文章编号:1000-5404(2009)13-1261-03

论著

合并肾细胞癌的多原发恶性肿瘤临床分析

张海梁,叶定伟,姚旭东,张世林,戴 波,沈益君,朱 耀,朱一平,施国海,马春光 (复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科,上海 200032)

摘 要:目的 探讨与肾细胞癌相关的多原发恶性肿瘤的发生率及其临床病理特征。**方法** 回顾性分析21例肾细胞癌相关的多原发恶性肿瘤患者的病史特点、治疗经过以及临床转归。**结果** 2004年12月至2007年12月我院诊治的肾细胞癌病例中多原发恶性肿瘤的发生率为6.23%(21/337)。其中男性12例,以前列腺癌、结肠癌、食管癌、非霍奇金淋巴瘤为主,其他原发恶性肿瘤发生于肾细胞癌前者4例,同时性3例,发生于肾细胞癌后者5例。女性患者9例,以乳腺癌为主,发生于肾细胞癌前的其他原发恶性肿瘤7例,同时性2例。所有患者的肾细胞癌的病理类型均为透明细胞癌。**结论** 肾细胞癌相关的多原发恶性肿瘤并不罕见。各原发恶性肿瘤的治疗原则仍应按照所患不同肿瘤的不同治疗方法来处理。

关键词: 肾细胞癌;多原发恶性肿瘤;病因
中图法分类号: R73-31; R730.2; R737.11 **文献标识码:** A

Clinical analysis of multiple primary malignant tumors and concurrent renal cell carcinoma

ZHANG Hai-liang, YE Ding-wei, YAO Xu-dong, ZHANG Shi-lin, DAI Bo, SHEN Yi-jun, ZHU Yao, ZHU Yi-ping, SHI Guo-hai, MA Chun-guang (Department of Urology, Cancer Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence and clinical features of multiple primary malignant tumors related to renal cell carcinoma. Methods The patient history, treatment, and prognosis in 21 cases of multiple primary malignant tumors associated with renal cell carcinoma were analyzed retrospectively. Results From December 2004 to December 2007, the incidence rate of multiple primary malignant tumors associated with renal cell carcinoma in our hospital was 6.23% (21/337). In 12 male cases, prostate cancer, colon cancer, esophageal cancer, and non-Hodgkin's lymphoma were the most common. Occurrence of other primary malignancies before renal cell carcinoma was found in 4 cases, co-occurrence in 3 cases, and post-occurrence in 5 cases. Nine female patients were mainly characterized by breast cancer. Occurrence of other primary malignancies was found in 7 cases, but co-occurrence in 2 cases. The sub-type of renal cell carcinoma belonged to clear cell carcinoma in all patients. Conclusion Multiple primary malignant tumors and concurrent renal cell carcinoma are not rare. The treatment of multiple primary malignant tumors related to renal cell carcinoma should be conducted in accordance with the principle of different strategies for different malignancies.

Key words: renal cell carcinoma; multiple primary malignant tumors; pathogenesis

肾细胞癌约占所有恶性肿瘤的2%~3%,2001年全球因肾细胞癌死亡的病例估计逾100 000[1]。2005年上海男性肾细胞癌标化发病率达6.21/10万,居男性恶性肿瘤第10位;女性肾细胞癌标化发病率为3.40/10万,居女性恶性肿瘤第14位。肾癌合并其他原发恶性肿瘤也有一定的发生率,国内外研究报道1.0%~27.4%不等[2-10]。我们于2004年12月至2007年12月诊治肾细胞癌相关的多原发恶性肿瘤患者共21例,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 临床资料

Warren和Gutes在1932年提出的多原发癌诊断标准:①每个肿瘤均为恶性;②各肿瘤发生于不同器官或部位,有各自独特的病理特征;③排除彼此互为转移和复发的可能性[3-5]。本组肾细胞癌患者共337例,根据此标准,其中有21例患者合并其他原发恶性肿瘤,发生率6.23%。平均肾癌发病年龄53.4岁(38~77岁)。肾脏原发肿瘤的病理类型均为肾透明细胞癌,

作者简介:张海梁,男,上海市人,硕士,主治医师,主要从事泌尿男生殖系统肿瘤方面的研究,发表论文11篇。E-mail:zhanghl918918@yahoo.com.cn
通信作者:叶定伟,E-mail:dwye@shca.org.cn
收稿日期:2009-02-12;修回日期:2009-03-17

表1 与肾癌相关的多原发癌患者的临床特征

编号	性别	年龄(岁)	肾癌分期	第二原发癌及分期	距发现肾癌的间隔时间(月)	第二原发癌治疗	诊断肾癌后生存时间(月)
1	男	56	Ⅳ期	右半结肠癌Ⅲ期	-16	根治手术+辅助化疗	30
2	女	63	Ⅰ期	右半结肠癌Ⅱ期	-7	根治手术+辅助化疗	13+
3	男	61	Ⅱ期	前列腺癌Ⅰ期	+1.5	根治手术	27+
4	女	30	Ⅰ期	左卵巢恶性畸胎瘤Ⅱ期	-15	根治手术+腹腔化疗	31
5	男	38	Ⅰ期	非霍奇金淋巴瘤Ⅱ期	+8	化疗	42+
6	女	54	Ⅰ期	右乳腺癌Ⅱ期	-116	根治手术+辅助放、化疗	22+
7	男	39	Ⅰ期	胰腺癌Ⅳ期	0	化疗	5
8	男	48	Ⅲ期	食管癌Ⅱ期	-10	根治手术+辅助放、化疗	11
9	男	77	Ⅲ期	非霍奇金淋巴瘤Ⅱ期	-10.5	化疗	19
10	女	48	Ⅰ期	右乳腺癌Ⅰ期	-1.5	根治手术	24+
11	男	42	Ⅰ期	膀胱癌Ⅰ期	0	微创手术+膀胱灌注化疗	37+
12	女	61	Ⅰ期	右乳腺癌Ⅰ期	0	根治手术	33+
13	女	65	Ⅲ期	右乳腺癌Ⅲ期	-9.5	根治手术+辅助化疗	16+
14	女	38	Ⅱ期	宫颈癌Ⅱ期	-44	根治手术+辅助化疗	28+
15	男	65	Ⅲ期	食管癌Ⅱ期	-9.5	根治手术	17
16	男	47	Ⅰ期	鼻咽癌Ⅱ期	-97	放疗+化疗+颈清扫术	16+
17	女	56	Ⅰ期	右乳腺癌Ⅱ期	-14	根治手术+辅助化疗	22+
18	男	69	Ⅱ期	前列腺癌Ⅳ期	+62	内分泌治疗	79+
19	女	63	Ⅰ期	右乳腺癌Ⅰ期	-31.5	根治手术	35+
20	男	55	Ⅰ期	左半结肠癌Ⅱ期	+23	根治手术+辅助化疗	52+
21	男	47	Ⅱ期	肝癌Ⅲ期	+49	介入+靶向治疗	56

其他器官和部位的原发恶性肿瘤也经手术或活检确诊,其中男性12例,合并的其他原发恶性肿瘤以前列腺癌、结肠癌、食管癌、非霍奇金淋巴瘤为主;女性患者9例,其他原发恶性肿瘤以乳腺癌为主。具体肿瘤类别见表1。

1.2 治疗方法

治疗肾细胞癌,主要采用手术方式,其中行肾癌根治术16例,保留肾单位的手术3例,2例行肾脏肿瘤活检术(肾癌Ⅳ期和胰腺癌Ⅳ期),明确病理诊断。其他部位原发恶性肿瘤,均按相应肿瘤的诊治原则分期治疗,具体见表1。诊断肾癌后的中位随访时间为27个月(5~79个月)。

1.3 统计方法

采用SPSS 15.0统计软件,通过Kaplan-Meier行检验单因素生存分析。

2 结果

2.1 其他原发恶性肿瘤的好发部位

本组中与肾细胞癌相关的其他原发恶性肿瘤最常见于乳腺(6例),其次是结肠(3例)、前列腺(2例)、食管(2例)和非霍奇金淋巴瘤(2例);女性肾癌患者中主要的是乳腺癌(6/9)。

2.2 其他原发恶性肿瘤发生时间

根据多原发恶性肿瘤同时或异时发生的概念,两种恶性肿瘤发生间隔时间超过6个月,属异时性发生;小于6个月,属同时性发生。本组中男性患者12例,其他原发恶性肿瘤发生于肾细胞癌前者4例,同时性3例,发生于肾细胞癌后者5例;女性患者9例,其他原发恶性肿瘤发生于肾细胞癌前的其他原发恶性肿瘤7例,同时性发生2例。同时性发生与异时性发生的患者的生存时间无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 其他原发恶性肿瘤的治疗方式

根治性手术仍是首选的治疗方法,除非该恶性肿瘤已经晚期或是淋巴瘤等以化疗为主要治疗的恶性肿瘤。本组病例中有61.9%(13/21)患者因其肾癌以外他原发恶性肿瘤而接受辅助性或治疗性化疗,其中11例在发生肾癌前至少6个月曾接受化疗,所用化疗药物主要有5-FU、DDP、CTX、阿霉素和奥沙利铂。曾接受放疗的患者有3例,均发生于诊断肾癌前。

2.4 随访和生存时间

本组21例肾细胞癌病理类型均为透明细胞癌,Ⅰ期12例,Ⅱ期4例,Ⅲ期4例,Ⅳ期1例,肾癌相关生存时间曲线见图1。其他原发恶性肿瘤发生于肾癌前者共有11例,其中已死亡4例,存活时间11~31个月;同时性发生者5例,死亡1例,存活时间5个月;发生于肾癌之后者5例,死亡2例,存活时间分别为30个月和56个月;其余患者均存活,随访时间13~79个月。

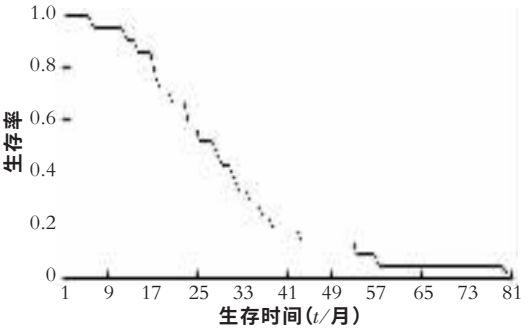


图1 肾细胞癌的生存时间曲线图

3 讨论

多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant neo-

plasms,MPMNs)是指宿主同时或先后发生 2 个或以上的原发恶性肿瘤[3]。临床上,MPMNs 易与恶性肿瘤复发、转移混淆,但两者的处理及预后不同。

MPMNs 的发病机制尚不清楚,多数学者认为与致癌因素的持续作用、宿主的易感性、机体的免疫缺陷、理化环境因素、放化疗副作用、吸烟、不良的生活方式等有关。研究提示,肺部及头颈部肿瘤相远隔部位的上皮组织 p53 过度表达,可作为 MPMNs 发生的生物学标记,主要理论依据是由于许多肿瘤患者在特定原因和条件下体内存在抗癌基因 p53 的突变和失活,失去抗癌作用,从而导致肿瘤发生[11]。另外,bcl-2 基因变异也是多原发癌组织中较常见的变化[12]。这些对 MPMNs 的早期发现和基因治疗有一定临床意义。

放、化疗的致癌性也是 MPMNs 的诱发因素之一。MPMNs 患者本身存在基因缺陷,放、化疗可以进一步诱发进一步的基因突变,导致继发性恶性肿瘤的产生[13,14]。Schenker 等[15]分析了乳腺癌患者术后放、化疗,肺癌和淋巴瘤重复癌的发病率明显增加,提示放射线辐射和化学药物在重复癌的发生中起到重要作用。而 Brenner 等[16]也证实,局限性前列腺癌患者在接受根治性放疗后,发生第二原发恶性肿瘤的危险性比接受手术治疗的患者明显升高。本组中有 61.9%(13/21)患者因肾癌以外原发恶性肿瘤而接受辅助性或治疗性化疗,其中 11 例在发生肾癌前至少 6 个月曾接受化疗,也有一定提示作用。

与肾细胞癌相关的 MPMNs 发生率国内外报道差异较大,多数国内学者认为其发生率在 1% 左右,而 Rabbani 等[8]报道肾细胞癌相关的 MPMNs 发生率 26.9%(148/551),合并 2 种及以上其他原发恶性肿瘤的 34 例(6.2%);之前 85 例(45.0%),同期 74 例(39.4%),之后 30 例(16.0%);最常见的是乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、膀胱癌和非霍奇金淋巴瘤。日本学者 Sato 等[10]发现肾细胞癌患者中合并发生至少 1 种其他癌症的比率为 12%(38/319),其中 4 例患者至少有 2 种其他恶性肿瘤;发生于肾癌前的 13 例,同期 19 例,之后 10 例。本组肾细胞癌病例 MPMNs 发生率为 6.23%(21/337),明显高于国内以往报道,但仍低于国外报道。可能是因为我们现在有比以往先进的肿瘤检测方法,检出率更高,但还未达到发达国家水平。本组中最常见的合并恶性肿瘤也是乳腺癌、结肠癌、前列腺癌以及非霍奇金淋巴瘤,与国外报道相符。

本组中其他原发恶性肿瘤发生于肾癌前 11 例,同期发生 5 例,之后 5 例,与国外数据基本相符,发生于肾癌前的比例较高,其中多数是乳腺癌患者,这可能与我院每年治疗的乳腺癌病例较多,并且采用个体化综合治疗,以及密切随访有很大的关系。

我们应该将 MPMNs 视为多种原发恶性肿瘤的组合,如果各原发肿瘤均为早期,则该患者就可视为早期病例,其预后明显优于单原发恶性肿瘤的复发或转移。因此,早期诊断和早期治疗是影响 MPMNs 患者生存的主要因素[17]。而根据不同原发恶性肿瘤采取因病、因期的个体化综合治疗,才能达到治愈或者最大限度延长生存的最佳疗效。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*. Cancer statistics, 2006[J]. CA Cancer J Clin, 2006,56(2):106 - 130.

[2] Moertel C G, Dockerty M B, Baggenstoss A H. Multiple primary malignant neoplasms[J]. Cancer,1961,14:221 - 237.

[3] 刘复生,秦德兴,王奇璐. 多原发癌瘤 172 例临床病理分析[J]. 中华肿瘤杂志,1979,2(1):113 - 118.

[4] 顾方六,张秀伦,宋淑琴,等. 泌尿及男生殖系多器官肿瘤(128 例分析)[J]. 中华泌尿外科杂志,1986,7(1):19 - 22.

[5] 李　威,詹友庆,李国辉. 双原发癌 156 例临床分析[J]. 中华肿瘤杂志,1996,18(4):296 - 298.

[6] 万　奔,朱　则,邓京平,等. 泌尿男生殖系多原发恶性肿瘤(附 39 例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志, 2000,21(9):560 - 561.

[7] 于　满,苏贵年,王　珏,等. 泌尿男生殖系多原发恶性肿瘤(附 22 例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志,2002,23(2):91 - 93.

[8] Rabbani F, Grimaldi G, Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma[J]. J Urol, 1998, 160(4):1255 - 1259.

[9] Beisland C, Talleraas O, Bakke A, *et al*. Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study[J]. BJU Int,2006,97(4):698 - 702.

[10] Sato S, Shinohara N, Suzuki S, *et al*. Multiple primary malignancies in Japanese patients with renal cell carcinoma[J]. Int J Urol, 2004, 11(5):269 - 275.

[11] Schantz S P, Spitz M R, Hsu T C. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic marker for risk of multiple primary malignancies[J]. J Natl Cancer Inst, 1990, 82(22):1773 - 1775.

[12] Hsu T C, Johnston D A, Cherry L M, *et al*. Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis[J]. Int J Cancer,1989,43(3):403 - 409.

[13] Horii A, Han H J, Shimada M, *et al*. Frequent replication errors at microsatellite loci in tumors of patients with multiple primary cancers [J]. Cancer Res, 1994,54(13):3373 - 3375.

[14] Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958 - 1996: a search for common mechanisms[J]. Br J Cancer, 2001,85(7):997 - 1005.

[15] Schenker J G, Levinsky R, Ohel G. Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel[J]. Cancer,1984,54(1): 145 - 150.

[16] Brenner D J, Curtis R E, Hall E J, *et al*. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery[J]. Cancer,2000,88(2):398 - 406.

[17] 谢锦来,李励献,罗立君, 等. 泌尿生殖系相关的多原发恶性肿瘤 21 例分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2006, 26(3):300 - 302.

(编辑　王　红)