

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220120.1717.018.html\(2022-01-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220120.1717.018.html(2022-01-21))原发性腹膜癌继发第二原发恶性肿瘤的相关分析^{*}李晓多¹, 杨 峤², 张春高³, 孙建国^{4△}(1. 重庆市綦江区妇幼保健院妇产科 401420; 2. 解放军第 941 医院超声诊断科, 西宁 810007;
3. 重庆市綦江区中医院普外科 401420; 4. 陆军军医大学第二附属医院肿瘤科, 重庆 400037)

[摘要] **目的** 分析原发性腹膜癌(PPC)后继发第二原发恶性肿瘤(SPM)患者的流行病学及生存。**方法** 从监测、流行病学和结果(SEER)数据库中收集 1975—2016 年诊断为 PPC 及继发 SPM 的患者。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。以患者死亡为竞争风险事件,使用 Fine and Gray 模型计算累积发病率。**结果** 共纳入符合条件的 PPC 患者 1 494 例,其中发生 SPM 患者 59 例。PPC 患者的 5、10 及 20 年 SPM 累积发病率分别为 1.6%、4.7% 及 6.4%。发生 SPM 患者中位总生存时间为 79.0 个月,发生 SPM 的中位间隔时间为 38.0 个月,主要部位为乳腺(27.1%)、白血病(8.5%)、肺(8.5%)和膀胱(8.5%)。发生 SPM 后中位生存时间为 25.0 个月。**结论** PPC 后 SPM 患者预后较差,应针对危险因素进行干预。

[关键词] 第二原发恶性肿瘤;原发性腹膜癌;SEER 数据库;流行病学;生存分析**[中图法分类号]** R737.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-0995-05Correlation analysis of secondary second primary malignancy in primary peritoneal carcinoma^{*}LI Xiaoduo¹, YANG Qiao², ZHANG Chungao³, SUN Jianguo^{4△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Qijiang District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing 401420, China; 2. Department of Ultrasound, the 941st Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Xining 810007, China; 3. Department of General Surgery, Qijiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 401420, China; 4. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the epidemiology and survival of patients with secondary second primary malignancy (SPM) following primary peritoneal carcinoma (PPC). **Methods** Patients diagnosed with PPC and secondary SPM from 1975—2016 were collected from the Surveillance, Epidemiology and Outcomes (SEER) database. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. Cumulative incidence was calculated using the Fine and Gray model with patient death as a competing risk event. **Results** A total of 1 494 eligible patients with PPC were included, of whom 59 had SPM. The cumulative incidence of SPM at 5, 10 and 20 years in patients with PPC was 1.6%, 4.7% and 6.4%, respectively. The median overall survival time for patients with SPM was 79.0 months, with a median interval of 38.0 months between occurrences, with the main sites being the breast (27.1%), leukaemia (8.5%), lung (8.5%) and bladder (8.5%). The median survival time after the occurrence of SPM was 25.0 months. **Conclusion** Patients with SPM after PPC have a poor prognosis and interventions should be made to address risk factors.

[Key words] second primary malignancy; primary peritoneal cancer; SEER database; epidemiology; survival analysis

癌症是世界范围的一个主要公共卫生问题,也是 全球主要的死亡原因之一^[1]。据报道,全球癌症新发^{*} 基金项目:重庆市綦江区科技计划指导性项目(2020077)。 作者简介:李晓多(1980—),副主任医师,本科,主要从事妇产科疾病研究。[△] 通信作者, E-mail: sunjg09@aliyun.com。

病例将从 2020 年的 1 930 万增至 2040 年的 2 840 万^[2]。近些年,随着诊断水平和综合治疗水平的提高,癌症相关的死亡率逐渐下降^[3]。随着癌症存活率的提高,癌症存活者数量也大幅增加。研究报道,在美国,癌症存活者数量将从 2012 年的 1 370 万人增加至 2024 年的 2 000 万人^[4-5]。

面对增加的癌症发病率和预期的癌症生存时间延长,癌症生存者可能会继发第二原发性恶性肿瘤(second primary malignancy,SPM)。SPM 与第一原发性恶性肿瘤(first primary malignancy,FPM)不同,其不是 FPM 复发或转移的现象,而是由另一种癌症引起的。据文献报道,整体癌症生存者 SPM 的发生率约为 16%^[6]。在不同的癌症类型中,SPM 的发生率为 3.69%~17.1%^[7-11]。

原发性腹膜癌(primary peritoneal carcinoma,PPC)是一种少见的癌症类型,原发于腹膜且广泛累及腹膜^[12]。PPC 的临床表现与卵巢上皮癌相似,但 PPC 患者双侧卵巢大小正常,无肿瘤浸润或仅表面有微小浸润的恶性肿瘤^[13-14]。不同的文献报道,PPC 患者的中位总生存时间(overall survival,OS)为 23.5~41.0 个月^[12,15]。目前,关于 PPC 作为 FPM 后发生 SPM 的研究鲜有报道。本研究基于监测、流行病学和结果数据库(surveillance,epidemiology,and end results,SEER),探索 PPC 后 SPM 的流行病学分析及生存分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用 SEER 数据库选取 1975—2016 年诊断为 PPC 的女性患者,使用软件为 SEER * Stat 软件(version8.3.8)。纳入标准:(1)女性患者;(2)“腹膜”为原发部位;(3)诊断时间为 1975—2016 年;(4)年龄≥18 岁;(5)恶性肿瘤。排除标准:只有尸检报告和死亡证明的患者。进一步,从 SEER * Stat 软件中的 MP-SIR Session 模块获取 1975—2016 年 PPC 患者发生 SPM 的信息。基于 Warren and Gates 标准,SPM 定义诊断 PPC 和 SPM 的时间间隔至少为 6 个月^[11]。临床资料包括 PPC 确诊时的诊断年龄、种族、SEER 分期和组织学类型,以及 SPM 确诊时的诊断年龄、发生部位,PPC 和 SPM 发生间隔时间,OS、SPM 生存时间及生存结局。

1.2 方法

以 PPC 患者发生或未发生 SPM 将其分为仅有 1 个原发肿瘤(only one primary malignancy,OPM)组和 SPM 组(即在 PPC 确诊 6 个月后又确诊了其他恶性肿瘤)。OS 定义为从 PPC 确诊到因任何原因死亡

的时间,SPM 生存时间定义为从 SPM 确诊到因任何原因死亡的时间,最后的随访时间是 2016 年 12 月 31 日。以患者死亡为竞争风险事件,使用 Fine and Gray 模型计算所有 PPC 患者中 SPM 的整体累积发病率,以及各亚组 SPM 的累积发病率。

1.3 统计学处理

采用 R4.0.3 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并进行生存分析,使用 Cox 比例风险模型单因素分析计算风险比(hazard ratios,HR)及 95%CI,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

共筛选出符合条件的 PPC 患者 1 494 例,其中 SPM 组 59 例。与 OPM 组比较,SPM 组结局更多为非癌症死亡(62.7% vs. 5.3%),而癌症死亡比例较少(11.9% vs. 70.1%),见表 1。

表 1 患者临床特征比较[n(%)]

项目	总样本量 (n=1 494)	SPM 组 (n=59)	OPM 组 (n=1 435)	P
诊断年龄				0.946
<65 岁	614(41.1)	25(42.4)	589(41.0)	
≥65 岁	880(58.9)	34(57.6)	846(59.0)	
种族				0.422
白种人	1 290(86.3)	51(86.4)	1 239(86.3)	
黑种人	82(5.5)	5(8.5)	77(5.4)	
其他	122(8.2)	3(5.1)	119(8.3)	
SEER 分期				0.269
肿瘤无扩散	72(4.8)	3(5.1)	69(4.8)	
区域浸润	388(26.0)	21(35.6)	367(25.6)	
远处转移	880(58.9)	32(54.2)	848(59.1)	
未知	154(10.3)	3(5.1)	151(10.5)	
组织学类型				0.745
浆液性癌	979(65.5)	37(62.7)	942(65.6)	
其他	515(34.5)	22(37.3)	493(34.3)	
结局				<0.001
存活	356(23.8)	14(23.7)	342(23.8)	
癌症死亡	1 013(67.8)	7(11.9)	1 006(70.1)	
非癌症死亡	113(7.6)	37(62.7)	76(5.3)	
未知原因死亡	12(0.8)	1(1.7)	11(0.8)	

注:除结局资料外,其余临床资料均为 FPM 相关。

2.2 OS 分析

SPM 组中位 OS 为 79.0 个月(95%CI:72.0~107.0),OPM 组中位 OS 为 36.0 个月(95%CI:34.0~38.0)。与 SPM 组比较,OPM 组 $HR=1.895$

(95%CI: 1.405~2.556, $P<0.001$), 见图 1。在 SPM 组分层分析发现, 年龄 <65 岁较年龄 ≥ 65 岁患者有更好的中位 OS 趋势(105.0 个月 *vs.* 76.0 个月, $P=0.11$)。与浆液性癌比较, 其他组织学类型中位 OS 更长(120.0 个月 *vs.* 70.0 个月, $P=0.02$), 见图 2。

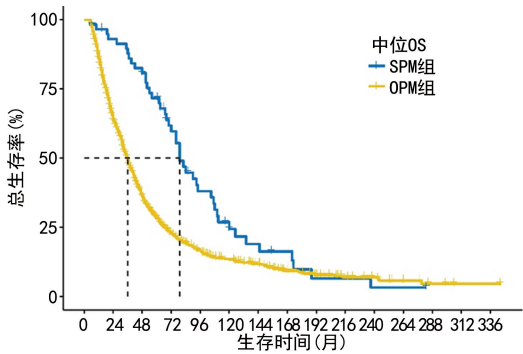
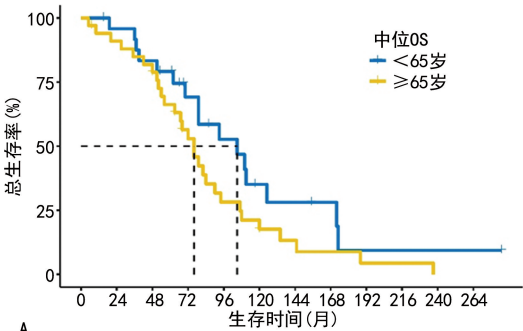
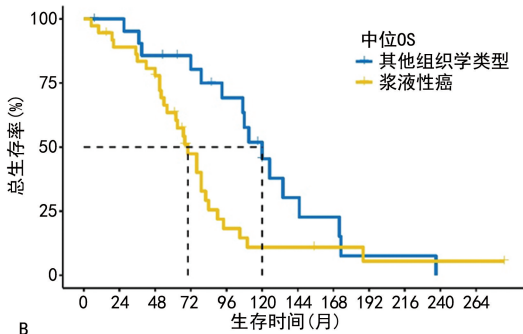


图 1 SPM 组与 OPM 组生存比较



A



B

A: PPC 诊断年龄; B: 组织学类型。

图 2 SPM 组分层生存分析

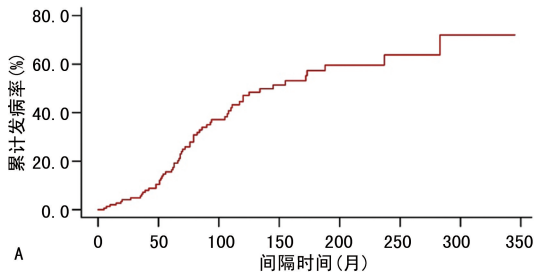
2.3 累积发生率

以患者死亡为竞争风险事件, PPC 患者的 5 年 SPM 累积发病率为 1.6%, 10 年为 4.7%, 20 年为 6.4%。进一步分析发现, 年龄 <65 岁与年龄 ≥ 65 岁患者 SPM 累积发病率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。同样, 浆液性癌与其他组织学类型患者 SPM 累积发病率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见图 3。

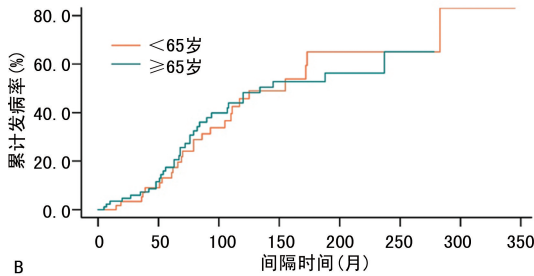
2.4 SPM 发生部位分布

PPC 患者发生 SPM 的中位间隔时间为 38.0 个月(95%CI: 21.5~72.5)。59 例发生 SPM 的患者

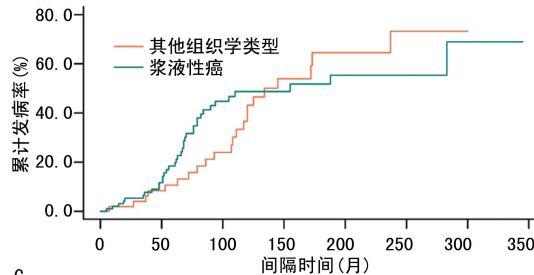
中, 主要发生部位为乳腺, 其次是白血病、肺、膀胱, 见表 2。



A



B



C

A: 整体; B: PPC 诊断年龄; C: 组织学类型。

图 3 PPC 患者 SPM 累积发生率

表 2 PPC 患者 SPM 发生部位分布[n(%)]

SPM 发生部位	占比	SPM 发生部位	占比
乳腺	16(27.1)	食管	1(1.7)
白血病	5(8.5)	肾脏	1(1.7)
肺	5(8.5)	小肠	1(1.7)
膀胱	5(8.5)	舌	1(1.7)
甲状腺	4(6.8)	胃	1(1.7)
结直肠	4(6.8)	软组织	1(1.7)
脑	2(3.4)	腹膜	1(1.7)
卵巢	2(3.4)	卡波齐肉瘤	1(1.7)
胰腺	2(3.4)	非霍奇金淋巴瘤	1(1.7)
盲肠	1(1.7)	骨髓瘤	1(1.7)
子宫颈	1(1.7)	子宫体	1(1.7)
女性生殖系统(未注明具体位置)	1(1.7)		

2.5 SPM 后生存分析

中位 SPM 生存时间为 25.0 个月(95%CI: 13.0~46.0)。以患者发生 SPM 的年龄进行分层分析, 发现年龄 <65 岁较年龄 ≥ 65 岁患者具有生存优

势(44.0 个月 vs. 18.0 个月, $P=0.13$),但差异无统计学意义($P>0.05$),见图 4。

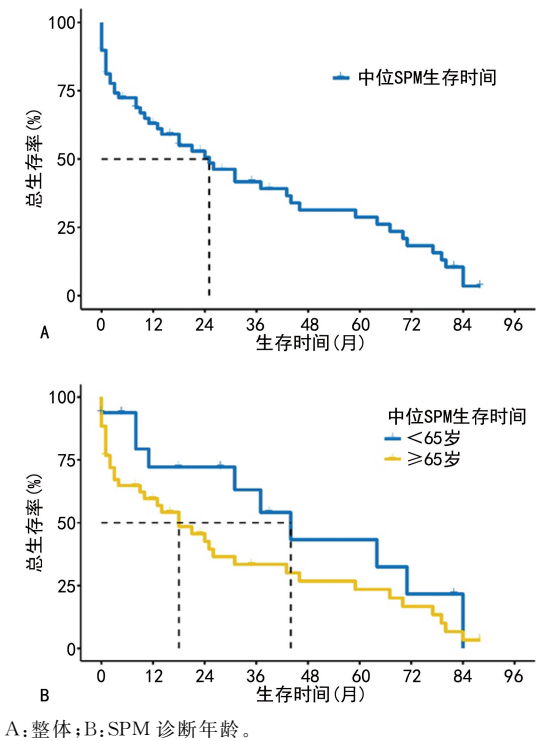


图 4 SPM 后生存分析

3 讨 论

本研究通过 SEER 数据库的大样本量获取了初诊为 PPC 后继发 SPM 患者的相关临床信息,并进行了综合分析。结果发现,PPC 患者的 5、10 及 20 年 SPM 累积发病率分别为 1.6%、4.7% 及 6.4%,相比其他肿瘤类型的 SPM 累积发病率较低^[10,16]。本研究中,PPC 患者发生 SPM 的中位间隔时间为 38.0 个月,SPM 主要部位为乳腺(27.1%)、白血病(8.5%)、肺(8.5%)和膀胱(8.5%)。既往研究发现,FPM 为妇科恶性肿瘤时,SPM 位于女性生殖系统或乳腺的比例最高,可能的原因是 FPM 和 SPM 发生具有系统关联性^[16]。此外,乳腺癌的发病率增高也可能是主要原因之一^[2]。

探索 SPM 发生的风险因素可以有效地帮助临床医师识别高危患者,并及时予以适当的干预措施。但本研究发现,OPM 组与 SPM 组临床特征无明显差异,同时不同年龄段患者、不同组织学类型患者的累积发病率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,无法确认 PPC 患者继发 SPM 的风险因素。可能的原因是病例数相对较少,以及一些临床信息的缺失,如原发灶的手术治疗、放疗、化疗等。据报道,吸烟、过量饮酒及肥胖均与 SPM 的发生有一定相关性^[17]。因此,保持良好的生活习惯及控制体重有助于癌症患者降低 SPM 的发生率。

生存分析发现,SPM 患者的中位 OS 为 79.0 个月,较 OPM 患者的中位 OS(36.0 个月)好。但生存获益在约 168 个月后逐渐消失。主要的原因可能是 SPM 患者 SEER 分期为早期和局限期的比例相对较高(41% vs. 31%),因此随访前期获得生存优势。但随着 SPM 的发生,肿瘤负荷增加,这种生存优势逐渐消失。

PPC 患者发生 SPM 后中位生存时间为 25.0 个月。目前 PPC 治疗一般参照Ⅲ、Ⅳ期卵巢癌治疗原则,以肿瘤细胞减灭术为主,尽量切除肉眼可见的所有癌灶,争取残余瘤<2 cm^[18]。术后予以铂类药物为基础的联合化疗。然后,对于 SPM 的治疗,目前无研究报道或指南推荐方案。一般来说,治疗策略应同时考虑 FPM 和 SPM,以及疾病的阶段和患者的健康状况,由多学科团队针对每位患者制订出合适的治疗方案。

本研究有一定的局限性:首先,由于 PPC 和 SPM 的发病率都很低,纳入的病例数有限。需要在以后的研究中纳入更多的病例以期更全面分析 PPC 患者发生 SPM 的流行病学。其次,病例时间跨度很大(1975—2016 年),因此,AJCC 分期、治疗信息等不完全,未纳入本研究分析。

综上所述,PPC 患者的 5、10 及 20 年 SPM 累积发病率分别为 1.6%、4.7% 及 6.4%,发生 SPM 的中位间隔时间为 38.0 个月,主要部位为乳腺(27.1%),发生 SPM 后中位生存时间为 25.0 个月。本研究尚未探索出 PPC 患者发生 SPM 的危险因素,需要在今后的研究中纳入更多的病例和临床信息来确认。

参考文献

[1] World Health Organization(WHO). Global health estimates 2020:deaths by cause,age,sex,by country and by region,2000—2019[EB/OL]. [2021-07-26]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-leading-causes-of-death>.

[2] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3): 209-249.

[3] SIEGEL R L,MILLER K D,FUCHS H E,et al. Cancer statistics,2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(1):7-33.

- [4] DE MOOR J S, MARIOTTO A B, PARRY C, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(4): 561-570.
- [5] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. In: Atlanta: American Cancer Society [EB/OL]. [2021-07-26]. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/allcancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>.
- [6] TRAVIS L B. The epidemiology of second primary cancers[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(11): 2020-2026.
- [7] LIU Y, ZHANG P, ZHANG Y, et al. Clinical characteristics and overall survival nomogram of second primary malignancies after prostate cancer, a SEER population-based study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1293.
- [8] LI Z, WANG K, SHI Y, et al. Incidence of second primary malignancy after breast cancer and related risk factors-is breast-conserving surgery safe? A nested case-control study [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(2): 352-362.
- [9] MARTI J L, JAIN K S, MORRIS L G. Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(6): 681-687.
- [10] ZHANG B, GUO K, ZHENG X, et al. Risk of second primary malignancies in colon cancer patients treated with colectomy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1154.
- [11] ZHOU H, SHEN J, ZHANG Y, et al. Risk of second primary malignancy after non-small cell lung cancer: a competing risk nomogram based on the SEER database[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 439.
- [12] KOMIYAMA S, NISHIJIMA Y, KONDO H, et al. Multicenter clinicopathological study of high-grade serous carcinoma presenting as primary peritoneal carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(4): 657-665.
- [13] OZEKI N, HAKIRI S, TATEYAMA H, et al. Primary peritoneal carcinoma with late-phase pulmonary metastases: a case report [J]. *Surg Case Rep*, 2019, 5(1): 194.
- [14] SAHU S K, AGRAWAL S, SHIRAZI N, et al. Primary peritoneal papillary serous cystadenocarcinoma: a rare malignancy [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2015, 110(6): 570-572.
- [15] LI X, YANG Q, CHEN M, et al. Differences between primary peritoneal serous carcinoma and advanced serous ovarian carcinoma: a study based on the SEER database [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 40.
- [16] ZHENG X, LI X, WANG M, et al. Second primary malignancies among cancer patients [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(10): 638.
- [17] 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.
- [18] DUBERNARD G, MORICE P, REY A, et al. Prognosis of stage III or IV primary peritoneal serous papillary carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(9): 976-981.

(收稿日期: 2021-08-18 修回日期: 2021-11-22)