

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00861

## 以喉癌为首发癌的多原发癌临床诊治分析

李力, 赵舒薇\*, 郎军添, 范静平, 孙爱华

第二军医大学长征医院耳鼻咽喉科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 分析以喉癌为首发癌的多原发癌的发病部位、治疗效果及生存状况, 探讨喉癌多原发癌临床诊治要点。

**方法** 回顾性分析 42 例以喉癌为首发癌的多原发癌的临床资料, 探讨临床疗效影响因素, 总结各自临床诊治特点。

**结果** 42 例患者中, 多原发癌发生在头颈部位的有 22 例(52.4%)、发生在非头颈部位的有 20 例(47.6%)。喉癌多原发癌 3、5 年生存率分别为 47.6%(20/42)、26.2%(11/42)。经过积极治疗的多原发癌的 3、5 年生存率为 56.3%(18/32)、34.4%(11/32), 明显高于未予治疗的患者[20.0%(2/10)、0(0/10),  $P < 0.01$ ]。头颈部和非头颈部多原发癌患者的 3、5 年生存率无统计学差异。放疗患者头颈部多原发癌的发病率为 77.3%, 明显高于非放疗患者(45.0%,  $P < 0.01$ )。喉癌的治疗方式与多原发癌预后无明显相关。**结论** 喉癌多原发癌以肺癌及鼻咽癌最为常见; 放疗患者易发生头颈部多原发癌, 积极对第二原发癌进行治疗有利于患者预后。

**[关键词]** 多原发性肿瘤; 喉肿瘤; 生存率

**[中图分类号]** R 739.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)08-0861-03

### Laryngeal carcinoma as the initial lesion in patients with multiple primary cancers: a clinical analysis of diagnosis and treatment

LI Li, ZHAO Shu-wei\*, LANG Jun-tian, FAN Jing-ping, SUN Ai-hua

Department of Otolaryngology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the location, treatment outcome, and survival of multiple primary cancer(MPC) patients with laryngeal carcinoma as the initial lesion, so as to improve the diagnosis and treatment of these patients. **Methods** Totally the clinical data of 42 MPC patients with laryngeal carcinoma as the initial lesion were retrospectively analyzed. The factors influencing the clinical outcomes were discussed and the diagnosis and treatment experience was summarized. **Results** Twenty-two cases (52.4%) had MPCs in the head and neck regions and 20 (47.6%) in the remote organs. The total 3- and 5-year survival rates were 47.6% and 26.2%, respectively. For patients receiving active therapies, the 3- and 5-year survival rates were 56.3% and 34.4%, respectively, which were significantly higher than for those receiving no therapies (20.0% and 0,  $P < 0.01$ ). The total 3- and 5-year survival rates were not significantly different between the MPCs in the head and neck regions and in the remote organs ( $P > 0.05$ ). The incidence of head and neck MPCs in patients receiving radiotherapy was 77.3%, which was significantly higher than that of the patients receiving no radiotherapy( $P < 0.01$ ). The treatment methods of esophageal carcinoma had no noticeable influence on the prognosis of MPC patients. **Conclusion** Lung carcinoma and nasopharyngeal carcinoma are the most common secondary primary cancer in laryngeal carcinoma patients with MPCs. Patients receiving radiotherapy are likely to have more MPCs in the head and neck regions; prompt treatment of secondary primary cancer can improve the survival of laryngeal carcinomas patients with MPCs.

**[Key words]** multiple primary neoplasms; laryngeal neoplasms; survival rate

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(8):861-863]

多原发癌(multiple primary cancers, MPC)是指不同器官或部位同时或先后发生的两个或两个以上原发性恶性肿瘤。其病因不明, 目前考虑主要由以下原因引起: (1) 遗传基因缺陷, 如 Li-Fraumeni 综合征, 其抑

癌基因 p53 的异常<sup>[1]</sup>, 致抵制癌变的蛋白无法生成, 因此易患消化道来源的 MPC; (2) 区域性浸润, 表现为恶性肿瘤及癌前病变周围黏膜所检测到的组织病理学异常与肿瘤细胞起源于同一克隆系, 各处的亚克隆

**[收稿日期]** 2009-12-03 **[接受日期]** 2010-04-11

**[基金项目]** 上海市科委生物医药领域重点课题(09411950800)。Supported by Key Project of Biomedicine Field of Shanghai Science and Technology Committee (09411950800)。

**[作者简介]** 李力, 硕士。E-mail: lili1982007@yahoo.com.cn

\* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885964, E-mail: zhaoshwl@yahoo.com.cn

株细胞产生系列基因突变,导致 MPC 的发生<sup>[2-3]</sup>; (3)可能与个体易感性、放疗、化疗、环境等因素有关<sup>[4]</sup>,吸烟、饮酒者发生该病的风险要高。

喉癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,近年来随着喉癌治疗方法的进步,其生存期及生活质量有了明显提高,以喉癌为先证癌的 MPC 发病率也显著提高。本研究对 1985~2002 年我科收治的以喉癌为先证癌的 42 例 MPC 患者资料进行回顾性分析,探讨其临床诊治要点,以期提高其诊治效果。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 1985~2002 年我科共收治并取得 5 年完整随访资料的喉癌患者 1 107 例,其中先证癌为喉癌的 MPC 患者 42 例,占喉癌患者总数的 3.7%;首发癌发病年龄为 35~74(55.2±6.9)岁;再发癌发病年龄为 38~82(59.1±7.5)岁。先证喉癌经病理证实全部为喉鳞状细胞癌,其中男 40 例,女 2 例,包括:声门上型喉癌 15 例,声门型喉癌 21 例,声门下型喉癌 1 例,贯声门型喉癌 5 例。第二原发癌的诊断均由术后或活检病理证实,其中鳞状细胞癌 33 例,腺癌 9 例。本组 39 例男性患者为长期严重吸烟者,其中 38 例患者具有长期饮酒嗜好。女

性患者中有 1 例为长期严重吸烟者,无饮酒嗜好。

1.2 诊断标准 参照文献<sup>[5]</sup>的 MPC 诊断标准:(1)各个肿瘤在病理上均为恶性;(2)各个肿瘤独立存在,排除互为转移的可能性;(3)肿瘤发生在不同的部位,两者互不延续。同时癌标准<sup>[6]</sup>:二癌同时或间隔 6 个月之内;异时癌标准:二癌相隔 6 个月以上。

1.3 治疗方法 42 例患者先证喉癌中接受单纯放疗者 2 例,接受单纯手术者 12 例,接受手术+放疗者 27 例,手术+放疗+生物靶向治疗者 1 例。第二原发癌治疗方法包括挽救性手术 12 例,放射治疗 7 例,化学治疗 6 例,挽救性手术+放射治疗+化学治疗 7 例,其余 10 例未接受任何治疗。

1.4 统计学处理 用 SPSS 12.0 统计软件,计数资料采用  $\chi^2$  检验进行比较。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

### 2 结果

2.1 临床分布 结果(表 1)表明:42 例 MPC 患者中,发生在头颈部者 22 例(52.4%);发生在非头颈部者 20 例(47.6%)。此外,本组共有同时性 MPC 4 例(9.5%);余 38 例均为异时性 MPC,其先证癌与重复癌发生间隔期为 8 个月至 16 年,重复癌发现时其先证癌局部无复发及周围淋巴结转移表现。

表 1 42 例 MPC 患者的临床分布

Tab 1 Clinical distribution of 42 MPC patients

Position of MPCs	Index cancer (laryngeal cancer, n)				Total [n(%)]
	Glottic	Supraglottic	Subglottic	Cross-glottic	
Head and neck	11	8	0	3	22(52.4)
Nasopharyngeal carcinoma	6	2	0	1	9(21.4)
Oral cancer	1	4	0	1	6(14.3)
Thyroid cancer	3	1	0	0	4(9.5)
Cervical esophageal cancer	1	1	0	1	3(7.1)
Non-head and neck	10	8	1	2	20(47.6)
Lung cancer	6	4	1	2	13(31.0)
Gastric cancer	2	2	0	0	4(9.5)
Colon cancer	1	1	0	0	2(4.8)
Renal cell cancer	1	0	0	0	1(2.4)

2.2 临床预后影响因素分析 本组 3、5 年生存率分别为 47.6%(20/42)、26.2%(11/42)。经过积极治疗的 MPC 的 3、5 年生存率分别为 56.3%(18/32)、34.4%(11/32),明显高于未予治疗的患者 [20.0%(2/10)、0(0/10), $P<0.01$ ]。在第二原发癌中,以口腔癌预后最差,3、5 年生存率分别为 33.3%、0。头颈部二重癌和非头颈部二重癌患者的 3、5 年生存率差异虽无统计学意义 (50.0% vs 45.0%, 27.3% vs 25.0%;  $P>0.05$ ),但前者有高于后者的趋势。放疗患者头颈部 MPC 发病率为 77.3%,明显高于非放疗患者 (45.0%,  $P<0.01$ )。

从喉癌治疗方式(表 2)来看,单纯手术与手术+放疗患者的 3、5 年生存率差异均无统计学意义。

### 3 讨论

喉癌患者易患呼吸道及消化道 MPC。本研究中喉癌患者的 MPC 发生率为 3.7%,发生于呼吸道的占 50.0%,发生于消化道的占 33.3%。其中,先证癌为声门上型喉癌者口咽癌及食管癌的发病率较高,考虑为首发癌与第二原发癌的解剖部位接近,产生“区域癌化”(field cancerization),即长期暴露于烟酒的上呼吸道、消化道黏膜在本系统内发生多个原发

癌灶或多个部位的癌前病变,导致接近部位在不同时间相继发生恶性肿瘤,且病理类型同为鳞状细胞癌。另外,吸烟作为喉癌发生的高危因素<sup>[7-8]</sup>,对于呼吸道第二原发癌的发生亦起到促进作用,在第二原发癌中,吸烟也是胃癌和鼻咽癌的危险因素。从本组资料来看,以喉癌为先证癌的 MPC 好发部位在头颈部依次为鼻咽癌及口腔癌,非头颈部好发器官依次为肺、胃、结肠等。好发器官在非头颈部器官与恶性肿瘤的自然疾病谱类似,而在头颈部,则主要以鼻咽癌与口腔癌为主。因此,在喉癌患者的随访中,需特别注意定期行呼吸道及消化道检查,并应特别警惕同一器官及同一系统内再发癌出现。

表 2 喉癌治疗方式与多原发癌预后的关系

Tab 2 Relationship of laryngeal cancer therapy with prognosis of MPCs

Therapy	(%[n/N])	
	3-year survival rate	5-year survival rate
Radiotherapy	100(2/2)	100(2/2)
Surgical operation	41.7(5/12)	16.7(2/12)
Operation and radiotherapy	48.1(13/27)	25.9(7/27)
Comprehensive treatment	0.0(0/1)	0.0(0/1)
Total	47.6(20/42)	26.2(11/42)

本组喉癌患者中,头颈部 MPC 患者有放疗史的比例较高,说明放疗过程中的辐射可导致头颈部 MPC 的发生<sup>[9]</sup>。放射线有“致”癌和“治”癌的双重性,研究认为,能够消失先证癌的放射剂量,足以诱发第二原发癌。放射线作用于生物体组织可造成其 DNA 分子断裂,由此导致染色体畸变、突变,细胞分裂受阻或死亡,从而导致组织癌变。此外,术后放疗也从一定程度上抑制了肿瘤患者局部或全身机体免疫,从而使患者发生 MPC 的危险性增高。本组患者中,喉癌治疗方法为单纯放疗的患者 3 年及 5 年生存率略高,但与采取其他治疗方法的患者并无统计学差异。采取单纯放疗患者一般来说喉癌处于相对早期,经过放疗后其生活质量提高,有利于采取积极的治疗方法及术后康复,为其第二原发癌的治疗及康复提供了良好的条件。本组 MPC 3、5 年生存率分别为 47.6%、26.2%,其中,经过积极治疗的 MPC 患者 3、5 年生存率分别为 56.3%、34.4%,未予治疗的患者 3、5 年生存率则为 20.0%、0,两者差异均有统计学意义。因此对于 MPC 患者,应给予积极的治疗,可显著提高生存率及生活质量。

MPC 患者症状多不明显,这可能是由于原发癌的症状混淆了第二原发癌所引起的症状,也可能由于患者全身体质下降或原发癌治疗后使症状不够典型<sup>[10]</sup>。MPC 预后一般较差,且 MPC 高发时间与原

发癌复发转移时间相似,所以早期诊断甚为重要<sup>[10]</sup>。尤其在随访过程中应仔细体检,定期行 X 线胸部摄片、食管钡餐等辅助检查。喉癌患者经治疗已生存 5 年后,临床随访的重点应从局部复发转移到 MPC 的检测,特别是放疗患者,需特别检查放射野肿瘤可能。放疗后几年有放疗区疼痛及肿胀应怀疑发生第二原发癌,特别是放疗边缘区。鉴于喉癌患者肺癌及鼻咽癌的发病率高,支气管镜及纤维鼻咽镜检查的应用也有积极的意义。在治疗方面,要注意区别 MPC、转移癌和复发癌。对 MPC,主要根据第二原发癌的类型、部位、临床分期、患者身体素质确定治疗方案。第二原发癌预后相对较好,有根治的可能。能采取手术者尽可能予以手术,彻底切除肿瘤,术后辅以化疗;不适宜手术者,如鼻咽部鳞状上皮细胞癌则以放疗为首选。

### [参考文献]

- [1] 孙治君,周鑫,姚榛祥,管小琴,李圆圆. P-gp 和 nm23、P53 在多原发乳腺癌组织的表达及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2003,28:319-321.
- [2] Kaminski B C, Grabenbauer G G, Sprung C N, Sauer R, Distel L V. Inter-relation of apoptosis and DNA double-strand breaks in patients with multiple primary cancers[J]. Eur J Cancer Prev, 2006,15:274-282.
- [3] Yonemoto T, Tatzaki S, Ishii T, Hagiwara Y, Inoue M. Multiple primary cancers in patients with osteosarcoma: influence of anticancer drugs and genetic factors[J]. Am J Clin Oncol, 2004,27:220-224.
- [4] Hemminki K, Granström C. Morphological types of breast cancer in family members and multiple primary tumours: is morphology genetically determined[J]? Breast Cancer Res, 2002,4:R7.
- [5] Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and statistical study[J]. Am J Cancer, 1932,16:1358-1414.
- [6] Brownson R J, Sessions D G, Porubsky E S, Ogura J H. Simultaneous malignant tumors in patients with head and neck cancer [J]. Arch Otolaryngol, 1973,97:347-349.
- [7] Sugimura T, Terada M, Yokota J, Hirohashi S, Wakabayashi K. Multiple genetic alterations in human carcinogenesis[J]. Environ Health Perspect, 1992,98:5-12.
- [8] Polednak A P. Obtaining smoking histories for population-based studies on multiple primary cancers: Connecticut, 2002 [J]. Int J Cancer, 2006,119:233-235.
- [9] Nakashima M, Kondo H, Miura S, Soda M, Hayashi T, Matsuo T, et al. Incidence of multiple primary cancers in Nagasaki atomic bomb survivors: association with radiation exposure[J]. Cancer Sci, 2008,99:87-92.
- [10] Shih C, Wang C P, Lou P J, Hu Y L, Yang T L, Ko J Y, et al. Thyroid cancer incidentally found in radical surgery for laryngeal/hypopharyngeal cancer [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009,141:343-346.
- [11] Gotay C C, Ransom S, Pagano I S. Quality of life in survivors of multiple primary cancers compared with cancer survivor controls[J]. Cancer, 2007,110:2101-2109.