

# 41例可手术多原发肺癌临床分析

李莹<sup>1</sup> 金波<sup>1</sup> 施建新<sup>2</sup> 张岩巍<sup>1</sup> 吉春宇<sup>2</sup> 韩宝惠<sup>1</sup>

1. 上海交通大学附属胸科医院呼吸内科, 上海 200030 ;  
2. 上海交通大学附属胸科医院胸外科, 上海 200030

**[摘要]** **背景与目的:** 多原发肺癌(multiple primary lung cancers, MPLC)是原发性肺癌中的一种少见类型, 但近年临床检出率呈逐渐升高的趋势。本研究对41例MPLC的临床资料进行总结分析, 进一步探讨MPLC的诊断、治疗和预后。**方法:** 参照Martini-Melamed诊断标准, 对41例MPLC的临床病理资料进行回顾性分析。**结果:** 41例患者中三原发肺癌3例, 双原发肺癌38例。同时性MPLC13例, 异时性MPLC26例, 同时性MPLC+异时性MPLC2例。手术方式以肺叶切除为主(78.8%, 67/85), 病灶好发于右上叶(41.2%, 35/85), 病理以腺癌多见(70.6%, 60/85), 其次为鳞癌(17.6%, 15/85)。腺癌亚组中以乳头状为主的病理亚型比率较高(50%, 30/60)。分期以I期为主(80%, 68/85)。组织病理类型相同的MPLC比例(68.3%, 28/41)高于不同病理类型(31.7%, 13/41), 其中腺癌-腺癌多见(82.1%, 23/28)。病灶位于同侧不同肺叶者4例(9.8%), 位于双侧肺者37例(90.2%)。MPLC2年总生存(overall survival, OS)率为87.8%(36/41), 生存分析显示病理类型相同组较不同组预后好( $P=0.037$ ), 无淋巴结转移的MPLC较有淋巴结转移组预后好( $P=0.02$ )。**结论:** MPLC病灶好发于右上叶, 病理以腺癌最常见, 乳头状为主的病理亚型多见。其早期检出率越来越高, 采取积极的手术治疗可获得较为理想的预后。

**[关键词]** 多原发肺癌; 三原发肺癌; 双原发肺癌; 腺癌; 总生存期

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.09.010

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)09-0700-07

**Clinical analysis of 41 cases with resected multiple primary lung cancers** LI Ying<sup>1</sup>, JIN Bo<sup>1</sup>, SHI Jian-xin<sup>2</sup>, ZHANG Yan-wei<sup>1</sup>, JI Chun-yu<sup>2</sup>, HAN Bao-hui<sup>1</sup> (1. Department of Pulmonary Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

Correspondence to: HAN Bao-hui E-mail: xkyhan@gmail.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Multiple primary lung cancers (MPLC) is a rare entity, but recently there has been a gradual increase in the number of patients diagnosed with MPLC. The aim of this study is to investigate the diagnosis, treatment and prognosis of MPLC through analyzing the clinical data. **Methods:** Forty-one patients were diagnosed MPLC by Martini-Melamed criteria. Their clinicopathological data were retrospectively reviewed. **Results:** There were 3 patients with triple primary lung cancer and 38 patients with double primary lung cancer. There were 13 patients with synchronous MPLC, 26 patients with metachronous MPLC, 2 patients with synchronous and metachronous MPLC. Of 85 lesions, the surgical procedures were mainly lobectomy (78.8%, 67/85). Lesions (41.2%, 35/85) were frequently in right upper lobe. Pathological type was mainly adenocarcinoma (70.6%, 60/85), followed by squamous cell carcinoma (17.6%, 15/85). Of 60 adenocarcinoma specimens, the papillary predominant subtype was more common (50%, 30/60). Eighty percent (68/85) of the lesions were stage I. As to the initial cancer and repeated cancer, patients who shared the same pathological type (68.3%, 28/41) were more than the different (31.7%, 13/41), of which adenocarcinoma-adenocarcinoma was most common(82.1%, 23/28). Lesions located in contralateral lobes were in 37 patients (90.2%), and located in ipsilateral different lobes were in 4 patients (9.8%). The 2-year overall survival (OS) of them was 87.8%. Survival analysis showed that the prognosis of patients with same pathological type was better than patients with different pathological type ( $P=0.037$ ), the prognosis of patients with no lymph node metastasis was better

than patients with  $N_1$ ,  $N_2$  metastasis ( $P=0.02$ ). **Conclusion:** Lesions in patients with multiple primary lung cancers are more frequently in the right upper lobes. The pathology type is mainly adenocarcinoma, of which the papillary predominant subtype was most common. Early diagnosis improves continuously, active treatment with operation can achieve better prognosis.

**[Key words]** Multiple primary lung cancers; Triple primary lung cancer; Double primary lung cancer; Adenocarcinoma; Overall survival

中国的流行病学调查显示,肺癌在各种肿瘤中的发生率及死亡率均占据首位<sup>[1]</sup>。近年来,随着诊断技术的进步、肺癌高危人群的筛查以及肺癌患者术后生存期的延长和密切随访,多原发肺癌(multiple primary lung cancers, MPLC)的检出率逐年上升<sup>[2]</sup>。据统计,高达8%<sup>[3-6]</sup>的非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)是多发病灶,其中7%~64%<sup>[7-8]</sup>是MPLC。MPLC是指在同一患者肺内同时或先后发生2个或2个以上的原发性恶性肿瘤。根据肿瘤发生时间间隔,MPLC可分为同时性MPLC(synchronous MPLC, <6个月)和异时性MPLC(metachronous MPLC, ≥6个月)<sup>[9]</sup>。

关于MPLC的诊断、治疗尚无统一的标准,目前多参照Martini-Melamed诊断标准<sup>[10]</sup>。当组织病理类型相同时,MPLC与肺转移瘤的鉴别仍有一定难度,由于两者临床治疗及预后生存率差异较大,因此鉴别诊断非常重要。本研究通过回顾性分析2001—2011年我院胸外科收治的具有完整临床病理资料的41例MPLC,以期提高对MPLC的认识。

## 1 资料和方法

### 1.1 患者资料

对2001—2011年经手术切除的41例MPLC患者进行回顾性分析,所有患者的临床资料及术后生存资料完整。11例II a~IIIa期患者接受了规范的术后辅助化疗,30例I a~I b期患者未接受术后辅助化疗。41例患者的男女比例为1.4:1(24:17),年龄46~77岁,中位年龄61岁。有吸烟史18例(均为男性),其中重度吸烟(≥400支/年)12例。

### 1.2 方法

参照Martini-Melamed关于MPLC的诊断标

准<sup>[10]</sup>,同时性MPLC为:①肺癌部位各异,彼此孤立;②组织学类型不同;③组织学类型相同时,位于不同肺段、肺叶、不同侧肺,由不同的原位癌起源,肺癌共同的淋巴引流部位无癌肿,确立诊断时无肺外转移。异时性MPLC为:①组织学类型不同;②组织学类型相同时,无瘤间期至少2年,或均由不同的原位癌起源,或第二原发癌位于不同肺叶或不同侧肺时,肺癌共同的淋巴引流部位无癌肿,确立诊断时无肺外转移。而各个肿瘤具有独特的病理形态特征为诊断MPLC的要点。

### 1.3 数据统计

分期按照肺癌TNM分期(第7版)进行,对各个病灶单独分期,最终分期依据最高分期<sup>[11]</sup>。总生存期(overall survival, OS)定义为自手术日期至死亡的时间。生存率又称存活率,是指接受某种治疗的患者,经若干年随访后,尚存活的患者数所占比率。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。率的比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并进行Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后结果

所有患者均经手术治疗,术后1例出现支气管胸膜瘘,手术并发症发生率及死亡率分别为2.4%(1/41)、0(0/41)。同时性MPLC13例,异时性MPLC26例,同时性MPLC+异时性MPLC2例,双原发肺癌38例,三原发肺癌3例。

### 2.2 三原发肺癌的临床病理结果

3例三原发肺癌中,同时性三原发1例,同时性MPLC+异时性MPLC2例。病理类型相同者

2例, 不同者1例。3例三原发肺癌9个病灶中, 腺癌8个, 鳞癌1个。其中原位腺癌3个, 乳头状为主的病理亚型2个, 腺泡样为主的3个(表1)。

### 2.3 双原发肺癌的临床病理结果

双原发肺癌38例, 其中同时性双原发肺癌12例(31.6%), 异时性双原发肺癌26例(68.4%)。同时性双原发肺癌中仅1例同期手术, 手术方式为右上叶楔切+右下叶楔切, 其余均分期手术, 手术间隔平均3个月。26例异时性双原发肺癌, 时间间隔6.7~111.9个月。

表 1 三原发肺癌患者手术及术后病理结果

Tab. 1 Characteristics in patients with triple primary lung cancer

| Case | Date of surgery | The surgical procedures | Location  | Histology | Stage   |
|------|-----------------|-------------------------|-----------|-----------|---|
| 1    | 2010-6-25       | Lobectomy               | RUL(S2)   | ADC       | T <sub>1b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
|      | 2010-6-25       | Lobectomy               | RUL(S1)   | AIS       | TisN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>              |
|      | 2011-12-9       | Lobectomy               | LUL(S1+2) | AIS       | TisN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>              |
| 2    | 2005-7-19       | Sleeve resection        | RUL       | SCC       | T <sub>2a</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> |
|      | 2011-5-31       | Lobectomy               | LUL(S1+2) | ADC       | T <sub>1b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
|      | 2011-9-22       | Wedge resection         | RLL       | ADC       | T <sub>2a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 3    | 2010-12-29      | Lobectomy               | RUL       | ADC       | T <sub>2a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
|      | 2010-12-29      | Lobectomy               | RUL       | AIS       | TisN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>              |
|      | 2010-12-29      | Wedge resection         | RLL       | ADC       | T <sub>1a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |

RUL: Right upper lobe; RLL: Right lower lobe; LUL: Left upper lobe; S1: Apical segment; S2: Posterior segment; S1+2: Apicoposterior segment; SCC: Squamous cell cancer; ADC: Adenocarcinoma; AIS: Adenocarcinoma *in situ*.

表 2 双原发肺癌手术切除方式

Tab. 2 The surgical procedures of double primary lung cancer

| Resection type                    | n(%)      |
|-----------------------------------|-----------|
| Lobectomy-lobectomy               | 25(65.8%) |
| Lobectomy-segmentectomy           | 3(7.9%)   |
| Lobectomy-wedge resection         | 8(21.1%)  |
| Wedge resection-wedge resection   | 1(2.6%)   |
| Sleeve resection-sleeve resection | 1(2.6%)   |

35例(92.1%)病灶位于双侧肺叶, 3例(7.9%)位于同侧肺内不同肺叶。第一原发癌位置: 左上叶8例(21.1%)、左下叶12例(31.6%)、右上叶15例(39.5%)、右中叶2例(5.3%)、右下叶1例(2.6%); 第二原发癌位置: 左上叶11例(28.9%)、左下叶4例(10.5%)、右上叶15例(39.5%)、右中叶4例(10.5%)、右下叶4例(10.5%)。第一、二原发癌发病部位差异无统计学意义( $P=0.147$ ), 均好发于右上叶, 与Kaneda等<sup>[12]</sup>的报道一致。

组织病理类型相同者26例(68.4%), 其中腺癌-原位腺癌3例(7.9%), 腺癌-腺癌18例(47.4%), 鳞癌-鳞癌5例(13.2%)。组织学类型不同者12例(31.6%), 腺癌-鳞癌或鳞癌-腺癌

第一原发癌: 叶切+纵隔淋巴结清扫36例(94.7%), 楔切1例(2.6%), 袖切+纵隔淋巴结清扫1例(2.6%)。第二原发癌: 叶切+纵隔淋巴结清扫25例(65.8%), 段切3例(7.9%), 楔切9例(23.7%), 袖切+纵隔淋巴结清扫1例(2.6%)。第一、二原发癌手术方式差异有统计学意义( $P=0.002$ ), 第一原发癌肺叶切除比例较高。双原发肺癌以双肺叶切除为主, 占65.8%(25/38), 其次为叶切+楔切, 占21.1%(8/38, 表2)。

3例(7.9%), 腺鳞癌-腺癌或腺癌-腺鳞癌5例(13.2%), 腺癌-大细胞癌2例(5.3%), 大细胞癌-鳞癌1例(2.6%), 腺鳞癌-大细胞癌1例(2.6%)。

第一原发癌38个病灶中, 腺癌25例(65.8%), 鳞癌7例(18.4%), 大细胞癌1例(2.6%), 腺鳞癌5例(13.2%)。25个第一原发腺癌病灶中, 乳头状为主的病理亚型多见, 共15例, 占第一原发腺癌的60%(15/25), 其次为腺泡样4例(16%), 微浸润腺癌3例(12%), 鳞屑样为主1例(4%), 其余2例亚型不详。38个第二原发癌病灶中, 腺癌27例(71.1%), 鳞癌7例(18.4%), 大细胞癌3例(7.9%), 腺鳞癌1例(2.6%)。27个第二原发腺癌病灶中, 仍以乳头状为主的病理亚型多见, 共13例, 占48.1%(13/27), 其次为腺泡样7例(25.9%), 原位腺癌3例(11.1%), 微浸润腺癌2例(7.4%), 实性为主1例(3.7%), 黏液腺癌1例(3.7%)。第一、二原发癌病理类型差异无统计学意义( $P=0.353$ ), 均以腺癌多见, 其次为鳞癌。第一、二原发腺癌病灶病理亚型差异也无统计学意义( $P=0.231$ ), 均以乳头状为主的病理

亚型多见，其次为腺泡样。

第一原发灶：无淋巴结转移32例，N<sub>1</sub>淋巴结转移4例，N<sub>2</sub>淋巴结转移2例；I a期16例(42.1%)，I b期15例(39.5%)，II a期4例(10.5%)，II b期1例(2.6%)，IIIa期2例(5.3%)。第二原发灶：无淋巴结转移35例，N<sub>1</sub>淋巴结转移2例，N<sub>2</sub>淋巴结转移1例；TisN<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 3例，I a期17例，I b期15例，II a期2例，IIIa期1例。第一、二原发灶病理分期差异无统计学意义( $P=0.511$ )，均以I期为主。38例双原发肺癌患者中，有3例最高分期为IIIa期，均为组织病理类型不同的患者。

## 2.4 预后

所有患者末次随访时间为2014年1月，首

次癌症术后中位随访时间为49.1个月。至末次随访9例死亡，32例生存。死亡患者中，4例死于双肺转移，3例脑转移，1例肾脏转移，1例骨转移。至随访日期生存患者中，1例胸膜转移伴肋骨骨质破坏，1例双肺转移，1例脑转移，余未见复发转移征象。41例MPLC患者首次术后2年生存率为87.8%(36/41)。单因素分析显示，性别、吸烟史、2次手术时间间隔及OS差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。MPLC患者者织病理类型相同者较不同者预后好( $P=0.037$ )，无淋巴结转移者较有淋巴结转移者预后好( $P=0.02$ )，第2次手术病灶大小与预后差异有统计学意义( $P=0.412$ )，而第1次手术病灶大小与预后差异无统计学意义( $P=0.046$ ，表3)。

表3 临床病理特征与OS关系

Tab. 3 The relationship between clinicopathologic features and OS

| Characteristics                | Case | P value |
|--------------------------------|------|---------|
| Gender                         |      | 0.096   |
| Male                           | 24   |         |
| Female                         | 17   |         |
| Smoking history                |      | 0.363   |
| Non-smoker                     | 23   |         |
| Smoker                         | 18   |         |
| Interval                       |      | 0.478   |
| $\leq 6$ months                | 14   |         |
| $>6$ months and $\leq 2$ years | 17   |         |
| $>2$ years and $\leq 4$ years  | 4    |         |
| $>4$ years                     | 6    |         |
| Interval                       |      | 0.318   |
| $\leq 6$ months                | 14   |         |
| $>6$ months and $\leq 2$ years | 17   |         |
| $>2$ years                     | 10   |         |
| Interval                       |      | 0.620   |
| $\leq 6$ months                | 14   |         |
| $>6$ months                    | 27   |         |
| Histology                      |      | 0.037   |
| Same                           | 28   |         |
| Different                      | 13   |         |
| Lymph node status              |      | 0.02    |
| Positive                       | 10   |         |
| Negative                       | 31   |         |
| Tumor 1 size                   |      | 0.412   |
| 5-10 mm                        | 2    |         |
| 11-20 mm                       | 8    |         |
| 21-30 mm                       | 19   |         |
| $>30$ mm                       | 12   |         |
| Tumor 2 size                   |      | 0.046   |
| 5-10 mm                        | 5    |         |
| 11-20 mm                       | 11   |         |
| 21-30 mm                       | 17   |         |
| $>30$ mm                       | 5    |         |

MPLC中无淋巴结转移的31例, 有N<sub>1</sub>或N<sub>2</sub>淋巴结转移的10例。N<sub>1</sub>和N<sub>2</sub>组术后中位OS为86.499个月, N<sub>0</sub>组尚未达到中位OS, 生存分析显示两组OS差异有统计学意义( $\chi^2=5.396$ ,  $P=0.02$ , 图1), 无淋巴结转移组生存时间>有淋巴结转移组, 与Vlotolini等<sup>[13]</sup>的报道一致。

第1次手术病灶最大径5~10 mm 2例, 11~20 mm 8例, 21~30 mm 19例, >30 mm 12

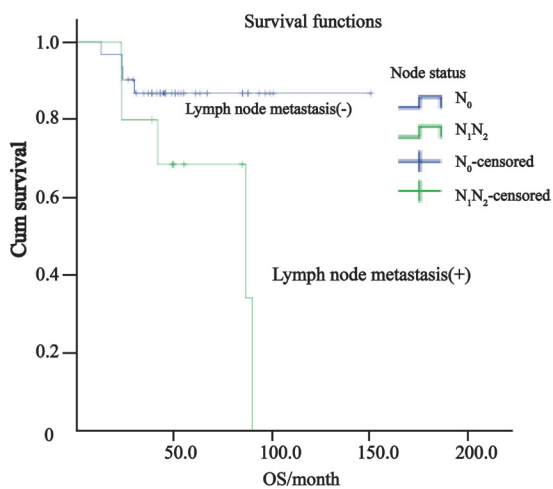


图1 淋巴结转移状态与术后OS的生存分析

Fig. 1 OS in multiple primary lung cancers by lymph node status

N<sub>0</sub>: n=31; N<sub>1</sub> or N<sub>2</sub>: n=10.

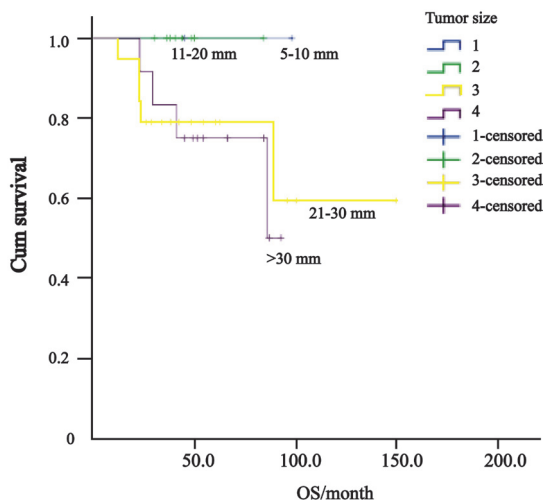


图2 第1次手术肿瘤最大径与第1次术后OS的生存分析

Fig. 2 OS in multiple primary lung cancers by tumor size after the first surgery

Tumor largest diameter 5-10 mm: n=2; Tumor largest diameter 11-20 mm: n=8; Tumor largest diameter 21-30 mm: n=19; Tumor largest diameter >30 mm: n=12.

例。仅最大径>30 mm组达到术后中位OS(86.499个月), 其余均未达到中位OS, 生存分析显示各组OS差异无统计学意义( $\chi^2=2.870$ ,  $P=0.412$ , 图2)。

去除同期手术3例, 第2次手术病灶最大径5~10 mm 5例, 11~20 mm 11例, 21~30 mm 17例, >30 mm 5例。四组均未达到中位OS, 生存分析显示各组OS差异有统计学意义( $\chi^2=8.005$ ,  $P=0.046$ , 图3)。

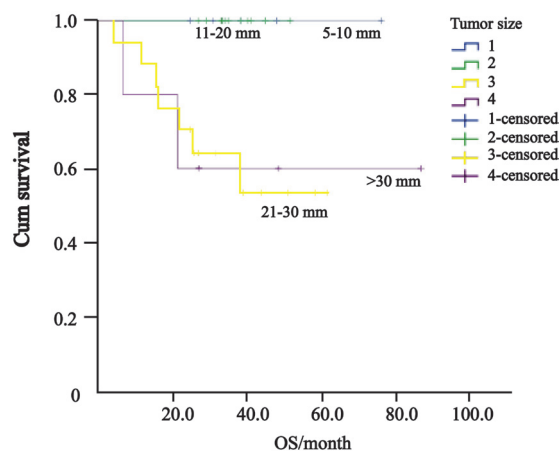


图3 第2次手术肿瘤最大径与第2次术后OS的生存分析

Fig. 3 OS in multiple primary lung cancers by tumor size after the second surgery

Tumor largest diameter 5-10 mm: n=5; Tumor largest diameter 11-20 mm: n=11; Tumor largest diameter 21-30 mm: n=17; Tumor largest diameter >30 mm: n=5.

### 3 讨论

MPLC的发病率逐年上升, 然而诊断尚有一定的难度, 尤其当组织病理类型相同时与肺内转移的鉴别。因此针对这类疾病开展研究具有重要意义。

目前MPLC的诊断尚无统一的标准, 病理类型不同者诊断容易, 而相同者诊断较为困难。目前多参照1975年Martini-Melamed诊断标准<sup>[10]</sup>。2003年美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)给予修订与补充<sup>[14]</sup>: 首次引入了分子基因诊断作为标准, 提出对于相同病理类型的多发病灶可利用不同分子遗传学特点加以鉴别。2007和2013年ACCP关于MPLC的诊断仍沿用2003年的标

准<sup>[15-16]</sup>，但仍有不足，如相同病理类型、病灶位于同一肺叶归为卫星灶(T<sub>3</sub>)，若相同病理类型、时间间隔<2年归为肺内转移。因此单纯依靠病理分期或发病时间间隔来鉴别多原发与肺内转移会造成一定的误诊或漏诊。近年来关于分子基因诊断的研究屡有报道，如通过比较基因组杂交技术和EGFR突变检测、二代测序等对MPLC的诊断有重要意义<sup>[1,17-18]</sup>。由于条件的限制，目前应用较少。

临床上多数肺癌患者确诊时已属晚期，失去手术机会，对于MPLC亦是如此。本研究结果显示，41例MPLC85个病灶中，手术方式以叶切为主(78.8%，67/85)，病灶位于右上叶者占41.2%(35/85)。病理类型以腺癌为主(70.6%，60/85)，其次鳞癌(17.6%，15/85)，与周丽娜等<sup>[19]</sup>的报道一致。腺癌亚组中以乳头状为主的病理亚型比率较高(50%，30/60)，其次为腺泡样为主的病理亚型(23.3%，14/60)。与Martini等<sup>[10]</sup>报道的MPLC好发于男性、以鳞癌为主不同。近年来由于各种因素，女性、腺癌发病率升高。因此MPLC中女性、腺癌比例亦随之升高。分期多为早期，其中原位腺癌6个，I a期36个，I b期32个。

本研究41例MPLC中，相同组织病理类型发病率(68.3%，28/41)高于不同病理类型(31.7%，13/41)，其中以腺癌-腺癌为主(82.1%，23/28)，其余5例(17.9%)为鳞癌-鳞癌。病灶位于双侧肺者37例(90.2%)，其余4例(9.8%)位于同侧不同肺叶，与Jackman等<sup>[20]</sup>的报道类似。

MPLC预后较好，对于影像学高度怀疑MPLC患者如心肺功能耐受建议手术治疗。对于同时性MPLC，如N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>，尽可能行根治性治疗，较小的病灶行肺段切除术；原位癌可行局部切除术<sup>[21]</sup>。对于同时性单侧病灶，行同期手术切除；同时性双侧病灶，若同期手术创伤大，建议行分期切除，2次手术间隔1个月左右，遵循的原则是先切除中央型、病灶较大或伴有纵隔、肺门淋巴结转移的病灶，后切除周围型、病灶较小或无淋巴结转移的病灶，即先切除主要影响预后、分期较晚的病变。而

姜格宁<sup>[21]</sup>提出双侧同时性病灶若心肺功能耐受，可行同期手术，胸腔镜微创切除是较好的选择。目前尚无公开发表的研究证实同时性MPLC行同期手术或分期手术哪种治疗更有优势。本组41例经手术治疗MPLC患者2年生存率为87.8%(36/41)，有研究报道5年生存率为30%~50%<sup>[22-23]</sup>。而Takamochi等<sup>[8]</sup>研究表明，MPLC3年和5年生存率分别高达82.1%和77.3%，明显较肺内转移预后好。

本研究单因素生存分析显示，相同组织病理类型较不同者预后好( $P=0.037$ )，与De Leyn等<sup>[23]</sup>的报道一致。原因可能为MPLC的诊断尤其对于相同组织病理类型较为严格，对于II期及IIIa期有漏诊的可能，本研究多以I期为主，3例伴有N<sub>2</sub>淋巴结转移的MPLC均为不同组织病理类型；其次相同组织病理类型中5例患者分别至少1个病灶为原位腺癌(双原发3例，三原发2例)，5例患者病灶之一为微浸润腺癌，均预后较好。与单发肺癌相似，无淋巴结转移的MPLC较N<sub>1</sub>、N<sub>2</sub>转移组预后好( $P=0.002$ )，与Votolini等<sup>[13]</sup>的报道一致，N<sub>0</sub>组尚未达到中位OS，尚需进一步随访。

完善MPLC的诊断及治疗方法的选择，需进一步扩大样本量和随访。而深入进行分子基因检测，探寻分子基因标志物对于临床诊断具有较为深远的意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] CHEN W Q, ZENG H M, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2007 [J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24(1): 1-8.
- [2] ARAI J, TSUCHIYA T, OIKAWA M, et al. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers [J]. Lung Cancer, 2012, 77(2): 281-287.
- [3] GAZDAR A F, MINNA J D. Multifocal lung cancers—clonality vs field cancerization and does it matter? [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(8): 541-543.
- [4] GIRARD N, OSTROVNAYA I, LAU C, et al. Genomic and mutational profiling to assess clonal relationships between multiple non-small cell lung cancers [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16): 5184-5190.
- [5] CHANG Y L, WU C T, LIN S C, et al. Clonality and prognostic implications of p53 and epidermal growth factor receptor

- somatic aberrations in multiple primary lung cancers [ J ] . Clin Cancer Res, 2007, 13(1): 52–58.
- [ 6 ] SHIMIZU S, YATABE Y, KOSHIKAWA T, et al. High frequency of clonally related tumors in cases of multiple synchronous lung cancers as revealed by molecular diagnosis [ J ] . Clin Cancer Res, 2000, 6(10): 3994–3999.
- [ 7 ] WARTH A, MACHER-GOEPFINGER S, MULEY T, et al. Clonality of multifocal nonsmall cell lung cancer: implications for staging and therapy [ J ] . Eur Respir J, 2012, 39(6): 1437–1442.
- [ 8 ] TAKAMOCHI K, OH S, MATSUOKA J, et al. Clonality status of multifocal lung adenocarcinomas based on the mutation patterns of EGFR and K-ras [ J ] . Lung Cancer, 2012, 75(3): 313–320.
- [ 9 ] MOERTEL C G, DOCKERTY M B, BAGGENSTOSS A H. Multiple primary malignant neoplasms. II. Tumors of different tissues or organs [ J ] . Cancer, 1961, 14(2): 231 – 237.
- [ 10 ] MARTINI N, MELAMED M R. Multiple primary lung cancers [ J ] . J Thorac Cardiovasc Surg, 1975, 70(4): 606–612.
- [ 11 ] ASAMURA H. Multiple primary cancers or multiple metastases, that is the question [ J ] . J Thorac Oncol, 2010, 5(7): 930–931.
- [ 12 ] KANEDA H, UEMURA Y, NAKANO T, et al. Lesions in patients with multifocal adenocarcinoma are more frequently in the right upper lobes [ J ] . Interact cardiovasc Thorac Surg, 2012, 15(4): 627–632.
- [ 13 ] VOLTOLINI L, RAPICETTA C, LUZZI L, et al. Surgical treatment of synchronous multiple lung cancer located in a different lobe or lung: high survival in node-negative subgroup [ J ] . Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 37(5): 1198–1204.
- [ 14 ] DETTERBECK F C, JONES D R, KERNSTINE K H, et al. Lung cancer. Special treatment issues [ J ] . Chest, 2003, 123(1 Suppl): 244–258.
- [ 15 ] SHEN K R, MEYERS B F, LARNER J M, et al. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) [ J ] . Chest, 2007, 132(3 Suppl): 290–305.
- [ 16 ] KOZOWER B D, LARNER J M, DETTERBECK F C, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [ J ] . Chest, 2013, 143(5 Suppl): e369–e399.
- [ 17 ] HAYES J L, TZIKA A, THYGESEN H, et al. Diagnosis of copy number variation by Illumina next generation sequencing is comparable in performance to oligonucleotide array comparative genomic hybridisation [ J ] . Genomics, 2013, 102(3): 174–181.
- [ 18 ] GEURTS-GIELE W R, DIRKX-VAN DER VELDEN A W, BARTALITS N M, et al. Molecular diagnostics of a single multifocal non-small cell lung cancer case using targeted next generation sequencing [ J ] . Virchows Arch, 2013, 462(2): 249–254.
- [ 19 ] 周丽娜, 吴宁, 李蒙. 多层螺旋CT对同时多原发肺癌的诊断价值 [ J ] . 癌症进展, 2012, 10(1): 64–68.
- [ 20 ] JACKMAN D M, JOHNSON B E. Small-cell lung cancer [ J ] . Lancet, 2005, 366 (9494): 1385–1396.
- [ 21 ] 姜格宁. 多病灶肺癌外科诊治 [ J ] . 外科研究与新技术, 2013, 2(3): 149–151.
- [ 22 ] KOCATURK C I, GUNLUOGLU M Z, CANSEVER L, et al. Survival and prognostic factors in surgically resected synchronous multiple primary lung cancers [ J ] . Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(2): 160–166.
- [ 23 ] DE LEYN P, MOONS J, VANSTEENKISTE J, et al. Survival after resection of synchronous bilateral lung cancer [ J ] . Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34(6): 1215–1222.

(收稿日期: 2014-04-14 修回日期: 2014-08-26)