

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.041

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.041>

异时性多原发恶性肿瘤 1 例临床病理分析并文献复习

朱涤潮¹, 张晔², 夏郁金³, 金雷⁴, 张明辉¹, 张涛⁵, 徐光如¹

(1. 上海市浦东新区人民医院肿瘤科, 上海 201299; 2. 苏州大学基础医学与生物科学学院人体解剖与组织胚胎学系, 江苏 苏州 215123; 3. 上海市浦东新区人民医院放射科, 上海 201299; 4. 上海市浦东新区人民医院病理科, 上海 201299; 5. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 武汉 430024)

[摘要] 上海市浦东新区人民医院肿瘤科收治1例患有多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant tumors, MPMTs)的患者。从初诊乳腺癌至今患者生存18余年。患者, 女, 45岁, 2001年3月26日患者因“发现左侧乳房肿块3个月余”, 遂行手术及术后化疗。2002年5月19日复查示: 右乳占位考虑恶性肿瘤可能。给予术前新辅助化疗后行手术治疗, 术后放化疗并口服三苯氧胺10年至2013年结束。2017年12月因“胸闷、气促1周”就诊上海华山医院行PET/CT检查, 结果示: 肺癌, 肝及骨转移。2018年1月上海市浦东新区人民医院普外科行支气管动脉及肝动脉灌注化疗及栓塞术。至2019年7月1日, 患者定期唑来膦酸保骨治疗。2018年3月肝动脉灌注化疗及栓塞术后患者未行相关基因检测, 自行口服吉非替尼至2018年8月。右肺下叶、右肺上叶结节灶缩小, 肝原低密度结节灶亦明显缩小。2018年10月18日患者因“间隙性排淡红色肉眼血尿”就诊, 在局部麻醉下行膀胱镜检查+活检术, 活检病理提示: 膀胱非浸润性低级别乳头状尿路上皮癌。术后予吉西他滨1 g膀胱灌注化疗。2018年12月1日患者因右侧肢体麻木就诊于上海市浦东新区人民医院, 上海市浦东新区人民医院头部CT示: 左侧顶叶及右侧颞枕部低密度影, 考虑患者脑转移。2018年12月3日至2019年6月21日患者脑部接受全脑放疗、口服吉非替尼、静脉化疗、口服AZD9291(血液检测提示EGFR基因T790M突变)等治疗后脑部病灶较前消退, 肝脏病灶明显缩小, 本例患者PFS时间尚未达到。各项肿瘤标志物较前下降, 生活质量良好。多原发恶性肿瘤发病率较低, 涉及病种较多, 治疗上相对困难。在诊断上, 对于新发病灶建议行病理检查排除多原发可能。靶向药物针对基因敏感突变的应用在治疗方法的选择上至关重要。多学科会诊(multi-disciplinary treatment, MDT)模式具有最大限度减少患者的误诊误治、缩短患者诊断和治疗等待时间、增加治疗方案的可选择性、制定最佳治疗手段的优势。

[关键词] 多原发恶性肿瘤; T790M; AZD9291

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-10

通信作者 (Corresponding author): 徐光如, Email: xugrr@sina.com

基金项目 (Foundation item): 上海市卫生计生委科研课题项目 (20174Y0155)。This work was supported by the Youth/General Project of Shanghai Health Bureau (20174Y0155), China.

Multiple primary malignant tumors: A case report of clinicopathological analysis and literature review

ZHU Dichao¹, ZHANG Ye², XIA Yujin³, JIN Lei⁴, ZHANG Minghui¹, ZHANG Tao⁵, XU Guangru¹

(1. Department of Oncology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299; 2. Department of Anatomy and Cytoneurobiology Unit, School of Biology and Basic Medical Sciences, Soochow University, Suzhou Jiangsu 215123; 3. Department of Radiology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299; 4. Department of Pathology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299; 5. Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430024, China)

Abstract

One patient with multiple primary malignant tumors (MPMTs) was treated at the Department of Oncology of Shanghai Pudong New Area People's Hospital. Since the first diagnosis of breast cancer, patients have survived for more than 18 years. The patient, female, 45 years old, underwent surgery and postoperative chemotherapy on March 26, 2001 due to "the discovery of left breast mass for more than 3 months". Review on May 19, 2002 suggested that malignant tumor may be considered in the right breast. Preoperative neoadjuvant chemotherapy was followed by surgical treatment, postoperative chemoradiotherapy and oral tamoxifen for 10 years until 2013. In December 2017, the patient was admitted to Shanghai Huashan hospital due to "chest tightness and shortness of breath for 1 week". PET/CT examination suggested lung cancer, liver and bone metastasis. In January 2018, bronchial artery and hepatic artery perfusion chemotherapy and embolization were performed in the general surgery department of our hospital. The patient has been treated regularly with zoledronic acid for bone preservation. In March 2018, patients received no relevant genetic test after hepatic artery perfusion chemotherapy and embolization and took gefitinib orally until August 2018. Nodules in the lower lobe of the right lung and the upper lobe of the right lung were reduced, and the original low-density nodules in the liver were also significantly reduced. On October 18, 2018, the patient went to see a doctor for "interstitial discharge pink gross hematuria" and underwent cystoscopy under local anesthesia and biopsy. The biopsy pathology suggested that the patient had non-invasive low-level papillary urothelial carcinoma of the bladder. After surgery, gemcitabine was given 1 g bladder perfusion chemotherapy. On December 1, 2018, the patient was admitted to our hospital due to numbness of the right limb. The head CT of our hospital showed low-density shadows in the left parietal lobe and right temporo-occipital region, and the brain metastasis of the patient was considered. During the period of December 3, 2018 to June 21, 2019, the brain lesions of the patient were resolved and the liver lesions were significantly reduced after the treatment of whole-brain radiotherapy, oral Gefitinib, intravenous chemotherapy and oral AZD9291 (blood test revealed EGFR T790M mutation). In this case, the time of PFS has not yet reached. The tumor markers decreased and the quality of life was good. The incidence of multiple primary malignancies is relatively low, involving many diseases and relatively difficult to treat. In terms of diagnosis, it is recommended to select pathological examination for new lesions to exclude the possibility of multiple primary lesions. The application of targeted drugs to target gene sensitive mutations is very important in the selection of treatment methods. Multi-disciplinary treatment (MDT) mode has the advantages of minimizing misdiagnosis and mistreatment of patients, shortening the waiting time for diagnosis and treatment, increasing the selectivity of treatment plan, and formulating the best treatment method.

Keywords multiple primary malignant tumors; T790M; AZD9291

多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant tumors, MPMTs)是患者身患两种或两种以上不同组织来源的原发性恶性肿瘤。此病在恶性肿瘤既往报道^[1]中发病率为0.73%~11.7%。这种罕见的病症是同步的还是异时的取决于诊断时间:第一原发肿瘤与第二原发肿瘤之间的时间间隔<6个月时为同时性,超过6个月时为异时性^[2]。特别是男性>50岁是高风险人群,第一及第二原发恶性肿瘤间隔<60个月与患者的预后不良有关^[3]。由于此病治疗无标准方案,更无相关专家共识参考。因此,在治疗上相对棘手。现将上海市浦东新区人民医院肿瘤科收治的1例患有双侧乳腺癌、右肺腺癌肝及脑转移、膀胱浸润性乳头状尿路上皮癌,血液液体活检提示存在EGFR基因T790M突变,既往多种治疗后使用AZD9291,脑部及肝脏部位病灶明显缩小,各项肿瘤标志物较前下降及生活质量良好的病例报告如下。

1 临床资料

患者,女,45岁,2001年3月26日患者因“发现左侧乳房肿块3个月余”就诊上海华山医院,完善相关检查提示乳腺癌(具体病理不详),遂行手术治疗,术后病理不详。术后化疗6次(CMF方案,具体剂量不详)。患者2002年5月19日复查提示:右乳占位考虑恶性肿瘤可能。给予术前新辅

助化疗(表阿霉素+紫杉醇)2次(具体剂量不详)。2003年再次行手术治疗(术后病理不详),术后放疗25次,化疗4次(紫杉醇+表阿霉素),口服三苯氧胺10年至2013年结束。患者2017年12月因“胸闷、气促1周”就诊上海华山医院行PET/CT检查,提示肺癌,肝及骨转移。2017年12月22日查肿瘤指标NSE: 5.86 ng/mL, AFP: 5.45 ng/mL, CEA: 134.73 ng/mL, CA125: 315.60 U/mL, CA153: 34.30 U/mL, CA199: 11.86 U/mL, CYFRA211: 5.98 ng/mL,患者曾行支气管镜检查,未明确病理类型。患者及家属放弃CT引导下肺组织穿刺活检进行病理学诊断。2018年1月上海市浦东新区人民医院(以下简称“我院”)普外科予支气管动脉及肝动脉灌注化疗及栓塞术(多西他赛80 mg+奥沙利铂20 mg)1次。术前腹部CT检查结果(图1)。患者至今定期唑来膦酸保骨治疗。

2018年3月肝动脉灌注化疗及栓塞术(多西他赛80 mg+奥沙利铂20 mg)第二次后患者未行相关基因检测,自行口服吉非替尼靶向治疗至2018年8月。相关CT检查结果见图2。

2018年10月患者出现间隙性排淡红色肉眼血尿,当时尿频尿急尿痛,无腰酸腰痛,无畏寒发热,无排尿不畅。就诊于我院。彩超提示:膀胱壁上多个高回声团块,较大约15 mm×13 mm,双肾肾窦内点状强回声,残尿50 mL。2018年10月15日CT检查结果见图3。



图1 2018年1月3日患者肝动脉灌注化疗及栓塞术前腹部CT

Figure 1 Abdominal CT of the patient before hepatic artery perfusion chemotherapy and embolization on August 3, 2018

(A)肝左、右叶内可见多发低密度结节,密度不均,境界不清;(B)肝右叶多发低密度结节;(C)近膈顶层面示肝右叶多发结节灶。

(A) Multiple low-density nodules with uneven density and unclear boundary could be seen in the left and right lobe of the liver; (B) Multiple low-density nodules in the right lobe of the liver; (C) Multiple nodules in the right lobe of the liver near the phrenic apex.

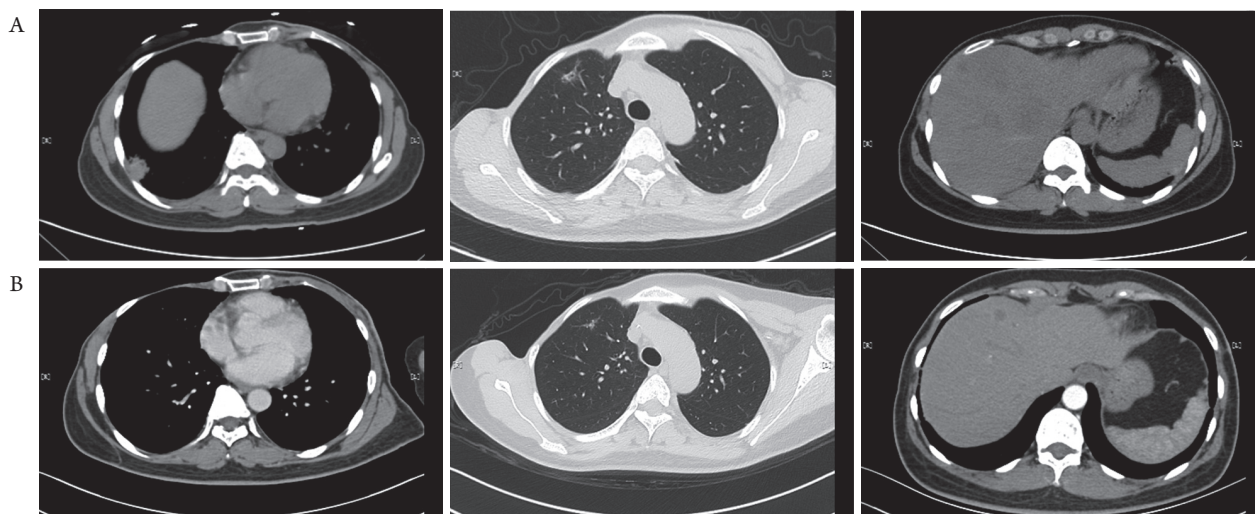


图2 2018年3月4日(A)与2018年8月9日(B)CT检查对比病灶大小进行疗效评估提示:右肺下叶、右肺上叶结节灶缩小,肝脏原低密度结节灶亦明显缩小

Figure 2 Comparison of lesion size for efficacy evaluation by CT examination on March 4, 2018 (A) and August 9, 2018 (B) indicated that nodules in the lower lobe of the right lung and the upper lobe of the right lung were reduced, and the original low-density nodules in the liver were also significantly reduced

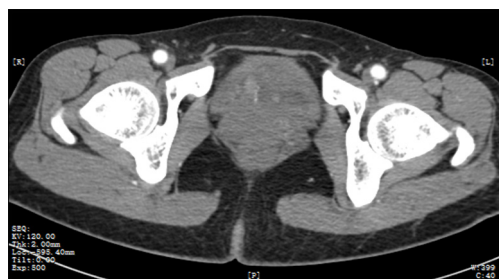


图3 2018年10月15日增强CT检查示:膀胱后壁上多个结节灶,明显强化。

Figure 3 Enhanced CT examination of the posterior wall of the bladder on Oct 15, 2018 showed multiple nodules with obvious enhancement

2018年10月18日患者在局麻下行膀胱镜检查+活检术,病理提示:膀胱非浸润性低级别乳头状尿路上皮癌。2018年10月25日在全身麻醉下行经尿道膀胱肿瘤等离子电切术,术中见膀胱内广泛小梁形成,膀胱内未见结石及憩室形成,于右侧膀胱顶壁见多个菜花样占位灶,最大约0.5 cm×0.5 cm,于左侧膀胱颈部见一个菜花占位灶,约0.5 cm×0.5 cm,予等离子分别切至深肌层,创面彻底电凝止血。术毕,切除组织送病理。术后病理提示:膀胱浸润性乳头状尿路上皮癌,低级别。肿瘤浸润固有层。切缘阴性。术后予吉西他滨1 g膀胱灌注化疗5次。2018年12月1日患者因右侧肢体麻木就诊于我院,头部CT示:左侧顶叶及

右侧颞枕部低密度影,考虑患者脑转移。2018年10月15日CT检查结果见图4。

患者遂就诊于上海东方医院完善相关检查。2018年12月14日上海市东方医院胸部CT示:1)右乳术后改变;两肺多发结节灶,右肺上叶结节灶形态不佳,不排除转移,建议密切随访复查。2)右肺下叶少许慢性炎症,请结合临床。3)肝占位,建议相关检查。2018年12月17日上海市东方医院中上腹部肝胆胰脾肾MRI增强示:1)胆囊炎、胆囊结石;2)肝左叶占位,结合病史考虑肝内转移;3)部分腰椎椎体信号异常,骨转移不排除,建议进一步检查。2018年12月18日上海市东方医院腰椎+腰段脊髓水成像(MRI增强)示:1)骶管囊肿。2)胸12椎体小结节,结合病史考虑转移不排除,建议进一步检查。2018年12月18日上海市东方医院盆腔CT平扫64层示:1)盆腔少量积液,子宫形态略饱满,宫腔内低密度影,双侧附件区低密度影,建议进一步检查。2)结合病史,考虑骶椎、双侧髂骨、左侧耻骨上支转移瘤可能,请结合临床。2018年12月21日上海市东方医院盆腔MRI增强示:1)双侧卵巢异常信号影,转移灶可能。2)双侧髂骨、骶椎转移灶,请结合临床检查。3)盆腔少量积液。4)宫颈小囊肿。2018年12月28日行全脑放疗,同时口服德巴金控制癫痫症状。2019年2月1日上海市肿瘤医院PET-CT示:双乳癌术后,肝左叶膈顶

转移, 肝门区、腹膜后淋巴结转移可能, 双肺多发小结节, 未见氟-18脱氧葡萄糖(FDG)代谢, 转移待排, 骨转移治疗后, 胸骨、左侧髂骨、骶骨致密结节影, 膀胱癌电切术后化疗后, 膀胱右前壁结节, FDG代谢异常增高, 复发可能, 脑转移放疗后, 左髂顶叶、右枕叶片状低密度影。2019年2月14日在上海市肿瘤医院行肝病灶穿刺病理活检。2019年2月28日我院肿瘤科每月予吉西他滨1.0 g膀胱灌注化疗1次(按期治疗至今)。2019年3月5日DP方案(多西他赛120 mg d1+顺铂40 mg d1~3每周3次)化疗。化疗过程顺利, 无骨髓抑制等不良反应。2019年3月7日上海市肿瘤医院肝穿刺免疫组织化学: ER(-), PR(-), HER2(0), AE1/AE3(+), CK20(-), CK7(+), GATA3(-), GCDPF15(-), Mammaglobin(-), NapsinA(+/-), TTF1(+). 符合腺癌, 提示肺来源。2018年ASCO会议公布的NEJ009研究是比较EGFR-TKIs联合铂类双药化疗和吉非替尼单药用于治疗未经治EGFR敏感突变晚期非鳞状NSCLC患者的III期临床研究。结果显示: 与吉非替尼组相比, 吉非替尼+两药化疗组患者的总生存期明显延长。2019年3月26日根据NEJ 009研究结果, 遂

行吉非替尼+DP方案(多西他赛120 mg d1+顺铂40 mg d1~3每周3次)化疗1周期。2019年4月18日患者腹部CT提示肝内转移灶最长径46 mm, 与患者2019年2月1日行PET/CT示肝内转移灶最长径34 mm比较, 靶病灶增大35%[(46-34)/34], 疗效评价考虑疾病PD。相关CT检查结果见图5。

血液基因检测提示EGFR基因T790M突变, 给予AZD9291口服抗肿瘤治疗。比较患者2019年4月18日与6月20日的CT结果, 发现患者肝左叶膈顶转移灶由43.78 mm缩小至23.24 mm, 肝病灶缩小46.9%, 疗效评估PR, 头部病灶亦缩小, 遂继续服用AZD9291治疗。2018年12月3日、2019年6月21日我院头部MRI示: 左侧顶叶及右侧颞枕部低密度影, 考虑患者脑转移较前明显好转, 疗效评价PR。相关MRI检查结果见图6, 相关肿瘤标志物化验结果见图7。患者无恶心、呕吐、骨髓抑制等不良反应, 现患者病情平稳。

既往史: 患者今年2月在我科住院时查心电图提示频发室性早搏, 口服美西律控制心律失常。

家族史: 否认家族性遗传性疾病史、肿瘤病史、传染病史、精神病史。

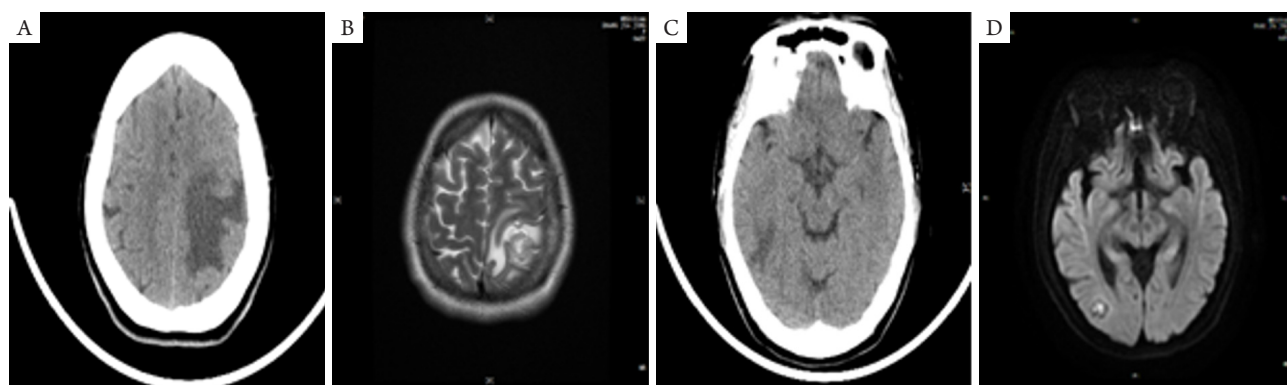


图4 2018年12月3日头部CT及MRI示: 左侧顶叶及右侧颞枕叶等低密度结节及水肿, 符合脑转移“小结节、大水肿”改变
Figure 4 Head CT and MRI on December 3, 2018 showed that there were low-density nodules and edema in the left parietal lobe and right temporal occipital lobe, which were consistent with the changes of “small nodules and large edema” in brain metastasis

(A) CT横断面示: 左侧顶叶皮髓质交界区见等低密度结节, 周围片状及指样水肿; (B) MRI-T2WI更加清晰显示左侧顶叶混杂略高信号结节, 周围高信号水肿; (C) CT横断面示右侧枕叶小片低密度水肿及小结节状等低密度结节; (D)MRI-DWI显示右侧枕叶小结节弥散明显受限, 呈高信号。

(A) CT cross section showed iso-low-density nodules at the left parietal cortex and medulla junction, with surrounding patchy and fingerlike edema. (B) MRI-T2WI showed more clearly the left parietal lobe mixed with slightly higher signal nodules and surrounding high signal edema. (C) CT cross section showed low-density edema and small nodular nodules in the right occipital lobe. (D) MRI-DWI showed that the right occipital lobe nodule dispersion was significantly limited and showed high signal.

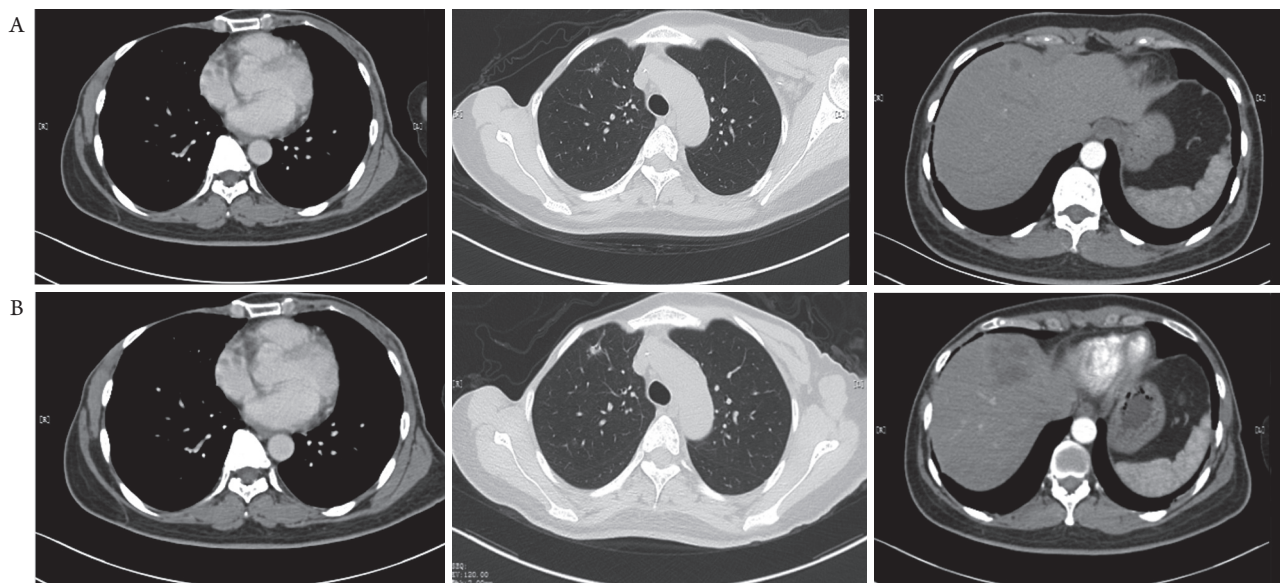


图5 2018年8月9日(A)与2019年4月18日(B)CT检查对比肺部病灶未见明显变化, 肝病灶大小进行疗效评估提示结节状病灶明显变大。

Figure 5 No significant changes were observed in lung lesions in CT examination on August 9, 2018 (A) and April 18, 2019 (B), and the efficacy evaluation of liver lesion size suggested that nodular lesions were significantly larger

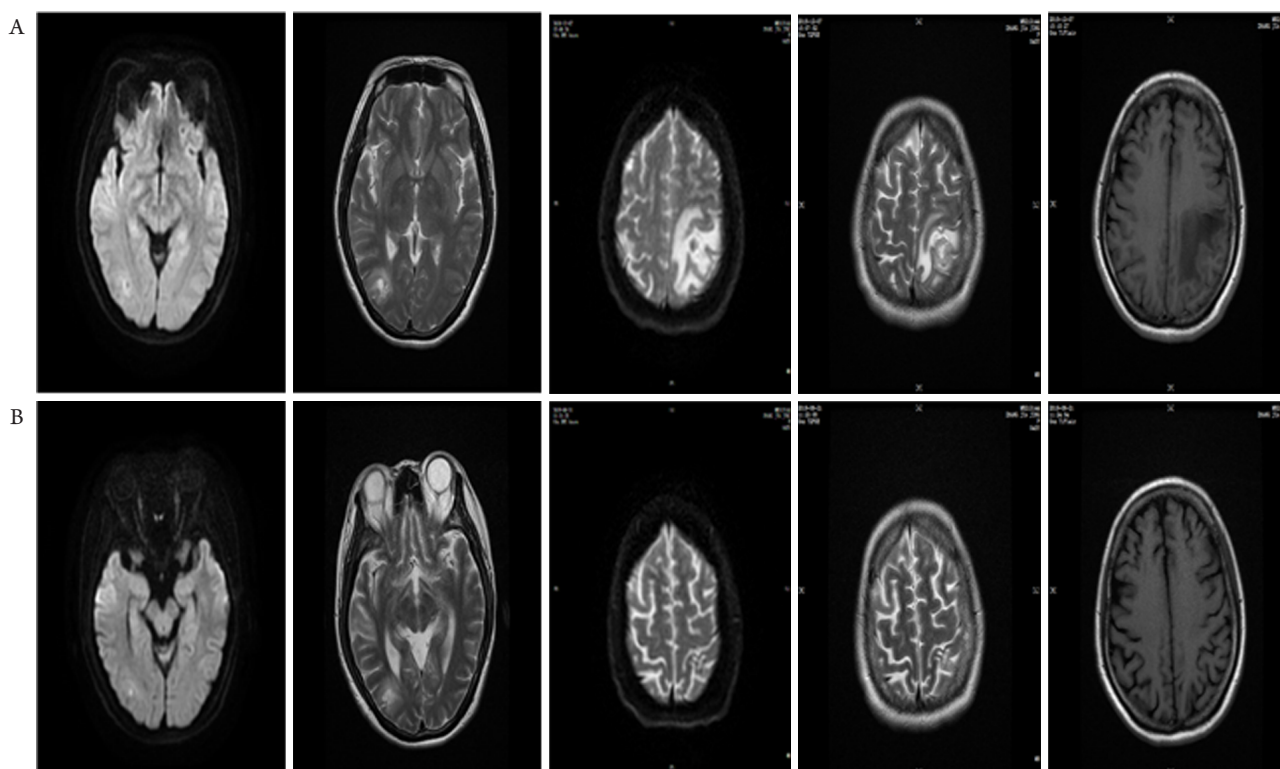


图6 2018年12月3日(A)与2019年6月21日(B)MRI检查对比左侧顶叶及右侧颞枕叶结节灶及水肿明显变小, 考虑患者脑转移较前明显好转, 疗效评价PR

Figure 6 MRI examination on December 3, 2018 (A) and June 21, 2019 (B) on the left parietal lobe and right temporal occipital lobe showed significantly smaller nodules and edema, considering that the brain metastasis of the patient was significantly better than before, the efficacy was evaluated by PR

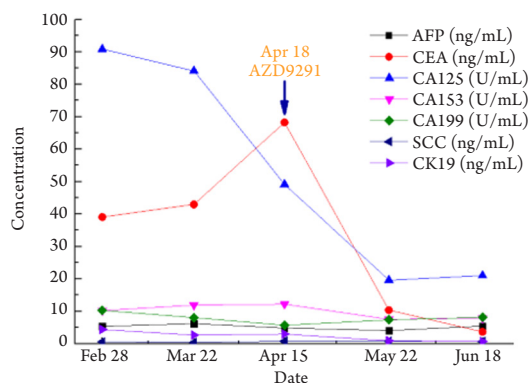


图7 2019年2月28日至2019年6月18日各项肿瘤标志物情况
Figure 7 Status of all tumor markers from February 28, 2019 to June 18, 2019

体格检查：发育正常，营养中等，神清，体位自主，查体合作，呼吸平稳，走入病房。全身皮肤黏膜无黄染，无出血点及瘀斑，全身浅表淋巴结未及肿大。头颅无畸形，毛发分布均匀，双眼睑无浮肿，眼球活动自如，双侧瞳孔等大等圆，直径约3 mm，对光反射灵敏。外耳道无脓性分泌物，乳突无压痛，鼻窦无压痛，鼻唇沟对称，口唇不绀，伸舌居中，听力减退。颈软，颈静脉无怒张，气管居中，甲状腺不大。胸廓无畸形，双乳缺如，胸壁见手术伤口，愈合可，两侧呼吸运动度基本对称，语颤对称，叩诊呈清音，两肺呼吸音清，未闻及明显啰音。心前区无异常隆起，心尖搏动不弥散，心界不大，心率85 min⁻¹，律齐，各瓣膜区未闻及杂音。腹平，腹壁静脉无显露，腹无明显压痛、反跳痛，肝脾肋下未及，肝区叩痛阴性，Murphy's征(-)，移动性浊音(-)，肠鸣音正常。双下肢无浮肿。脊柱无畸形，无侧凸。四肢关节无红肿、活动正常。肌张力无亢进、Kernig征(-)、Brudzinski征(-)。PS评分2分。

诊断：异时性三原发恶性肿瘤(右肺腺癌TxNxM1 M：肝、骨、脑，双侧乳腺癌，膀胱浸润性乳头状尿路上皮癌)IV期。

2 讨论

1889年Billroth等^[4]首次描述了多原发恶性肿瘤，1932年Warren等^[5]在一项详细的研究中报道了多原发恶性肿瘤。根据Warren等^[5]提出的标准，多原发恶性肿瘤的诊断依赖于每个肿瘤的组织学检查必须有明确的恶性肿瘤证据，每个肿瘤在器官位置上必须是分离的或位于不同器官，

并且必须排除从先前的癌症转移到转移病灶的可能性。随着恶性肿瘤生存率的不断提高，更多的患者能够存活足够长的时间，罹患多原发恶性肿瘤的概率也大为提高^[6]。Demandante等^[7]对1 104 269名癌症患者的文献综述得出结论，多原发恶性肿瘤的患病率为0.73%~11.7%。Chongya等^[8]在15 321例恶性肿瘤患者的研究中，多原发恶性肿瘤的患病率为1.09%，与Liu等^[9]报道的患病率相近，但低于欧美^[10]。这种差异可能是由于东西方人种差异造成的。由于多原发恶性肿瘤临床表现的多样性及发病率低，临床医生在诊断和治疗方面缺乏经验。如多原发恶性肿瘤经常误诊为复发或转移的原发恶性肿瘤，导致不恰当的治疗，这不可避免地带来对患者预后的不良影响。在Lv等^[3]的研究中最常见的多原发恶性肿瘤的发病器官是消化系统的腺癌，胃和食道是最常发生的部位。在Kato等^[11]报道胃癌合并结直肠癌的发生率高。更有甚者是一位罹患9处原发恶性肿瘤的罕见病例^[12]，该例患者病灶涉及乳腺、呼吸系统、消化系统、泌尿系统及骨骼系统。既往Liu等^[9]的研究显示：异时性多原发恶性肿瘤较同时性多原发恶性肿瘤更为常见。而Chongya等^[8]报道同时性多原发恶性肿瘤较异时性多原发恶性肿瘤更为常见，原因是研究主要包括泌尿生殖系统肿瘤、肺肿瘤、头颈部肿瘤和消化系统肿瘤，其中同时性多原发恶性肿瘤发生率较高。同时Liu等^[9]的研究中，多原发恶性肿瘤的患病率为0.99%(152/15 398)，头颈部肿瘤或泌尿系肿瘤的患者发生多原发恶性肿瘤的风险更高，总体2年的累积生存率为40.8%。本例患者为典型的异时性多原发恶性肿瘤，18年前发生第一原发肿瘤，1年后出现对侧乳腺激素受体阳性乳腺癌，15年后发生肺及膀胱原发恶性肿瘤伴多发转移病灶。虽然患者身患多种疾病，但生存期相对较长，经积极治疗后脑部及肝脏部位病灶控制尚可，现生活质量良好。多原发恶性肿瘤的治疗原则取决于对每个肿瘤的分期、病理类型及患者的身体状况。当多原发恶性肿瘤被病理证实时，每个肿瘤都应该作为一个独立的肿瘤进行评估和分期。如果在癌症IV期患者中发现新的病变，建议在以下情况下重新活检或多次活检：1)身体状况良好，无活检禁忌证；2)肿瘤标志物的升高与预期肿瘤类型不一致，如肺癌患者AFP升高，同时发现新的肝病变；3)影像学表现为罕见转移部位的病变。此外，Malik等^[13]研究提示PET-CT可能有助于诊断这类多发肿瘤，并在某些情况下有助于制定多学科会诊(multi-disciplinary treatment,

MDT)。一般来说,对患者生存或生活质量更有害的肿瘤应优先治疗。如果多原发恶性肿瘤患者适合手术治疗,切除应是肿瘤的首选,必要时可结合放化疗、内分泌治疗或其他治疗方法^[14]。化疗药物尽可能兼顾所有病种,当面临化疗方案并不适用于所有的肿瘤,应优先考虑有效的化疗方案来控制恶性程度较高或较晚的肿瘤。本例患者2018年12月1日因右侧肢体麻木就诊于我院,经MDT讨论后建议外院放疗,行肺部组织穿刺活检,患者表示拒绝仅行血液基因检测。Yun等^[15]研究显示如果在第一原发恶性肿瘤中检测到MSI-H类型恶性肿瘤,那么可能存在多原发恶性肿瘤高发风险的患者。但本例患者乳腺癌标本因年代久远,难以行MSI检测。肝组织也未行此检测。如患者为MSI-H类型恶性肿瘤,能否从抗PD-1/PD-L1免疫治疗中获益,这也许是一种治疗选择。

Mok等^[16]研究显示血液与组织检测T790M均能预测AZD9291疗效, AURA回顾性研究^[17]显示血检敏感性和特异性仅70%,提示TKI耐药患者仅做血检不足以判断T790M突变状态。2016年IASLC EGFR突变型晚期NSCLC管理共识:组织活检先行、血液检测补充^[18]。2017版CSCO非小细胞肺癌指南:组织活检先行、血液检测补充。对于不能获取组织的患者可ctDNA进行EGFR T790M突变状态检测。2019版CSCO指南提出血液检测假阴性可达30%。本例患者血液检测提示EGFR基因T790M突变。Mok等^[16]的研究中脑转移组对比化疗组PFS时间为8.5个月vs4.2个月,降低疾病进展及死亡风险达68%。本例患者口服AZD9291抗肿瘤治疗后肝及脑部病灶明显退缩,吉西他滨膀胱灌注化疗按期治疗至2019年7月1日,既往腰部骨转移疼痛较前好转。2019年2月28日至2019年6月18日各项肿瘤标志物较前下降。本病例是基于“篮子理论”指导下的初步尝试,存在很多不足。肺恶性肿瘤的诊断先为影像学诊断,后肝脏病灶穿刺结果提示肺腺癌转移,而肺的原发灶未行穿刺组织病理检查,难以确定病理类型。目前多项研究中采用的病理和分子评估似乎是必要的。Jin等^[19]报道患者为乳腺癌及肺癌患者,左右肺下叶腺癌穿刺病理EGFR基因检测提示:左侧病变第21号外显子L858R点突变,左侧病变第21号外显子缺失突变。同为肺癌,突变的类型缺不一样。虽然本例患者血液检测提示EGFR基因T790M突变考虑肺来源可能性大,但不确定具体是哪个癌种来源。2018年12月3日至2019年6月21日期间脑部进行2次MRI检查,此期间患者脑部接受全脑放疗、口服吉

非替尼、静脉化疗、口服AZD9291等治疗后脑部病灶消退。建议2个月复查1次脑部MRI,患者及家属表示拒绝。2019年4月18日开始口服AZD9291,肝病灶明显缩小而脑部病灶是否单是AZD9291的治疗效果尚不明确。AURA3研究脑转移组使用AZD9291的PFS时间为8.5个月,本例患者PFS时间尚未成熟,提示后续应坚持定期复查,及早发现病灶复发征象。

总之,尽管存在一些问题尚未明确,但患者目前治疗效果尚可。通过本例患者治疗经过提示:MDT模式能最大限度地减少患者的误诊误治,缩短患者诊断和治疗等待时间,增加治疗方案的可选择性,最终制定最佳治疗手段。恶性肿瘤患者要定期复查及随访。对于新发病灶建议行病理检查排除多原发可能。这将有助于患者选择良好的临床治疗策略以达到最大限度的治疗获益。

参考文献

1. Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms[J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23(4): 364-370.
2. Beyersdorf F. Multiple primary lung cancers[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 9(5): 606-612.
3. Lv M, Zhang X, Shen Y, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors[J]. *Medicine*, 2017, 96(17): e6799.
4. Billroth T. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende und Ärzte[M]. 14 Auflage. Berlin: Georg Reimer, 1889: 908.
5. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study[J]. *Am J Cancer*, 1932, 16: 1358-1414.
6. Kilciksiz S, Gokce T, Baloglu A, et al. Characteristics of synchronous and metachronous-type multiple primary neoplasms: a study of hospital-based cancer registry in Turkey[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2007, 5(7): 438-445.
7. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature[J]. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26(1): 79-83.
8. Chongya Z, Yulan C, Fang L, et al. Multiple primary malignant tumors—a clinical analysis of 15,321 patients with malignancies at a single center in China[J]. *J Cancer*, 2018, 9(16): 2795-2801.
9. Liu Z, Liu C, Guo W, et al. Clinical Analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15,398 patients with malignant tumors[J].

- PLoS One, 2015, 10(5): e0125754.
10. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program[J]. *Oncologist*, 2007, 12(1): 20-37.
 11. Kato T, Suzuki K, Muto Y, et al. Multiple primary malignancies involving primary sporadic colorectal cancer in Japan: incidence of gastric cancer with colorectal cancer patients may be higher than previously recognized[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 23.
 12. Arakawa K, Hata K, Yamamoto Y, et al. Nine primary malignant neoplasms-involving the esophagus, stomach, colon, rectum, prostate, and external ear canal-without microsatellite instability: a case report[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 24.
 13. Malik V, Johnston C, Donohoe C, et al. (18)F-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.
 14. Gu HL, Zeng SX, Chang YB, et al. Multidisciplinary treatment based on surgery leading to long-term survival of a patient with multiple asynchronous rare primary malignant neoplasms: A case report and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(3): 1135-1141.
 15. Yun HR, Yi LJ, Cho YK, et al. Double primary malignancy in colorectal cancer patients--MSI is the useful marker for predicting double primary tumors[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24(4): 369-375.
 16. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640.
 17. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(28): 3375-3382.
 18. Tan DS, Yom SS, Tsao MS, et al. The international association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: status in 2016[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7): 946-963.
 19. Jin B, Zhang S, Chuang X, et al. Breast cancer and synchronous multiple primary lung adenocarcinomas with heterogeneous mutations: a case report[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1138.

本文引用: 朱涤潮, 张晔, 夏郁金, 金雷, 张明辉, 张涛, 徐光如. 异时性多原发恶性肿瘤 1 例临床病理分析并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2587-2595. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.041

Cite this article as: ZHU Dichao, ZHANG Ye, XIA Yujin, JIN Lei, ZHANG Minghui, ZHANG Tao, XU Guangru. Multiple primary malignant tumors: A case report of clinicopathological analysis and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2587-2595. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.041