

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.015

## 胃癌合并多原发癌的临床特征与治疗的研究进展

### Research progress on clinical characteristics and treatment of gastric cancer complicated with multiple primary cancers

雷奇<sup>1</sup>综述;周爱萍<sup>2</sup>,杜春霞<sup>2</sup>审阅(1. 中国医学科学院北京协和医学院 基础医学院,北京 100005; 2. 国家肿瘤中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 肿瘤内科,北京 100021)

**[摘要]** 随着肿瘤发病率的上升及患者生存期的改善,胃癌合并多原发癌(multiple primary cancer, MPC)的病例逐渐增多。胃癌患者发生第二肿瘤的相对风险较一般人群要高,特别是发生消化系统其他器官肿瘤的风险显著升高。在胃癌患者的治疗和随访中应高度警惕同时性结肠癌、食管癌以及异时性肺癌。高龄、男性、嗜好烟酒、有肿瘤家族史以及曾接受过放疗的患者是重点关注人群。具有共同高危因素或遗传因素的多个肿瘤在治疗上也具有相似策略,如免疫检查点抑制剂用于错配修复缺陷的多个肿瘤。建立规范的高危人群MPC筛查和随访体系,有利于及早发现胃癌MPC。

**[关键词]** 胃癌;多原发癌;同时性;异时性;高危因素;筛查;生物治疗

**[中图分类号]** R735.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)04-0410-06

近年来,中国的恶性肿瘤整体发病率一直呈现上升趋势,2000至2014年间平均每年上升3.9%。随着防癌筛查的普及和抗肿瘤治疗的进步,肿瘤患者的治愈率和生存期均较前有所改善,这使得初次罹患恶性肿瘤后再发第二原发癌、甚至第三原发癌的患者数量呈增长趋势<sup>[1]</sup>。胃癌是中国高发恶性肿瘤,位居国人恶性肿瘤发病谱第三位,2018年全国新发胃癌病例数达到45.6万<sup>[2-3]</sup>,同样,随着筛查普及和治疗策略改进,胃癌患者的5年生存率从1995至1999年间的15.3%上升至2005至2009年间的31.3%<sup>[4]</sup>。这也使得胃癌患者再罹患其他恶性肿瘤、或是罹患其他恶性肿瘤后再发生胃癌的情况均有增多。多种肿瘤在同一患者中发生给临床诊疗带来了极大挑战,随着目前生物治疗的进展,也为多原发癌(multiple primary cancer, MPC)患者的治疗带来新的手段。本文回顾了近年来胃癌合并MPC的研究进展,对胃癌合并MPC的诊断标准、流行病学、病因及治疗策略等进行了梳理,旨在为胃癌合并MPC的诊断与治疗提供参考依据。

#### 1 胃癌合并MPC的定义

MPC最早见于1889年BILLROTH的报告中。目前多采用WARREN与GATES在1932年提出的MPC的定义<sup>[5]</sup>,即发生于同一个患者,排除转移后、病理类型不相同的多个不连续恶性肿瘤。

2004年国际肿瘤研究机构/国际癌症登记协会提出了IARC/IACR<sup>[6]</sup>标准。该标准以WARREN等人的定义为基础,同时明确规定在同一器官上发生的、病理类型相同的多个不连续肿瘤,不论发生时间间隔

的长短,均被视作一个原发肿瘤,这种情况被称为多灶癌而非MPC。在时间间隔上,不超过6个月内发生的多个原发肿瘤称为同时性MPC,超过6个月称为异时性MPC。

北美地区多采用美国国立癌症研究所于2007年提出监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end result, SEER)标准<sup>[7]</sup>。SEER标准与IARC/IACR标准最大的区别是,同一器官上发生的多个肿瘤,即使病理类型相同,但如果间隔时间超过2个月,也被视作MPC。另外,SEER标准将异时性MPC的间隔时间定义为大于2个月。因此,胃部发生的多个病理类型相同的恶性肿瘤,如多个胃腺癌,采用WARREN等人的定义或IARC/IACR标准会被认定为多灶癌,而采用SEER标准则可能会被认定为异时性MPC。本文涉及的胃癌合并MPC研究,多数采用了WARREN等人的定义或IARC/IACR标准,仅美国的研究采用了SEER标准。

#### 2 胃癌合并MPC的流行病学

既往对于胃癌合并MPC的研究多为单中心或地域性研究。日本、韩国和东欧等胃癌高发国家和地区开展的相关研究较多,或前瞻性建立胃癌患者队列、长期随访观察MPC的发生情况;或选取既往某一时期内所有胃癌患者、回顾性分析合并MPC的情况。

现将近30年纳入病例数超过500例的研究归纳

**[作者简介]** 雷奇(1994-),男,博士生,主要从事肿瘤的临床与基础研究,E-mail: lei\_qi@hotmail.com

**[通信作者]** 杜春霞(DU Chunxia, corresponding author),博士,副主任医师,主要从事消化道肿瘤的研究,Email: retinadcx@vip.163.com

如下(表1)<sup>[8-25]</sup>:一共18项研究,研究跨度从1991年至2017年。平均纳入病例数为11 113(862~61 168)例,中位或平均随访时间为1.5~7.3年。在这些研究中,胃癌合并MPC在胃癌患者中的比例为1.2%~6.7%。与一般人群比较,胃癌患者发生其他肿瘤的风险升高(相对风险O/E 1.11~1.30),特别是合并消化系统其他器官的癌症风险最高。最常合并的是结直肠癌(相对风险O/E 1.15~2.42),占有胃癌合并MPC的18.8%~51.8%,且两者常为同时性发生。在东亚地区的研究中,胃癌还常常合并食管癌和肝癌这两种东亚高发的恶性肿瘤,其中食管癌在胃癌患者新发第二原发癌中占5%~15%,肝癌占8%~13%。除了消化

系统肿瘤,胃癌还常合并肺癌,在胃癌合并MPC中占比可高达31.5%,不过两者多为异时性发生。此外,不同性别的胃癌患者常见的合并肿瘤种类也有差异,男性患者容易合并前列腺癌,而女性患者容易合并乳腺癌及生殖系统肿瘤。以上这些均提示,胃癌合并MPC的类型会因性别、时间间隔以及地域的不同而有所区别。在时间间隔上,第二原发癌的发生时间通常距离胃癌较近,其中间隔不超过6个月的第二原发癌占到13.5%~50.5%。与单发胃癌患者相比,同时性MPC对胃癌患者的近期生存影响较大;而异时性MPC对胃癌患者的远期生存影响更大,因为异时性MPC患者的死因多为第二原发肿瘤。

表1 既往胃癌合并MPC研究

国家/地区	范围	N	MPC[n(%)]	同时性比例(%)	随访时间(年)	MPC部位(%)	参考文献
日本	地区性	男38 777	778 (2.0)	28.7 <sup>a</sup>	3.3	结直肠 (29.7)	[8]
		女22 391	267 (1.2)		3.2	结直肠 (18.8)	
	单中心	1 606	103 (6.4)	33.0 <sup>a</sup>	- <sup>d</sup>	结直肠 (20.4)	[9]
		2,250	95 (4.2)	50.5	-	结直肠 (32.6)	[10]
韩国	单中心	1 070	54 (5.0)	N/A <sup>b</sup>	6.3	肺 (31.5)	[11]
		2 444	65 (2.6)	26.2	6.1	结直肠 (33.8)	[12]
	单中心	3 291	111 (3.4)	100 <sup>c</sup>	-	结直肠 (37.2)	[13]
		4 593	159 (3.4)	30.8	2.5	结直肠 (20.1)	[14]
	单中心	5 778	214 (3.7)	N/A	3.0	结直肠 (20.6)	[15]
		3 066	70 (2.3)	45.7	5.0	结直肠 (26.3)	[16]
中国大陆	单中心	4 353	74 (1.7)	13.5	2.6	结直肠 (43.8)	[17]
		4 552	103 (2.3)	28.2	-	结直肠 (27.4)	[18]
中国台湾	地区性	47 729	2 110 (4.4)	-	1.5	结直肠(19.1)	[19]
瑞典	地区性	男21 492	626 (2.9)	40.6 <sup>a</sup>	0-21	前列腺 (31.3)	[20]
		女13 014	336 (2.6)			乳腺 (24.7)	
西班牙	地区性	1 170	23 (2.0)	47.8	2-11	结直肠 (21.7)	[21]
波兰	单中心	862	58 (6.7)	37.1	2.6	结肠 (27.4)	[22]
葡萄牙	单中心	2 668	78 (3.4)	26.9	4.0	结肠 (19)	[23]
		7 427	331 (4.5)	N/A	7.3	结直肠 (51.8)	[24]
美国	地区性	33 720	1 838(5.5) <sup>e</sup>	N/A	6.9	肺、支气管 (16.3) 男性外生殖器(16.3)	[25]

<sup>a</sup>在早期文献中,同时性MPC定义为在第一原发癌诊断1年以内诊断的其他肿瘤;<sup>b</sup>N/A:统计中未包含同时性MPC;<sup>c</sup>统计中未包含异时性肿瘤;<sup>d</sup>文献中未指出相关指标;<sup>e</sup>采用SEER标准,包含多原发胃癌患者

国家肿瘤中心开展了一项时间跨度为2010至2017年的单中心回顾性研究<sup>[26]</sup>,共纳入了479例胃癌合并MPC患者,占同期胃癌患者的4.3%。最常合并的肿瘤为食管癌,占有胃癌合并MPC的30.2%,其次为结直肠癌(17.8%)和肺癌(15.7%)。同时性肿瘤的比例占50.4%;异时性肿瘤的比例占49.6%,发生的中位间隔时间为4.2年。男性胃癌患者最常合并的同时性肿瘤为食管癌,异时性肿瘤为结直肠癌;女性最常合并的同时性肿瘤为结直肠癌,异时性肿瘤为

乳腺癌(根据IARC/IACR标准)。这一结果充分反映了中国消化道肿瘤高发且容易多原发的特点。

国家肿瘤中心开展的另一项回顾性研究纳入了510例胃癌根治术后的患者,中位随访时间9.9年。242例患者发生了肿瘤复发转移,15例患者发生了异时性第二原发癌,与胃癌发生的中位间隔时间6.3年(范围:6个月~11年)。最常合并的MPC为肺癌6例,其次为结直肠癌2例,食管癌、胰腺癌、宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌、喉癌、非霍奇金淋巴瘤各1例。另有

5例患者在胃癌术后5~8年发生残胃癌。尽管残胃癌是新发肿瘤,但根据IARC/IACR标准,将其归类为多灶胃癌,而非MPC。

### 3 胃癌合并MPC的病因

胃癌合并MPC与多种因素相关,包括年龄、性别、遗传因素、生活习性及第一原发癌的治疗等<sup>[27]</sup>。

#### 3.1 年龄与性别

胃癌合并MPC的发病风险与年龄成正比,衰老伴随的DNA损伤与体细胞突变积累是引发MPC的重要原因。70岁以上的胃癌患者发生MPC的风险是55岁以下患者的16倍<sup>[28]</sup>。在老年患者中,第二原发癌与胃癌的发生间隔时间通常较短,多为同时性发生。而年轻的胃癌患者,如果胃癌能够治愈,那么随着年龄增长,再次罹患肿瘤的风险会增加;这类患者第二原发肿瘤与第一原发胃癌的间隔时间较长,多为异时性发生<sup>[29]</sup>。在PARK等<sup>[30]</sup>的回顾性研究中发现,同时性胃癌合并MPC患者相对异时性患者中位年龄较大(61 vs 56岁)。此外,男性也是罹患MPC的独立危险因素;在男性患者中,年龄增长与MPC的相关性更为明显,60岁以上的男性肿瘤患者再发生胃癌的风险较50岁以下的患者提高了3.47倍。

#### 3.2 遗传因素

胃癌合并MPC的患者中,超过一半的患者有一级亲属肿瘤史,且多为消化系统肿瘤史。多种遗传综合征可导致胃癌及其他器官的恶性肿瘤。例如,CDH1基因突变携带者容易发生胃多灶性弥漫性印戒细胞癌,其中女性携带者发生小叶性乳腺癌的终生风险为60%<sup>[31]</sup>。携带DNA错配修复基因(MLH1、MSH2、MSH6或PMS2)胚系突变的Lynch综合征患者发生胃癌、结直肠癌、子宫内膜癌的风险均较高。在Lynch综合征患者一生中(至75岁),胃癌的累积发病率为2%~8%,结直肠癌为15%~46%,子宫内膜癌为43%~57%,卵巢癌为10%~13%。与一般人群相比,已经罹患结直肠癌的Lynch综合征患者再发胃癌的风险升高4.65倍<sup>[32]</sup>。笔者的回顾性研究<sup>[26]</sup>也发现,在胃癌合并MPC患者中一级亲属罹患肿瘤的比例接近25%,其中消化道肿瘤家族史的比例超过17%。

#### 3.3 生活习性

多种不良生活习性也与胃癌合并MPC相关,如吸烟、饮酒、不健康饮食及缺乏锻炼等<sup>[27]</sup>。吸烟可导致MPC的风险升高。与从未吸烟者相比,吸烟的男性胃癌患者发生MPC的风险提高了83%。罹患肿瘤后仍继续吸烟者,后续发生吸烟相关性肿瘤的风险较已戒烟的患者提高了26%,其中,罹患其他恶性肿瘤的患者,如果不戒烟,后续发生胃癌的风险会提高

88%,对肿瘤患者进行戒烟教育和指导极为重要<sup>[33-34]</sup>。此外,饮酒也可提高上呼吸道与上消化道发生MPC的风险,且与吸烟协同作用可导致胃癌患者发生MPC的风险提高78%。不健康饮食和肥胖也是胃癌合并MPC的危险因素。摄入过多红肉与加工肉制品可使胃癌患者发生第二原发癌的风险提高3.39倍,肥胖的胃癌患者发生同时性MPC的风险是体质量指数正常者的2.3倍<sup>[35-36]</sup>。

#### 3.4 第一原发肿瘤治疗

针对第一原发肿瘤的治疗如放化疗均可能诱发第二原发肿瘤。约8%的第二原发癌与放疗直接相关<sup>[37]</sup>。早年接受过腹部放疗的睾丸癌和霍奇金淋巴瘤患者容易继发胃癌。与低剂量放疗相比,高剂量放疗(>20 Gy)诱发胃癌的风险升高了9倍;且剂量每增加1 Gy,发病风险增加84%<sup>[38]</sup>。近年来随着放疗技术与模式改进、放疗范围缩小、剂量减低,与放疗相关的继发性肿瘤风险有所下降。此外,多种化疗药物与MPC的发生相关,例如肿瘤患者使用高剂量丙卡巴肼后罹患胃癌的风险提高了4倍<sup>[38-39]</sup>。值得注意的是,放化疗的致癌性具有滞后性。在接受过放化疗后又罹患胃癌的患者中,接近40%的胃癌发生在第一原发癌治疗20年之后<sup>[40]</sup>。对于靶向治疗和免疫治疗的致癌效应报道较少,有研究<sup>[41]</sup>表明嵌合抗原受体T细胞免疫治疗中,慢病毒与逆转录病毒向宿主细胞基因组中插入基因具有潜在的致癌性。

## 4 胃癌合并MPC的筛查与治疗策略

### 4.1 筛查与预防

对于初诊的胃癌患者,需要评估其他器官是否存在同时性MPC,这对整体治疗策略的制定尤为重要。详尽的胃镜检查可以一次性发现食管、胃和十二指肠上段的病灶,同期发现上消化道肿瘤同时性肿瘤对治疗方案的制定和患者预后均具有重要价值<sup>[42-43]</sup>。对50岁以上的胃癌患者或者具有遗传性危险因素的年轻胃癌患者,推荐术前结肠镜检查来明确是否存在同时性结直肠癌<sup>[44-45]</sup>。对于已经接受根治性治疗的胃癌患者,在治疗后2年内每3~4个月、2年后每6个月原则上进行复查,在监测肿瘤复发的同时也可及时发现第二原发癌;5年之后在确认胃癌治愈后,也还需每年复查。同时,患者在罹患肿瘤之后应积极采取措施如戒烟、戒酒、摄入健康饮食、增加锻炼等以降低后续肿瘤的发生风险。

另外,对于高危人群可考虑进行预防性的干预。预防性使用阿司匹林可将Lynch综合征患者结直肠癌的发病风险降低44%,子宫内膜癌的发病风险降低50%,但对一般人群阿司匹林的预防效果尚不明



确<sup>[46-47]</sup>。对于CDH1基因突变携带者,有建议20~30岁之间对其进行预防性全胃切除,不过手术时机还需考虑患者个人意愿与身心状况。

#### 4.2 手术及生物治疗

在治疗方面,胃癌合并MPC患者的胃癌分期多较早,治疗原则以手术切除为主,辅以放疗、化疗等综合治疗。胃癌患者常合并食管癌,对于同时性胃、食管双原发癌患者,治疗难点在于上消化道的重建,取决于双原发癌是否可同期切除,对于较难手术治疗的肿瘤可选择放、化疗等综合治疗手段;对于食管癌术后再发胸胃癌的患者,如病变较局限同样首选手术治疗,对手术难度较大的患者可分期重建上消化道。

2017年美国食品药品监督管理局(FDA)首次基于肿瘤突变的生物标志物而非肿瘤部位批准药物适应证,派姆单抗获批用于具有错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)的实体瘤。MPC患者携带相同基因突变的多个肿瘤,同样适用于基于生物标志物的治疗原则。Lynch综合征患者的肿瘤多具有dMMR,对靶向PD-1/PD-L1的免疫检查点抑制剂反应良好<sup>[48]</sup>。在一项纳入dMMR转移性结直肠癌患者的III期临床试验(NCT02563002)中,一线使用派姆单抗或标准化疗±贝伐珠单抗/西妥昔单抗,使用派姆单抗患者的中位无进展生存期延长1倍(16.5 vs 8.2个月)<sup>[49-51]</sup>。对于可手术治疗的胃癌,dMMR是良好预后的独立预测指标,但仍需要更多的临床试验探究免疫检查点抑制剂对dMMR胃癌患者的效果<sup>[51]</sup>。对于晚期胃癌患者,免疫检查点抑制剂能够显著延长患者的生存期,在Checkmate-649临床试验<sup>[52]</sup>中,纳武单抗联合化疗用于晚期胃癌或胃食管交界癌患者一线治疗,不论PD-L1表达状态,其中位总生存期较单用化疗延长2.2个月,对于MPC患者,免疫检查点抑制剂或可发挥治疗潜力。此外,同一患者的多个肿瘤可能需要多个靶向及免疫药物治疗,这给药物相互作用、不良反应叠加等带来新的挑战<sup>[53-54]</sup>。

肿瘤突变负荷及患者自身因素均可对药物治疗带来潜在的影响,在多种实体瘤中,吸烟患者的肿瘤对PD-1/PD-L1治疗反应更佳<sup>[55]</sup>,其中尤以非小细胞肺癌为著,较从未或较少吸烟的肺癌患者,重度吸烟者使用PD-1/PD-L1可获得更好的治疗效果<sup>[56-57]</sup>。

## 5 结 语

随着胃癌合并MPC患者的逐渐增多,临床医生应警惕胃癌患者合并其他脏器特别是消化器官肿瘤的情况。应建立规范的肿瘤幸存者随访体系,收集

流行病学数据与生物样本,寻找与胃癌合并MPC有关的流行病学危险因素以及易感基因,为筛查高危人群提供信息。精准医疗与分子诊疗的进步,给MPC患者的诊断与治疗带来了新的手段,未来应关注潜在的生物标志物、靶向治疗在MPC患者中的尝试与应用。

## [参 考 文 献]

- [1] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567[2020-12-01]. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30127-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30127-X/fulltext). DOI:10.1016/s2214-109x(18)30127-x.
- [2] CHEN W Q, SUN K X, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [4] ALLEMANI C, WEIR H K, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010. DOI:10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
- [5] COYTE A, MORRISON D S, MCLOONE P. Second primary cancer risk-the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 272. DOI:10.1186/1471-2407-14-272.
- [6] WORKING GROUP REPORT. International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition)[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2005, 14(4): 307-308. DOI:10.1097/00008469-200508000-00002.
- [7] ADAMO M B, RUHL J L, DICKIE L A. SEER Program Coding and Staging Manual 2018[M]. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2018.
- [8] HIYAMA T, HANAI A Y, FUJIMOTO I. Second primary cancer after diagnosis of stomach cancer in Osaka, Japan[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1991, 82(7): 762-770. DOI:10.1111/j.1349-7006.1991.tb02700.x.
- [9] KAIBARA N, MAETA M, IKEGUCHI M. Patients with multiple primary gastric cancers tend to develop second primaries in organs other than the stomach[J]. *Surg Today*, 1993, 23(2): 186-188. DOI: 10.1007/BF00311241.
- [10] IKEDA Y, SAKU M, KAWANAKA H, et al. Features of second primary cancer in patients with gastric cancer[J]. *Oncology*, 2003, 65(2): 113-117. DOI:10.1159/000072335.
- [11] IKEDA Y, SAKU M, KISHIHARA F, et al. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(2): 235-239. DOI:10.1002/bjs.4758.
- [12] PARK Y K, KIM D Y, JOO J K, et al. Clinicopathological features of gastric carcinoma patients with other primary carcinomas[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2005, 390(4): 300-305. DOI: 10.1007/s00423-004-0525-4.

- [13] LEE J H, BAE J S, RYU K W, et al. Gastric cancer patients at high-risk of having synchronous cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(16): 2588-2592. DOI:10.3748/wjg.v12.i16.2588.
- [14] EOM B W, LEE H J, YOO M W, et al. Synchronous and metachronous cancers in patients with gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(2): 106-110. DOI:10.1002/jso.21027.
- [15] KIM J Y, JANG W Y, HEO M H, et al. Metachronous double primary cancer after diagnosis of gastric cancer[J/OL]. *Cancer Res Treat*, 2012, 44(3): 173-178[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3467420/>. DOI:10.4143/crt.2012.44.3.173.
- [16] KIM C, CHON H, KANG B, et al. Prediction of metachronous multiple primary cancers following the curative resection of gastric cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 394[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765265/>. DOI: 10.1186/1471-2407-13-394.
- [17] 董锐增, 师英强, 叶延伟, 等. 胃癌合并其他器官原发癌 74 例临床分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(2): 125-128. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.02.013.
- [18] 李小毅, 钟定荣, 陈思, 等. 胃癌合并其他器官原发癌 103 例分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(1): 43-47. DOI:CNKI:SUN:ZPWL.0.2012-01-012.
- [19] CHEN S C, LIU C J, HU Y W, et al. Second primary malignancy risk among patients with gastric cancer: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 490-497. DOI:10.1007/s10120-015-0482-3.
- [20] LUNDEGÅRDH G, HANSSON L E, NYRÉN O, et al. The risk of gastrointestinal and other primary malignant diseases following gastric cancer[J]. *Acta Oncol*, 1991, 30(1): 1-6. DOI: 10.3109/02841869109091804.
- [21] MUELA MOLINERO A, JORQUERA PLAZA F, RIBAS ARIÑO T, et al. Multiple malignant primary neoplasms in patients with gastric neoplasms in the health district of León[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2006, 98(12): 907-916. DOI:10.4321/s1130-01082006001200003.
- [22] ŁAWNICZAK M, GAWIN A, JAROSZEWICZ-HEIGELMANN H, et al. Synchronous and metachronous neoplasms in gastric cancer patients: a 23-year study[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23): 7480-7487. DOI:10.3748/wjg.v20.i23.7480.
- [23] DINIS-RIBEIRO M, LOMBA-VIANA H, SILVA R, et al. Associated primary tumors in patients with gastric cancer[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 34(5): 533-535. DOI:10.1097/00004836-200205000-00010.
- [24] MORAIS S, ANTUNES L, BENTO M J, et al. Risk of second primary cancers among patients with a first primary gastric cancer: a population-based study in North Portugal[J]. *Cancer Epidemiol*, 2017, 50(Pt A): 85-91. DOI:10.1016/j.canep.2017.08.007.
- [25] SHAH B K, KHANAL A, HEWETT Y. Second primary malignancies in adults with gastric cancer-A US population-based study[J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 82. DOI:10.3389/fonc.2016.00082.
- [26] LEI Q, ZHANG R F, ZOU X, et al. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer: a retrospective study in China National Cancer Center[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4 Suppl): 337. DOI: 10.1200/jco.2020.38.4\_suppl.337.
- [27] WOOD M E, VOGEL V, NG A, et al. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(30): 3734-3745. DOI:10.1200/JCO.2012.41.8681.
- [28] MORAIS S, CASTRO C, ANTUNES L, et al. Second primary cancers and survival in patients with gastric cancer: association with prediagnosis lifestyles[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(3): 159-166. DOI:10.1097/cej.0000000000000447.
- [29] PARK S M, YUN Y H, KIM Y A, et al. Prediagnosis body mass index and risk of secondary primary cancer in male cancer survivors: a large cohort study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34): 4116-4124[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477820/>. DOI:10.1200/JCO.2016.66.4920.
- [30] PARK S M, LIM M K, JUNG K W, et al. Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4835-4843. DOI:10.1200/JCO.2006.10.3416.
- [31] SHENOY S. CDH1 (E-cadherin) mutation and gastric cancer: genetics, molecular mechanisms and guidelines for management[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 10477-10486[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6916690/>. DOI:10.2147/CMAR.S208818.
- [32] MØLLER P, SEPPÄLÄ T T, BERNSTEIN I, et al. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database [J/OL]. *Gut*, 2018, 67(7): 1306-1316[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031262/>. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314057.
- [33] TABUCHI T, OZAKI K, IOKA A, et al. Joint and independent effect of alcohol and tobacco use on the risk of subsequent cancer incidence among cancer survivors: a cohort study using cancer registries[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(9): 2114-2123. DOI: 10.1002/ijc.29575.
- [34] JASSEM J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects [J/OL]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 1): S50-S58[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546630/>. DOI: 10.21037/tlcr.2019.04.01.
- [35] JUNG S Y, KIM Y A, JO M, et al. Prediagnosis obesity and secondary primary cancer risk in female cancer survivors: a national cohort study [J/OL]. *Cancer Med*, 2019, 8(2): 824-838[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382718/>. DOI:10.1002/cam4.1959.
- [36] MOKE D J, HAMILTON A S, CHEHAB L, et al. Obesity and risk for second malignant neoplasms in childhood cancer survivors: a case-control study utilizing the California cancer registry[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10): 1612-1620. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-19-0466.
- [37] SCHONFELD S J, HOWELL R M, SMITH S A, et al. Comparison of radiation dose reconstruction methods to investigate late adverse effects of radiotherapy for childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study[J/OL]. *Radiat Res*, 2020, 193(2): 95-106[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063664/>. DOI:10.1667/RR15308.1.
- [38] VAN DEN BELT-DUSEBOUT A W, ALEMAN B M, BESSELING G, et al. Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(5): 1420-1429. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.01.073.
- [39] TURCOTTE L M, LIU Q, YASUI Y, et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3310-3319. DOI:10.1200/jco.19.00129.
- [40] GILBERT E S, CURTIS R E, HAUPTMANN M, et al. Stomach cancer

- following Hodgkin lymphoma, testicular cancer and cervical cancer: A pooled analysis of three international studies with a focus on radiation effects[J]. *Radiat Res*, 2017, 187(2): 186-195. DOI: 10.1667/RR14453.1.
- [41] LIU C G, WANG Y, LIU P, et al. Aptamer-T cell targeted therapy for tumor treatment using sugar metabolism and click chemistry[J]. *ACS Chem Biol*, 2020, 15(6): 1554-1565. DOI:10.1021/acscembio.0c00164.
- [42] PAPACONSTANTINO D, TSILIMIGRAS D I, MORIS D, et al. Synchronous resection of esophageal cancer and other organ malignancies: a systematic review[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(26): 3438-3449[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6639548/>. DOI:10.3748/wjg.v25.i26.3438.
- [43] BABA Y, YOSHIDA N, KINOSHITA K, et al. Clinical and prognostic features of patients with esophageal cancer and multiple primary cancers: a retrospective single-institution study[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(3): 478-483. DOI:10.1097/SLA.0000000000002118.
- [44] KIM H O, HWANG S I, YOO C H, et al. Preoperative colonoscopy for patients with gastric adenocarcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(11): 1740-1744. DOI:10.1111/j.1440-1746.2009.05922.x.
- [45] MEISER B, KAUR R, KIRK J, et al. Evaluation of implementation of risk management guidelines for carriers of pathogenic variants in mismatch repair genes: a nationwide audit of familial cancer clinics [J]. *Fam Cancer*, 2020, 19(4): 337-346. DOI: 10.1007/s10689-020-00183-4.
- [46] TSOI K K F, HO J M W, CHAN F C H, et al. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: a 10-year population cohort study in Hong Kong[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 267-273. DOI: 10.1002/ijc.32083.
- [47] BURN J, SHETH H, ELLIOTT F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J/OL]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1855-1863[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294238/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30366-4.
- [48] BILLER L H, SYNGAL S, YURGELUN M B. Recent advances in Lynch syndrome[J]. *Fam Cancer*, 2019, 18(2): 211-219. DOI: 10.1007/s10689-018-00117-1.
- [49] YAGHOUBI N, SOLTANI A, GHAZVINI K, et al. PD-1/PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 110: 312-318. DOI:10.1016/j.biopha.2018.11.105.
- [50] ANDRE T, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. *New Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218. DOI:10.1056/NEJMoa2017699.
- [51] IKOMA N, CLOYD J, BADGWELL B D, et al. Clinical features and survival of gastric cancer patients with DNA mismatch repair deficiency[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(4): 707-709. DOI: 10.1002/jso.24926.
- [52] MOEHLER M, SHITARA K, GARRIDO M, et al. LBA6\_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study[J/OL]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1191 [2020-12-01]. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2296>. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2296.
- [53] ZHANG L, FENG L, CONG H, et al. Multiple primary malignant neoplasms: a case report and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4210-4220. DOI:10.3892/ol.2019.10779.
- [54] 顾炎, 曹雪涛. 肿瘤免疫与免疫治疗: 机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 1-10. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.01.001.
- [55] NIE R C, DUAN J L, LIANG Y, et al. Smoking status-based efficacy difference in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(18): 1313-1324. DOI: 10.2217/imt-2020-0007.
- [56] GAINOR J F, RIZVI H, JIMENEZ AGUILAR E, et al. Clinical activity of programmed cell death 1 (PD-1) blockade in never, light, and heavy smokers with non-small-cell lung cancer and PD-L1 expression  $\geq 50$ [J/OL]. *Ann Oncol*, 2020, 31(3): 404-411[2020-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545963/>. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.015.
- [57] NG T L, LIU Y W, DIMOU A, et al. Predictive value of oncogenic driver subtype, programmed death-1 ligand (PD-L1) score, and smoking status on the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with oncogene-driven non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(7): 1038-1049. DOI:10.1002/encr.31871.

[收稿日期] 2020-12-02

[修回日期] 2021-03-10

[本文编辑] 党瑞山