

多原发性肺癌1例报告并文献复习

李兵臣¹, 崔红霞^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院肿瘤科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

摘要

多原发性肺癌(MPLC)是临床罕见的肺癌类型,指单肺或双肺不同部位发生两个及以上独立起源的原发肺癌,按发病时间分为同步性和异时性,其诊断标准历经多次优化但尚未形成统一共识,且不同病理类型共存的MPLC临床报道尤为稀缺。本文报道1例62岁男性同步性多原发性肺癌患者,该患者同时确诊右肺腺癌、左肺上叶鳞状上皮原位癌、左肺下叶小细胞癌三种病理类型,为临床罕见病例。结合该病例的临床资料、诊疗过程,并查阅国内外相关文献,对MPLC的发病率、诊断方法、发病机制、预后影响因素及治疗策略进行叙述性文献回顾,旨在提高临床医师对MPLC的认知水平,为这类罕见病例的早期诊断、个体化治疗提供参考依据,减少临床漏诊、误诊情况的发生。

关键词

多原发性肺癌, 同步性, 病理类型, 诊断, 治疗

A Case Report of Multiple Primary Lung Cancer and Literature Review

Bingchen Li¹, Hongxia Cui^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Oncology, The First People's Hospital of Jining, Jining Shandong

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 1, 2026

Abstract

Multiple primary lung cancer (MPLC) is a rare clinical type of lung cancer, referring to two or more primary lung cancers with independent origins occurring in different parts of a single lung or both

*通讯作者。

文章引用: 李兵臣, 崔红霞. 多原发性肺癌 1 例报告并文献复习[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 698-704.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641297

lungs. It is divided into synchronous and metachronous types according to the onset time. Its diagnostic criteria have been optimized for many times but no unified consensus has been formed, and clinical reports of MPLC with coexisting different pathological types are particularly scarce. This paper reports a 62-year-old male patient with synchronous multiple primary lung cancer, who was diagnosed with three pathological types including right lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma *in situ* of the left upper lung and small cell carcinoma of the left lower lung at the same time, which is a rare clinical case. Combined with the clinical data and diagnosis and treatment process of this case, and by reviewing the relevant domestic and foreign literature, this paper systematically summarizes the incidence, diagnostic methods, pathogenesis, prognostic factors and treatment strategies of MPLC, aiming to improve clinicians' cognitive level of MPLC, provide reference for early diagnosis and individualized treatment of such rare cases, and reduce the occurrence of clinical missed diagnosis and misdiagnosis.

Keywords

Multiple Primary Lung Cancer, Synchronous, Pathological Type, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌仍是全球癌症相关死亡的主要原因之一[1]。多原发性肺癌(multiple primary lung cancer, MPLC)指同一患者肺内同时或异时出现 ≥ 2 个相互独立的原发恶性肿瘤,其核心临床问题在于与肺内转移(intrapulmonary metastasis, IPM)鉴别:前者需分别分期并优先考虑局部根治性治疗,后者则按转移性疾病进行系统治疗[2]。1975年Martini-Melamed提出以解剖学分离、组织学差异及转移证据为基础的经典标准,为MPLC诊断奠基[3];随后美国胸科医师学会(ACCP)指南将时间间隔、纵隔淋巴结/远处转移及分子证据纳入诊断框架以增强可操作性[4]。近年来,IASLC多灶肺癌分类与AJCC第8版TNM分期进一步提出采用综合组织学评估(comprehensive histologic assessment, CHA)并在疑难病例中结合分子克隆性分析,从而推动MPLC诊断由“形态学”走向“生物学”[5][6]。本文报告1例同时存在右肺腺癌、左肺上叶鳞状上皮原位癌与左肺下叶小细胞癌的同时性MPLC,并结合文献进行叙述性回顾,以期为此类少见病例的诊治提供参考。

2. 病案摘要

患者2024-06-11因发现肺结节4年余入院,2024-06-12胸部CT示右肺上叶磨玻璃结节,直径7cm(图1)。2024-06-13行胸腔镜下右肺上叶部分切除术。2024-10-10因“发现肺门肿大淋巴结”入院行胸部强化CT示右肺上叶术后改变:纵隔及左下肺门区增大淋巴结,邻近肺静脉管腔受压变窄,恶性不排除;左肺下叶微小结节(图2)。2024-10-11行电子支气管镜检查查左肺上叶固有段黏膜浸润坏死,局部黏膜隆起,左肺下叶基底段局部黏膜浸润肥厚,并分别取活检送病理(图3)。术后及活检病理结果提示右肺腺癌、左肺上叶鳞状上皮原位癌及左肺下叶小细胞癌(图4)。

排除禁忌后,于2024-10-17行斯鲁利单抗300mg d1+卡铂600mg d2,依托泊苷0.1g d2-6免疫联合化疗1周期。2024-11-09行卡铂600mg d1,依托泊苷0.1g d1-5化疗1周期。2024-11-18行胸部VMAT(容积弧形调强放疗)治疗,计划PTV:60Gy/2Gy/30F,已完成10F,目前患者离院休息中。

3. 讨论

3.1. 发病率

MPLC 总体发病率受研究人群、筛查策略与诊断标准影响而差异较大。随着低剂量 CT 筛查与胸外

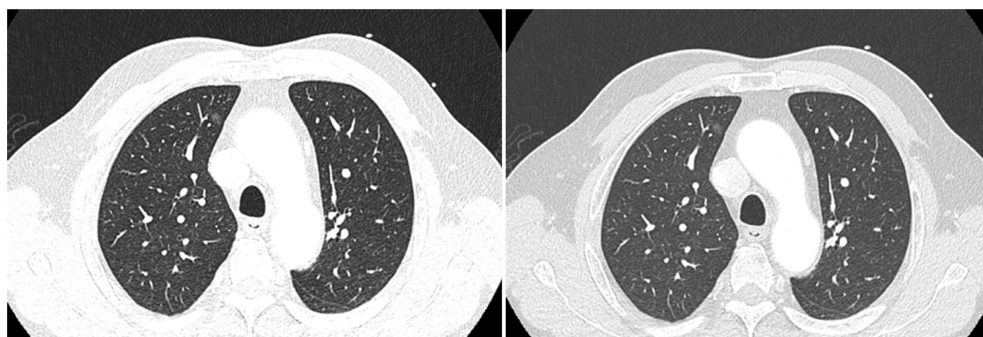
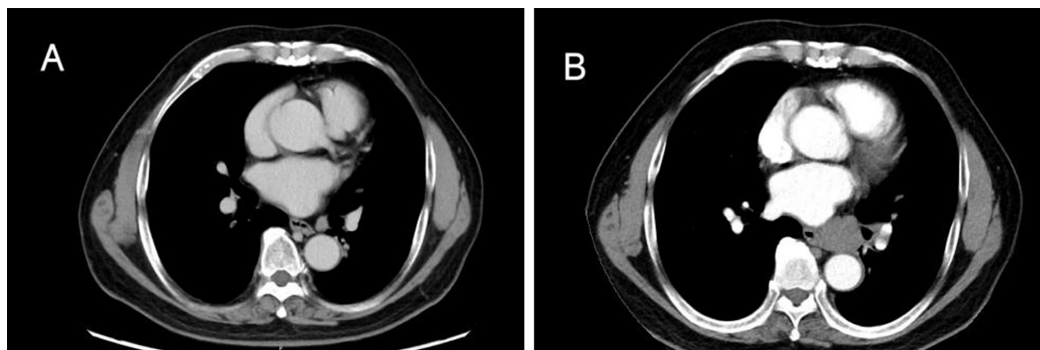


Figure 1. Chest CT scan, June 12, 2024

图 1. 2024-06-12 胸部 CT 检查

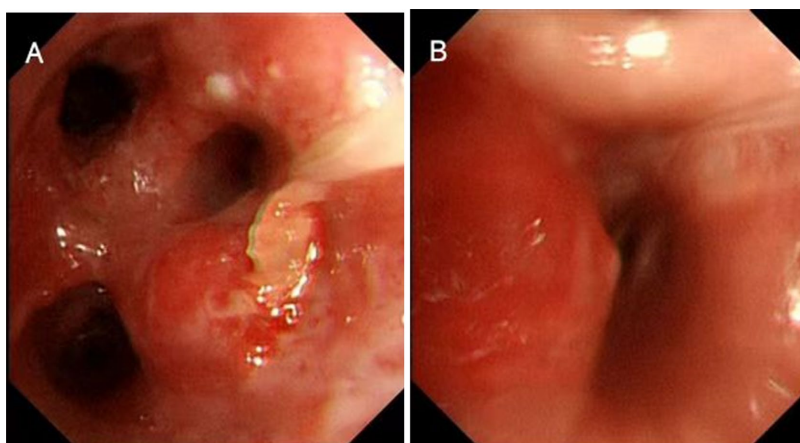


(A) 2024-07-17胸部CT检查

(B) 2024-10-11胸部CT检查

Figure 2. Chest CT scan

图 2. 胸部 CT 检查



(A) 左肺上叶固有段粘膜浸润坏死, (B) 左肺下叶基底段局部粘膜浸润肥厚局部粘膜隆起

Figure 3. Bronchoscopy, October 11, 2024

图 3. 2024 年 10 月 11 日支气管镜检查

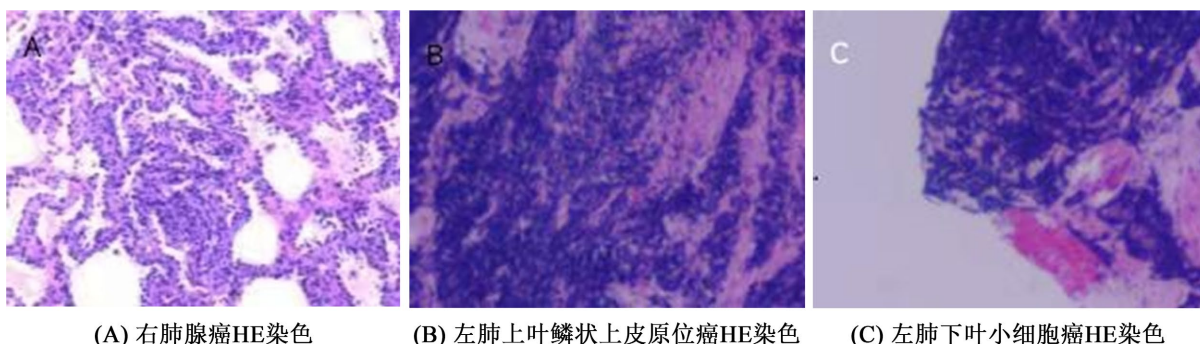


Figure 4. HE (hematoxylin-eosin) staining and immunohistochemistry (200×)

图 4. HE (hematoxylin-eosin)染色及免疫组化(200×)

科微创技术的普及, 多灶早期肺癌的检出率持续上升, 既往研究多报告 MPLC 占肺癌的约 0.5%~6% [2] [7]。病灶以腺癌谱系(尤其多发磨玻璃结节)最常见, 但不同组织学类型共存并不少见; 同步出现 SCLC 与 NSCLC 则相对罕见, 需在充分取材的基础上排除“混合肿瘤/碰撞瘤”及治疗相关转化等情形[7] [8]。本例三种病理类型同期存在, 提示面对多灶病变时应坚持“多灶取材 + 多学科评估 + 分别分期”的诊疗思路。

病理及免疫组化信息如下: 左肺下叶小细胞癌: CK (+)、TTF-1 (+)、CD56 (+)、Syn (+)、CgA (-)、Ki-67 约 80%; p63 (-)、p40 (-)、CK7 (-)。上述神经内分泌标记物阳性及高增殖指数支持小细胞癌表型 (CgA 阴性亦可见)。需注意 CK5/6 (+)并非常见表现, 建议结合 HE 形态学, 必要时补做 INSM1 等标记或评估是否存在混合成分/取材差异。

右肺腺癌与左肺鳞状上皮原位癌: 建议按病理报告补充并列呈现关键免疫表型(如腺癌常用 TTF-1、Napsin A、CK7; 鳞癌/鳞状原位病变常用 p40、p63、CK5/6), 以更直观体现三灶的分化谱系差异。

(1) 标准演进与综合判读: MPLC 的诊断以病灶解剖学分离为前提, 需结合组织学类型/亚型、纵隔淋巴结及远处转移证据综合判断; 对组织学相同的多灶腺癌或鳞癌, IASLC 建议采用综合组织学评估 (CHA)逐项比较生长方式、细胞学与间质特征, 必要时引入分子证据以提高一致性[3]-[6]。

(2) 分子鉴别: NGS 或 WES 可通过共享突变、拷贝数变异及克隆性分析判断“独立起源”或“转移扩散”。一般而言, 不同病灶驱动基因突变谱不相交更支持 MPLC; 若多灶共享主干驱动突变并呈一致的分支演化, 则更倾向肺内转移(IPM)。临床上可采用“多灶分别取材 - 统一 panel 检测 - 比对突变谱/拷贝数 - 结合 CHA 与影像学”的流程完成判读[9]-[13]。

(3) 多原发 vs 肿瘤转化/混合型: 治疗相关 SCLC 转化多见于 EGFR/ALK 等驱动基因阳性 NSCLC 在 TKI 或免疫治疗压力下, 常保留原始驱动突变并伴 TP53/RB1 失活、神经内分泌标志物上调及 Ki-67 显著升高; 因此对治疗后出现进展加速、NSE/ProGRP 升高或影像学代谢显著增强者, 应及时复活检并行 NGS 评估[14]-[16]。

本例三处病灶在初诊阶段即呈现不同组织学类型, 临床上更符合“同步多原发”的生物学图景; 但受限于样本量与检测条件, 目前尚缺乏多灶 NGS 对照。若条件允许, 建议分别对三处病灶进行靶向 NGS 并进行突变谱对照, 以进一步支持独立起源, 并在讨论中明确诊断逻辑与局限。

(1) 标准演进与综合判读: MPLC 的诊断应以病灶解剖学分离为前提, 结合组织学类型/亚型、纵隔淋巴结与远处转移证据进行综合判断[3]-[6]。对于组织学相同的多灶腺癌或鳞癌, IASLC 建议采用综合组织学评估(CHA)逐项比较生长方式、细胞学及间质特征, 并在必要时引入分子证据以提高一致性[5]。

(2) 分子鉴别: 下一代测序(NGS)或全外显子测序(WES)可通过共享突变、拷贝数变异及克隆性指数

判断“独立起源”或“转移扩散”。一般而言,不同病灶驱动基因突变谱完全不相交(或仅见少量背景突变)更支持 MPLC;若多个病灶共享主干驱动突变并伴随一致的分支演化,则更倾向 IPM [9]-[12]。临床上可采用“多灶分别取材-统一 panel 检测-比对突变谱/拷贝数变异-结合 CHA 与影像学”的流程完成最终判读[10] [11] [13]。

(3) 多原发 vs 肿瘤转化/混合型: 治疗相关 SCLC 转化多发生于 EGFR/ALK 等驱动基因阳性 NSCLC 在 TKI 或免疫治疗压力下,常保留原始驱动突变并伴 TP53/RB1 失活、神经内分泌标志物上调及 Ki-67 显著升高;因此对治疗后出现进展加速、NSE/ProGRP 升高或影像学代谢显著增强者应及时复活检并行 NGS 评估[14]-[16]。

3.2. 机制

MPLC 的发生机制尚未完全阐明,现有证据提示其并非单一事件驱动,而是“领域癌化(field cancerization)”与个体易感性共同作用的结果[2] [9]。长期吸烟、慢性炎症及环境暴露可在支气管/肺泡上皮形成广泛的前驱突变克隆,在不同解剖部位独立积累驱动基因改变后分别发生恶性转化,从而呈现多灶、异质性的原发肿瘤谱系[9]。此外,多灶肿瘤之间的免疫微环境差异(如 T 细胞浸润与免疫调节通路活化程度不同)亦可能影响病灶的生物学行为与治疗反应[12]。因此,在解释多灶病变时应同时考虑“多原发形成”“肺内播散/转移”以及“谱系可塑性/组织学转化”等多种可能,并以病理与分子证据加以区分[14]-[16]。

3.3. 预后

MPLC 的预后具有明显异质性,临床上通常以“最高分期病灶”的 TNM 分期与淋巴结状态作为风险分层基础。在以 I 期为主的同步多原发人群中,手术切除可获得较好的长期生存;多项回顾性队列显示,经胸腔镜为主的根治性切除后,总体生存与无复发生存可接近或优于同分期单发肺癌[17]-[19]。相反,若存在纵隔淋巴结转移、主病灶呈实性/侵袭性生长,或影像-病理提示 STAS 等高危特征,则复发风险上升[17] [19]。需要强调的是,分子层面的克隆相关性与预后亦相关:通过 NGS 明确为 MPLC 的病例往往较被判定为 IPM 者具有更好的无病生存[11]。

对于无法耐受手术或多次切除后肺功能受限的患者,SBRT/SABR 可作为根治性或补充性局部控制手段。既往研究报道,SBRT 治疗多原发/第二原发早期肺癌可获得较高的局部控制率且严重毒性发生率可控;因此,MPLC 患者的预后评估应综合最高分期、病灶形态学与分子克隆性信息,并据此制定随访与治疗策略[20]-[22]。

3.4. 治疗

MPLC 的治疗应遵循“分别分期、综合评估、以根治为目标并尽量保留肺功能”的原则。ACCP 及多学科共识均强调:在排除远处转移的前提下,应对每一处疑似原发灶分别进行 TNM 分期,并在 MDT 讨论后制定个体化方案[4] [7]。

(1) 可手术患者:手术切除仍是同步多原发肺癌的首选根治方式。对于同侧多灶病变,可采用肺叶切除联合亚肺叶切除的复合术式;双侧病灶则更倾向分期手术以降低围手术期呼吸并发症风险,胸腔镜入路可进一步改善围手术期恢复[17]-[19]。

(2) 不可手术或需肺功能保护者:SBRT/SABR 已被指南用于医学上不可手术的早期 NSCLC,并在多原发/第二原发早期肺癌中显示出较高的局部控制与可接受毒性;对 MPLC 患者,SBRT 既可作为单独根治手段,亦可与手术序贯用于“主灶切除 + 残余灶放疗”的肺功能保护策略[20]-[22]。

(3) SCLC 合并 NSCLC/鉴别转化: 当多灶病变中存在 SCLC 成分时, 治疗策略通常以恶性程度更高的 SCLC 为主导, 以含铂 - 依托泊苷方案 ± 免疫治疗作为系统治疗基础, 并结合局部放疗/手术对 NSCLC 成分及局部控制进行补强[8]。与此同时, 应警惕既往靶向/免疫治疗背景下的 SCLC 转化可能, 必要时复查活检并行 NGS 评估 TP53/RB1 等关键事件及原始驱动突变保留情况, 以指导后续治疗选择[14]-[16]。

本例患者右肺腺癌已行胸腔镜切除; 随后左肺上叶活检提示鳞状上皮原位癌, 左肺下叶活检提示小细胞癌, 在排除禁忌后给予免疫联合化疗并序贯胸部放疗 (VMAT, PTV 60Gy/30F), 目前仍在随访与治疗过程中。

声明

该病例报道已获得患者的知情同意。

本例对医生的提示, 对于多发肺结节需警惕 MPLC, 尽可能多部位取材病理明确, 警惕漏诊。

利益冲突

所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Dong, H., Tian, Y., Xin, S., Jiang, S., Guo, Y., Wan, Z., et al. (2024) Diagnosis and Management of Multiple Primary Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1392969. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1392969>
- [3] Martini, N. and Melamed, M.R. (1975) Multiple primary lung cancers. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **70**, 606-612. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(19\)40289-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)40289-4)
- [4] Kozower, B.D., Lamer, J.M., Detterbeck, F.C. and Jones, D.R. (2013) Special Treatment Issues in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, **143**, e369S-e399S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2362>
- [5] Detterbeck, F.C., Nicholson, A.G., Franklin, W.A., Marom, E.M., Travis, W.D., Girard, N., et al. (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 639-650. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.024>
- [6] Amin, M.B., Greene, F.L., Edge, S.B., Compton, C.C., Gershenwald, J.E., Brookland, R.K., et al. (2017) The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge from a Population-Based to a More “Personalized” Approach to Cancer Staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- [7] Chiang, C., Tsai, P., Yeh, Y., Wu, Y., Hsu, H. and Chen, Y. (2022) Recent Advances in the Diagnosis and Management of Multiple Primary Lung Cancer. *Cancers*, **14**, Article 242. <https://doi.org/10.3390/cancers14010242>
- [8] Stirpe, E., Bardaro, F. and Koehl, J. (2023) Synchronous Lung Cancer Presenting with Small Cell Carcinoma and Squamous Cell Lung Carcinoma: A Case Report. *Monaldi Archives for Chest Disease*, **94**, Article 2748. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2023.2748>
- [9] Tian, H., Bai, G., Yang, Z., Chen, P., Xu, J., Liu, T., et al. (2023) Multiple Primary Lung Cancer: Updates of Clinical Management and Genomic Features. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1034752. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1034752>
- [10] Li, Z., Lv, H., Zhang, F., Zhu, Z., Guo, Q., Wang, M., et al. (2024) Using Molecular Characteristics to Distinguish Multiple Primary Lung Cancers and Intrapulmonary Metastases. *PeerJ*, **12**, e16808. <https://doi.org/10.7717/peerj.16808>
- [11] Goodwin, D., Rathi, V., Conron, M. and Wright, G.M. (2021) Genomic and Clinical Significance of Multiple Primary Lung Cancers as Determined by Next-Generation Sequencing. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1166-1175. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.03.018>
- [12] Zhang, C., Yin, K., Liu, S., Yan, L., Su, J., Wu, Y., et al. (2021) Multiomics Analysis Reveals a Distinct Response Mechanism in Multiple Primary Lung Adenocarcinoma after Neoadjuvant Immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002312. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002312>
- [13] Chen, T., Yang, L., Chen, H., Zhou, Z., Wu, Z., Luo, H., et al. (2023) A Pairwise Radiomics Algorithm-Lesion Pair

- Relation Estimation Model for Distinguishing Multiple Primary Lung Cancer from Intrapulmonary Metastasis. *Precision Clinical Medicine*, **6**, pbad029. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbad029>
- [14] Chen, Y., He, M., Dai, Z., Wang, Y., Chen, J., Wang, X., *et al.* (2023) Clinical and Molecular Profiling of EGFR-Mutant Lung Adenocarcinomas Transformation to Small Cell Lung Cancer during TKI Treatment. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1308313. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1308313>
- [15] Yu, L., Bazhenova, L., Gold, K., Tran, L., Hilburn, V., Vu, P., *et al.* (2022) Clinicopathologic and Molecular Characteristics of EGFR-Mutant Lung Adenocarcinomas That Transform to Small Cell Lung Cancer after TKI Therapy. *Translational Lung Cancer Research*, **11**, 452-461. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-665>
- [16] Meador, C.B. and Piotrowska, Z. (2023) Biology and Impact of Lineage Plasticity in Alk-Positive NSCLC: A Narrative Review. *Translational Lung Cancer Research*, **12**, 837-856. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-867>
- [17] Huo, J., Luo, T., He, X., Gong, J., Lv, F. and Li, Q. (2022) Radiological Classification, Gene-Mutation Status, and Surgical Prognosis of Synchronous Multiple Primary Lung Cancer. *European Radiology*, **32**, 4264-4274. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08464-x>
- [18] Shintani, Y., Okami, J., Ito, H., Ohtsuka, T., Toyooka, S., Mori, T., *et al.* (2021) Clinical Features and Outcomes of Patients with Stage I Multiple Primary Lung Cancers. *Cancer Science*, **112**, 1924-1935. <https://doi.org/10.1111/cas.14748>
- [19] Zhang, H., Liu, Q., Chen, L., Song, L., Mao, F., Zhou, W., *et al.* (2024) Identification of the Prognostic Factors for Synchronous Multiple Primary Lung Cancer Treated with Staged Bilateral Surgery. *The Clinical Respiratory Journal*, **18**, e70017. <https://doi.org/10.1111/crj.70017>
- [20] Videtic, G.M.M., Donington, J., Giuliani, M., Heinzerling, J., Karas, T.Z., Kelsey, C.R., *et al.* (2017) Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology*, **7**, 295-301. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.04.014>
- [21] Chang, J.Y., Liu, Y., Zhu, Z., Welsh, J.W., Gomez, D.R., Komaki, R., *et al.* (2013) Stereotactic Ablative Radiotherapy: A Potentially Curable Approach to Early Stage Multiple Primary Lung Cancer. *Cancer*, **119**, 3402-3410. <https://doi.org/10.1002/cncr.28217>
- [22] Nikitas, J., DeWees, T., Rehman, S., Abraham, C., Bradley, J., Robinson, C., *et al.* (2019) Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Multiple Primary Lung Cancers. *Clinical Lung Cancer*, **20**, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.10.010>