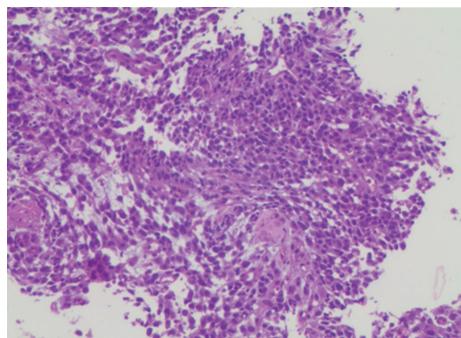


图 8 十二指肠降部病理检查(苏木素-伊红染色 10×10 倍)

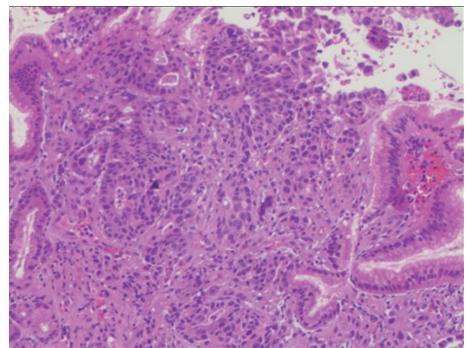


图 9 胃窦病理检查(苏木素-伊红染色 10×10 倍)

2 讨 论

MPM 是指至少存在 2 种组织学上不同的恶性肿瘤, 而这 2 种恶性肿瘤不是由同一患者的复发或转移引起的。MPM 根据诊断时间分为 2 组: 一组为异时性肿瘤, 是指按顺序发生的肿瘤, 间隔时间超过 6 个月; 另一组为同时性肿瘤, 是指同时发生的肿瘤。同时性肿瘤的发病率低于异时性肿瘤。SALEM 等^[5]研究结果显示, MPM 的患病率约为 1.7%。另一项研究报道称, 0.16% 的患者患有 2 种或以上的 MPM。MPM 最常见的部位: 女性为乳腺癌, 男性为头颈部癌和肺癌^[6]。MPM 的诊断必须满足以下条件:(1)病理学证实二者均是恶性肿瘤。(2)恶性肿瘤必须单独定位, 如果肿瘤很近, 必须由面积至少为 2 厘米的健康黏膜隔开。如果肿瘤是在同一个器官中形成的, 则必须间隔 5 年以上的时间。(3)排除第 2 种恶性肿瘤是由原发部位转移引起的可能性^[7]。

临床工作中遇到患者有 2 个或以上肿瘤病灶时, 需注意鉴别是原发灶和转移灶, 还是各自单独原发的肿瘤病灶。诊断时应结合患者病史、肿瘤标志物、影像学特征综合判断, 怀疑为独立的原发灶时, 应分别取得各病灶组织学标本, 进行病理学判断, 包括镜下组织学特征、免疫组化特征、必要时基因检测等, 最终明确是单原发肿瘤或多原发肿瘤。有研究表明, 特别是肿瘤抑制基因 TP53、BRCA1 相关蛋白 1^[8] 或 BRCA2 的伴侣和定位子(PALB2)^[9] 的突变在 MPM 的发展中起着至关重要的作用。种系 TP53 突变与 Li Fraumeni 综合征密切相关, 其特征是各种恶性肿瘤的高频率发生^[10]。

MPM 的治疗策略取决于一些因素, 如肿瘤分期、患者年龄和并发症。此外, 多学科团队管理方法对于个性化治疗是必要的。在异时性 MPM 中, 治疗包括对每个肿瘤的顺序治疗, 而在同时性 MPM 中, 个体化和单一治疗是在多学科团队进行适当评估并达成共识后决定的^[11]。在为 MPM 患者确定最佳治疗方式时, 最重要的因素之一是同步癌的分期^[12]。最近一项研究显示, I 期胃癌伴双 MPM 预后较差。此外, 肿瘤患者 60 岁或微卫星不稳定的高状态与双 MPM 相关^[13]。WANG 等^[14]研究结果显示, MPM 患者预后可以根据每个肿瘤的分期独立确定。多变量分析显示, 年龄大于 65 岁和远处转移是 MPM 患者生存

期的独立不良预后因素。

综上所述,对于怀疑 MPM 患者,可行正电子发射计算机断层显像/CT 检查,以查找隐藏的第 2 原发灶和(或)第 3 原发灶。尽早发现其他原发灶,必要时应进行每个病灶的活检,以明确病理类型,可最大限度提高患者生存时间。

参考文献

- [1] DEMANDANTE C G, TROYER D A, MILES T P. Multiple primary malignant neoplasms: Case report and a comprehensive review of the literature [J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26(1): 79-83.
- [2] WARREN S. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study [J]. Am J Cancer, 1932, 16: 1358-1414.
- [3] PAPACONSTANTINOU I, MANTZOS D S, ASIMAKOULA K, et al. A 12-year experience at a tertiary hospital on patients with multiple primary malignant neoplasms [J]. J BUON, 2015, 20(1): 332-337.
- [4] SHIELS M S, GIBSON T, SAMPSON J, et al. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (35): 3989-3995.
- [5] SALEM A, ABU-HIJLIH R, ABDELRAHMAN F, et al. Multiple primary malignancies: Analysis of 23 patients with at least three tumors [J]. J Gastrointest Cancer, 2012, 43(3): 437-443.
- [6] BABACAN N A, AKSOY S, CETIN B, et al. Multiple primary malignant neoplasms: Multi-center results from Turkey [J]. J BUON, 2012, 17(4): 770-775.
- [7] Dranka-Bojarowska D, Lewiński A. Multiple primary cancers in patients treated for squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Pol Przegl Chir, 2019, 91(5): 51-57.
- [8] CHEUNG M, KADARIYA Y, TALARCHEK J, et al. Germline BAP1 mutation in a family with high incidence of multiple primary cancers and a potential gene-environment interaction [J]. Cancer Lett, 2015, 369(2): 261-265.
- [9] SCHRADER K A, STRATTON K L, MURALENDU R, et al. Genome sequencing of multiple primary tumors reveals a novel PALB2 variant [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(8): e61-e67.
- [10] CONSUL N, AMINI B, IBARRA-ROVIRA J J, et al. Li-fraumeni syndrome and whole-body MRI screening: Screening guidelines, imaging features, and impact on patient management [J]. AJR Am J Roentgenol, 2021, 216(1): 252-263.
- [11] VOGT A, SCHMID S, HEINIMANN K, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review [J]. ESMO Open, 2017, 2 (2): e000172.
- [12] BAE J S, LEE J H, RYU K W, et al. Characteristics of synchronous cancers in gastric cancer patients [J]. Cancer Res Treat, 2006, 38: 25-29.
- [13] CHO I, AN J Y, KWON I G, et al. Risk factors for double primary malignancies and their clinical implications in patients with sporadic gastric cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40: 338-344.
- [14] WANG X K, ZHOU M H. Clinical features and survival of patients with multiple primary malignancies [J]. World J Clin Cases, 2021, 9(34): 10484-10493.

(收稿日期:2023-09-20 修回日期:2024-01-10)

(上接第 1426 页)

- [9] 李西营, 黄荣. 大学生学习投入量表(UWES-S)的修订报告 [J]. 心理研究, 2010, 3(1): 84-88.
- [10] 沈王琴, 胡雁. 中文版自我导向学习评定量表的信度与效度 [J]. 中华护理杂志, 2011, 46(12): 1211-1213.
- [11] 左小红, 袁斓, 周仕轶. 基于 BOPPPS 与对分课堂在皮肤性病学线上课程中的实践与成效 [J]. 成都中医药大学学报(教育科学版), 2022, 24 (1): 55-58.
- [12] 万玉骁, 陶炳东, 刘坤, 等. 新冠疫情背景下基于 BOPPPS 和对分课堂的联合教学模式在麻醉学线上课程中的实践研究 [J]. 中国高等医学教育, 2020, 287(11): 64-65.
- [13] 李莹, 周亮, 陈霞明. 应用型本科高校普通生物

学课程教学改革探索 [J]. 生物工程学报, 2022, 38(4): 1662-1670.

- [14] 冯瑞玲, 董俊, 张鸿儒, 等. 基于 BOPPPS 和“对分”的混合式课堂实践及成效 [J]. 教育教学论坛, 2020(3): 3-6.
- [15] 林志萍, 颜桑桑, 郑建盛. 基于 BOPPPS 和对分课堂模式的《医学统计学》混合式教学行动研究 [J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(1): 123-126.
- [16] 张汉梅, 陈吉生. 基于“对分+BOPPPS+雨课堂”的高校思政课混合教学模式探索 [J]. 湖北成人教育学院学报, 2023, 29(3): 55-59.

(收稿日期:2023-10-19 修回日期:2024-01-22)