

诊疗经验

1 例肺癌、骨髓增生异常综合征及肾血管肉瘤三原发癌的病例报道

徐慧^{1*} 牟时代² 洪梅²

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院重庆医院血液内科,重庆 401120;²华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科,湖北武汉 430030

关键词 多原发癌;肺癌;骨髓增生异常综合征;肾血管肉瘤;个案报道
中图分类号 R730.263 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250318

Billroth 于 1889 年提出多原发癌(multiple primary carcinoma, MPC)的概念^[1],是指同一患者在不同器官或组织相继或同时发生两种及以上组织学独立起源的恶性肿瘤^[2]。随着肿瘤诊疗技术的进步和患者生存期的延长, MPC 的检出率呈现显著上升趋势。最新流行病学研究显示,恶性肿瘤患者发生第二原发癌的风险较普通人群增加 2~6 倍,其中三重癌发病率约为 0.5%~2.1%。 MPC 的发生机制复杂,涉及遗传易感性(如 Li-Fraumeni 综合征)、治疗相关性因素(放疗致 DNA 损伤)、免疫监控失调及环境致癌物累积效应等多因素交互作用。由于 MPC 尚无敏感检测指标,既往临床工作中对其认识不足,部分患者易误诊为肿瘤复发或转移而未及时对症治疗^[3]。 MPC 的诊断要点包括:①≥2 个恶性肿瘤;②各个肿瘤之间彼此独立,都呈原发性;③与发生时间无关系。目前临床实践中 MPC 的诊断仍面临重大挑战,其与肿瘤转移/复发的鉴别常需借助分子病理检测和二代测序技术。血液系统肿瘤与实体瘤的多原发组合在临床中尤为罕见,其发生机制可能涉及造血干细胞微环境改变及表观遗传调控异常^[4]。本文现分析 1 例涉及肺、血液系统及肾脏的三原发癌病例,结合最新文献探讨 MPC 的诊疗策略,旨在提高临床医师对这类复杂病例的认知和管理水平。

患者男,70 岁,主因“发现血小板减少 3 年,白细胞减少 12 d”于 2023 年 11 月 7 日就诊于华中科技大学同济医学院附属协和医院,现病史:患者 3 年前因“肺癌”于肿瘤医院就诊,行手术治疗及化疗,化疗后发现血小板减少($90 \times 10^9/L$),未行治疗。2023 年 10 月 26 日至当地医院体检,查血常规:白细胞计数 $2 \times 10^9/L$,血红蛋白 121 g/L,血小板计数 $91 \times 10^9/L$,患者为进一步诊疗就诊于我院。既往史:2020 年 11 月外院确诊肺癌,2020 年 11 月 13 日行“胸腔镜下右侧胸腔粘连松解+右肺下叶肺癌根治+肺修补术”,术后病检示(右下肺)浸润性腺癌。术后恢复可,后行化疗及靶向治疗(具体化疗方案不详,化疗药物包括培美曲塞二钠和奈达铂,口服奥希替尼 2 年),定期复查未见肿瘤复发。家族史:无肿瘤家族史。个人史:吸烟 20 年,平均 20 支/d,已戒烟 30 年,

饮酒史 20 年,平均 50 mL/d,未戒酒。无放射性物质及毒品接触史。查体:皮肤巩膜无黄染,腹平软,无压痛、反跳痛,未触及肿块,肝脾肋下未触及。

入院后完善血常规、骨髓穿刺等检查:①血常规:白细胞计数 $2 \times 10^9/L$,血红蛋白 115 g/L,血小板计数 $89 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.85 \times 10^9/L$;②骨髓细胞学:骨髓有核细胞增生减低,有核细胞少,仅计数 100 个;粒系占 59%,原始细胞占 14.5,部分细胞核浆发育失衡,见图 1;幼红细胞占 20.5%,比例大致正常,偶见双核幼红细胞;见巨核细胞 3 个/片,均为颗粒型巨核细胞,形态无明显异常;未见血液寄生虫及其他。血片:成熟红细胞大小不等,血小板散在,较少见。过氧化物酶染色(peroxidase staining, POX)(+),过碘酸-雪夫染色(periodic acid-schiff staining, PAS)(-),氯乙酸酯酶染色(chloroacetate esterase staining, CE)(-), α -醋酸萘酚酯酶染色(alpha-naphthyl acetate esterase staining, ANAE)(-)。髓象考虑为:骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多-2(myelodysplastic syndrome with excess blasts-2, MDS-EB-2);免疫分型-流式:9.76% 细胞(占全部有核细胞)表达 CD34、CD117、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、CD38、HLA-DR^{dim},部分弱表达 CD13、CD33、CD64,不表达 CD7、CD19、cCD3、cCD79a、CD11b、CD16、CD22、CD10、CD4、CD15、CD14、CD36、CD56、CD123、CD61、CD11c、CD71、CD2、CD3、CD5、CD8,为表型异常髓系原始细胞;粒系占有核 44.40%,比例不高,发育模式异常;单核细胞比例不高,以成熟阶段为主;淋巴细胞占有核细胞 29.91%,未见明显单克隆 B 细胞, T 及自然杀伤(nature kill, NK)/T 细胞表型未见明显异常;浆细胞比例不高;结论:有核细胞中,9.76% 为表型异常髓系原始细胞;粒系发育模式异常;淋巴细胞表型未见明显异常;染色体:46, XY^[2];基因检测:未发现突变基因及融合基因;骨髓活检:网状纤维染色:(0),免疫组织化学染色:CD34(10%+), CD117(10%+),末端脱氧核苷酸转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)(-), MPO(+), CD3(-), CD20(-), Ki67(-), CD56(-), CD61(+), CD68(-), CD138(-), CD235a(+), 诊断意见:考虑为 MDS-EB-2。

* 为华中科技大学同济医学院附属协和医院进修生
通信作者:洪梅, E-mail:hmhx@hust.edu.cn, 湖北省武汉市解放大道 1277 号

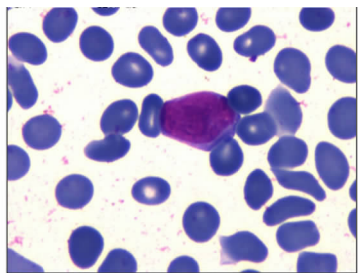


图1 骨髓涂片细胞学检查

综合检验检查结果考虑诊断为:MDS-EB-2。

分别于2023年11月23日、2024年01月02日、2024年02月26日、2024年04月22日、2024年06月24日、2024年09月07日、2024年12月23日行7周期维奈克拉联合阿扎胞苷(VA)方案化疗,多次复查骨髓细胞学均提示完全缓解(complete remission, CR),流式微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)阴性,2024年01月31日、2024年07月22日二代测序微小残留病灶检测(next-generation sequencing minimal residual disease, NGS-MRD):IDH2、TP53突变,2023年12月8日、2024年4月3日、2024年5月22日、2024年10月9日、2024年12月2日、2025年3月6日复查均未检测到基因突变。

2024年12月23日入院行第七周期化疗,化疗前检查肺部CT,对比前片(2024年2月26日)所及左肾上极软组织肿块影,大小约 $38\times 27\text{mm}$ 、较前明显增大,建议进一步检查。

2024年12月25日肾脏输尿管膀胱平扫+增强+三维成像:左肾上方见不规则团块状软组织密度影,增强扫描不均匀强化,大小约 $40\times 30\times 36\text{mm}$ (较大横截面 $\times$ 上下径),左肾下极后缘旁见结节状软组织密度影并明显强化、大者直径约7mm。

2024年12月30日完善PET-CT:左肾上方不规则软组织密度团块,代谢不均匀轻度增高较我院2024年1月CT明显增大;左肾下极后缘旁软组织密度小结节,代谢不高;以上考虑肿瘤性病变更可能,髓外造血待排,见图2。

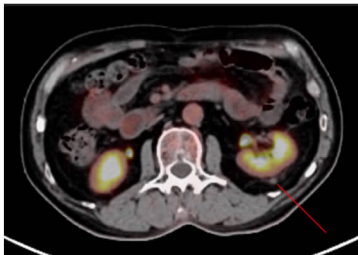


图2 患者2024年12月30日PET-CT(注:红线所指为左肾占位)

2025年01月06日患者于我院泌尿外科住院治疗,完善肾动脉计算机断层血管造影(computed tomography angiography, CTA)、肾静脉计算机断层静脉造影(computed tomography venography, CTV):左肾上极见不规则团块状软组织密度影,较大截面约 $39\times 32\text{mm}$,左肾下极后缘旁见结节状软组织密度影,大者直径约7mm。

2025年01月08日行腹腔镜下肾部分切除术(左肾),术后病理:(①左侧肾上极;②左侧肾下极)血管肉瘤,见图3。免疫组化染色示肿瘤细胞:ERG基因蛋白(+),CD34(+),FOSB蛋白(部分+),广谱细胞角蛋白(pan cytokeratin, PCK)(-),人类疱疹病毒8型(human herpesvirus 8, HHV8)(-),P53蛋白(30%+),CAMTA1蛋白(-),HMB45(-),黑色素瘤抗原A(melanoma antigen A, Melan A)(-),Ki67蛋白(LI:热点区约30%)。患者术后恢复可,2025年3月17日复查腹部CT未见明显异常。

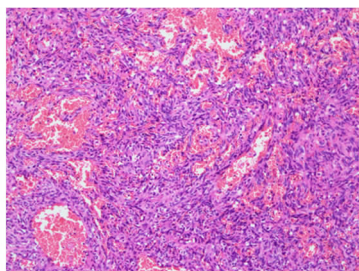


图3 肾脏病理图(HE $\times 40$)

讨论 目前国际学界对于MPC的诊断标准尚未完全统一^[3,5],其总体发生率不高,随着近年来人口老龄化及社会医疗的普及,肿瘤患者的生存期明显延长,MPC的发病率及检出率也呈增长趋势^[6,7]。有研究报道显示恶性肿瘤患者中MPC的发病率约为3%~5%,以双重癌最多见,三重癌次之,四重癌及更多重癌罕见^[8,9]。目前,MPC的病因尚不明确,一般认为是多种致癌因素共同作用的结果,可能与肿瘤的遗传易感性、免疫功能缺陷或紊乱、内分泌代谢失调、持续感染或应激刺激、既往接受过放化疗及环境因素、不良生活方式等有关^[10,11]。癌症患者再次新发肿瘤的概率远高于正常人群,可能主要与肿瘤易感基因的突变及肿瘤放化疗后机体免疫力下降有关。免疫系统功能紊乱与肿瘤的发生亦有一定相关性,实体瘤放化疗后继发血液系统肿瘤多见^[12]。

MPC与转移癌不同,后者属于恶性肿瘤的晚期病变,预后差;而MPC的预后取决于病理类型与肿瘤分期,而癌灶的数目并不是影响患者生存的独立危险因素。MPC患者具有潜在长期生存的可能,早发现、早诊断、早治疗是提高这类人群生存率并改善预后的关键^[13]。对于早期病灶局限的MPC,尽可能地完整切除病灶仍然是首选的治疗方法。对于无法完整切除病灶的患者可考虑化疗、免疫治疗、靶向治疗等综合治疗^[7,14]。

本例三原发癌组合具有显著异质性:肺腺癌(上皮来源)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)(血液系统)及肾血管肉瘤(间叶组织来源)。根据Warren-Gates诊断标准^[15],三者在组织学类型、解剖部位及临床进程方面均符合独立原发癌特征。值得关注的是第二原发MDS的发生时点(肺癌术后3年),可能与化疗药物(具体方案未详)的远期遗传毒性相关,研究显示铂类药物可导致造血干细胞TP53突变累积^[16]。研究显示,肾血管肉瘤的发生

涉及多种因素,包括遗传易感性、免疫抑制剂的使用以及某些基因突变(如 TP53)等^[17],而本例患者第三原发肾血管肉瘤的快速进展(确诊后 1 年)提示需重视血液肿瘤患者免疫抑制状态下的实体瘤筛查。

本病例为老年患者,同时患有三种原发恶性肿瘤,目前临床症状较轻、生活质量较好,但总体而言,该患者具有年龄、不良预后基因等高危因素^[18],整体预后较差^[19]。本病例当前的成功管理得益于多学科协作:①MDS 治疗采用表观遗传调控剂(阿扎胞苷)联合 BCL-2 抑制剂(维奈克拉)的创新方案,获得持续分子学缓解;②肾占位的及时介入诊断(PET-CT 代谢特征分析)及微创手术干预;③贯穿全程的免疫功能监测及支持治疗。血管肉瘤对传统化疗敏感性差,本病例完整切除后未行辅助治疗的选择符合美国国家综合癌症网络临床实践指南软组织肉瘤指南^[20]推荐,但需密切随访监测。对于老年 MPC 患者的治疗目的在于改善其生活质量、延长其生存期,治疗关键在于早期明确诊断,针对不同种类恶性肿瘤积极给予相应治疗。

本研究通过系统分析 1 例罕见的三原发癌病例,强调临床工作中需建立“肿瘤全生命周期管理”理念,对于恶性肿瘤患者应建立长期随访机制,定期进行跨系统肿瘤筛查。在治疗决策时需权衡抗肿瘤疗效与继发恶性肿瘤风险,通过多组学检测实现精准分型,最终改善 MPC 患者的生存预后。

参考文献

1 Carr RJ, Langdon JD. Multiple primaries in mouth cancer—the price of success[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 1989, 27(5): 394-399.

2 Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. II. Tumors of different tissues or organs[J]. Cancer, 1961, 14: 231-237.

3 Ye YZ, Neil AL, Wills KE, et al. Temporal trends in the risk of developing multiple primary cancers: a systematic review[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 849.

4 Terekhanova NV, Karpova A, Liang WW, et al. Epigenetic regulation during cancer transitions across 11 tumour types[J]. Nature, 2023, 623(7986): 432-441.

5 Jena A, Patnayak R, Lakshmi AY, et al. Multiple primary cancers: an enigma[J]. South Asian J Cancer, 2016, 5(1): 29-32.

6 Lu M Y, Zhang XM, Chu Q, et al. Susceptibility genes associated with multiple primary cancers[J]. Cancers, 2023, 15(24): 5788.

7 Ge SW, Wang B, Wang ZH, et al. Common multiple primary cancers associated with breast and gynecologic cancers and their risk factors pathogenesis treatment and prognosis: a review[J]. Front Oncol, 2022, 12: 840431.

8 刘战涛, 宋艳秋. 多原发恶性肿瘤 1 例报告[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(4): 374-376.

9 Nemeth Z, Czigner J, Ivan L, et al. Quadruple cancer including triple cancers in the head and neck region[J]. Neoplasma, 2002, 49(6): 412-414.

10 Markowska A, Lubin J, Markowska J, et al. Multiple primary cancers in BRCA1/2 carriers - A review of literature and our observations[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2017, 38(3): 361-363.

11 Cybulski C, Nazarali IS, Narod SA. Multiple primary cancers as a guide to heritability[J]. Int J Cancer, 2014, 135(8): 1756-1763.

12 把环环, 刘心. 恶性血液病并发第二肿瘤的临床特征与危险因素分析(附 33 例)[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(16): 2610-2614.

13 Zhang WJ, Xiao F, Li J, et al. Rare heterochronous liver and pancreatic multiple primary cancers: a case report and literature review[J]. Z Gastroenterol, 2020, 58(11): 1094-1098.

14 Copur MS, Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime[J]. Oncology (Williston Park), 2019, 33(7): 280-283.

15 朱晓莉, 逯青丽, 刘建. 34 例与肺癌相关的多原发癌的临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(5): 303-304, 337.

16 Shah MV, Arber DA, Hiwase DK. TP53-mutated myeloid neoplasms: 2024 update on diagnosis risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2025: 1-28.

17 贺大林, 薛蔚, 周芳坚, 等. 肾癌基因检测中国专家共识(2021 版)[J]. 现代泌尿外科杂志, 2022, 27(3): 192-200.

18 蔡威, 周密, 商臻, 等. 奥安珠单抗联合来那度胺有效治疗复发难治滤泡性淋巴瘤患者 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(5): 428-430.

19 张健敏, 何莉磨卓, 晋佩佩, 等. 伴 TP53 突变骨髓增生异常综合征并自身免疫性溶血性贫血 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(4): 382-384.

20 阎晨涛, 陆维祺. NCCN 软组织肉瘤临床实践指南腹膜后软组织肉瘤部分解读[J]. 中国临床医学, 2019, 26(3): 321-325.

(2025-02-11 收稿 2025-03-24 修回)

《内科急危重症杂志》重要通知

近期有不法分子假借编辑部名义进行违法行为, 若您收到任何要求添加私人账号的邮件或电话短信, 请务必不要相信! 有任何疑问请与官方邮箱: nkjwzzzz@163.com 或官方电话: 027-69378378 联系。

目前, 本刊联系方式仅为邮箱和电话, 其余均为诈骗, 请勿相信!

《内科急危重症杂志》编辑部