

·指南与共识·

多原发肿瘤诊治中国专家共识(2024 版)

中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤整合康复专业委员会 陕西省抗癌协会罕见肿瘤专业委员会

通信作者:廖子君,陕西省肿瘤医院肿瘤内科,西安 710061,Email:liaoziyun66@sina.com;罗志国,复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科,上海 200032,Email:luozhiguo88@aliyun.com

【摘要】 多原发肿瘤(MPNs)指机体同时性或异时性发生 ≥ 2 个彼此无关的原发恶性肿瘤,可分别来源于同一器官、成对器官,同一系统的不同部位,不同系统的不同器官。MPNs的发生不取决于时间,每个原发肿瘤独立起源,而非侵袭、复发或转移。MPNs发病率较低,发病因素、机制目前尚不清楚。临床上通常将MPNs分为同时性和异时性2类,其发生部位广泛而多样。充分排除第一原发肿瘤转移是MPNs临床诊断面临的最大挑战,且准确的临床分期亦存在难度。目前,MPNs治疗无统一标准,亦无规范或指南可遵循,通常需开展多学科团队讨论,综合考虑肿瘤本身因素、患者体能状态及意愿,实施以手术、放化疗、靶向治疗、免疫治疗等为主的综合治疗策略。MPNs患者预后生存情况、影响预后相关因素目前均无定论,不同文献报道存在较大差异。MPNs较难开展前瞻性临床研究,因难以准确预测第一原发肿瘤患者发生MPNs。中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤整合康复专业委员会和陕西省抗癌协会罕见肿瘤专业委员会组织全国相关领域专家制订《多原发肿瘤诊治中国专家共识(2024版)》,旨在为肿瘤临床医师诊断和治疗MPNs提供参考。

【关键词】 多原发肿瘤; 筛查; 预防; 诊断; 治疗; 随访; 专家共识

基金项目:国家自然科学基金(81774078)

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of multiple primary neoplasms (2024 edition)

Integrated Rehabilitation Committee for Multiple Primary Neoplasms and Unknown Primary Tumors of Chinese Anti-Cancer Association, Rare Tumor Committee of Shaanxi Anti-Cancer Association

Corresponding authors: Liao Zijun, Department of Oncology, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an 710061, China, Email: liaoziyun66@sina.com; Luo Zhiguo, Department of Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China, Email: luozhiguo88@aliyun.com

【Abstract】 Multiple primary neoplasms (MPNs) refer to the simultaneous or sequential occurrence of two or more histologically distinct primary malignant tumors in the body, which can originate from the same organ, paired organs, different parts of the same system, or different organs of different systems. The occurrence of MPNs is independent of time, with each primary tumor arising from a distinct tissue rather than being due to invasion, recurrence, or metastasis. The incidence of MPNs is relatively low, and the factors and mechanisms involved in their development are not yet fully understood. Clinically, MPNs are typically classified into the synchronous and metachronous MPNs, with a wide and diverse range of locations. One of the greatest challenges in clinical diagnosis of MPNs is to thoroughly exclude the possibility of metastasis from the first primary tumors, and initial accurate clinical staging also presents a significant challenge. Currently, there is no uniform standard for the treatment of MPNs, nor are there any guideline or protocol to

DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20240715-00337

收稿日期 2024-07-15

引用本文:中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤整合康复专业委员会,陕西省抗癌协会罕见肿瘤专业委员会.多原发肿瘤诊治中国专家共识(2024版)[J].中华消化外科杂志,2024,23(10):1261-1276. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240715-00337.



follow. Treatment usually requires multidisciplinary team discussion, taking into account both the characteristics of the tumors themselves and the patient's performance status and preferences, to implement an integrated therapeutic strategy that may include surgery, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and so on. There is currently no consensus on the prognostic survival outcomes and factors affecting prognosis in patients with MPNs, with significant variability reported in the literatures. It is difficult to conduct prospective clinical studies on MPNs because it is clinically challenging to accurately predict which patients with the first primary tumor will inevitably develop MPNs. Integrated Rehabilitation Committee for Multiple Primary Neoplasms and Unknown Primary Tumors of Chinese Anti-Cancer Association and Rare Tumor Committee of Shaanxi Anti-Cancer Association organize experts in relevant fields nationwide to formulate the *Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Multiple Primary Neoplasms (2024 Edition)*, aiming to provide reference for oncologists in the diagnosis and treatment of MPNs.

[Key words] Multiple primary neoplasms; Screening; Prevention; Diagnosis; Treatment; Follow-up; Expert consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81774078)

多原发肿瘤(multiple primary neoplasms, MPNs)相较于其他常见肿瘤而言,发病率较低,美国第二原发肿瘤在所有肿瘤中的占比为 9.3%,在欧洲国家该占比为 6.3%,而在中国该占比为 0.60%~2.67%^[1]。近年来,随着医疗技术的进步,长期生存的第一原发肿瘤患者明显增多,因此,MPNs 发病率亦呈升高趋势。目前,MPNs 的发病因素、发生机制尚不十分清楚。无论是同时性 MPNs,还是异时性 MPNs,完全排除第一原发肿瘤转移是临床诊断面临的最大挑战,且准确的临床分期亦存在一定难度。对于 MPNs,尚无标准治疗方案,亦无规范或指南可遵循。因此,中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤整合康复专业委员会和陕西省抗癌协会罕见肿瘤专业委员会组织全国相关领域专家制订《多原发肿瘤诊治中国专家共识(2024 版)》(以下简称本共识),旨在为肿瘤临床医师诊断和治疗 MPNs 提供参考。本共识证据级别分级见表 1。

表 1 共识证据级别分级

Table 1 Evidence level classification in the consensus

证据级别	描 述
1 类	统一的专家意见,且基于高水平的证据
2A 类	统一的专家意见,且基于较低水平的证据,包括临床试验
2B 类	专家意见存在一定分歧,但大部分专家意见一致,也基于较低水平的证据,包括临床试验
3 类	专家意见存在明显分歧,但适于推荐建议

一、概述

(一)基本概念

本共识中对于 MPNs 的相关定义见表 2。

MPNs 在不同文献中有包括“多原发癌”“多重癌”等名称,1961 年,Moertel 等^[2]将 MPNs 分为同时

性和异时性 MPNs 2 类。目前该分类方法已被众多学者所采用,广泛应用于 MPNs 的诊断与治疗。

第 3 版《国际疾病分类肿瘤分册》指出:MPNs 的存在不取决于时间,每个原发肿瘤独立起源,而非由其他肿瘤侵袭、复发或转移导致,可能涉及不同的器官、系统^[3]。《多原发恶性肿瘤的确定及编码》中确定 MPNs 的要点包括(1)≥2 个恶性肿瘤。(2)各个肿瘤之间彼此独立,都呈原发性。(3)与发生时间没有关系^[4]。

(二)流行病学

1. 发病情况

由于来源于不同国家、不同地区的研究者在不同时间段对于 MPNs 的认识、诊断水平、统计学方法等存在差异,关于 MPNs 发病率的报道呈现出较大差异^[5]。美国关于 1975—2001 年 900 多万肿瘤患者调查结果显示:MPNs 在所有肿瘤中的占比为 7.9%^[6]。2006 年,何建军^[7]的研究结果显示:中国 MPNs 在所有肿瘤中的占比为 0.60%~2.67%。2009 年,欧洲 1 项多中心研究纳入 2 919 023 例恶性肿瘤,其中 MPNs 为 183 683 例,占比为 6.3%,在意大利该占比为 0.4%,而在冰岛该占比为 12.9%^[8]。2011 年,美国监测、流行病学和最终结果数据库研究结果显示:美国第二原发肿瘤在所有肿瘤中的占比为 9.3% (60 271/647 672)^[9]。

随着近 10 年来基础医学与临床医学的快速发展,第一原发肿瘤患者的生存时间不断延长,与普通人群比较,该类人群发生第二、三原发肿瘤的风险更高。目前,MPNs 发病率呈升高趋势,近 5 年我国报道 MPNs 的发病率为 1.02%~37.25%^[10-11]。通常情况下,MPNs 以双原发肿瘤为主,三原发肿瘤较少,≥四原发的肿瘤罕见^[12]。Sprøgel 和 Karkov^[13]曾

表 2 共识对于多原发肿瘤的相关定义

Table 2 Related definition of multiple primary neoplasms in the consensus

名 称	定 义	备 注
多原发肿瘤	指机体同时性或异时性发生≥2个彼此无关的原发性恶性肿瘤,可分别来源于同一器官、成对器官,不同系统的不同器官,同一系统的不同部位	本共识所提多原发肿瘤指多原发恶性肿瘤,不包括良性肿瘤
同时性多原发肿瘤	指≥2个原发性肿瘤明确诊断的间隔时间≤6个月	该诊断仅指组织病理学诊断,不包括脱落细胞学诊断
异时性多原发肿瘤	指≥2个原发性肿瘤明确诊断的间隔时间>6个月	该诊断仅指组织病理学诊断,不包括脱落细胞学诊断
同时性甲状腺内多原发癌	指具有多种癌成分,且病灶局限于甲状腺内的癌,可分为2种类型。 I 型:不同组织学类型的癌分别独立存在于一侧或双侧甲状腺,中间间隔正常甲状腺组织; II 型:同一个病灶中存在2种不同组织学类型的癌	甲状腺内,同侧或双侧同时性发生组织学类型不同的恶性肿瘤
双侧原发性乳腺癌	指双侧乳腺同时性或异时性发生独立的原发性乳腺癌	不包括对侧乳腺癌转移
肺内多原发肿瘤	指单侧或双侧肺同时性或异时性发生≥2个彼此独立的原发性肿瘤	组织病理学分型包括腺癌、鳞癌、大细胞癌、大细胞神经内分泌癌、小细胞癌,或组织病理学分型不明的肿瘤,不包括软组织恶性肿瘤、淋巴瘤(如黏膜相关性淋巴瘤)、黑色素瘤等
消化道内多原发肿瘤	指食管、胃、小肠、结直肠同时性或异时性发生≥2个彼此独立的原发性肿瘤	发生于消化道系统不同器官的多原发肿瘤,不包括发生于消化道系统外的肿瘤
同时性结直肠内多原发肿瘤	指结直肠内同时性或异时性发生≥2个彼此独立的原发性肿瘤	不包括发生于结直肠外的肿瘤
胃内多原发肿瘤	指胃内不同部位发生≥2个彼此独立的原发性肿瘤	不包括发生于胃外的肿瘤

报道五原发肿瘤的个案。2015 年,Zhao 等^[14]报道 1 例八原发肿瘤的个案。2018 年,Arakawa 等^[15]报道 1 例男性患者于 67~73 岁之间发生九原发肿瘤。

2. 发病间隔时间

在所有 MPNs 中,同时性 MPNs 的占比为 20%,而异时性 MPNs 的占比为 80%^[15]。对于异时性 MPNs,第一原发肿瘤与第二原发肿瘤的发病间隔时间为 5~10 年^[16]。有研究结果显示:第一原发肿瘤发病后的 1~3 年是第二原发肿瘤的发病高峰期,且在第 1 年的发病率相对更高^[17-18]。

1 项为期 9 年的回顾性研究纳入 855 例 MPNs,结果显示:第一原发肿瘤与第二原发肿瘤的发病间隔时间为 3.75 年,且患者中异时性 MPNs 的占比>50%,而这部分患者中,第二原发肿瘤发生于第一原发肿瘤诊断后 31 个月内的占比为 50%^[19]。有研究结果显示:第一原发乳腺癌确诊后的 1~5 年是 MPNs 发生的高风险期^[20]。但是 Brown 等^[21]针对 1985—1988 年意大利都灵 376 825 例乳腺癌的研究结果显示:第一原发乳腺癌患者于确诊后的第 8~9 年是第二原发肿瘤的发病高峰期。

3. 发生部位

超过 80% 的 MPNs 患者中,肿瘤可发生于不同的系统和器官,而第二、三等原发肿瘤与第一原发肿瘤发生于同一组织或器官的占比约为 13.2%,此

外,有 3.8% 的第二原发肿瘤起源于第一原发肿瘤的邻近组织或器官^[22]。在欧洲国家或美国,皮肤、膀胱、前列腺和甲状腺发生 MPNs 的概率较高,膀胱癌常伴发肺癌,乳腺癌常伴发甲状腺癌、妇科肿瘤和消化道肿瘤^[23]。

Aleman 等^[24]的研究结果显示:MPNs 中,肿瘤位于头颈部、食管胃肠道、肺部的占比分别为 23%~42%、15%~43%、5%~26%。Giardiello 等^[25]的研究结果显示:第一原发肿瘤的好发器官排序依次为子宫、乳腺、食管、肺,第二原发肿瘤则为肺、食管、乳腺、子宫、直肠。中国、日本、韩国、马来西亚、印度等亚洲国家 MPNs 的好发部位基本相同,以消化道、乳腺、生殖系统等多见^[26]。实体瘤患者发生第二原发血液系统肿瘤包括多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、非霍奇金淋巴瘤、慢性粒细胞白血病^[27]。王艳峰等^[28]分析恶性实体瘤患者发生第二原发血液系统肿瘤的研究结果显示:常见为淋巴瘤和髓系白血病。

(1) 第一原发肿瘤为头颈部鳞癌

第一原发肿瘤为头颈部鳞癌的患者发生第二原发肿瘤的概率较高,该类患者每年在发生第二原发肿瘤患者中的占比为 2.0%~6.0%,20 年累计发生率可达 36.0%,其中第一原发肿瘤为下咽癌、口腔癌患者发生第二原发肿瘤的风险最高,常见发病部

位为肺^[29-32]。

(2) 肺内 MPNs

肺内 MPNs 指单侧或双侧肺同时性或异时性发生≥2 个组织病理学性质相同或不同、非转移性、独立的原发性肿瘤。早在 1924 年,就有关于肺内同时性 MPNs 的报道^[33]。近年来,随着影像学技术(如 PET/CT)的发展,肺内同时性 MPNs 检出率不断提高^[34]。Creach 等^[35]的研究结果显示:肺内 MPNs 发病率为 5%~6%,肺内同时性 MPNs 发病率为 1.1%~3.1%。王亚龙和王永岗^[36]的研究结果显示:中国肺内同时性 MPNs 发病率为 0.2%~2.0%。

(3) 肺癌与肺外器官 MPNs

此类患者以肺癌为第一原发肿瘤,其发生的第二、三等原发肿瘤主要为上呼吸道癌、乳腺癌、食管癌、结直肠癌、胃癌、宫颈癌、淋巴瘤等,但总体上临床少见^[37]。

(4) 第一原发肿瘤为乳腺癌

近年来,随着第一原发肿瘤为乳腺癌患者的生存时间不断延长,该类患者发生第二、三等原发肿瘤的风险升高^[38]。Molina-Montes 等^[39]的 Meta 分析结果显示:女性乳腺癌患者发生第二原发肿瘤的概率较正常人群高 17%。而另 1 项研究指出:上述数据在绝经前女性群体中呈上升趋势^[40]。Jobsen 等^[41]的研究结果显示:乳腺癌相关的 MPNs 发生率为 4.1%~16.4%。Wei 等^[42]的研究结果显示:乳腺癌相关的 MPNs 发生率为 0.73%~11.70%。而范黎等^[43]的研究结果显示:中国乳腺癌相关的 MPNs 发生率为 2.6%~8.79%。乳腺癌患者发生第二原发肿瘤的常见部位有对侧乳腺、甲状腺、肺、子宫内膜、卵巢、肾脏等,也有黑色素瘤、淋巴瘤、白血病等^[44]。

① 对侧第二原发乳腺癌

对侧乳腺癌是乳腺癌最常见的第二原发恶性肿瘤,乳腺癌患者 5 年内发生第二原发乳腺癌的风险可升高 3~4 倍,单侧乳腺癌发生对侧第二原发乳腺癌的概率为 2%~12%,是健康人群乳腺癌发生概率的 2~6 倍^[41,45-46]。

② 乳腺外第二原发肿瘤

Lee 等^[47]的研究结果显示:乳腺癌发生乳腺外第二原发肿瘤的概率为 2.02%。Joseph 等^[48]的研究结果显示:乳腺癌发生第二原发甲状腺癌的风险升高 1.59 倍(95%CI 为 1.28~1.99),相较于发生其他第二原发肿瘤的概率增加 17%。王成锋等^[49]的研究结果显示:女性乳腺癌发生生殖系统第二原发肿瘤(子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌)在乳腺癌相关 MPNs

中的占比为 34.78%~49.49%。Evans 等^[44]的研究结果显示:乳腺癌患者发生第二原发肺癌的相对危险度为 1.4~1.7。瑞典学者基于其他国家癌症登记处数据库开展的 1 项纳入 1961—2010 年女性乳腺癌人群的前瞻性队列研究结果显示:乳腺癌患者发生原发性结直肠癌的标准化发病率为 1.59,发生风险较普通人群升高 1 倍^[50]。

(5) 第一原发肿瘤为消化道肿瘤

日本与中国的消化道肿瘤发生率均较高,消化道肿瘤相关 MPNs 的发生率在所有 MPNs 中排名首位,其中以食管癌、胃癌、结直肠癌相关 MPNs 较为常见^[51]。

① 食管癌相关 MPNs

食管癌相关 MPNs 包括食管内与食管外同时性或异时性 MPNs,发生率为 9.5%~21.9%^[52]。食管内 MPNs 好发于食管中下段,36% 的异时性多原发食管鳞癌可位于第一原发肿瘤的同一段,病灶集中于食管中段、食管胃结合部和胃上 1/3 胃体部^[53]。食管外 MPNs 好发于头颈部和胃^[54]。Otowa 等^[52]对 273 例手术切除的食管癌患者进行回顾性分析,结果显示:常见食管外 MPNs 的部位为咽喉部和胃。

② 胃癌相关 MPNs

黄项武等^[55]的研究结果显示:胃癌相关 MPNs 的发生率为 0.35%~2.40%,以双原发肿瘤多见,第三、四原发肿瘤较为少见。李小毅等^[56]的研究结果显示:同时性或异时性胃癌相关 MPNs 发生于胃外的肿瘤病灶以结直肠癌较常见,占比为 27.43%,其次为肺癌,占比为 15.04%。

③ 结直肠内 MPNs

有研究结果显示:结直肠内 MPNs 在结直肠癌中的占比为 2%~10%,其中同时性多原发结直肠癌的占比为 52%,异时性多原发结直肠癌占 48%^[57]。Arai 等^[58]的回顾性研究结果显示:>65 岁的大肠癌患者发生结直肠内 MPNs,经手术确诊的占比为 8.6%,经尸检确诊的占比为 9.4%。结直肠内 MPNs 的发生部位以直肠、乙状结肠、升结肠较为常见。

④ 结直肠外 MPNs

结直肠癌发生结直肠外 MPNs 在临床上较为少见。Lee 等^[59]回顾性分析 758 例结直肠癌患者的研究结果显示:33 例发生结直肠外 MPNs,其中 21 例为异时性 MPNs,12 例为同时性 MPNs,多数为第二原发肿瘤,发生>3 个肿瘤的患者仅有 2 例,第二原发肿瘤中,胃癌的占比为 36.4%,甲状腺癌的占比为 15.1%,前列腺癌的占比为 15.1%,食管癌的占比

为 6.0%。

⑤原发性肝癌相关 MPNs

第一原发肿瘤诊断为原发性肝癌的患者发生第二原发肿瘤的概率仅为 1%，赵岩等^[60]回顾性分析 56 例肝细胞癌合并肝外 MPNs 的研究结果显示：24 例为同时性 MPNs，32 例为异时性 MPNs，多原发部位常见为胃和结直肠。

(6)第一原发肿瘤为淋巴瘤

Brennan 等^[61]统计分析 109 451 例包括非霍奇金淋巴瘤(non Hodgkin's lymphoma, NHL) MPNs 患者的研究结果显示：NHL 作为第一原发肿瘤时，第二原发肿瘤总风险率升高 47%，唇癌、舌癌、口咽癌、胃癌、小肠癌、结肠癌、肝癌、鼻腔癌、肺癌、软组织肿瘤、皮肤黑色素瘤、非黑色素瘤的皮肤癌、膀胱癌、肾癌、甲状腺癌、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)、淋巴细胞白血病和髓系白血病等。乳腺癌是 HL 患者常见第二原发肿瘤，Schaapveld 等^[62]针对 3 905 例初始治疗结束 5 年后 HL 患者中位随访 19.1 年的研究结果显示：第二原发肿瘤为乳腺癌的患者占比为 20.4%，其中女性患者占比为 40.5%。Nakamura 等^[63]报道与 NHL 相关的 10 例同时性双原发肿瘤患者中，常见的发生部位为胃和结肠。

(7)其他第一原发肿瘤

第一原发肿瘤为前列腺癌的患者，其第二原发肿瘤多为膀胱癌、甲状腺癌，而第一原发肿瘤为膀胱癌的患者，其第二原发肿瘤多为肺癌、前列腺癌^[64]。此外，第一原发肿瘤为宫颈癌的患者，其第二原发肿瘤多为乳腺癌、肺癌^[65]。第一原发肿瘤为子宫内膜癌的患者，其第二原发肿瘤多为结直肠癌，其中部分肿瘤患者表现为 Lynch 综合征(Lynch syndrome, LS)。

4. 性别、年龄与 MPNs

Etiz 等^[66]开展 1 项单中心 10 年回顾性研究，发现 MPNs 发病与年龄相关，年龄越大，发病率越高，其中 50~60 岁为高发年龄段，而 ≥60 岁的人群中，MPNs 的比例为 1/3；MPNs 患者的中位年龄为 59 岁；首次被诊断患有肿瘤的 60~69 岁患者中，10 年内发生第二原发肿瘤的累积风险可达 13%。

值得注意的是，当第一原发肿瘤为乳腺癌时，年轻患者发生第二原发肿瘤的风险会升高，Rubino 等^[67]开展 1 项以年龄分组的研究结果显示：≥50 岁的第一原发乳腺癌患者中，其发生第二原发肿瘤的风险低于 <50 岁的乳腺癌患者。Molina-Montes

等^[39]的 Meta 分析结果显示：第一原发肿瘤为乳腺癌的女性患者，其发生第二原发肿瘤的概率较普通人群升高 17%，而年轻女性乳腺癌患者发生 MPNs 的风险会进一步升高。Samadder 等^[68]开展的 1 项人口调查学研究结果显示：男性发生 MPNs 的风险高于女性。

5. 发病因素

目前，MPNs 的发病因素尚不清楚，一般认为第二、三原发肿瘤等与第一原发肿瘤的发病因素基本相同。基于已有的文献报道，MPNs 的发病因素包括环境因素(如辐射、微生物感染等)，生活方式(如吸烟、酗酒、肥胖等)，内分泌因素，家族遗传因素，免疫因素，治疗因素(如放射治疗、化疗等)，年龄因素等^[69]。

乳腺癌合并卵巢癌通常具有家族遗传性，是由染色体显性基因突变导致，包括乳腺癌易感基因 BRAC1 和 BRCA2^[70]。Reiner 等^[71]的研究结果显示：对侧乳腺癌 10 年累积风险在无家族史的乳腺癌患者中为 4.3%，在二级亲属罹患乳腺癌的患者中为 6.0%，在一级亲属罹患乳腺癌的患者中为 8.1%；若一级亲属发生乳腺癌时年龄 <40 岁，上述风险上升至 13.5%，发生双侧乳腺癌时，上述风险上升至 14.1%。1 项纳入 2 025 例中国多原发结直肠癌患者的研究结果显示：恶性肿瘤家族史的比例为 13.1%^[7]。2012 年，*Nature* 发表的 1 篇文章指出：乳腺癌同时性或异时性发生妇科 MPNs(子宫内膜癌、卵巢癌)与雌激素、雌激素受体的变化有关^[72]。叶岚等^[73]的研究结果显示：宫颈癌与乳腺癌由于存在相同的雌激素受体这一危险因素，因此，两者同时发生的风险更高。

尽管目前的放疗技术已有显著进步，且具有剂量低、放射野小等优点，但放疗所产生的分散或次级放射颗粒仍会升高发生 MPNs 风险^[74]。由于第一原发肿瘤选择放疗后，发生第二原发肿瘤的临床现象已经被证实^[75]。放疗导致的第二原发肿瘤通常发生于照射野内或其周围，尤其是暴露于放疗内的脑部、甲状腺、乳腺、皮肤、骨和软组织等部位^[20]。

许多细胞毒性药物，包括烷化剂、拓扑异构酶 II 抑制剂和抗代谢药物，可导致 DNA-蛋白质的交联和(或)DNA 断裂、细胞转化、基因突变、染色体畸变等，长期暴露于细胞毒性药物治疗的肿瘤患者因此可能发生第二原发肿瘤^[76-77]。郭宏霞等^[78]的研究结果显示：三苯氧胺可促使子宫内膜细胞增殖、增生并向恶性转化，长期使用含有该成分药物

的乳腺癌患者发生第二原发肿瘤的风险将显著升高。刘晨等^[79]的研究结果显示:使用含三苯氧胺药物>2 年的女性患者较未使用的女性患者其子宫内膜癌发生风险增加 2.3 倍,使用时间为 8~9 年时,该风险增加 2~4 倍。Angurana 等^[80]随访>4 000 例乳腺癌患者的研究结果显示:使用含三苯氧胺药物患者发生子宫内膜癌的风险是未使用患者的 4 倍。

Miyazaki 等^[81]的研究结果显示:体质量、BMI 及布林克曼指数较高者易发生 MPNs。Zhang 等^[82]的研究结果显示:糖尿病或糖耐量异常、肥胖的女性易发生子宫内膜癌、结直肠癌。MPNs 好发于第一原发肿瘤的病变部位或成对器官,以及第一原发肿瘤所在的器官或系统,当消化道和呼吸道受到吸烟、饮酒等致癌因素刺激时,会升高发生 MPNs 的风险。

6. 发病机制

MPNs 的发病机制目前尚不清楚。MPNs 并非由单个细胞 DNA 突变引起,而是涉及受同一致癌物质刺激广泛区域内的细胞,包括同一暴露器官及不同暴露器官,在接受同一致癌物质刺激的同时或异时发生 DNA 结构及功能的改变,从而产生不同的癌变过程。

部分遗传性癌症综合征易导致 MPNs,如遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征、LS、Li-Fraumeni 综合征、家族性腺瘤性息肉病等,此外,Bloom 综合征、着色性干皮病是与 DNA 修复相关的罕见疾病,也可导致白血病、淋巴瘤、皮肤肿瘤、软组织肉瘤等 MPNs。视网膜母细胞瘤是一种罕见的小儿眼部肿瘤,与位于染色体 13q14 的 RB1 基因胚系突变相关,这部分患者易继发放疗相关性肉瘤、白血病、黑色素瘤等第二原发肿瘤。Kleinerman 等^[83]的研究结果显示:1 852 例有视网膜母细胞瘤家族史的患者中,50 年内发生第二原发肿瘤的累计风险率为 47%,高于无肿瘤家族史者。Li-Fraumeni 综合征与位于染色体 17q13 的 TP53 基因胚系突变有关,可导致 MPNs,包括乳腺癌、肉瘤、白血病、脑肿瘤、肾上腺皮质癌等。MPNs 还可能与原癌基因扩增、抑癌基因突变、错配修复基因缺陷等有关。LS 又称遗传性非息肉性结直肠肿瘤综合征,是由 DNA 错配修复基因缺失引起的常染色体显性遗传性疾病,LS 患者发生结直肠癌概率为 50%~80%,而 54%~61% 的患者会发生第二原发肿瘤,15%~23% 的患者会发生超过第三原发肿瘤^[84]。Win 等^[85]的研究结果显示:20% 的 LS 患者于确诊子宫内膜癌 10 年内发生结直肠癌,该

占比于确诊 20 年内上升至 48%,另一方面,12% 的 LS 患者于确诊结直肠癌 10 年内发生子宫内膜癌,该占比于确诊 20 年内上升至 24%。

乳腺癌易感基因 BRAC1 和 BRCA2 广泛参与 DNA 的损伤修复、细胞周期调控、表观遗传学修饰等,BRAC1 和 BRCA2 基因缺失或变异均会导致染色体不稳定,进而诱发正常细胞癌变。Chan 等^[86]的研究结果显示:与 MPNs 相关的致病性基因突变中,约 3/4 的基因突变是由于 BRAC1 和 BRCA2 突变,以及错配修复基因突变导致。Kuchenbaecker 等^[87]的研究结果显示:存在 BRAC1 和 BRCA2 突变的乳腺癌患者可能发生对侧乳腺癌和卵巢癌的风险升高。此外,遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征的发生主要与 BRAC1 和 BRCA2 突变密切相关^[88]。Cowden 综合征又称多发性错构瘤综合征,是一种显性遗传病,主要由 PTEN 基因突变所致,常合并甲状腺癌、乳腺癌和子宫内膜癌等异时性 MPNs^[89]。

(三)预后

目前,对于 MPNs 患者生存时间的计算方法没有统一标准,且存在分歧,尤其是对于异时性 MPNs。不同的生存时间计算方法导致文献报道的 MPNs 患者年生存率存在较大差异,Ikeda 等^[90]的研究结果显示:MPNs 患者 10 年生存率为 69.3%。而 Arakawa 等^[15]的研究结果显示:MPNs 患者 3、5 年生存率分别为 48.3% 和 37.5%。

MPNs 患者第一、二等原发肿瘤部位不同,对远期生存会产生显著影响,Rose 等^[91]的研究结果显示:第二原发性散发型子宫内膜癌的 5 年生存率为 80%,而结直肠内 MPNs 的 5 年生存率为 60%。1 项长达 26 年的流行病学调查研究结果显示:乳腺癌为第一原发肿瘤的 MPNs 患者,其 5 年生存率为 25%。也有生存时间较长的个案报道,如吴建国等^[92]报道 1 例消化道异时性 MPNs 患者,经多次手术后,生存时间达到 35 年。

有研究结果显示:MPNs 患者的预后与肿瘤临床病理分期、肿瘤分化程度、肿瘤部位分布、两种肿瘤的发生间隔时间、治疗方式以及患者年龄等多种因素相关^[93]。Powell 等^[94]的研究结果显示:MPNs 患者的生存时间受其中恶性程度最高原发肿瘤的显著影响。同时性与异时性 MPNs 患者的生存时间存在差异,但两者谁优谁劣目前存在分歧,Oeffinger 等^[95]的研究结果显示:异时性 MPNs 患者的预后优于同时性 MPNs。孙红梅等^[96]的研究结果显示:MPNs 患者 2 种原发肿瘤发生的间隔时间长

短与预后呈正相关。MPNs 患者的预后与能否早期诊断并及时进行规范化治疗,包括根治性手术、辅助化疗、放疗等密切相关,早发现、早诊断、早治疗对于 MPNs 患者的预后具有重要意义^[12]。

二、预防与筛查

MPNs 的预防与筛查要求肿瘤科医务人员掌握充分的专业知识。通过增加专业医务人员对 MPNs 风险评估和高风险人群筛查重要性的认识,可使 MPNs 患者获得早期诊断与治疗的机会。

对于任何第一原发肿瘤获得长期生存的患者,需要对其家族史、工作环境、生活习惯、体质量,以及放化疗、内分泌治疗等情况进行全面了解,充分评估其发生第二原发肿瘤的风险。

MPNs 预防要点与方法以及筛查对象与筛查方法见表 3,4。

推荐意见 1:(1)MPNs 高危人群,主要包括伴有肠道息肉、LS、MMR 基因缺失的第一原发肿瘤患者,存在 BRCA 基因突变的第一原发乳腺癌患者,头颈部、胸部(包括纵隔)盆腔放疗的第一原发肿瘤患者,长期、大剂量采用拓扑异构酶抑制剂、烷化剂类、抗代谢类等细胞毒性药物的第一原发肿瘤患者,以及长期使用含三苯氧胺药物的第一原发乳腺癌患者等(证据级别:1 类;赞成率:100.00%)。(2)对于长期生存的第一原发肿瘤患者,强烈建议戒烟、加强运动、控制饮食,避免接触环境中的致癌

物(证据级别:1 类;赞成率:100.00%)。(3)对伴有肠道息肉的第一原发肿瘤患者,建议内镜下治疗;对伴有 LS 的第一原发肿瘤患者,建议行广泛性结肠切除术;对伴有 MMR 基因缺失的第一原发肿瘤女性患者,无生育要求可考虑行预防性子宫+双侧附件切除术(证据级别:2A 类;赞成率:77.87%)。(4)对存在 BRCA 基因突变的第一原发乳腺癌患者,建议行预防性输卵管+卵巢切除术;对于激素受体阳性的第一原发乳腺癌患者,建议使用选择性雌激素受体调节剂或芳香化酶抑制剂(证据级别:1 类;赞成率:100.00%)。

推荐意见 2:(1)MPNs 筛查对象,主要包括儿童肿瘤长期生存者,免疫缺陷的第一原发肿瘤患者,有肿瘤家族史的第一原发肿瘤患者,携带 BRAC1 或 BRCA2 基因突变、确诊 LS、有卵巢癌家族史的第一原发肿瘤女性长期生存者(证据级别:1 类;赞成率:94.44%)。(2)接受头颈部、胸部、盆腔放疗的第一原发肿瘤患者等(证据级别:2A 类;赞成率:77.87%)。(3)MPNs 常规影像学筛查方法包括 B 超、CT、MRI, PET/CT 检查不作为首选;有明显症状及影像学检查发现可疑病灶时,建议行内镜检查(证据级别:1 类;赞成率:100.00%)。

三、临床检查

MPNs 的临床检查通常与第一原发肿瘤初始基线检查相同,包括全身影像学检查、内镜检查及新

表 3 多原发肿瘤预防要点与方法
Table 3 Key points and methods for preventing multiple primary neoplasms

预防要点	预防方法	证据级别
科普宣传教育	采用不同形式、不同地点广泛讲解多原发肿瘤科普知识	2A 类
	●对吸烟的第一原发肿瘤长期生存者,建议进行戒烟教育,力劝戒烟,并减少其酒精摄入	2A 类
	●对于超重和肥胖明显的第一原发肿瘤女性患者,尤其是乳腺癌患者,建议控制饮食量与种类(如采用低脂、低糖饮食等),加强运动,控制体质量	2A 类
培养良好生活习惯	●尽可能避免接触环境中的致癌物	1 类
	●避免长时间、强烈的阳光照射,以防止第二原发肿瘤发生,如皮肤癌、黑色素瘤等	2A 类
	●对伴有肠道息肉的第一原发肿瘤患者,建议内镜下治疗	2A 类
	●对伴有 Lynch 综合征的第一原发肿瘤患者,建议行广泛性结肠切除术	2A 类
	●对伴有 MMR 基因缺失的第一原发肿瘤患者,建议从 30~35 岁开始每年行子宫内膜活组织病理学检查或妇科 B 超检查,无生育要求者可考虑行预防性子宫和(或)双侧附件切除术	2A 类
	●对存在 BRCA 基因突变的第一原发乳腺癌患者,建议行预防性输卵管+卵巢切除术	2A 类
	●对于第一原发肿瘤选择局部治疗的患者,建议严格遵守规范或指南,如需放疗,尽量采用精准放疗,降低射线对周围正常组织的损伤	2A 类
医学干预	●对于第一原发肿瘤选择系统治疗的患者,如新辅助治疗、辅助治疗及晚期对症治疗,建议严格遵守相应规范或指南,避免长期、大剂量使用细胞毒性药物	2A 类
	●对于激素受体阳性的第一原发乳腺癌患者,建议使用选择性雌激素受体调节剂或芳香化酶抑制剂	1 类
	●对于第一原发头颈部鳞状细胞癌长期生存者,可考虑使用异维甲酸(13-顺式维甲酸)	2B 类
	●长期口服避孕药可能增加第二原发肿瘤发生风险,通常不建议第一原发肿瘤生存者长期口服避孕药	3 类

表 4 多原发肿瘤筛查对象与筛查方法

Table 4 Screening objects and methods for multiple primary neoplasms

分类	内容	证据级别
筛查对象	●对于易感人群,如儿童肿瘤长期生存者、免疫缺陷的第一原发肿瘤患者、有肿瘤家族史的第一原发肿瘤患者,是第二原发肿瘤高危人群,需重点监测与筛查	1类
	●存在BRAC1或BRCA2基因突变,确诊Lynch综合征,有卵巢癌家族史的第一原发肿瘤女性长期生存者,常规筛查妇科肿瘤	1类
	●有肿瘤家族史,存在BRAC1或BRCA2基因突变者,或在10~30岁期间接受过胸部放疗的第一原发肿瘤女性患者,常规筛查乳腺肿瘤	1类
	●一级或二级亲属有卵巢癌家族史的第一原发肿瘤女性患者,常规筛查卵巢癌	1类
	●接受头颈部、胸部、盆腔放疗的第一原发肿瘤患者	2A类
	●乳腺癌或妇科恶性肿瘤女性患者,术后随访需>5年	2A类
筛查方法	●常规影像学检查,包括B超、CT、MRI;甲状腺、乳腺通常选择B超检查,必要时选择MRI检查乳腺;肺部筛查推荐CT检查	1类
	●PET/CT检查不作为首选	2B类
	●若有临床症状及影像学表现,可考虑相应部位行内镜检查,发现可疑病灶需行活组织病理学检查	1类
	●肿瘤血清标志物检测,如癌胚抗原、甲胎蛋白、CA19-9、CA724、CA153、CA125、前列腺特异性抗原等	2A类
	●遗传学检测,如Lynch综合征相关基因检测	1类
	●接受头颈部、胸部、盆腔放疗的第一原发肿瘤患者随访时间需>10年,主要监测、筛查照射野及周围组织、器官(如甲状腺、乳腺、肺、子宫等)	2A类

注:CT为X射线计算机体层摄影;MRI为磁共振成像;PET为正电子发射断层显像

发肿瘤组织病理学检查、免疫组织化学染色检查、分子基因检测、遗传学检查及肿瘤标志物检测等。见表5。

推荐意见3:(1)根据MPNs发生位置选择影像学检查项目,如第二原发肿瘤部位为乳腺,推荐乳腺及腋窝淋巴结B超检查,必要时选择乳腺钼靶X线摄影或MRI检查,胸部、上腹部CT检查平扫以及同位素全身骨扫描(证据级别:1类;赞成率:94.44%)。(2)PET/CT以及同位素全身骨扫描通常不推荐用于MPNs初始检查(证据级别:2B类;赞成率:83.33%)。(3)影像学检查确认MPNs部位后,需行内镜下或穿刺活组织病理学检查、免疫组织化学染色检查;对于中国抗癌协会指南推荐的各原发肿瘤致癌基因行分子基因检测(证据级别:1类;赞成率:100.00%)。(4)对于食管癌、胃癌、肝胆胰腺肿瘤、早期结直肠癌、肾癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、软组织

肉瘤等,不推荐行致癌基因检测(证据级别:2A类;赞成率:88.89%)。(5)对于肿瘤标志物,建议按病灶对应的器官或系统选择相应指标进行检测(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。

四、诊断

因MPNs发生部位的广泛性,以及其自身的复杂性与多样性,加上对MPNs认识不足,临床医师通常情况下只满足于一处病灶的诊断,忽视其他病灶,且在MPNs诊断与治疗后若干时间,患者发现远处新病灶,多被认为是肿瘤转移,而未考虑第二、三原发肿瘤;另外,病灶的组织病理学检查取材不当,会导致假阴性结果。因此,MPNs临床上易漏诊、误诊。MPNs的相关诊断标准见表6,在MPNs的诊断中,充分排除第一原发肿瘤转移尤为重要。

目前,尚无MPNs的统一分期,但通常根据影像学检查、术后组织病理学检查进行对应原发肿瘤

表 5 多原发肿瘤临床检查项目

Table 5 Clinical examination items for multiple primary neoplasms

项目	内容	证据级别
影像学检查	B超,消化道造影,CT,MRI(头颅、骨骼、软组织、脊髓、盆腔等)检查,内镜(支气管镜、胃肠镜等)检查	1类
	全身骨扫描(必要时),PET/CT(必要时)	2B类
组织病理学检查	所有获取的病灶需行组织病理学检查	1类
免疫组织化学染色检查	所有获取的病灶需行常规或特定标志物的免疫组织化学染色检查	1类
分子基因检测	致癌基因突变检测或二代基因测序	2A类
肿瘤标志物检测	癌胚抗原、甲胎蛋白、CA19-9、CA153、CA125、前列腺特异性抗原等	2A类

注:CT为X射线计算机体层摄影;MRI为磁共振成像;PET为正电子发射断层显像

的临床及病理学分期。对于同时性 MPNs 合并多处转移灶时,难以进行准确的临床分期,因为通常情况下,难以根据常规病理学检查或免疫组织化学染色结果判断转移灶来源于哪一个原发肿瘤。

分子基因检测结果是患者无法行局部治疗(如手术、放疗等)而选择靶向治疗时,选择靶向药物的唯一依据,也是家族遗传性肿瘤诊断的重要指标^[97-98]。目前,分子基因检测(包括杂合性缺失和基因突变)已广泛应用于 MPNs 的诊断与鉴别诊断,包括 DNA 分子标记技术、致癌驱动基因突变检测技术、二代测序技术^[99-103]。二代测序技术具有高通量、可同时检测多种未知基因突变的优势^[104]。Froio 等^[105]针对 1 例患有同时性肺内多原发癌患者的 3 个肿瘤灶(左肺上叶周围型腺癌及支气管内鳞癌,左肺下叶小细胞神经内分泌癌)行 40 个染色体位点的杂合性缺失分析,研究结果显示:3 个肿瘤灶之间存在差异,表现为不同肿瘤灶具有特异的染色体位点突变,而当不同肿瘤灶发现相同染色体突变位点时,突变方式又不相同,这说明该 3 个肿瘤灶相互独立,属于多克隆起源,为肺多原发癌;基因分析用于肺部多灶肿瘤中区分肺多原发癌和肺癌转移灶具有重要意义。Dacic^[106]通过分析 p53 蛋白表达、染色体 3p 缺失、K-RAS 基因突变,发现 5 例同时性肺多原发癌患者的 11 个肿瘤灶具有独立起源,从而完成确诊。周渝斌等^[107]的研究结果显示:外周血有核细胞 DNA 损伤程度检测有利于肺多原发癌与转移癌的鉴别诊断。基于此,二代测序技术在 MPNs 的诊断中可发挥作用。

推荐意见 4: (1)MPNs 诊断的基本证据为影像学检查表现,组织病理学、免疫组织化学染色检查结果(证据级别:1 类;赞成率:100.00%)。(2)需仔细辨别 MPNs 与第一原发肿瘤转移灶之间的影像学检查表现差异(证据级别:1 类;赞成率:94.44%)。(3)单一器官 MPNs 病灶之间的距离>2 cm,且通过影像学、组织病理学检查排除第一原发肿瘤转移,可诊断为 MPNs(证据级别:2B 类;赞成率:72.22%)。(4)MPNs 各个肿瘤的组织病理学类型可相同或不同(证据级别:2A 类;赞成率:100.00%)。(5)免疫组织化学染色、分子基因检测对于鉴别诊断 MPNs 与转移癌具有重要临床价值(证据级别:1 类;赞成率:100.00%)。(6)二代测序技术可作为多原发性肺内癌与肺转移癌鉴别诊断的可靠工具,但不作为常规检查推荐(证据级别:1 类;赞成率:100.00%)。

五、治疗

目前尚无统一的 MPNs 标准治疗方案,通常情况下针对 MPNs 需开展多学科团队讨论。MPNs 的基本治疗原则见表 7。

在多原发实体肿瘤综合治疗过程中,外科手术占有极其重要的地位。对于可行手术治疗的患者,应及时手术,除非有手术禁忌证或患者拒绝手术^[108]。Adebonojo 等^[109]的研究结果显示:对于大多数 MPNs 患者,积极采取外科手术治疗更为合适。张真等^[110]针对 141 例 MPNs 比较手术与非手术疗效,结果显示:双原发肿瘤手术切除患者较非手术切除患者的中位总生存时间延长 41 个月。对于乳腺癌发生异时性第二原发妇科肿瘤的治疗,目前多数研究者认为:一旦确诊为 MPNs 而非转移癌,应积极采取根治性手术^[111]。肺内多原发癌的治疗策略应结合患者临床特征、肿瘤发生部位与临床分期,以及第一原发癌既往治疗情况等进行综合评估,以确定合理可行的治疗方案。针对 TNM 分期为 I~II 期的多原发肺内癌患者,在充分评估患者一般状况,且无手术禁忌证情况下,应首选手术切除。董莉莉等^[112]的研究结果显示:对于第二原发肿瘤为肺癌的患者,行肺癌根治术后的 2 年生存率为 85.5%,而未行手术患者的 2 年生存率仅为 53.3%。

对于上消化道系统 MPNs 的治疗,一般遵循相应部位肿瘤的处理原则,即根据肿瘤部位和临床分期,选择不同的治疗方法^[113]。Becker 等^[114]的研究结果显示:对于上消化道系统多原发早期癌(黏膜内癌),除手术切除外,可选择单独内镜微创治疗,如对多原发癌灶中的食管重度异型增生或原位癌和黏膜内癌,胃腺上皮高级别上皮内瘤变、黏膜内癌,可采用内镜黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术、多环套扎内镜黏膜切除术,而对于早期癌与进展期癌共存的多原发癌患者,可采用内镜治疗早期病灶、手术切除进展期病灶。

同时性结直肠内多原发癌的手术治疗需针对肿瘤的位置选择不同手术方案,李晨等^[115]的研究结果显示:病灶位于相隔肠段时可行相应肠段根治性切除术,位于同一肠段或相邻肠段时,应行连续性肠段切除术,且切除相应肠段后,需观察剩余肠段血供情况。Lee 等^[116]的研究结果显示:对于肿瘤位置相隔较远的同时性结直肠癌,行分段切除与行广泛切除在术后并发症发生率及异时性多原发癌发生率方面,两者比较均无统计学意义,而行分段切除的患者保留了功能肠段,预后更好。

表 6 多原发肿瘤相关诊断标准

Table 6 Diagnostic criteria related to multiple primary neoplasms

分类	诊断指标
总体诊断标准	●每个肿瘤独立存在于不同器官或同一器官的不同部位 ●每个肿瘤具有独立的组织病理学特征,或具有相同、不同的细胞类型 ●单一器官(如甲状腺、食管、胃、结直肠等)或对称性同侧器官(如乳腺、肺、肾脏、卵巢等)肿瘤病灶之间的距离>2 cm ●通过影像学及组织病理学检查(包括免疫组织化学染色、基因检测),排除第一原发肿瘤转移
双侧原发性乳腺癌诊断标准	●双侧乳腺组织中分别发现原位癌,如导管癌、小叶癌等 ●双侧乳腺癌组织病理学类型不同 ●双侧乳腺癌组织病理学类型相同时,先发侧肿瘤无局部复发、淋巴结转移及其他远处转移 ●原发癌好发部位多位于外上象限,生长于乳腺实质,边界不清,常伴有局部浸润;转移癌多见于对侧乳腺内侧或尾部脂肪组织,呈扩张性生长,常为多发病灶; ●第一原发性乳腺癌治疗后≥5年,对侧发生乳腺癌(非必须条件)
肺内多原发癌诊断标准	同时性肺内多原发癌诊断标准 ●不同肿瘤之间相互独立 ●不同肿瘤组织病理学类型不同 ●不同肿瘤组织病理学类型相同时,进一步辨别肿瘤的解剖区域,不同肿瘤的共同淋巴引流区无病灶累及,且诊断过程中无肺外转移
食管内多原发癌诊断标准	异时性肺内多原发癌诊断标准 ●不同肿瘤组织病理学类型不同 ●同侧肺部不同肺叶或对侧肺叶发现第二原发肿瘤为原位癌 ●排除既往肿瘤和新发肿瘤之间常见的肺外转移和淋巴结转移 ●每个肿瘤经组织病理学证实,并排除食管壁内浸润转移与术后局部复发 ●不同肿瘤之间相互独立 ●不同肿瘤之间存在一定距离的正常食管组织 ●以浸润程度最深、肿瘤长径最大者为第一原发癌,其他为第二、三等原发癌
胃内多原发癌诊断标准	●每个肿瘤经组织病理学证实,并排除胃内浸润转移与术后局部复发 ●不同肿瘤之间相互独立 ●不同肿瘤之间存在一定距离的正常胃壁组织 ●以浸润程度最深、侵犯范围最大者为第一原发癌,其他为第二、三等原发癌
结直肠内多原发癌诊断标准	●每个肿瘤经组织病理学证实 ●每个肿瘤为独立起源,具有相同或不同的病理学形态 ●肿瘤发生于结直肠内不同部位,不同肿瘤之间存在>5 cm的正常肠壁组织 ●排除家族性腺瘤样息肉病
林奇综合征相关多原发肿瘤诊断标准	●家族成员中,1位肿瘤患者为另外2位肿瘤患者的一级亲属 ●林奇综合征相关肿瘤累及≥连续2代的家族成员 ●至少1例患者发病年龄<50岁 ●结直肠癌患者排除家族性腺瘤样息肉 ●林奇综合征相关肿瘤经组织病理学确认
放疗相关多原发癌诊断标准	●第一原发肿瘤选择放疗的病史 ●第二原发肿瘤发生于第一原发肿瘤放疗照射野内 ●第二多原发肿瘤与第一原发肿瘤的组织病理学类型相同或不同 ●第二原发肿瘤潜伏期(第一原发肿瘤放疗结束至第二原发肿瘤确诊的时间间隔通常为10~15年)
与转移瘤的鉴别诊断	●转移瘤多发生于肝脏、肺和骨骼等部位 ●影像学检查表现上,转移瘤常为多发、密度均匀、轮廓清晰的圆形灶;多原发肿瘤多为孤立病灶 ●第一原发肿瘤无复发、无周围淋巴结转移时,发现其他部位肿瘤,可考虑为多原发肿瘤

推荐意见 5: (1)可手术切除者,建议采取根治性手术治疗,不能行根治性手术的患者可选择放化疗、分子靶向治疗、免疫治疗等综合治疗(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(2)同时性或异时性 MPNs,其分子靶向治疗药物的选择需遵守相应原发肿瘤指南(如中国抗癌协会或美国国立综合癌症网络临床指南)推荐(证据级别:2A类;赞成率:

100.00%)。(3)对于同时性 MPNs,治疗前需完成准确的各肿瘤临床分期,充分评估同期或分期手术切除的可能性。临床分期均为早期的患者,首选同期或分期手术切除;患者只能耐受分期手术时,建议对生物学行为差(如低分化)的肿瘤首先行手术切除(证据级别:2A类;赞成率:88.89%)。(4)对于同时性 MPNs且临床分期均为晚期的患者,以全身系

表 7 多原发肿瘤基本治疗原则

Table 7 Basic treatment principles for multiple primary neoplasms

分类	治疗原则	证据级别
总体原则	●多学科团队讨论	2A 类
	●通过对各原发肿瘤的病理学类型、临床分期,患者身体耐受情况等进行全面评估,制订各原发肿瘤最佳治疗方案	2A 类
	●同时性或异时性多原发肿瘤,其分子靶向治疗药物(包括针对致癌驱动基因、肿瘤新生血管生成)和免疫检查点抑制剂均建议参考相应肿瘤的中国抗癌协会或美国国立综合癌症网络临床指南	1 类
	●对于同时性多原发肿瘤,治疗前需完成准确的临床分期	1 类
同时性多原发肿瘤	●对于同时性多原发肿瘤临床分期均为早期的患者,首选同期或分期手术切除;若患者只能耐受分期手术,首选生物学行为较差(如低分化)的肿瘤进行手术	2A 类
	●对于同时性多原发肿瘤临床分期均为中期(局部进展期)的患者,可考虑同期或分期手术切除,或行新辅助治疗后再同期或分期手术切除,也可选择同步或序贯放疗联合内科系统治疗(包括化疗、分子靶向治疗、免疫检查点抑制剂治疗)	2A 类
	●对于同时性多原发肿瘤临床分期均为晚期的患者,以全身系统治疗为主,或联合舒缓性局部治疗(如恶性心包腔、胸腔、腹腔积液的腔内药物灌注治疗,脑、骨等转移灶的放疗,肝转移灶肝动脉化疗灌注与栓塞等)	2A 类
	●对于同时性多原发肿瘤临床分期中,同时存在早期和晚期的患者,通常首先针对晚期原发肿瘤行内科系统治疗,得到充分控制(近期疗效评价达到部分缓解)且病情稳定≥6 个月,可考虑针对早期原发肿瘤行手术切除	2A 类
	●对于同时性多原发肿瘤细胞毒性药物的选择,建议首选针对≥2 种原发肿瘤均有效且中国抗癌协会或美国国立综合癌症网络临床指南推荐的药物,如同时性肺癌与食管癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、三阴性乳腺癌等可选择铂类(如顺铂)和紫杉醇类药物(如多西紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇),同时性晚期胃癌与结直肠癌可选择铂类(如奥沙利铂)、氟尿嘧啶类药物(如氟尿嘧啶、卡培他滨等)、伊立替康,同时性胰腺癌与晚期结直肠癌可选择伊立替康、氟尿嘧啶类药物(如氟尿嘧啶、卡培他滨等)	2A 类
	●对于异时性多原发肿瘤,除第一原发乳腺癌术后分子靶向治疗 6 个月内未完成辅助治疗外,绝大多数其他第一原发肿瘤可于术后 6 个月内完成辅助治疗;对于异时性第二原发肿瘤的治疗原则与第一原发肿瘤相同,建议参考相应肿瘤的中国抗癌协会或美国国立综合癌症网络临床指南	2A 类
	●对于异时性多原发肿瘤细胞毒性药物的选择,无论肿瘤分期为早期、晚期,新辅助治疗、辅助治疗、舒缓治疗,以及对第二、三等原发肿瘤均以指南推荐为准,建议参考相应肿瘤的中国抗癌协会或美国国立综合癌症网络临床指南	2A 类
异时性多原发肿瘤	●第一原发肿瘤为早期或局部晚期的患者,经手术治疗联合或不联合辅助治疗后,无复发、转移时: (1)若第二原发肿瘤为早期,建议首选手术切除 (2)若第二原发肿瘤为局部进展期,建议选择新辅助治疗,同步或序贯放疗联合内科系统治疗 (3)若第二原发肿瘤为晚期,除肿瘤相关急症(如大出血、胃肠道梗阻与穿孔等)外,建议选择内科系统治疗联合或不联合舒缓放疗(如针对脑、骨转移等的局部放疗)	2A 类
	●第一原发肿瘤为局部进展期的患者,未行根治性手术切除,但通过同步或序贯放疗联合内科系统治疗后,肿瘤得到充分控制,且疾病稳定≥1 年时: (1)若第二原发肿瘤为早期,建议行手术切除 (2)若第二原发肿瘤为局部进展期,建议选择新辅助治疗,同步或序贯放疗联合内科系统治疗 (3)若第二原发肿瘤为晚期,除肿瘤相关急症(如大出血、胃肠道梗阻与穿孔等)外,建议选择内科系统治疗联合或不联合舒缓放疗(如针对脑、骨转移等的局部放疗)	2A 类
	●第一原发肿瘤为晚期的患者,第二原发肿瘤无论临床分期,除肿瘤相关急症(如大出血、胃肠道梗阻与穿孔等)外,通常选择内科系统治疗联合或不联合舒缓放疗(如针对脑、骨转移等的局部放疗)	2A 类

统治疗为主,或联合舒缓局部治疗(证据级别:2A 类;赞成率:100.00%)。(5)对于同时性 MPNs 细胞毒性药物的选择,应首选针对≥2 种原发肿瘤均有效,且指南(如中国抗癌协会或美国国立综合癌症网络临床指南)推荐的药物(证据级别:2A 类;赞成率:100.00%)。(6)对于同时性 MPNs 存在早期和晚期的患者,通常首先针对晚期原发肿瘤行内科系统治疗,得到充分控制(近期疗效评价达到部分缓解)且病情稳定≥6 个月,可考虑针对早期原发肿瘤行手

术切除(证据级别:2A 类;赞成率:94.44%)。(7)异时性第二原发肿瘤的治疗原则与第一原发肿瘤相同(证据级别:2A 类;赞成率:88.89%)。(8)异时性 MPNs 细胞毒性药物的选择,无论肿瘤分期为早期、晚期,新辅助治疗、辅助治疗、舒缓治疗,以及对第二、三等原发肿瘤均以指南(如中国抗癌协会或美国国立综合癌症网络临床指南)推荐为准(证据级别:2A 类;赞成率:94.44%)。(9)对于异时性第二原发肿瘤,在考虑手术治疗时,需仔细评估根治可

能性(证据级别:3A类;赞成率:100.00%)。(10)对于第一原发肿瘤经手术治疗联合或不联合辅助治疗后无复发、转移的异时性MPNs患者,第二原发肿瘤分期为早期,首选手术切除,分期为局部进展期,可选择新辅助治疗,同步或序贯放疗联合内科系统治疗,分期为晚期,除肿瘤急症外,建议选择内科系统治疗联合或不联合舒缓放疗(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(11)对于第一原发肿瘤为局部进展期的异时性MPNs患者,未行根治性手术但通过同步或序贯放疗联合内科系统治疗后,肿瘤得到充分控制,且疾病稳定 ≥ 1 年,第二原发肿瘤分期为早期,可行手术切除,分期为局部进展期,可选择新辅助治疗或同步(或序贯)放疗联合内科系统治疗,分期为晚期,除肿瘤急症外,建议选择内科系统治疗联合或不联合舒缓放疗(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(12)对于第一原发肿瘤为晚期的异时性MPNs患者,第二原发肿瘤无论临床分期,除肿瘤相关急症外,建议选择内科系统治疗联合或不联合舒缓放疗(证据级别:2A类;赞成率:94.44%)。

六、随访与康复

相关内容见表8。

推荐意见6:(1)对MPNs患者完成治疗后,建

议主管医师进行全程管理,密切监测与随访(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(2)建议主管医师制订MPNs患者个体化随访方案与实施计划,建立随访档案(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(3)对于MPNs患者,建议终生随访(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(4)对于MPNs患者,建议遵守主管医师制订的随访方案与计划,坚持正确、科学、规范的康复方法(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(5)对于MPNs患者,建议纠正不良生活习惯,如戒烟、戒酒,尽量低脂、低糖饮食(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(6)对于MPNs患者,建议合理、适当运动,保证足够休息或睡眠(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(7)对于MPNs患者,建议主动、积极参加社会活动(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。(8)对于MPNs患者,建议保持或培养 ≥ 1 种有利于身心健康的爱好,缓解各种精神心理压力(证据级别:2A类;赞成率:100.00%)。

《多原发肿瘤诊治中国专家共识(2024版)》编审委员会成员名单

专家组长:

廖子君 陕西省肿瘤医院
罗志国 复旦大学附属肿瘤医院

表8 主管医师对多原发肿瘤患者的随访要求及患者自身康复要领

Table 8 Follow up requirements of chief physicians for patients with multiple primary neoplasms and key points for rehabilitation of patients

分类	内容	证据级别
随访要求	●对于第二、三等原发肿瘤,患者完成治疗后,建议主管医师进行全程管理,密切监测与随访	2A类
	●根据第二、三等原发肿瘤的组织学类型、分化程度、临床或病理学分期,以及患者年龄、性别、职业、生活方式、家族史等,建议主管医师制订个体化随访方案与实施计划,建立随访档案	2A类
	●随访档案主要包括姓名、性别、年龄、职业、生活习惯、家族史,第一、二、三等原发肿瘤组织病理学检查,免疫组织化学染色,分子基因检测情况,临床或病理学分期,具体治疗方法,疗效评价,不良事件发生及处理情况等	2A类
	●随访主要包括:一般状态(美国东部肿瘤协作组体力状况评分),影像学检查(包括B超、CT、MRI、全身骨扫描,PET-CT不特别推荐),内镜检查,常规肿瘤标志物检测等	2A类
患者自身康复要领	●对于多原发肿瘤患者建议终生随访	2A类
	●客观、正确认识及对待所患疾病,保持良好心态,树立战胜疾病的坚强信念	2A类
	●严格遵守主管医师制订的随访方案与计划,坚持正确、科学、规范的康复方法	2A类
	●经常观看由专业协会、学会主办的肿瘤相关科普知识及健康教育讲座	2A类
	●不信奉迷信、传奇广告、祖传秘方,以及江湖神医、游医或骗子	2A类
	●纠正不良生活习惯,如戒烟、戒酒,尽量低脂、低糖饮食,多食蔬菜、豆制品	2A类
	●合理、适当运动(包括健身、旅游等),保证足够的休息或睡眠	2A类
	●主动、积极参加社会活动	2A类
	●保持或培养 ≥ 1 种有利于身心健康的爱好,如音乐、书法、绘画等	2A类
	●减少家庭矛盾,建立良好家庭氛围,充分获得家庭成员的理解和支持	2A类
	●在身体状况、心理状态允许情况下,可重返较轻松的工作岗位	2A类

注:CT为X射线计算机体层摄影;MRI为磁共振成像;PET为正电子发射断层显像

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

陈君耀 海南省肿瘤医院
顾春东 大连医科大学附属第一医院
纪广玉 上海交通大学医学院附属第九医院
姜 军 青海大学附属医院
李 晟 江苏省肿瘤医院
李索妮 陕西省肿瘤医院
刘宝东 首都医科大学宣武医院
吕 铮 辽宁省肿瘤医院
马婕群 陕西省肿瘤医院
邵 军 湖北省肿瘤医院
师建国 空军军医大学唐都医院
施 焱 福建医科大学第一附属医院
史 健 河北医科大学第四医院
吴建兵 南昌大学第二附属医院
吴剑秋 江苏省肿瘤医院
徐一鹏 浙江省肿瘤医院
张红梅 空军军医大学西京医院
张彦兵 陕西省肿瘤医院
朱栋元 山东省肿瘤医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Wang H, Hou J, Zhang G, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of multiple primary malignant neoplasms in patients with lung cancer[J]. *Cancer Gene Ther*,2019, 26(11/12):419-426. DOI:10.1038/s41417-019-0084-z.

[2] Moertel CG, Doekerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. II. Tumors of different tissues or organs[J]. *Cancer*,1961,14:231-237. DOI:10.1002/1097-0142(196103/04)14:2<231::aid-cnrc2820140203>3.0.co; 2-2.

[3] 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.

[4] 陈舒兰.多原发恶性肿瘤的确定及编码[J]. *中国病案*,2017, 18(8):36-39. DOI:10.3969/j.issn.1672-2566.2017.08.014.

[5] Copur MS, Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime[J]. *Oncology (Williston Park)*,2019,33(7):629384.

[6] Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA, et al. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2007,16(3):566-571. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0782.

[7] 何建军.中国人 2 025 例多原发结直肠癌荟萃分析[J]. *中华胃肠外科杂志*,2006,9(3):225-229. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2006.03.011.

[8] Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, et al. Multiple tumours in survival estimates[J]. *Eur J Cancer*,2009,45(6):1080-1094. DOI:10.1016/j.ejca.2008.11.030.

[9] Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries[J]. *Lancet Oncol*,2011,12(4):353-360. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70061-4.

[10] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*,2021,71(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21654.

[11] Amikura K, Ehara K, Kawashima Y. The risk of developing multiple primary cancers among long-term survivors five years or more after stomach carcinoma resection[J]. *Tohoku J Exp Med*,2020,250(1):31-41. DOI:10.1620/tjem.250.31.

[12] 杨建光,李晓霞,孔凡民.多原发癌临床特征分析[J]. *现代肿瘤医学*,2011,19(12):2551-2553. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2011.12.64.

[13] Sprøgel P, Karkov JN. Multiple primary cancer. Presence of more than 4 primary cancers[J]. *Ugeskr Laeger*,1990,153 (1):27-29.

[14] Zhao J, Tan Y, Wu Y, et al.A rare case of eight multiple primary malignant neoplasms in a female patient: a case report and review of the literature[J]. *Oncol Lett*,2015,9 (2):587-590. DOI:10.3892/ol.2014.2789.

[15] 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. DOI:10.1186/s12885-017-3973-2.

[16] Seegobin K, Staggs E, Khawaja R, et al. Pilot study on the occurrence of multiple cancers following cancer-related therapy at the University of Florida, Jacksonville (2011 – 2016) [J]. *J Investig Med*,2018,66(7):1050-1054. DOI: 10.1136/jim-2018-000772.

[17] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*,2011,61(2):69-90. DOI:10.3322/caac.20107.

[18] Kim BK, Oh SJ, Song JY, et al. Clinical characteristics and prognosis associated with multiple primary cancers in breast cancer patients[J]. *J Breast Cancer*,2018,21(1):62-69. DOI: 10.4048/jbc.2018.21.1.62.

[19] Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, et al. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study[J]. *Laryngoscope*,1989,99 (12):1267-1273. DOI:10.1288/00005537-198912000-00011.

[20] Chuang SC, Hashibe M, Yu GP, et al. Radiotherapy for primary thyroid cancer as a risk factor for second primary cancers[J]. *Cancer Lett*,2006,238(1):42-52. DOI:10.1016/j.canlet.2005.06.015.

[21] Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, et al. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2007,106(3):439-451. DOI:10.1007/s10549-007-9509-8.

[22] Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin’s disease: report from the Late Effects Study Group [J]. *J Clin Oncol*,2003,21(23):4386-4394. DOI:10.1200/JCO.2003.11.059.

[23] Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2013,86(2): 224-233. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.09.001.

[24] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al.

- Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease[J]. *J Clin Oncol*,2003,21(18):3431-3439. DOI:10.1200/JCO.2003.07.131.
- [25] Giardiello C, Angelone G, Iodice G, et al. Diagnosis, therapy, and follow up in synchronous colorectal cancer of the colon [J]. *G Chir*,2001,22(4):122-124.
- [26] 贺舜,刘勇,刘晓,等.食管鳞癌相关多原发癌的临床特点分析[J]. *中华医学杂志*,2015,95(35):2868-2870. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.35.013.
- [27] 柯金,胡喜梅,周水阳,等.结肠癌合并多发性骨髓瘤 1 例报道[J]. *实用肿瘤杂志*,2014,29(1):96-97.
- [28] 王艳峰,王菀菀,段轶鋆,等.恶性肿瘤继发恶性血液病类型分析[J]. *中华临床医师杂志*,2015,9(21):3859-3864. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.21.008.
- [29] Gan SJ, Dahlstrom KR, Peck BW, et al. Incidence and pattern of second primary malignancies in patients with index oropharyngeal cancers versus index nonoropharyngeal head and neck cancers[J]. *Cancer*,2013,119(14):2593-2601. DOI:10.1002/cncr.28107.
- [30] Morris LG, Sikora AG, Hayes RB, et al. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer[J]. *Cancer Causes Control*,2011,22(5):671-679. DOI:10.1007/s10552-011-9739-2.
- [31] Morris LG, Sikora AG, Patel SG, et al. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(6):739-746. DOI:10.1200/JCO.2010.31.8311.
- [32] Milano MT, Peterson CR, Zhang H, et al. Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: population-based study of risk factors[J]. *Head Neck*,2012,34(12):1782-1788. DOI:10.1002/hed.22006.
- [33] Chaudhuri MR. Independent bilateral primary bronchial carcinomas[J]. *Thorax*,1971,26(4):476-480. DOI:10.1136/thx.26.4.476.
- [34] 陈克终,王迅,杨帆,等.不同影像学表现的多原发肺癌的临床特点及诊疗效果分析[J]. *中华外科杂志*,2015,53(10):731-736. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.10.004.
- [35] Creach KM, Bradley JD, Mahasittiwat P, et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of multiple primary lung cancers[J]. *Radiother Oncol*,2012,104(1):19-22. DOI:10.1016/j.radonc.2011.12.005.
- [36] 王亚龙,王永岗.多原发肺癌研究现状和展望[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2019,26(9):670-674. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2019.09.012.
- [37] 李连弟,张思维,鲁凤珠,等.中国恶性肿瘤死亡谱及分类构成特征研究[J]. *中华肿瘤杂志*,1997,19(5):323-328.
- [38] Shibahara Y, Sugawara Y, Miki Y, et al. Analysis of multiple primary cancer autopsy cases associated with breast cancer: 2002-2010[J]. *Pathol Int*,2016,66(12):695-700. DOI:10.1111/pin.12484.
- [39] Molina-Montes E, Requena M, Sánchez-Cantalejo E, et al. Risk of second cancers cancer after a first primary breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*,2015,136(1):158-171. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.10.029.
- [40] Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, et al. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data[J]. *Cancer Sci*,2012,103(6):1111-1120. DOI:10.1111/j.1349-7006.2012.02254.x.
- [41] Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, et al. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2015,153(2):277-283. DOI:10.1007/s10549-015-3538-5.
- [42] Wei JL, Jiang YZ, Shao ZM. Survival and chemotherapy-related risk of second primary malignancy in breast cancer patients: a SEER-based study[J]. *Int J Clin Oncol*,2019,24(8):934-940. DOI:10.1007/s10147-019-01430-0.
- [43] 范黎,于钊,任军,等.61 例多原发癌的病种分布和预后分析[J]. *第四军医大学学报*,2002,23(1):95-96.
- [44] Evans HS, Lewis CM, Robinson D, et al. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England[J]. *Br J Cancer*,2001,84(3):435-440. DOI:10.1054/bjoc.2000.1603.
- [45] Soerjomataram I, Louwman WJ, van der Sangen MJ, et al. Increased risk of second malignancies after in situ breast carcinoma in a population-based registry[J]. *Br J Cancer*,2006,95(3):393-397. DOI:10.1038/sj.bjc.6603231.
- [46] Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term experience [J]. *J BUON*,2018,23(6):1591-1600.
- [47] 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 Epidemiol Biomarkers Prev*,2008,17(10):2647-2655. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0109.
- [48] Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2015,152(1):173-181. DOI:10.1007/s10549-015-3456-6.
- [49] 王成锋,赵平,白晓枫,等.乳腺癌合并多原发恶性肿瘤的临床特点[J]. *中华医学杂志*,2002,82(18):1229-1231. DOI:10.3760/j.issn.0376-2491.2002.18.003.
- [50] Levi F, Randimbison L, Blanc-Moya R, et al. High constant incidence of second primary colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*,2013,132(7):1679-1682. DOI:10.1002/ijc.27780.
- [51] Matsubara T, Yamada K, Nakagawa A. Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus[J]. *J Clin Oncol*,2003,21(23):4336-4341. DOI:10.1200/JCO.2003.12.074.
- [52] Otowa Y, Nakamura T, Takiguchi G, et al. Safety and benefit of curative surgical resection for esophageal squamous cell cancer associated with multiple primary cancers[J]. *Eur J Surg Oncol*,2016,42(3):407-411. DOI:10.1016/j.ejso.2015.11.012.
- [53] Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection[J]. *Endoscopy*,2009,41(4):304-309. DOI:10.1055/s-0029-1214477.
- [54] Kry SF, Salehpour M, Followill DS, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2005,62(4):1195-1203. DOI:10.1016/j.ijrobp.2005.03.053.
- [55] 黄项武,林芳英,陈坚.37 例胃多原发癌的临床病理特征和诊治分析[J]. *中国医疗前沿*:上半月,2008,3(19):20-21. DOI:10.3969/j.issn.1673-5552.2008.19.010.
- [56] 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.
- [57] He W, Zheng C, Wang Y, et al. Prognosis of synchronous colorectal carcinoma compared to solitary colorectal carcinoma: a matched pair analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(12): 1489-1495. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001487.
- [58] Arai T, Sawabe M, Takubo K, et al. Multiple colorectal cancers in the elderly: a retrospective study of both surgical and autopsy cases[J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36(11): 748-752. DOI: 10.1007/s005350170016.
- [59] Lee JW, Kim JW, Kim NK. Clinical characteristics of colorectal cancer patients with a second primary cancer[J]. *Ann Coloproctol*, 2014, 30(1): 18-22. DOI: 10.3393/ac.2014.30.1.18.
- [60] 赵岩, 李勇, 胡宝山, 等. 回顾性总结 56 例肝细胞癌合并肝外原发恶性肿瘤[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(1): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.01.008.
- [61] Brennan P, Scélo G, Hemminki K, et al. Second primary cancers among 109 000 cases of non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(1): 159-166. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602654.
- [62] Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2499-2511. DOI: 10.1056/NEJMoa1505949.
- [63] Nakamura K, Omagari J, Kunitake N, et al. Non-Hodgkin lymphoma and coexisting primary cancers: a retrospective clinical analysis of 10 patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 1999, 22(3): 283-285. DOI: 10.1097/00000421-199906000-00014.
- [64] Coyte A, Morrison DS, 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.
- [65] Izmałowicz B, Kornafel J, Błaszczyk J. Multiple neoplasms among cervical cancer patients in the material of the lower Silesian cancer registry[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23(3): 433-440. DOI: 10.17219/acem/37141.
- [66] Etiz D, Metcalfe E, Akcay M. Multiple primary malignant neoplasms: a 10-year experience at a single institution from Turkey[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(1): 16-20. DOI: 10.4103/0973-1482.183219.
- [67] Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, et al. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 61(3): 183-195. DOI: 10.1023/a:1006489918700.
- [68] Samadder NJ, Curtin K, Wong J, et al. Epidemiology and familial risk of synchronous and metachronous colorectal cancer: a population-based study in Utah[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(12): 2078-2084.e1-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.017.
- [69] Corso G, Veronesi P, Santomauro GI, et al. Multiple primary non-breast tumors in breast cancer survivors[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(5): 979-986. DOI: 10.1007/s00432-018-2621-9.
- [70] Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(21): 1634-1643. DOI: 10.1093/jnci/djm201.
- [71] Reiner AS, Sisti J, John EM, et al. Breast cancer family history and contralateral breast cancer risk in young women: an update from the women's environmental cancer and radiation epidemiology study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15): 1513-1520. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.3424.
- [72] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 61-70. DOI: 10.1038/nature11412.
- [73] 叶岚, 艾毅钦, 吴星尧, 等. 宫颈癌合并乳腺癌 7 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(3): 229-232.
- [74] Barazzuol L, Coppes RP, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7): 1538-1554. DOI: 10.1002/1878-0261.12750.
- [75] Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(4): 239-253. DOI: 10.1038/nrc3007.
- [76] Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(3): 182-192. DOI: 10.1093/jnci/94.3.182.
- [77] Rondeau V, Mathoulin-Pélissier S, Tanneau L, et al. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 697. DOI: 10.1186/1471-2407-10-697.
- [78] 郭宏霞, 王淑珍, 崔秀平. 乳腺癌患者发生妇科肿瘤情况的随访研究[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2013, 4(4): 18-19.
- [79] 刘晨, 吴龙, 蒋宏传, 等. 乳腺癌术后并发妇科生殖道恶性肿瘤的高危因素分析[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(1): 92-96. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2017.01.019.
- [80] Angurana SL, Kapoor R, Kumar P, et al. Quadruple malignancy in a single patient: a case report and comprehensive review of literature[J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(2): 230-232. DOI: 10.4103/0973-1482.65237.
- [81] Miyazaki T, Tanaka N, Sano A, et al. Clinical significance of total colonoscopy for screening of colon lesions in patients with esophageal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(11): 5113-5117.
- [82] Zhang ZH, Su PY, Hao JH, et al. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2): 294-303. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31827b8430.
- [83] Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, et al. Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9): 950-957. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.0239.
- [84] Walsh MD, Cummings MC, Buchanan DD, et al. Molecular, pathologic, and clinical features of early-onset endometrial cancer: identifying presumptive Lynch syndrome patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6): 1692-1700. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1849.
- [85] Win AK, Lindor NM, Winship I, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(4): 274-279. DOI: 10.1093/jnci/djs525.
- [86] Chan G, Ong PY, Low J, et al. Clinical genetic testing outcome with multi-gene panel in Asian patients with multiple primary cancers[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(55): 30649-30660. DOI: 10.18632/oncotarget.25769.

- [87] Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *JAMA*, 2017, 317(23):2402-2416. DOI:10.1001/jama.2017.7112.
- [88] Noh SK, Yoon JY, Ryoo UN, et al. A case report of quadruple cancer in a single patient including the breast, rectum, ovary, and endometrium[J]. *J Gynecol Oncol*, 2008, 19(4):265-269. DOI:10.3802/jgo.2008.19.4.265.
- [89] Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome[J]. *Nat Genet*, 1997, 16(1):64-67. DOI:10.1038/ng0597-64.
- [90] 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.
- [91] Rose PG, Herterick EE, Boutselis JG, et al. Multiple primary gynecologic neoplasms[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 157(2):261-267. DOI:10.1016/s0002-9378(87)80148-5.
- [92] 吴建国, 卢正茂, 罗天航, 等. 消化系多原发癌多次手术存活 35 年 1 例报告[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(6):544-547.
- [93] Kim BK, Oh SJ, Song JY, et al. Clinical characteristics and prognosis associated with multiple primary cancers in breast cancer patients[J]. *J Breast Cancer*, 2018, 21(1):62-69. DOI:10.4048/jbc.2018.21.1.62.
- [94] Powell S, Tarchand G, Rector T, et al. Synchronous and metachronous malignancies: analysis of the Minneapolis Veterans Affairs (VA) tumor registry[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(8):1565-1573. DOI:10.1007/s10552-013-0233-x.
- [95] Oeffinger KC, Baxi SS, Novetsky Friedman D, et al. Solid tumor second primary neoplasms: who is at risk, what can we do? [J]. *Semin Oncol*, 2013, 40(6):676-689. DOI:10.1053/j.seminoncol.2013.09.012.
- [96] 孙红梅, 鲍云华, 郑丽平, 等. 多原发癌 46 例临床分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(8):609-612. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.144.
- [97] 郑民华, 张森, 马君俊. 结直肠癌的分子分型与精准治疗策略: 从经验到精确[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(10):1155-1159. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20230912-00088.
- [98] 曹晖, 赵文毅, 赵恩昊. 以分子分型为基础的胃癌精准治疗策略及发展趋势[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(10):1160-1165. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20230916-00102.
- [99] Asmar R, Sonett JR, Singh G, et al. Use of oncogenic driver mutations in staging of multiple primary lung carcinomas: a single-center experience[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(10):1524-1535. DOI:10.1016/j.jtho.2017.06.012.
- [100] Weinberg BA, Gowen K, Lee TK, et al. Comprehensive genomic profiling aids in distinguishing metastatic recurrence from second primary cancers[J]. *Oncologist*, 2017, 22(2):152-157. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0511.
- [101] Murphy SJ, Harris FR, Kosari F, et al. Using genomics to differentiate multiple primaries from metastatic lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9):1567-1582. DOI:10.1016/j.jtho.2019.05.008.
- [102] Huang J, Behrens C, Wistuba I, et al. Molecular analysis of synchronous and metachronous tumors of the lung: impact on management and prognosis[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2001, 5(6):321-329. DOI:10.1053/adpa.2001.29338.
- [103] van Rens MT, Eijken EJ, Elbers JR, et al. p53 mutation analysis for definite diagnosis of multiple primary lung carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 94(1):188-196. DOI:10.1002/cncr.10001.
- [104] 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专家工作组. 胃癌分子残留病灶检测与临床应用中国专家共识 (2023 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(10):1147-1154. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20231008-00129.
- [105] Froio E, D'Adda T, Fellegara G, et al. Three different synchronous primary lung tumours: a case report with extensive genetic analysis and review of the literature[J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(3):395-402. DOI:10.1016/j.lungcan.2007.07.007.
- [106] Dacic S. Dilemmas in lung cancer staging[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(10):1194-1197. DOI:10.5858/arpa.2012-0282-CC.
- [107] 周渝斌, 沈诚, 杜恒, 等. 外周血有核细胞 DNA 损伤检测在肺多原发癌患者诊断中的临床价值[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(4):373-377. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.04.012.
- [108] Li QW, Zhu YJ, Zhang WW, et al. Chemoradiotherapy for synchronous multiple primary cancers with esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study[J]. *J Cancer*, 2017, 8(4):563-569. DOI:10.7150/jca.17408.
- [109] Adebajo SA, Moritz DM, Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers[J]. *Chest*, 1997, 112(3):693-701. DOI:10.1378/chest.112.3.693.
- [110] 张真, 蔡昌豪, 吴本俨. 141 例多原发恶性肿瘤的临床分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2008, 7(2):128-131, 144. DOI:10.3969/j.issn.1671-5403.2008.02.010.
- [111] 李倩, 王纯雁. 乳腺癌术后再发卵巢癌的预防与诊治[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(4):371-376. DOI:10.19538/j.fk2017040112.
- [112] 董莉莉, 牛艳洁, 潘峰, 等. 第二原发癌为肺癌的多原发癌患者临床分析[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(4):724-728. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.013.
- [113] 马少华, 杨合利, 梁震, 等. 综合治疗食管多原发癌 22 例[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(9):702-704. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.09.016.
- [114] Becker V, Bajbouj M, Schmid RM, et al. Multimodal endoscopic therapy for multifocal intraepithelial neoplasia and superficial esophageal squamous cell carcinoma—a case series[J]. *Endoscopy*, 2011, 43(4):360-364. DOI:10.1055/s-0030-1256310.
- [115] 李晨, 郭玉霖, 陈贵进, 等. 同时性多原发结直肠癌临床诊治分析[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(7):735-738. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2016.07.018.
- [116] Lee BC, Yu CS, Kim J, et al. Clinicopathological features and surgical options for synchronous colorectal cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(9):e6224. DOI:10.1097/MD.0000000000006224.