

# 多原发恶性肿瘤研究进展

李敏 综述, 谢明 审校

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院, 上海市头颈外科重点学科, 上海 200031

[摘要] 随着科技的发展, 对肿瘤的诊断和治疗手段越来越先进, 显著延长了患者的生存时间, 改善了患者的生存质量, 从而也使得多原发恶性肿瘤的检出率显著提高。而对多原发恶性肿瘤的漏诊和误诊增加了患者的死亡率, 故该文对多原发恶性肿瘤的概况、流行病学、病因、诊断、治疗及预后予以综述。

[关键词] 多原发恶性肿瘤; 病因; 诊断

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.02.013

中图分类号: R730 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)02-0156-05

**Advances in research on multiple primary malignant tumors** LI Min, XIE Ming (Department of head and Neck Surgery, Shanghai Key Discipline, EENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China)

Correspondence to: XIE Ming E-mail: ming.xie@fdeent.org

[Abstract] With the development of science and technology, the diagnosis and treatment of tumor is more and more advanced, which greatly prolongs patients' survival time and improves the quality of life leading to increased incidence and detection rate of multiple primary malignant tumors. However, misdiagnosis of multiple primary malignant tumors increases the mortality rate of patients. In this review, we mainly discussed the overview, epidemiology, etiology, diagnosis, treatment and prognosis of multiple primary malignant tumors.

[Key words] Multiple primary malignant tumors; Etiology; Diagnosis

多原发性恶性肿瘤(multiple primary malignant tumors, MPMT), 是指同一患者的同一器官或多个器官、组织同时或先后发生2种及以上的原发性恶性肿瘤, 全身各处均可发生。根据初发恶性肿瘤和第二恶性肿瘤确诊的时间间隔, Moertel等<sup>[1]</sup>将恶性肿瘤划分为同时性恶性肿瘤和异时性恶性肿瘤, 前者指2种以上的恶性肿瘤在6个月内接连发生, 而后者指2种恶性肿瘤的发生间隔超过6个月。三重恶性肿瘤, 按第二原发恶性肿瘤与第一原发恶性肿瘤时间间隔判定属同时性或异时性。

## 1 多原发恶性肿瘤概述

多原发恶性肿瘤的发生率报道不一。在所有恶性肿瘤患者中, Utada等<sup>[2]</sup>报道日本的发生率为8.1%, 而Ries等<sup>[3]</sup>报道美国的发生率为16%。国内文献报道的发生率为0.4%~2.4%<sup>[4]</sup>。其差别原因可能与种族地区有关, 此外还可能与当地医

疗水平、对多原发恶性肿瘤的认识水平、统计方法和文献发表等有关。多原发恶性肿瘤以双重恶性肿瘤为主, 三重恶性肿瘤较少, 四重及以上恶性肿瘤罕见。一般认为异时性多原发恶性肿瘤较同时性多原发恶性肿瘤多。

有研究发现, 年龄越大, 多原发恶性肿瘤的发生率越高, 发生年龄主要集中在50~60岁<sup>[5]</sup>。各文献报道多原发恶性肿瘤的好发部位不一致。Gursel等<sup>[6]</sup>报道第一原发恶性肿瘤好发部位依次为喉、膀胱和乳腺, 第二原发恶性肿瘤好发部位依次为肺、乳腺和结肠。Utada等<sup>[2]</sup>随访174 477例患者, 其中发生第二原发恶性肿瘤14 167例, 该研究总结第一原发恶性肿瘤主要是食管癌、喉癌, 其次为卵巢癌、下咽癌、口咽癌等; 第二原发恶性肿瘤好发部位为甲状腺、食管, 其次为乳腺、结肠。如果第一原发恶性肿瘤是口咽/下咽癌, 第二原发恶性肿瘤多为食管癌, 反之如果第一原发恶性肿瘤是食管癌, 第二原发恶性肿瘤是

口咽/下咽癌的概率也最大。同样乳腺癌、子宫癌、卵巢癌间是存在联系的，胃癌、结直肠癌也是如此，可能与多原发恶性肿瘤发生的病因有关。

Utada等<sup>[2]</sup>在研究乳腺多原发恶性肿瘤中发现时间间隔多为2年，Chen等<sup>[7]</sup>在对1 101例骨髓瘤多原发恶性肿瘤患者随访中发现5年内高发。贺舜等<sup>[8]</sup>在食管癌中发现同时性消化道原发肿瘤多见。各项研究报道时间不同，但5年内发生率比较高。更明确的好发时间间隔还需要多中心大数据统计发现。

## 2 多原发恶性肿瘤病因

现阶段多原发恶性肿瘤的病因尚不明确，众多学者认为是多种因素协同致癌。参考多篇文献可能有以下原因。

一些不良因素长期存在，如不良生活方式、内分泌因素及环境因素等，是导致多原发恶性肿瘤发生的主要原因。现已公认，大量吸烟、饮酒是呼吸系统及消化道多原发恶性肿瘤的致病因素。Slaughter等<sup>[9]</sup>提出“区域癌化”学说，即长期暴露于烟、酒等致癌因素的上呼吸道和消化道黏膜易在本系统内发生多个原发肿瘤灶或多个部位的癌前病变，从而在先证癌发病的不同时期发生第二原发肿瘤。Hori等<sup>[10]</sup>在食管鳞癌患者中，对口腔、下咽和食管进行碘染色观察，发现黏膜存在散在多发碘染不着色区域的病例。激素也是造成多原发恶性肿瘤的主要原因，多篇文献证实乳腺癌易伴发妇科肿瘤<sup>[11]</sup>。Angurana等<sup>[12]</sup>在对大于4 000例乳腺癌患者的随访中发现，应用他莫昔芬患者发生子宫内膜癌的风险度是不应用此药的4倍。激素不仅刺激先证癌的发生，也同时刺激第二原发肿瘤，可能受到的刺激不同，发生时间也有差异。长期暴露在辐射、工业污染等环境中，不同部位的不同组织暴露在相同的致癌环境中，也易患多原发恶性肿瘤<sup>[13]</sup>。

医源性因素包括放疗致癌和化学治疗致癌。放疗致癌指射线长期照射导致自由基形成，损伤DNA，而基因修复系统未在短时间内修补损伤的DNA，导致癌基因激活。Hashibe

等<sup>[14]</sup>在口腔癌病例研究中发现，经过放疗后发生第二原发癌的风险明显高于单独手术者，且多发生在照射野内。化疗致癌指抗癌药物在杀死肿瘤细胞的同时，也可杀死正常的细胞，或可导致正常细胞癌变，这些新诱发的肿瘤或癌以白血病居多，与化疗药物破坏血液环境有关，其可能的发病机制为化疗药物致DNA-蛋白质交联和(或)引起DNA链断裂、细胞转化、突变及染色体畸变等<sup>[15]</sup>。早在1990年，Curtis等<sup>[16]</sup>就发现乳腺癌患者化疗后易诱发白血病，作者随访了13 734例患者，其中24例发生急性白血病，较正常人群的发生率(2.1/万)明显提高；随后1组病例对照发现烷化剂致癌，病例组是对照组的11.9倍。现阶段已有大量文献证实放化疗可致癌<sup>[17]</sup>。

环境因素、生活方式和放化疗等共同导致基因的突变，最终导致肿瘤的形成。多宗文献探讨了基因突变和多原发恶性肿瘤发生的关系。Tiwari等<sup>[18]</sup>研究发现Lynch综合征患者不仅患有结肠癌，同时易并发其他多原发恶性肿瘤，比如卵巢癌、胃癌和膀胱癌等。可能由于基因错配修复，导致DNA序列错误，而在全身多器官发生突变，导致多部位肿瘤发生。Park等<sup>[19]</sup>认为，rs578776和rs11249433变异是多原发恶性肿瘤的危险因素。该文章纳入1 385例多原发恶性肿瘤患者和9 626例唯一原发癌患者进行对照分析，抽取所有患者血样，使用SNP检测188个癌症易感基因，从中找出rs578776和rs11249433基因位点与多原发恶性肿瘤有关，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。该研究样本较大，具有一定意义。但由于SNP检测效果有限，也缺乏治疗的详细信息，仍需进一步证实。Siolek等<sup>[20]</sup>发现CHEK2基因突变与甲状腺癌和乳腺多原发恶性肿瘤的发生相关，作者对468例甲状腺乳头状癌和468例无癌患者进行对照研究发现，甲状腺癌患者CHEK2基因突变更明显(15.6% vs 6.0%， $P<0.001$ )，在11例甲状腺癌伴乳腺多原发恶性肿瘤的患者中有7例存在CHEK2突变(63%， $P<0.001$ )。此外，还有很多分子标志物、突变基因在不同肿瘤中被发现，如p21、

*p53*、*Rho*家族和*NF-κB p65*等, 由于某个或某几个基因的突变, 引起多个因子发生变化, 构成通路, 从而导致肿瘤的发生。

另有多种因素与多原发恶性肿瘤的发生有关。① 与肿瘤易感性有关: 免疫监视和免疫防御等功能减退, 使得患者对肿瘤易感, 长期暴露于某种环境容易发生多种癌, 原因可能是肿瘤患者紊乱的内环境使得自身对外界和内在刺激抵抗性降低, 对致癌因素的敏感性增加。

② 与科学进步有关: 医学影像技术和各种内镜的发展, 提高了肿瘤的诊断水平, 使得以前未引起重视的症状或早期肿瘤得以发现, 手术、放化疗等治疗水平的提高, 延长了患者的生存期, 从而易导致多原发恶性肿瘤的发生。③ 与其他自身因素有关: 如体质量、体质指数及布林肯曼指数较高者易患多原发恶性肿瘤<sup>[21]</sup>。

### 3 多原发恶性肿瘤诊断

1932年, Warren等<sup>[22]</sup>制定了多原发恶性肿瘤的诊断标准并沿用至今: ① 每一种肿瘤须经组织细胞学证实为恶性肿瘤; ② 每一种肿瘤有其独特的病理形态; ③ 必须排除互为转移的可能性; ④ 肿瘤发生在不同部位, 两者不相互连续。2005年, 国际编码规则<sup>[23]</sup>在以上标准进行了修改, 增加了如果发生在相同器官或在成对器官中组织来源相同, 则不属于多原发恶性肿瘤。

首先, 多原发恶性肿瘤的症状多不明显, 一旦发现症状, 则要进行详细检查, 特别是发生在非转移瘤的好发部位, 应考虑是否发生多原发恶性肿瘤。多原发恶性肿瘤多发生在5年内, 所以术后应密切随访。其次, 影像学检查是诊断肿瘤的重要方式。近年来<sup>18</sup>F-FDG PET/CT应用于临床, 其具有全身扫描功能及很高的灵敏度, 可使肿瘤患者的多种原发肿瘤同时显像, 已展现出很大优势。Malik等<sup>[24]</sup>对591例食管癌患者行PET/CT检查, 发现多原发恶性肿瘤55例(9.3%)。对食管癌患者行PET/CT检查, 可及时发现同时性多原发恶性肿瘤。但由于各地区经济状况不同, 食管癌发病率也不同, PET/CT在食管癌患者或临床肿瘤患者中的应用

需要进一步探讨。再次, 对于空腔器官可用内镜检查。贺舜等<sup>[8]</sup>在3 104例食管癌中发现多原发恶性肿瘤369例, 占11.9%, 其中头颈部和胃部肿瘤占11.0%, 且同时性多原发恶性肿瘤占72.4%。食管鳞癌伴发消化系统肿瘤是常见现象<sup>[25]</sup>。特别是有烟酒史患者, 要常规行食管镜喉镜联合检查, 且术后可定期行上、下消化道内镜检查。最后, 病理是诊断肿瘤的金标准, 对于疑似原发肿瘤可行病理活检。

多原发恶性肿瘤涉及全身多个器官, 与转移瘤的鉴别有难度。多原发恶性肿瘤与转移瘤的主要鉴别点为: ① 转移瘤多发生在骨、肺和肝等, 而多原发恶性肿瘤有相对应的位置; ② 在影像学中, 转移瘤为多发、密度均匀、轮廓清晰的圆形灶, 而多原发恶性肿瘤为孤立病灶; ③ 当首发恶性肿瘤无复发, 也无周围淋巴结转移时, 发现其他部位肿瘤, 应考虑为多原发恶性肿瘤。对于多原发恶性肿瘤的筛查依赖于发病率和病因, 我们仍需对多原发恶性肿瘤的好发部位、好发时间间隔, 好发因素及好发基因进行大宗病例随访, 找到易发生多原发恶性肿瘤的高危因素, 对存在高危因素的患者术后定期行PET/CT检查或相应部位的检查, 增加检出率的同时减少资源浪费。

### 4 多原发恶性肿瘤治疗原则

现阶段尚无对多原发恶性肿瘤有特殊的治疗方案, 几乎所有的文献都支持根据肿瘤部位、病理分期、全身情况选择手术、放化疗为主的根治性治疗方法, 术前、术后可辅助放化疗。如果两原发恶性肿瘤的位置距离较远, 第一原发肿瘤行手术治疗或放化疗后, 不影响第二原发肿瘤的治疗。如果两原发恶性肿瘤的位置距离较近, 对于异时性多原发恶性肿瘤, 由于第一原发肿瘤治疗后黏连、解剖改变等原因, 则难以进行二次手术, 或经过放疗, 影响组织结构和血运, 因此对第二原发肿瘤多采用放化疗等保守治疗的方法<sup>[26]</sup>; 对于同时性多原发恶性肿瘤, 肿瘤范围较小, 可经内镜或开放手术同时切除, 若切除范围较大也可行分期手术<sup>[27]</sup>。

## 5 多原发恶性肿瘤预后

Lee等<sup>[28]</sup>随访了8 204例乳腺癌患者,所有患者均行根治性乳腺癌切除手术治疗,其中858例患有多原发恶性肿瘤。伴有多原发恶性肿瘤的0~1期乳腺癌患者较不伴多原发恶性肿瘤患者的生存率明显降低( $P<0.001$ ),而对于2~3期乳腺癌伴和不伴多原发恶性肿瘤患者的生存率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Kim等<sup>[29]</sup>研究了肺癌伴多原发恶性肿瘤的患者,根据肺癌分期、患者全身情况分别行保守治疗、手术治疗、放疗和化疗。统计分析发现,患有多原发恶性肿瘤患者预后较差,但差异无统计学意义,患者预后主要与抽烟、肺癌分期、肺癌的治疗方法以及第二原发癌的位置有关( $P<0.05$ )。Lee等<sup>[28]</sup>研究发现,多原发恶性肿瘤会影响乳腺癌预后,特别是影响早期乳腺癌。而Kim等<sup>[29]</sup>研究肺癌伴发多原发恶性肿瘤的患者中,主要影响患者预后的因素为肺癌本身。因此,我们应考虑对多原发恶性肿瘤患者预后的影响主要取决于多种癌中病理分期预后更差的那一种。患有多原发恶性肿瘤患者的预后普遍比单纯癌预后差的原因可能还有:①多原发恶性肿瘤多发生在老年人(老年人机体功能较差,对疾病的耐受能力差);②多原发恶性肿瘤好发于消化道、头颈部和肺等;③诊断延误,部分肿瘤发现较晚,先证癌的治疗影响了第二原发肿瘤的治疗。由于现在还没有大样本资料对多原发恶性肿瘤的治疗及预后进行综合分析,故对预后的影响因素还有待进一步研究。

## 6 总结和展望

现阶段对于肿瘤的治疗虽然取得了可喜的成绩,但多原发恶性肿瘤对我们仍然是一个很大的挑战。随着多原发恶性肿瘤发生率的增加,我们应该对高发相关恶性肿瘤的部位进行术前检查及术后随访,做到早期发现。对于多原发恶性肿瘤的治疗,提供靶点更明确的治疗,减少诱发多原发恶性肿瘤的病因。找到肿瘤发生的分子机制才是解决疾病最根本的办法。现阶段针对多原发恶性肿瘤的分子机制的研究还很少,我们应深入了解分子层面,筛选出多原发恶性肿瘤的易感基因,了解

基因的致病通路,从分子水平进行早期诊断和干预。

## [参 考 文 献]

- [1] MOERTEL C G, DOEKERTY M B, BAGGENSTOSS A H. Multiple primary malignant neoplasms II tumors of different tissues or organs [J]. *Cancer*, 1961, 14(2): 231-237.
- [2] UTADA M, OHNO Y, HORI M, et al. Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(7): 890-896.
- [3] RIES L A G, MELBERT D, KRAPCHO M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2004 [M]. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
- [4] 潘源,王家仓,梁寒. 消化系统原发恶性肿瘤116例临床分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(2): 191-193.
- [5] PATRASEU T, DORAN H, CATRINA E, et al. Synchronous tumors of the gastrointestinal tract [J]. *Chirurgia(Bucur)*, 2010, 105(1): 93-96.
- [6] GURSEL B, MEYDAN D, OZBEK N, et al. Multiple primary malignant neoplasms from the black sea region of Turkey [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(2): 667-674.
- [7] CHEN T, FALLAH M, BRENNER H, et al. Risk of second primary cancers in multiple myeloma survivors in German and Swedish cancer registries [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22084.
- [8] 贺舜,刘勇,刘晓,等. 食管鳞癌相关原发恶性肿瘤的临床特点分析 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(35): 2868-2870.
- [9] SLAUGHTER D P, SOUTHWICK H W, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin [J]. *Cancer*, 1953, 6(5): 963-968.
- [10] HORI K, OKADA H, KAWAHARA Y, et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(5): 858-866.
- [11] MELLEMKJAER L, CHRISTENSEN J, FREDERIKSEN K, et al. Risk of primary non-breast cancer after female breast cancer by age at diagnosis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(8): 1784-1792.
- [12] ANGURANA S L, KAPOOR R, KUMAR P, et al. Quadruple malignancy in a single patient: a case report and comprehensive review of literature [J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(2): 230-232.
- [13] 付尚志,李万平. 多原发癌的诊断与治疗 [J]. *临床军医杂志*, 2011, 39(3): 595-596.
- [14] HASHIBE M, RITZ B, LE A D, et al. Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers [J]. *Cancer Lett*, 2005, 220(2): 185-195.
- [15] TRAVIS L B, GOSPODAROWICZ M, CURTIS R E, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy

- for hodgkin's disease [ J ] . J Natl Cancer Inst, 2002, 94(3): 182-192.
- [ 16 ] CURTIS R E, MOLONEY W C, RIES L G, et al. Leukemia following chemotherapy for breast cancer [ J ] . Cancer Res, 1990, 50(9): 2741-2746.
- [ 17 ] OEFFINGER K C, BAXI S S, MOSKOWITZ C S, et al. Solid tumor second primary neoplasms: who is at risk, what can we do? [ J ] . Semin Oncol, 2013, 40(6): 676-689.
- [ 18 ] TIWARI A K, ROY H K, LYNCH H T. Lynch syndrome in the 21<sup>st</sup> century: clinical perspectives [ J ] . QJM, 2016, 109(3): 151-158.
- [ 19 ] PARK S L, CHRISTIAN P C, LIN Y, et al. Association of cancer susceptibility variants with risk of multiple primary cancers: the population architecture using genomics and epidemiology study [ J ] . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(11): 2568-2578.
- [ 20 ] SIOLEK M, CYBULSKI C, GASIOR-PERCZAK D, et al. *CHEK2* mutations and the risk of papillary thyroid cancer [ J ] . Int J Cancer, 2015, 137(3): 548-552.
- [ 21 ] MIYAZAKI T, TANAKA N, SANO A, et al. Clinical significance of total colonoscopy for screening of colon lesions in patients with esophageal cancer [ J ] . Anticancer Res, 2013, 33(11): 5113-5117.
- [ 22 ] WARREN S, GATES O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study [ J ] . Am J Cancer, 1932, 16(2): 1358-1414.
- [ 23 ] Working Group Report. International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition) [ J ] . Eur J Cancer Prev, 2005, 14(4): 307-308.
- [ 24 ] MALIK V, JOHNSTON C, DONOHOE C, et al. F-18-FDG PET-detected synchronous primary neoplasms in the staging of esophageal cancer incidence, cost, and impact on management [ J ] . Clin Nucl Med, 2012, 37(12): 1152-1158.
- [ 25 ] LEE G D, KIM Y H, KIM J B, et al. Esophageal cancer associated with multiple primary cancers: Surgical approaches and long-term survival [ J ] . Ann Surg Oncol, 2013, 20(13): 4260-4266.
- [ 26 ] MORITA M, KIMURA Y, YAMASHITA N, et al. Surgical strategies for esophageal cancer associated with head and neck cancer [ J ] . Surg Today, 2014, 44(9): 1603-1610.
- [ 27 ] MORITA M, KIMURA Y, SAEKI H, et al. Surgical resection for esophageal cancer synchronously or metachronously associated with head and neck cancer [ J ] . Ann Surg Oncol, 2013, 20(7): 2434-2439.
- [ 28 ] LEE J, PARK S, KIM S, et al. Characteristics and survival of breast cancer patients with multiple synchronous or metachronous primary cancers [ J ] . Yonsei Med J, 2015, 56(5): 1213-1220.
- [ 29 ] KIM S W, KONG K A, KIM D Y, et al. Multiple primary cancers involving lung cancer at a single tertiary hospital: Clinical features and prognosis [ J ] . Thorac Cancer, 2015, 6(2): 159-165.

( 收稿日期: 2016-09-10 修回日期: 2016-12-30 )