

肝癌患者合并多原发癌肝外肿瘤发病部位及诊断探讨

李一杰¹, 曾庆安^{1*}, 元云飞²

(1.中山大学附属第五医院普外二科, 广东珠海 519000; 2.华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心, 广东广州 510060)

摘要:【目的】尝试描述华南地区多原发癌合并肝癌患者的诊断时间间隔及好发部位,以帮助诊断策略的建立。【方法】回顾性分析 68 例原发性肝癌伴肝外恶性肿瘤患者的诊断时间间隔、肝外恶性肿瘤发病部位。【结果】18 位患者肝癌先于肝外恶性肿瘤而诊断(H-O 组),剩下 50 位患者肝外恶性肿瘤先于肝癌(O-H 组)。平均确诊首发癌及继发癌的时间间隔为 3 年(0~18.7 年)。时间间隔在 O-H 组与 H-O 组间无统计学差异($P < 0.50$)。肝外恶性肿瘤包括鼻咽癌,结直肠癌,肺癌,皮肤癌,胃癌,食道癌,宫颈癌,乳腺癌,甲状腺癌,口腔癌,膀胱癌,肾癌以及非霍奇金淋巴瘤。最为常见部位为鼻咽、结直肠、肺,其中 H-O 组好发部位依次为肺、鼻咽部及胃,O-H 组好发部位依次为鼻咽、结直肠及皮肤。【结论】加强术后定期复查,特别是在最初 5 年内;注意鼻咽、胃肠道等高发部位的筛查,对低发部位更重视临床细节的分析和新检查手段的应用,均有助于多原发癌合并肝癌患者的诊断。

关键词:多原发性肿瘤,肝外,肝癌,部位,诊断

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2013)03-0429-05

Analysis of Location and Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Involving Multiple Primary Malignancies

LI Yi-jie¹, ZENG Qing-An^{1*}, YUAN Yun-fei²

(1. The Second Department of General Surgery, The Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, China; 2. State Key Laboratory of Oncology in South China//Department of Hepatobiliary Oncology, Cancer Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 We undertook to perform a definitive study to describe the diagnostic intervals and the frequent sites of extrahepatic tumors of the patients with multiple primary malignancies (MPM) involving hepatocellular carcinoma (HCC) in South China. 【Methods】 Clinical data of 68 MPM patients involving HCC were studied retrospectively to summarize the diagnostic intervals and the frequent sites of extrahepatic tumors. 【Results】 Of the 68 patients in this study, 18 developed HCC then other primary cancers (H-O group) and 50 developed other primary cancers then HCC (O-H group). The median diagnostic intervals between the initial and the subsequent tumor was 3 years, respectively (range: 0-18.7 years). No significant difference was observed in the interval time between the O-H and H-O groups ($P > 0.50$). The EHPMs included nasopharynx, colorectal, lung, skin, gastric, esophagus, cervical, breast, thyroid, oral, urinary bladder, and renal cancer as well as non-Hodgkin lymphoma. The most frequent sites of cancers preceding or following HCC were the following: nasopharynx (11/68, 16.2%), colorectal (10/68, 14.7%), and lung (6/68, 8.8%). The most frequent sites in the H-O group were lung, nasopharynx and gastric, and nasopharynx, colorectal and skin in the O-H group. 【Conclusion】 A postoperative periodic checkup should be performed intensively especially during the first 5 years. The high site (nasopharynx and gastrointestinal) screening, emphasis on the analysis of the clinical details in low site and the application of the new detection method are of help to the diagnosis of MPM involving HCC.

Key words: multiple primary carcinoma, extrahepatic; hepatocellular carcinoma; location; diagnosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(3):429-433]

收稿日期:2012-12-22

基金项目:珠海市科技计划项目(2010B040102021)

作者简介:李一杰,医学硕士,主治医师,研究方向:肿瘤外科,E-mail:liyijie@mail.sysu.edu.cn,*通信作者,曾庆安,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail:zengqa@yahoo.cn

肝癌作为男性第五位最常见的恶性肿瘤和第二位癌症相关死亡的主要原因,女性第七位最常见的恶性肿瘤和第六位癌症相关死亡的主要原因,2008年有748 300例新发病例并造成695 900人死亡^[1]。随着早期诊断的提高,治疗上的进展,肝癌患者的预后进一步的改善,越来越需要考虑的多原发癌(multiple primary malignancies, MPM)的发生。多原发癌是指同一患者发生2个以上不同组织学类型的原发性恶性肿瘤,可累及多个组织器官^[2]。了解肝外肿瘤的好发部位,将有助于早期诊断,帮助有效治疗策略的制定,进而改善预后。据我们所知,相关小样本的研究在日本^[3-4],中国台湾^[5]和西方国家^[6-8]有零星的报道,并显示发病部位有明显的地域性差异。我们地处肝癌高发病率的中国华南地区,有与之相异的种群及癌症发病谱,直接应用相关资料来制定我们临床的诊断策略,可能与实际情况不尽相符。本研究通过回顾性分析华南地区一组68例合并肝癌的多原发癌的临床资料,对其诊断时间间隔及好发部位进行分析以帮助诊断策略的建立。

1 材料与方法

1.1 诊断标准

参照目前公认的Warren和Gates的MPM诊断标准:①每一种肿瘤须经组织学证实为恶性;②每一种肿瘤发生在不同的部位或器官;③每一种肿瘤的组织学类型、细胞学形态和免疫组化表型完全不同;④能够从临床、影像学 and 病理学上完全排除其中一个肿瘤是另一个肿瘤转移的可能性^[2]。

1.2 临床资料

在1989年1月至2008年4月间,共有68例肝癌并发MPM患者于中山大学肿瘤医院接受治疗。按临床确诊肝癌或肝外肿瘤的先后分为O-H组或H-O组。肝癌无创性诊断基于典型的影像学检查:超声,动态对比增强计算机断层扫描(contrast-enhanced dynamic computed tomography, CT),磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),18氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, PET-FDG),并结合甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)的检测。众所周知,活检或肝切除所获得的组织病理学诊断仍是肝癌诊断的金标

准。符合自身免疫性肝炎或肝内胆管细胞癌的诊断标准的患者被排除在研究之外。所有肝外肿瘤通过组织病理学诊断而确诊。数据从数据库中提取,包括病人不同癌症的诊断时间间隔、部位等。

1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0统计分析软件进行统计学分析。分别采用两独立样本的Wilcoxon秩和检验和配对资料的Wilcoxon符号秩和检验进行分析, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

在1989年1月至2008年4月间,共有8 963例肝癌患者在中山大学肿瘤医院住院治疗,其中68例肝癌并发MPM,总发生率为0.76%。68例患者中,61例患者为男性,女性7例;诊断首发癌年龄31~76岁,平均57.4岁,诊断继发癌年龄32~82岁,平均60.4岁。18例患者肝癌先于肝外恶性肿瘤而诊断(H-O组),剩下50例患者肝外恶性肿瘤诊断先于肝癌(O-H组)。肝癌通过肝切除术(H-O组14例、O-H组21例,共35例),肝穿刺活检(H-O组1例、O-H组2例,共3例)及典型的临床、影像学表现结合血清甲胎蛋白的检测而确诊(H-O组3例、O-H组27例,共30例)。

2.2 诊断时间间隔

共12例多原发癌从1990年到1999年间被诊断;56例确诊于2000年至2009年间。平均确诊首发癌及继发癌的时间间隔为3年(0~18.7年)。时间间隔在O-H组与H-O组间无统计学上的差异($P = 0.65$)。间隔具体在H-O组为2.56年(0~9.21),O-H组为3.18年(0~18.7年)。

2.3 肝外肿瘤的发病部位

68例患者中,有67例罹患(98.5%)双癌,1例(1.5%)遭受三重癌之苦。并发肝癌不同类型的肝外原发性恶性肿瘤(extrahepatic primary malignancies, EHPM)包括鼻咽癌,大肠癌,肺癌,皮肤癌,胃癌,食道癌,宫颈癌,乳腺癌,甲状腺癌,口腔癌,膀胱癌,肾癌以及非霍奇金淋巴瘤(表1)。EHPM最常见的部位(H-O组或O-H组)如下:鼻咽(11/68, 16.2%),结直肠(10/68, 14.7%),肺(6/68, 8.8%)。其中H-O组好发部位依次为肺、鼻咽部及胃,O-H组好发部位依次为鼻咽、结直肠

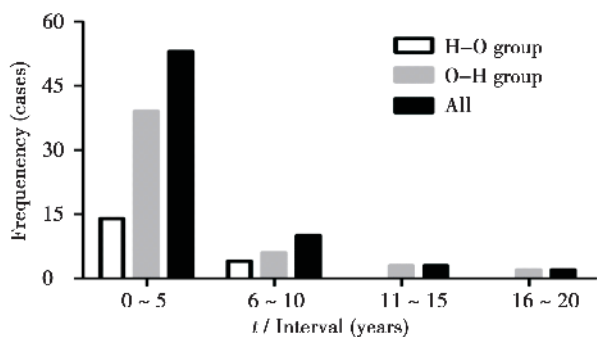


图 1 首发癌与继发癌诊断时间间隔的频率分布示意图
Fig.1 Schematic graph showing frequency distribution of follow-up time after diagnosis of the first primary tumor in the H-O, O-H groups and all patients

及皮肤, 两组间的例数差异具有统计学意义 ($P = 0.005$)。

3 讨 论

肿瘤患者早期诊断率的提高, 治疗方法的改善, 肿瘤患者预期生存期的延长, 在长期随访观察中发生后继的原发性恶性肿瘤已不再罕见, 尤其由治疗所诱发的癌变。最近一篇出自 the Surveillance, Epidemiology and End Results 项目组的论文估计美国从 1975 年至 2001 年间, 约 7.9% 的癌症幸存者 (756467/960 万), 经历过一个以上的原发性恶性肿瘤^[9]。流行病学报告表明癌症患

表 1 合并肝癌的肝外原发肿瘤的发生部位
Table 1 Location of other cancers preceding or following HCC

Site of extrahepatic primary cancer	H-O group ($n = 18$)	O-H group ($n = 50$)	Total ($n = 68$)
Head & neck	4(22.2%)	19(38.0%)	23 (33.8%)
Nasopharynx	2(1R 1S) ¹⁾	9(9R)	11
Tonsil	0	1(1C)	1
Larynx	0	1(1C)	1
Vocal cord	0	2(1O1S)	2
Mouth	1(1O)	0	1
Tongue	0	3(1O1C1S)	3
Gingiva	0	1(1O)	1
Soft palate	0	1(1S)	1
Thyroid gland	1(1O)	1(1O)	2
Urogenital system	4(22.2%)	2(4.0%)	6(8.8%)
Prostate	0	1(1O)	1
Urinary bladder	1(1O)	1(1O)	2
Kidney	2(1O1C)	0	2
Ovary	1(1O)	0	1
Digestive system	5(27.8%)	13(26.0%)	18(26.5%)
Esophagus	2(1O1C)	3(2O1S)	5
Stomach	2(2O)	1(1O)	3
Colorectal	1(1O)	9(9O)	10
Other	5(27.8%)	16(32.0%)	21(30.9%)
Lung	3(1O2C)	3(1O1R1S)	6
Breast	1(1O)	3(3O)	4
Skin	0	5(5O)	5
Non Hodgkin's lymphoma	1(1R) ¹⁾	3(3C)	4
Melanoma	0	1(1O)	1
Soft tissue tumor	0	1(1O)	1

Treatment include: O: operation; R: radiotherapy; C: chemotherapy; S: supportive treatment. 1)The patient suffered the third primary malignancy, acute monocytic leukemia.

者被确诊患第二原发癌的风险在增加^[10-12]。多发癌的发生涉及个体基因及环境因素、首发癌及抗肿瘤治疗的众多因素,我们推测肝癌患者预期生存期的延长,无疑使得致癌因素得以发挥作用,使第二肿瘤的发病率上升。

我们以确诊先后顺序,分为肝癌-其他癌组及其他癌-肝癌组,相对另一种分类(同时癌及异时癌),这样的分类显示我们对如何发现继发癌更感兴趣。在 H-O 组中,二次癌确诊的时间间隔为 0~9.21 年,而 O-H 组确诊时间为 0~18.7 年。两组确诊时间间隔无统计学差异。47.1%患者在确诊首发癌后 1 年内发现罹患继发癌,而 5 年内这一比例上升为 77.9%(图 1)。继发癌最常发生在治疗后的 1~3 年内^[9],且肿瘤患者在治疗后 5 年内是复发的高峰期,因此在肿瘤患者治疗后出现的新病灶在考虑“转移”或“复发”的同时,应注意排除第二原发癌的可能。考虑大多数继发性癌症在定期复查中被发现,H-O 组及 O-H 组术后定期复查均应深入进行,特别是在最初 3 年内。

更好地了解 MPM 肝外好发部位将利于高危人群的检测并有助于早期诊断,从而改善癌症幸存者的预后。肝外原发肿瘤在中国台湾^[5]、中国上海^[13]、日本以胃癌常见^[3-4],前列腺癌及结直肠癌在西方国家^[6-8]更为流行。肝外肿瘤部位表现出地域性差异,但均与当地流行类型不尽相符。对比广州市 2000~2002 年发病前十位肿瘤^[14]:肺癌、肝癌、结直肠癌、鼻咽癌、乳腺癌等,我们发现每种肿瘤均出现在肝外肿瘤中,但其排序有所变化。本组资料中肝外肿瘤最为常见为鼻咽癌;然而,它并不是肝外首发癌发病率最高的恶性肿瘤^[14]。我们推测,首发癌预后较好的更容易并发多原发癌,反之亦然。相关的研究也表明:首发癌预后较好的结直肠癌肿瘤(除外甲状腺癌),多原发癌发生率约 10%;反之如肺癌发生率约 4%,因其预后差,患者往往在第二原发癌出现前已死亡^[15]。肝外肿瘤分属于不同系统、器官,众多的部位,且目前没有证据表明其更容易并发某一特定的肿瘤,表明和肿瘤综合征或治疗相关肿瘤等不同,提示另一种发病模式:多中心性肿瘤的发生与患者肿瘤易感体质,肝炎病毒感染、酗酒、接触有毒有害物质、家族遗传易感性、治疗相关等多种因素及各因素间的复杂相互作用密切相关。

肝外肿瘤好发部位的地区性差异意味检查策

略应因地制宜,如东方肝胆外科医院的经验,对原发性肝癌的病人,入院后常规行胃镜检查,当然除了排除肝、胃多原发癌的可能外,还可鉴别是否胃癌肝转移,是否存在食道胃底静脉曲张等情况^[16]。在华南地区,我们建议肝癌患者应常规行头和颈部肿瘤检查(体格检查和纤维喉镜等)。在我们资料中,结直肠癌的发病率仅次于鼻咽癌居第二位,考虑其发病率在逐年上升,年龄>50 岁的男性患者患病的风险在增加,对于这部分患者肠镜检查指征应适当放宽。至少在出现意想不到的症状或体征时,肿瘤学家应该知道发生继发癌的风险,而进行相关的检查。本组资料 H-O 组患者数为 18, O-H 组为 50,我们以配对资料的符号秩和检验统计方法进行比较,发现 $P = 0.005$,则 O-H 组患者数要比 H-O 组多。这反映肝癌预后较差,总生存时间短,患者在未发生第二肿瘤已死亡。另一方面,因为肝脏为胃结肠、鼻咽癌等其他恶性肿瘤常见的转移部位,无论治疗前的常规检查或治疗后随访,均为重点监测部位;反之,对于肝癌患者,胃肠镜、鼻咽镜等检查非常规,这说明对高风险部位的监测是必要的。当然肝脏占位病变的鉴别诊断应注意避免所谓“一元论”的影响,特别胃结肠道及肝脏同时出现肿块时,应小心鉴别是多原发癌或转移癌。

无论是 H-O 组或 O-H 组,对高发部位的筛查利于早期诊断,但对低发部位的筛查意味很大投入(特别肝外肿瘤部位繁多、种类复杂,检查方法各异),收益可能较少;并且筛查还存在的假阳性、假阴性的可能,给患者带来不必要的困扰,因此并不可行。那么,策略是什么?我们认为应重视临床细节的分析。一位 54 岁男性患者,2003 年 9 月因肝癌行肝肿瘤切除、脾切除(术中还行右肾上腺肿物切除),术后病理:1 肝细胞癌梁索型 II 级 2 肾上腺皮质腺瘤;术后拔除胃管时出现鼻出血,进一步检查确诊,非何杰金氏淋巴瘤,经 CHOP 方案化疗及鼻咽部放疗后,2006 年 1 月确诊急性单核细胞白血病。另一方面,应重视新的检查手段的应用。一个典型的例子如 PET/CT 的应用^[17]。我们知道,肝外恶性肿瘤种类繁多,病灶覆盖颈、胸、腹及盆腔,这使得常规的影像检查易漏诊病灶,或甚至多种影像方法、多部位检查也难以确诊。PET/CT 从颅顶到股骨中段的扫描范围,可一次搜寻头颈、胸、腹各组织器官的代谢活跃灶,不但可发现

多原发肿瘤,也可对肿瘤行更为准确的分期。从2005年10月以来,我们对一些可疑病例行PET/CT检查,16位患者因此被发现,但昂贵的价格,限制其广泛应用。

合并肝癌的多原发癌患者的应得到更好的治疗,而非仅行姑息性治疗,特别在癌症被认为是慢性疾病的时候,但前提是肿瘤能在足够早期被诊断出来。显然,我们还有很多工作要做,如需要多中心较大数量的样本分析,来锁定高风险人群,需要进一步展开基础研究等。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] S W, O G. Multiple primary malignant tumors: a survey of literature and statistical study [J]. *Am J Cancer*, 1932, 51(16): 1358-1414.
- [3] Takayasu K, Kasugai H, Ikeya S, et al. A clinical and radiologic study of primary liver-cancer associated with extrahepatic primary-cancer [J]. *Cancer*, 1992, 69(1): 45-51.
- [4] Kanematsu M, Imaeda T, Yamawaki Y, et al. Hepatocellular -carcinoma with extrahepatic primary neoplasms [J]. *Gastrointest Radiol*, 1992, 17(1): 53-57.
- [5] Lin DY, Liaw YF, Wu CS, et al. Hepatocellular-carcinoma associated with 2nd primary malignancy [J]. *Liver*, 1987, 7(2): 106-109.
- [6] Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Association of hepatocellular -carcinoma in north -american patients with extrahepatic primary malignancies [J]. *Cancer*, 1994, 74(10): 2765-2771.
- [7] Shah IA, Cecilie G. Association of hepatocellular -carcinoma in north -american patients with extrahepatic primary malignancies [J]. *Cancer*, 1995, 75(11): 2784-2784.
- [8] Riesz T, Jako JM, Juhasz J. Secondary malignant-tumors accompanied by primary hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)*, 1979, 26(5): 364-367.
- [9] Mariotto AB, Rowland JH, Ries LAG, et al. Multiple cancer prevalence: A growing challenge in long-term survivorship [J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2007, 16(3): 566-571.
- [10] Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(16): 3484-3494.
- [11] Lee KD, Chen SC, Chan CH, et al. Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: A population-based study in taiwan [J]. *Cancer Epid Bio Prev*, 2008, 17(10): 2647-2655.
- [12] Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood hodgkin's disease [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(12): 745-751.
- [13] 俞花, 朱珍, 陆新元, 等. 20例肝细胞癌伴同时性多原发性恶性肿瘤的临床病理特点 [J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(12): 957-960.
- [14] Yu H, Zhu Z, Lu XY, et al. Clinicopathological characteristics of 20 patients with synchronously multiple primary malignancies involving hepatocellular carcinoma [J]. *China oncology*, 2010, 20(12): 957-960.
- [14] 曹卡加, 范乔阳, 刘奕龙, 等. 广州市 2000~2002年恶性肿瘤的发病率与死亡率分析 [J]. *癌症*, 2008, 27(3): 225-230.
- [14] Cao KJ, Fan QY, Liu YL, et al. Cancer incidence and mortality in guangzhou city from 2000 to 2002 [J]. *Chin J Cancer*, 2008, 27(3): 225-230.
- [15] Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (seer) program [J]. *Oncologist*, 2007, 12(1): 20-37.
- [16] 李哲, 刘凯, 段纪成, 等. 肝、胃多原发癌的手术治疗分析: 附 14 例报告 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2010, 16(8): 570-572.
- [16] Li Z, Liu K, Duan JC, et al. Analysis of surgery for multiple primary cancers in liver and gastrum: a report of 14 cases [J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2010, 16(8): 570-572.
- [17] Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, et al. Does the novel pet/ct imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(6): 1027.

(编辑 张思健)