

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.22.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230901.1535.007\(2023-09-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230901.1535.007(2023-09-01))

接受手术的非小细胞肺癌患者发生第二原发癌的风险分析*

陈莉巍, 杨丽, 梅同华[△]

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 评估接受手术的非小细胞肺癌(NSCLC)患者发生第二原发癌(SPC)的发病率及影响因素。**方法** 回顾性分析监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库中 2004—2015 年初始原发癌(IPC)被诊断为 NSCLC 并接受手术治疗的患者的临床资料, 计算标准化发病率(SIR)来评估 SPCL 发生的相对风险。以死亡为竞争事件, 计算累积发生率, 并建立 Fine-Gray 次分布风险模型分析发生 SPCL 独立影响因素。**结果** 在符合条件的 74 054 例患者中, 12 121 例(16.37%)发生 SPCL。接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPCL 的 SIR 为 2.08 (95%CI: 2.04~2.12, $P<0.05$)。其中, SPCL 发生在肺部和肺外的 SIR 分别为 7.04(95%CI: 6.87~7.22, $P<0.05$)和 1.20(95%CI: 1.17~1.23, $P<0.05$)。多因素分析显示: IPC 诊断年龄、种族、婚姻、肿瘤部位、组织学类型、肿瘤直径、TNM 分期、化疗史、放疗史、手术类型、淋巴结清扫史是行手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPCL 的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 与一般人群相比, 行手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPCL 的风险很高, 应针对危险因素进行早期监测。

[关键词] 非小细胞肺癌; 手术; 第二原发癌; SEER 数据库; 标准化发病率; 风险**[中图法分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)22-3405-08**Risk analysis of second primary cancer occurrence in patients with non-small cell lung cancer receiving surgery***CHEN Liwei, YANG Li, MEI Tonghua[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To assess the incidence rate and influencing factors of second primary cancer (SPC) in the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving surgery. **Methods** The clinical data of the patients with diagnosed NSCLC receiving the surgical treatment in Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database during 2004—2015 was retrospectively analyzed. The standardized incidence ratio (SIR) was calculated to assess the relative risk of SPC occurrence. The cumulative incidence rate was calculated by using death as a competing event, and a Fine-Gray sub-distribution risk model was constructed to analyze the independent influencing factors of the SPC occurrence. **Results** Among the 74 054 eligible patients, SPC occurred in 12 121 cases (16.37%). SIR for the SPC occurrence in the patients with NSCLC receiving the surgery treatment was 2.08 (95%CI: 2.04—2.12, $P<0.05$). Among them, SIR of SPC occurring in the lungs and outside the lungs was 7.04 (95%CI: 6.87—7.22, $P<0.05$) and 1.20 (95%CI: 1.17—1.23, $P<0.05$), respectively. The multifactorial analysis showed that the age at diagnosis of IPC, race, marital status, tumor site, histological type, tumor diameter, TNM stage, chemotherapy history, radiotherapy history, surgical type and history of lymph node dissection were the independent influencing factors for the SPC occurrence in the patients with NSCLC undergoing surgery ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the general population, the patients with NSCLC receiving the surgical treatment have the high risk of SPC occurrence and the risk factors should be monitored earlier.

[Key words] non-small cell lung cancer; surgery; second primary cancer; SEER database; standardized incidence rate; risk

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82203181); 国家癌症中心/国家抗肿瘤药物临床应用监测网 2021 年度肿瘤规范化诊疗中青年研究基金项目(DSS-YSF2022-10); 重庆市科技局川渝重点研发项目(CSTB2022TIAD-CUX0001); 重庆医科大学未来医学青年创新团队项目(W0102)。 作者简介: 陈莉巍(1999—), 住院医师, 硕士, 主要从事肺癌诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail: mtonghua@163.com。

肺癌已严重危害人类生命健康。根据世界卫生组织的全球癌症统计(GLOBOCAN 2020)报告,肺癌是全球范围内第二常见的癌症,也是癌症死亡的首要原因,2020 年全球肺癌新发病例和死亡病例分别为 2 206 771 例和 1 796 144 例^[1]。肺癌的主要组织学亚型是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),占 85%,手术可明显改善 NSCLC 的生存率^[2]。

尽管局部和远处复发的可能性随着时间的推移而降低,但第二原发癌(second primary cancer, SPC)的风险却并未下降。一项基于美国人群的研究报道,行手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的概率为 11.8%^[3]。一项奥地利的研究报道显示,行 NSCLC 根治术的患者,SPC 的发病率为 7.3%^[4]。目前对行手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的研究主要并入 NSCLC 进行整体研究或为单中心的小样本量研究,故有必要对 I~IV 期所有接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的风险进行全面评估。本研究基于监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库,对接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的风险进行分析,综合考虑种族、性别、初始原发癌(initial primary cancer, IPC)诊断时的年龄、治疗、SPC 类型对 SPC 发生的影响,旨在提高目前对接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的认识,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究通过 SEER * Stat8. 4. 0. 1 软件(<http://seer.cancer.gov/SEERstat/>)从 SEER-17 中提取接受手术治疗的 NSCLC 患者信息。纳入标准:(1)2004 年 1 月至 2015 年 12 月 IPC 被诊断为 NSCLC;(2)接

受手术治疗;(3)IPC 诊断时年龄为 18~84 岁。排除标准:(1)IPC 诊断后 2 个月内被诊断为 SPC 发生同步恶性肿瘤;(2)生存数据和随访信息不完整;(3)只有尸检或死亡证明记录。2019 年 12 月为随访的截止日期,以确保所有的患者至少有 48 个月的随访期。

1.2 方法

从 SEER 数据库中提取患者人口统计学和临床特征进行研究,包括性别、种族、婚姻、生存状态、IPC 的特征(诊断时年龄、诊断时年份、生存时间、肿瘤部位、肿瘤直径、组织学类型、组织学分级、TNM 分期、手术史、化疗史、放疗史、淋巴结清扫史)、SPC 的特征(诊断时年龄、诊断时年份、生存时间、肿瘤部位),其中, TNM 分期采用美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 6 版肺癌分期标准。

1.3 统计学处理

采用 SEER * Stat8. 4. 0. 1、R4. 2. 2、GraphPad Prism9. 4. 1 进行数据分析,采用标准化发病率(standardized incidence ratio, SIR)评估相对风险,通过观测到的(observed, O)与预期的(expected, E)人数的比值(O/E)计算。使用 Fine-Gray 检验进行单因素分析,计算累积发生率并建立 Fine-Gray 次分布竞争风险模型来计算次分布风险比(sub-distribution hazard ratios, *sdHR*)进行多因素分析。计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人群特征

共纳入 74 054 例 NSCLC 并行手术治疗的患者,其中 12 121 例发生 SPC,发生率为 16.37%,见表 1。随访时间 0~191 个月,中位随访时间为 IPC 诊断后的 61(24, 101)个月。

表 1 接受手术治疗的 NSCLC 患者的基本资料[n(%)]

项目	全组(n=74 054)	未发生 SPC(n=61 933)	发生 SPC(n=12 121)	χ^2	P
性别				0.998	0.318
男	36 173(48.85)	30 202(48.77)	5 971(49.26)		
女	37 881(51.15)	31 731(51.23)	6 150(50.74)		
年龄(岁)				287.996	<0.001
18~<60	18 811(25.40)	16 349(26.40)	2 462(20.31)		
60~<75	39 098(52.80)	31 887(51.49)	7 211(59.49)		
75~84	16 145(21.80)	13 697(22.11)	2 448(20.20)		
种族				55.321	<0.001
白种人	62 438(84.32)	52 028(84.00)	10 410(85.88)		
黑种人	6 172(8.33)	5 157(8.33)	1 015(8.37)		
其他种族	5 444(7.35)	4 748(7.67)	696(5.75)		
婚姻				143.367	<0.001
未婚/未知	10 812(14.60)	9 468(15.29)	1 344(11.09)		
已婚	63 242(85.40)	52 465(84.71)	10 777(88.91)		
侧方部位				15.198	<0.001
右侧	43 080(58.17)	36 093(58.28)	6 987(57.65)		

续表 1 接受手术治疗的 NSCLC 患者的基本资料[n(%)]

项目	全组(n=74 054)	未发生 SPC(n=61 933)	发生 SPC(n=12 121)	χ^2	P		
左侧	30 716(41.48)	25 603(41.34)	5 113(42.18)	110.058	<0.001		
其他	258(0.35)	237(0.38)	21(0.17)				
原发部位				110.058	<0.001		
肺上叶	42 367(57.21)	35 133(56.73)	7 234(59.68)				
肺中叶	4 251(5.74)	3 550(5.73)	701(5.78)				
肺下叶	23 496(31.73)	19 735(31.87)	3 761(31.03)				
主支气管	918(1.24)	835(1.34)	83(0.68)				
其他	3 022(4.08)	2 680(4.33)	342(2.83)				
组织学类型						281.016	<0.001
腺癌	34 953(47.20)	29 316(47.33)	5 637(46.52)				
鳞癌	18 613(25.13)	15 404(24.87)	3 209(26.47)				
细支气管肺泡癌	4 801(6.48)	3 689(5.96)	1 112(9.17)				
类癌	3 998(5.40)	3 552(5.74)	446(3.68)				
大细胞癌	2 129(2.87)	1 815(2.93)	314(2.59)				
腺鳞癌	1 787(2.42)	1 497(2.42)	290(2.39)				
其他	7 773(10.50)	6 660(10.75)	1 113(9.18)				
组织学等级				55.417	<0.001		
I 期	10 695(14.44)	8 843(14.28)	1 852(15.28)				
II 期	27 696(37.40)	22 891(36.96)	4 805(39.65)				
III 期	25 272(34.13)	21 387(34.54)	3 885(32.05)				
IV 期	1 719(2.32)	1 464(2.36)	255(2.10)				
未知	8 672(11.71)	7 348(11.86)	1 324(10.92)				
肿瘤直径(cm)				191.825	<0.001		
<2.0	20 042(27.06)	16 396(26.48)	3 646(30.08)				
2.0~<4.0	31 255(42.21)	25 903(41.82)	5 352(44.15)				
4.0~<6.0	12 012(16.22)	10 261(16.57)	1 751(14.45)				
≥6.0	8 314(11.23)	7 261(11.72)	1 053(8.69)				
其他	2 431(3.28)	2 112(3.41)	319(2.63)				
TNM 分期				931.163	<0.001		
I A 期	23 262(31.41)	18 429(29.76)	4 833(39.87)				
I B 期	18 503(24.99)	15 090(24.37)	3 413(28.16)				
II A 期	2 127(2.87)	1 794(2.90)	333(2.75)				
II B 期	6 885(9.30)	6 015(9.71)	870(7.18)				
III A 期	7 104(9.59)	6 306(10.18)	798(6.58)				
III B 期	5 560(7.51)	4 827(7.78)	733(6.05)				
IV 期	5 316(7.18)	4 878(7.88)	438(3.61)				
未知	5 297(7.15)	4 594(7.42)	703(5.80)				
化疗史						168.293	<0.001
有	21 518(29.06)	18 589(30.01)	2 929(24.16)				
无/未知	2 536(70.94)	43 344(69.99)	9 192(75.84)	226.893	<0.001		
放疗史							
有	10 573(14.28)	9 373(15.13)	1 200(9.90)	226.893	<0.001		
无/未知	63 481(85.72)	52 560(84.87)	10 921(90.10)				
手术类型				196.551	<0.001		
亚肺叶切除术	14 234(19.22)	12 197(19.69)	2 037(16.81)				
肺叶切除术	55 493(74.94)	45 859(74.05)	9 634(79.48)				
全肺切除术	4 327(5.84)	3 877(6.26)	450(3.71)	86.606	<0.001		
淋巴结清扫史							
有	64 886(87.62)	53 957(87.12)	10 929(90.17)	86.606	<0.001		
无/未知	9 168(12.38)	7 976(12.88)	1 192(9.83)				

2.2 SIR

肺部 SPC 的 SIR 明显高于肺外。对于单个部位,接受手术治疗的 NSCLC 患者再次发生肺部、胸膜、甲状腺、喉部、口腔和咽部、食道、胃、肝脏、胰腺、膀胱、肾脏部位恶性肿瘤及白血病的相对风险较高($SIR > 1$),而发生女性生殖系统恶性肿瘤的相对风险较低($SIR <$

1),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 累积发生率

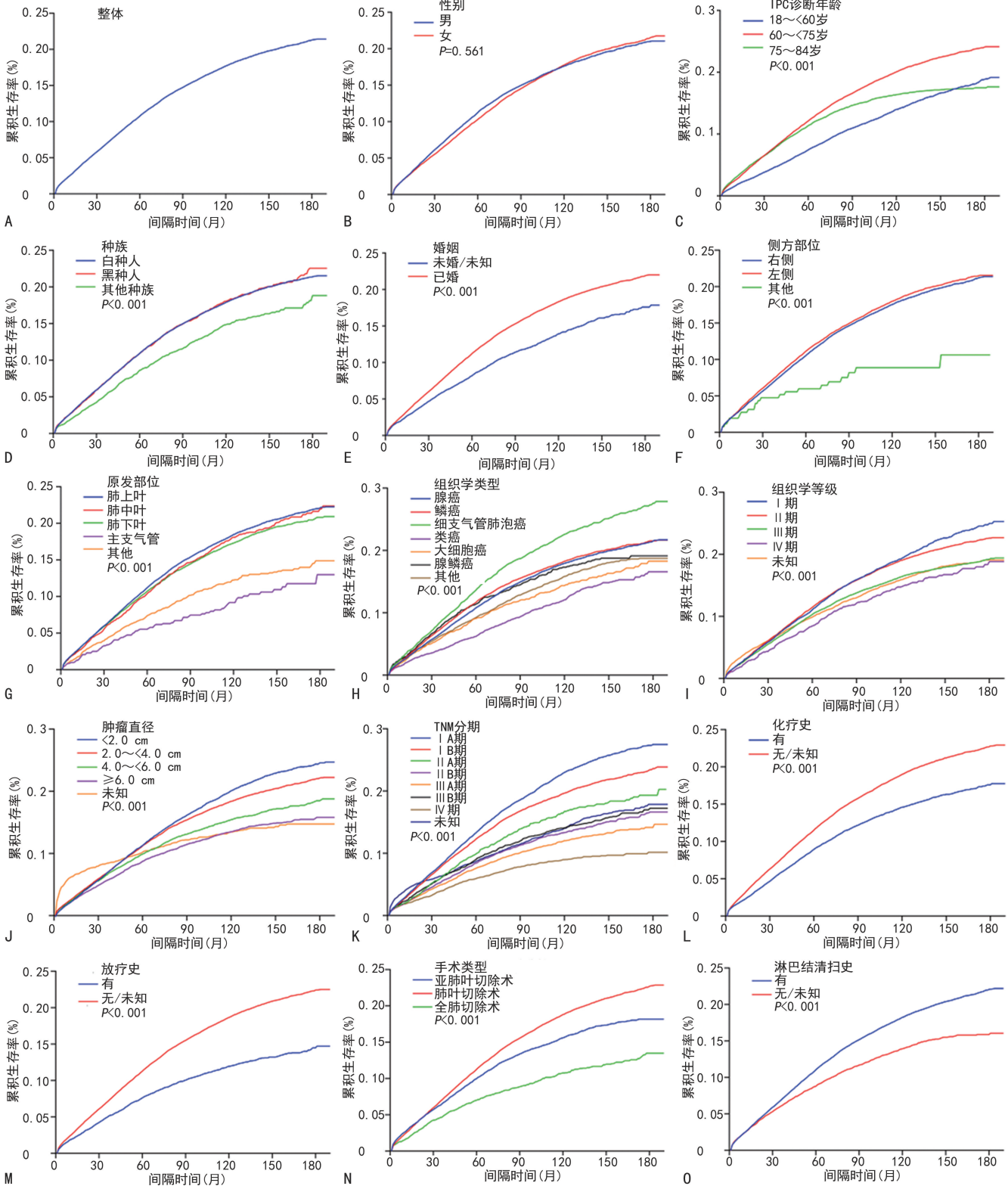
IPC 诊断年龄、种族、婚姻、侧方部位、原发部位、组织学类型、组织学等级、肿瘤直径、TNM 分期、化疗史、放疗史、手术类型、淋巴结清扫史是行手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的影响因素($P < 0.05$),见图 1。

表 2 接受手术治疗的 NSCLC 患者各部位发生 SPC 的 SIR

项目	观测人数(<i>n</i>)	预期人数(<i>n</i>)	SIR	95%CI	χ^2	<i>P</i>
所有部位	12 121	5 828.19	2.08	2.04~2.12	6 793.390	<0.001
肺部	6 191	878.91	7.04	6.87~7.22	32 099.974	<0.001
肺外	5 930	4 949.28	1.20	1.17~1.23	194.136	<0.001
所有实体肿瘤	11 185	5 030.35	2.22	2.18~2.27	7 529.011	<0.001
口腔和咽	238	131.36	1.81	1.59~2.06	85.762	<0.001
消化系统	1 391	1 091.95	1.27	1.21~1.34	81.627	<0.001
食管	120	61.41	1.95	1.62~2.34	54.949	<0.001
胃	137	94.84	1.44	1.21~1.71	18.300	<0.001
小肠	38	29.09	1.31	0.92~1.79	2.431	0.119
结肠和直肠	557	519.53	1.07	0.98~1.16	2.631	0.105
肝脏	122	95.33	1.28	1.06~1.53	7.184	0.007
胆囊	23	17.15	1.34	0.85~2.01	1.669	0.196
胰腺	273	187.97	1.45	1.29~1.64	38.013	<0.001
呼吸系统	6 346	928.43	6.84	6.67~7.01	31 606.742	<0.001
肺及支气管	6 171	878.27	7.03	6.85~7.20	31 889.622	<0.001
喉	132	40.54	3.26	2.72~3.86	204.088	<0.001
胸膜	4	0.42	9.57	2.57~24.49	22.587	<0.001
气管	20	0.64	31.47	19.21~48.61	555.781	<0.001
骨和关节	4	5.41	0.74	0.20~1.89	0.153	0.696
软组织(包括心脏)	36	32.85	1.10	0.77~1.52	0.214	0.644
皮肤(不包括基底癌和鳞状皮肤癌)	268	295.65	0.91	0.80~1.02	2.493	0.114
乳腺	738	752.56	0.98	0.91~1.05	0.263	0.608
女性生殖系统	217	286.43	0.76	0.66~0.87	16.588	<0.001
男性生殖系统	842	838.73	1.00	0.94~1.07	0.009	0.924
前列腺	831	828.84	1.00	0.94~1.07	0.003	0.954
泌尿系统	849	523.28	1.62	1.52~1.74	202.125	<0.001
膀胱	544	313.93	1.73	1.59~1.88	167.879	<0.001
肾脏	254	179.71	1.41	1.24~1.60	30.299	<0.001
眼部	11	9.09	1.21	0.60~2.17	0.219	0.640
大脑及其他神经系统	50	58.05	0.86	0.64~1.14	0.982	0.322
大脑	49	55.75	0.88	0.65~1.16	0.701	0.403
内分泌系统	207	85.91	2.41	2.09~2.76	169.270	<0.001
甲状腺	199	80.07	2.49	2.15~2.86	175.168	<0.001
淋巴和造血系统	578	526.40	1.10	1.01~1.19	4.961	0.026
淋巴瘤	287	262.88	1.09	0.97~1.23	2.122	0.145
骨髓瘤	87	95.55	0.91	0.73~1.12	0.678	0.410
白血病	204	167.97	1.21	1.05~1.39	7.516	0.006

续表 2 接受手术治疗的 NSCLC 患者各部位发生 SPC 的 SIR

项目	观测人数(n)	预期人数(n)	SIR	95%CI	χ^2	P
间皮瘤	13	15.16	0.86	0.46~1.47	0.182	0.670
卡波西肉瘤	2	2.40	0.83	0.09~3.01	0.004	0.949
混杂肿瘤	331	244.54	1.35	1.21~1.51	30.216	<0.001



A: 整体; B: 性别; C: IPC 诊断年龄; D: 种族; E: 婚姻; F: 侧方部位; G: 原发部位; H: 组织学类型; I: 组织学等级; J: 肿瘤直径; K: TNM 分期; L: 化疗史; M: 放疗史; N: 手术类型; O: 淋巴结清扫史。

图 1 接受手术治疗的 NSCLC 患者 SPC 的累积发生率

2.4 竞争风险模型的多因素分析

将累积发生率分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素竞争风险模型进行分析,结果显示,IPC 诊断年龄、种族、婚姻、侧方部位、原发部位、组织学类型、肿瘤直径、TNM 分期、化疗史、放疗史、手术类型、淋巴结清扫史是行手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的独立影响因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的多因素竞争风险分析

项目	sdHR(95%CI)	P
IPC 诊断年龄(岁)		
18~<60	1.000	
60~<75	1.317(1.257~1.379)	<0.001
75~84	1.041(0.982~1.104)	0.171
种族		
白种人	1.000	
黑种人	1.078(1.010~1.151)	0.023
其他种族	0.769(0.712~0.831)	<0.001
婚姻		
未婚/未知	1.000	
已婚	1.330(1.256~1.408)	<0.001
侧方部位		
右侧	1.000	
左侧	1.048(1.010~1.087)	0.013
其他	0.886(0.565~1.390)	0.600
原发部位		
肺上叶	1.000	
肺中叶	1.038(0.959~1.124)	0.362
肺下叶	0.944(0.907~0.982)	0.004
主支气管	0.780(0.626~0.971)	0.027
其他	0.866(0.772~0.970)	0.013
组织学类型		
腺癌	1.000	
鳞癌	1.075(1.028~1.124)	0.002
细支气管肺泡癌	1.248(1.167~1.335)	<0.001
类癌	0.582(0.502~0.675)	<0.001
大细胞癌	0.891(0.788~1.008)	<0.001
腺鳞癌	1.024(0.909~1.153)	<0.001
其他	0.921(0.862~0.984)	0.015
组织学等级		
I 期	1.000	
II 期	1.011(0.961~1.078)	0.542
III 期	0.969(0.911~1.031)	0.322
IV 期	1.012(0.877~1.166)	0.871
未知	1.085(1.008~1.167)	0.030
肿瘤直径(cm)		

续表 3 接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的多因素竞争风险分析

项目	sdHR(95%CI)	P
<2.0	1.000	
2.0~<4.0	0.963(0.921~1.007)	0.970
4.0~<6.0	0.905(0.845~0.968)	0.004
≥6.0	0.843(0.780~0.913)	<0.001
其他	0.993(0.875~1.127)	0.924
TNM 分期		
I A 期	1.000	
I B 期	0.916(0.871~0.968)	<0.001
II A 期	0.712(0.635~0.799)	<0.001
II B 期	0.644(0.592~0.699)	<0.001
III A 期	0.572(0.526~0.624)	<0.001
III B 期	0.689(0.631~0.751)	<0.001
IV 期	0.449(0.402~0.501)	<0.001
未知	0.995(0.882~1.121)	0.932
化疗史		
有	1.000	
无/未知	0.929(0.882~0.978)	0.005
放疗史		
有	1.000	
无/未知	1.182(1.105~1.264)	<0.001
手术类型		
亚肺叶切除术	1.000	
肺叶切除术	1.098(1.038~1.162)	0.001
全肺切除术	0.825(0.739~0.922)	<0.001
淋巴结清扫史		
是	1.000	
无/未知	0.844(0.785~0.908)	<0.001

3 讨论

SPC 是导致许多癌症幸存者的生存期减短的重要原因^[5-6],本次针对接受手术治疗的 NSCLC 患者的研究所得出的 SPC 发病率和 SIR 较既往对于整体 NSCLC 患者的研究^[3]更高。除使癌症患者生存期增加,从而导致患者发生 SPC 的风险期延长外,外科手术还是全身炎症的潜在触发因素,可导致促炎细胞因子分泌^[7],这些炎症介质形成的炎症微环境与各种致癌介质的释放有关,参与癌症发生、发展的各个阶段^[8]。所以对接受手术治疗的 NSCLC 患者的随访和定期监测尤为关键,但临床医生通常更关注 NSCLC 术后的复发或转移的状态,而忽略了 SPC 的可能性。

接受手术治疗的 NSCLC 患者发生的 SPC 绝大部分为实体瘤,发生肺外 SPC 相对风险略高($SIR = 1.20, 95\%CI: 1.17 \sim 1.23, P < 0.05$),而肺部恶性肿瘤的相对风险增加得更为明显($SIR = 7.04, 95\%CI:$

6.87~7.22, $P < 0.05$)。对于肺外恶性肿瘤,胸膜恶性肿瘤的 SIR 明显更高 ($SIR = 9.57, 95\%CI: 2.57 \sim 24.49, P < 0.05$),其次为喉部恶性肿瘤 ($SIR = 3.26, 95\%CI: 2.72 \sim 3.86, P < 0.05$)、甲状腺恶性肿瘤 ($SIR = 2.49, 95\%CI: 2.15 \sim 2.86, P < 0.05$)。除上述部位外,接受手术治疗的 NSCLC 患者发生口腔、咽部、食道、胃、肝脏、胰腺、膀胱、肾脏部位的恶性肿瘤及白血病的相对风险较高。SPC 的发生受到多种因素的影响,包括癌症的治疗方式^[9]、与 IPC 的共同病因^[10-11](如重度吸烟、酗酒和肥胖)、遗传易感性^[12]。肺部、喉部和口腔、咽部、食道、胃、肝脏、胰腺、膀胱、肾脏部位的恶性肿瘤及白血病发生 SPC 风险较高的原因可能与 1 个共同的危险因素有关,即吸烟^[13-14]。虽有研究表明,甲状腺恶性肿瘤的发生与吸烟呈负相关^[15],但甲状腺恶性肿瘤和 NSCLC 均与 ret 原癌基因重排有关^[16-17]。

根据竞争风险分析的结果显示,60~<75 岁、黑种人、已婚、IPC 肿瘤位于左侧和中叶、组织学类型为细支气管肺泡癌、肿瘤直径 < 2.0 cm、TNM 分期早、有化疗史、无放疗史或放疗史未知、行肺叶切除术、有淋巴结清扫史是接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的独立危险因素,IPC 诊断年龄为 60~<75 岁的患者发生 SPC 的 *sdHR* 高于 18~<60 岁和 75~84 岁。18~<60 岁的 NSCLC 患者通常表现为非特异性症状,诊断时往往已发展为疾病晚期^[18]。然而,年龄越大的患者的身体状况往往越差,非癌症特异性死亡率越高^[19],SPC 的风险期越短。既往有研究表明,含细胞毒性药物相关的化疗方案可导致基因组改变,从而使治疗相关性骨髓肿瘤的风险增高^[9,20],本研究观察到接受化疗的患者发生 SPC 的累积发生率虽低于未接受化疗或化疗史未知的患者,但 *sdHR* 却较高,这可能与单因素分析中未考虑到其他人口统计学或临床变量的影响有关。目前放疗与 SPC 的关系存在争议,有部分研究认为放疗是肺部 SPC 的危险因素^[21],而有的研究认为放疗与异时性肺部 SPC 的发病率较低有关^[22]。本研究结果认为,有放疗史的 NSCLC 手术患者发生 SPC 的风险更小。在对于初始 NSCLC 手术治疗的分析中发现,接受肺叶切除术的患者 *sdHR* 最高,而接受全肺切除术的患者 *sdHR* 最低,接受淋巴结清扫术也会导致患者发生 SPC 的风险增高。研究表明,接受肺叶切除术的 NSCLC 患者比接受亚肺叶切除术的 NSCLC 患者的总生存期长^[23],接受淋巴结清扫术的患者具有更大的生存获益^[24],而肺切除术与早期不良结局和高死亡率有关^[25]。

本研究基于 SEER 数据库进行分析,该数据库收集并统计高质量的人口数据,从而避免了单中心或小样本量研究带来的选择偏倚。且整个研究期的长度接近 15 年,这使得研究结果更加具有说服力。但本研究也存在局限性:(1)SEER 数据库缺乏吸烟饮酒

史、基因检测结果、放化疗具体方案及剂量、治疗效果等信息,还有一些患者的化疗和放疗记录不完整,这可能会低估它们对发生 SPC 风险的影响。(2)与任何观察性和回顾性研究一样,数据偏差不能绝对消除。由于区分复发、转移存在技术困难,这可能会导致 SPC 的发病率偏高。但据作者观察,胸膜、喉部和甲状腺是发生肺外 SPC 相对风险最高的部位,它们并非 NSCLC 远处转移的常见部位,这可以证明 SEER 数据库中关于 SPC 部位的记录具有较高的可信度。

综上所述,接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 在临床上并不少见,整体 SPC 的 SIR 很高,肺部明显高于其他部位。IPC 诊断年龄、种族、婚姻、肿瘤部位、组织学类型、肿瘤直径、TNM 分期、化疗史、放疗史、手术类型、淋巴结清扫史是接受手术治疗的 NSCLC 患者发生 SPC 的独立影响因素。应制订针对特定部位的监测策略,以对手术治疗的 NSCLC 高危患者发生 SPC 进行检测。

参考文献

- [1] 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.
- [2] XIA W, YU X, MAO Q, et al. Improvement of survival for non-small cell lung cancer over time[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 4295-4303.
- [3] 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.
- [4] FINK-NEUBOECK N, LINDENMANN J, PORUBSKY C, et al. Hazards of recurrence, second primary, or other tumor at ten years after surgery for non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2020, 21(4): 333-340.
- [5] ZHAO X, ZHANG L, BAI L, et al. Epidemiological analysis of second primary malignant neoplasms in cancer survivors aged 85 years and older: a SEER data analysis (1975-2016) [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 11688.
- [6] CHOI E, LUO S J, AREDO J V, et al. The survival impact of second primary lung cancer in patients with lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2022, 114(4): 618-625.
- [7] MARGRAF A, LUDWIG N, ZARBOCK A, et

- al. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(6):1693-1707.
- [8] GALDIERO M R, MARONE G, MANTOVANI A. Cancer inflammation and cytokines[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(8): a028662.
- [9] GULMEZ A. A case report: secondary cancers due to oncological treatment modalities[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(2):493-497.
- [10] 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.
- [11] PARK Y, COLDITZ G A. Obesity elevates cancer survivors' risk of second cancer: identifying modifiable risk factors for second cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(9):1113-1114.
- [12] JI J, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K, et al. Familial risk associated with lung cancer as a second primary malignancy in first-degree relatives[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):1057.
- [13] SCHERÜBL H. Tobacco smoking and cancer risk[J]. *Pneumologie*, 2023, 77(1):27-32.
- [14] WEBER M F, SARICH P, VANECKOVA P, et al. Cancer incidence and cancer death in relation to tobacco smoking in a population-based Australian cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(5):1076-1088.
- [15] YEO Y, SHIN D W, HAN K, et al. Smoking, alcohol consumption, and the risk of thyroid cancer: a population-based Korean cohort study of 10 million people[J]. *Thyroid*, 2022, 32(4):440-448.
- [16] ZHAO L, MEI Q, YU Y, et al. Research progress on RET fusion in non-small-cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:894214.
- [17] MIANI C, LOCATELLO L G, RUGIU M G, et al. The protean role of Val804Met RET mutation in thyroid neoplasms: an example of a "MEN2C" syndrome? [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 244:154388.
- [18] GARRANA S H, DAGOGO-JACK I, COBB R, et al. Clinical and imaging features of non-small-cell lung cancer in young patients[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(1):23-31.
- [19] EGUCHI T, BAINS S, LEE M C, et al. Impact of increasing age on cause-specific mortality and morbidity in patients with stage I non-small-cell lung cancer: a competing risks analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(3):281-290.
- [20] LIU Y C, ILLAR G M, AL AMRI R, et al. Therapy-related myeloid neoplasms with different latencies: a detailed clinicopathologic analysis[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(5):625-631.
- [21] MO Y, CHEN M, WU M, et al. Postoperative radiotherapy might be a risk factor for second primary lung cancer: a population-based study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:918137.
- [22] HU Z G, TIAN Y F, LI W X, et al. Radiotherapy was associated with the lower incidence of metachronous second primary lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):19283.
- [23] HAO Z, LIANG H, ZHANG Y, et al. Surgery for advanced-stage non-small cell lung cancer: lobectomy or sub-lobar resection? [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(3):1408-1423.
- [24] GUO Z Y, REN J H, XU Y Y, et al. The significance of systematic lymph node dissection in surgery for early-stage non-small cell lung cancer patients aged ≤ 40 years[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(2):1196-1204.
- [25] YU X, GAO S, XUE Q, et al. Development of a nomogram for predicting the operative mortality of patients who underwent pneumonectomy for lung cancer: a population-based analysis[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(1):381-391.

(收稿日期:2023-03-02 修回日期:2023-08-25)

(编辑:袁皓伟)