

肺癌合并多原发癌的研究进展

胡彬¹, 孙士芳^{2*}

(¹宁波大学医学院, 宁波 315211; ²宁波大学医学院附属医院老年医学科, 宁波 315020)

摘要: 肺癌是一类严重威胁人类健康的恶性疾病, 其发病率在所有肿瘤中排名第二。随着肺癌患者的生存期逐渐延长, 合并肺癌的多原发癌患者数量也逐渐增多。临床工作者容易将肺癌合并多原发癌误认为肺癌的转移、复发。存在于同一个患者体内的多于一种恶性肿瘤为临床实践中恶性肿瘤的诊断和治疗带来了极大的挑战, 而PET-CT、PET-MR、第2代测序等技术的应用则为精准识别此类疾病提供了便利。本文回顾了肺癌合并多原发癌的定义、流行病学和诊断方法进展, 以期为今后的临床决策作参考。

关键词: 肺癌; 多原发癌; 流行病学; 诊断方法

Research progress on lung cancer complicated with multiple primary cancers

HU Bin¹, SUN Shifang^{2*}

(¹School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Department of Geriatrics Medicine, the Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315020, China)

Abstract: Lung cancer is a type of malignant disease that poses a serious threat to human health, ranking second in incidence among all cancers. As the survival duration of lung cancer patients increases gradually, the number of the patients with multiple primary cancers in combination with lung cancer also rises continuously. The clinicians are prone to confuse lung cancer combined with multiple primary cancers as metastasis and recurrence of lung cancer. The existence of more than one malignant tumors in the identical patient brings a great challenge to the diagnosis and treatment of malignancies in clinical practice, whereas the application of technologies such as PET-CT, PET-MR and the next-generation sequencing make it possible to precisely identify such diseases. In this paper, we present a review of the definition, epidemiology, and the diagnostic approach advancements of lung cancer combined with multiple primary cancers, with the aim of serving as a reference for future clinical decision-makings.

Key Words: lung cancer; multiple primary cancers; epidemiology; diagnosis approach

肺癌是一类严重威胁人类健康的恶性疾病。2020年全球新增肺癌患者220万例, 占新发癌症的11.4%; 死亡人数179.6万, 占全球癌症死亡病例的

18%^[1]。随着低剂量螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)、液体活检技术的普及以及新型抗肿瘤药物的研发, 肺癌患者的生存期逐渐延

收稿日期: 2022-05-27

基金项目: 宁波市自然科学基金项目(2018A610205); 宁波市卫生青年骨干人才项目(2021SWSQNGG-SSF)

第一作者: E-mail: binhu0519@163.com

*通信作者: E-mail: fysunshifang@nbu.edu.cn

长, 合并肺癌的多原发癌(multiple primary cancers, MPC)的发病人数也呈逐年增长趋势^[2]。当患者在相同或不同的器官或组织中出现2个及以上的恶性肿瘤时, 需考虑存在多个原发性恶性肿瘤, 这为临床上恶性肿瘤的诊断和治疗带来了极大的挑战, 也是目前亟需解决的问题。与此同时, 新型抗肿瘤理论的深入研究及新兴技术的突破性进展, 如¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(fluorine-18-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)正电子发射断层显像-CT/核磁共振(positron emission tomography-CT/magnetic resonance, PET-CT/MR)以及第2代基因测序(next-generation sequencing, NGS)等技术, 为肺癌合并MPC患者带来新希望。本文回顾了近些年来肺癌合并MPC的相关研究, 并对肺癌合并MPC的定义、流行病学和诊断方法进行总结梳理, 旨在为肺癌合并MPC的临床诊疗决策作参考。

1 肺癌合并MPC的定义

19世纪末, 由近代外科之父Billroth报道了患者体内的多个原发性恶性肿瘤^[3]。随后的大型回顾性研究发现, 恶性肿瘤患者中存在约5%的MPC^[4]。自从1932年Warran和Gates提出MPC的诊断标准(表1), 将其从转移性恶性肿瘤中区分开来后, 有关MPC的报道愈来愈多^[5]。随着时间的推移, MPC的定义随之发生了一些改变, 但该标准仍被大众广泛使用。

同时性MPC(synchronous MPC, sMPC)和异时性MPC(metachronous MPC, mMPC)的肿瘤发生时间间隔是有区别的, 不同的MPC定义对肿瘤发生间隔时间存在差异。目前, 最常使用的MPC定义包括美国国立癌症研究所提出的监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end result, SEER)项目以及国际癌症研究机构/癌症登

记协会(International Agency for Research on Cancer/International Association of Cancer Registries, IARC/IACR)标准^[6](表1)。两者均有其特点, IARC/IACR标准更注重结果, 而SEER规则包含的患者信息更加全面, 注重肿瘤相关信息, 探索各因素与肿瘤发生的关联。

多原发肺癌(multiple primary lung cancers, MPLC)作为MPC的特殊类型, 在国际上受到广泛关注。1975年, Martini和Melamed对50例MPLC患者的临床病例数据进行归纳总结, 提出了MPLC的诊断标准, 即Martini-Melamed标准^[7]。该标准是Warran-Gates标准在肺部多发恶性肿瘤中的进一步完善和发展。

2 肺癌合并MPC的流行病学

在过去的几十年中, 随着人口老龄化加剧、肿瘤早筛技术的进步以及治疗方案的改良, 癌症患者生存时间逐渐延长, 恶性肿瘤患者后续发生多个原发癌的几率也逐年增加。总的来说, MPC发生率被报道维持在2%~17%^[6]。本文中, 近5年国内外报道MPC的发生率为1.02%~37.25%^[8-16]。

本文涉及的肺癌合并MPC研究中, 世界范围内多个国家, 如日本、意大利等, 均采用了Warran-Gates标准或IARC/IACR标准, 而美国、泰国纳入的研究采用了SEER规则^[8-16]。

2.1 肺癌合并MPC的国内外研究现状

肺癌合并MPC在国内外文献中的报道差异较大。我们将近5年世界范围内关于合并肺癌的MPC研究归纳如下: 共纳入9项研究, 时间跨度从1975年~2018年, 共包括第一原发肺癌(first primary lung cancer, FPLC)、第二原发肺癌(second primary lung cancer, SPLC)、sMPC和mMPC等4种肿瘤发生情况。国外的研究, 如美国、日本、泰国、意大利

表1 MPC的诊断标准

Warran-Gates标准	IARC/IACR标准(世界范围)	SEER标准(北美地区)
(1)各个肿瘤须经组织细胞学证实为恶性肿瘤; (2)各个肿瘤的病理类型不同; (3)排除肿瘤转移; (4)肿瘤发生在不同部位, 两者无关联	(1)Warran-Gates标准 (2)在患者同一器官的不同部位发生的、病理类型相同的多个癌灶, 不论肿瘤发生时间间隔的长短, 均被视为同一个原发性恶性肿瘤, 即多灶癌, 而非MPC。 A.sMPC: 间隔时间6个月; B.mMPC: 间隔时间>6个月	(1)Warran-Gates标准 (2)同一器官上不同部位发生的多个原发性肿瘤, 即使病理类型相同, 只要肿瘤发生间隔时间超过2个月, 也被视作MPC。 A.sMPC: 间隔时间2个月; B.mMPC: 间隔时间>2个月

等,肺癌合并MPC的发病率为0.05%~5.16%^[8-12];而国内报道的发病率低于国外报道,仅为0.39%~2.05%^[13-16](表2)。纳入的多项研究显示,肺癌合并MPC的好发年龄在60~69岁^[10-13,15]。此外,一项中国的研究指出,肺癌合并MPC患者存在较大的年龄跨越,为28~86岁^[14]。在其他纳入的研究中也

区域癌化假说:该假说认为某个区域在某种致癌因素的长期作用下,该区域的组织细胞内多个基因发生异常突变,形成多个不同类型的肿瘤或者同一类型不同组织部位的肿瘤,导致MPC的发生。Coyte等^[18]报道,肺癌患者随后患头颈部恶性肿瘤的风险增加,头颈癌患者患肺、食管以及其

表2 近5年世界范围内合并肺癌的MPC研究

国家/地区	纳入人数N/例	随访时间	肺癌发生情况	肺癌合并MPC人数M/例 (发病率, M/N×100%)	MPC定义	参考文献
美国	3 895 008	1992~2008	SPLC	25 472 (0.65)	SEER	[8]
日本	4 883	1975.11~2010.12	sMPC mMPC	7(0.14) 105(2.15)	IARC/IACR	[9]
	538	2005.5~2014.1	sMPC mMPC	2(0.37) 7(1.30)	IARC/IACR	[10]
泰国	109 054	1991~2015	N/A	50(0.05)	SEER	[11]
意大利	1 163	2006.1~2016.12	FPLC MPLC	41(3.53) 19(1.63)	IARC/IACR	[12]
中国大陆	14 528	2008.1~2015.8	FPLC	93(0.64)	IARC/IACR	[13]
	27 642	2000.1~2010.1	sMPC mMPC SPLC	15(0.05) 268(0.97) 283(1.02)	IARC/IACR	[14]
	24 105	2018.1~2018.12	FPLC SPLC	25(0.10) 69(0.29)	IARC/IACR	[15]
中国台湾	920	2000.1~2018.12	N/A	18(1.96)	IARC/IACR	[16]

MPC: 多原发癌; sMPC: 同时性多原发癌; mMPC: 异时性多原发癌; FPLC: 第一原发肺癌; SPLC: 第二原发肺癌; MPLC: 多原发肺癌; SEER: 监测、流行病学和最终结果标准; IARC/IACR: 国际癌症研究机构/癌症登记协会标准N/A: 文献中未指明肺癌的具体发生情况

存在相似、乃至更大的年龄差距^[8,9]。

研究肺癌合并MPC的发病情况,可以发现国内外研究会因种族、地域、医疗水平、年龄等存在差异。近5年来,国内国际对于肺癌合并MPC的发病率差异较以前的研究有所降低,说明国内临床医师对MPC的认知水平以及诊断水平较之前明显提高。相信随着未来新兴技术的研发,不断优化诊断方法、治疗决策,在一定程度上能够减轻医疗负担,延长患者生存时间并提高生活质量,这具有重要的现实意义。

2.2 肺癌合并MPC的病因学研究

引起肺癌合并MPC的病因尚未完全明确,多个危险因素的长期刺激起主要作用^[6,17],其可能的原因包括以下几个方面。(1)癌症遗传易感性和家族性癌症:如癌症家族史患者可通过染色体遗传给下一代,增加了特定恶性肿瘤发生的风险。(2)

他头颈肿瘤的风险增加。(3)环境暴露因素:吸烟、饮酒是常见的MPC致病因素之一,如吸烟与呼吸系统恶性肿瘤高度相关,饮酒与消化系统恶性肿瘤具有强相关性^[19,20]。(4)不良心理因素及免疫缺陷:生活压力的增加,得知自己患癌后的恐惧、紧张等不良心理因素以及病毒感染,均会降低患者自身的免疫力,引起内分泌失调,促使新的恶性肿瘤的发生。如感染了人乳头瘤病毒的患者,发生宫颈癌的概率会增加。(5)社会因素:肿瘤早筛项目的进行,使早期肿瘤的发现率大大提高,肿瘤患者的生存时间大大延长,发生第二原发癌的机会也高于正常。(6)医源性致癌因素:肺癌的化疗方案多以铂类药物联合其他治疗,而铂类药物会增加血液系统恶性肿瘤发生的风险。除此之外,辐射相关癌症如皮肤恶性肿瘤、白血病等的发生与放疗也有一定的关联。

3 肺癌合并MPC的新兴诊断方法

肺癌合并MPC诊断的金标准仍是组织病理学检查。MPC诊断标准表明,当肺部多个病灶或肺部与其他组织器官病灶的病理类型各不相同, MPC的诊断是明确的;而当病理类型相同时,区分肺内转移(*intrapulmonary metastasis*, IPM)和MPLC对临床医师来说具有相当大的挑战性。值得注意的是,不同类型的肺癌可能出现谱系转换,即病理类型的改变。临床上也能观察到一类同时包含鳞癌和腺癌两种不同病理类型的非小细胞肺癌,称之为肺腺鳞癌(*lung adenosquamous carcinoma*, LASC),约占所有肺癌类型的4%。有限的研究表明,LASC作为肺腺癌向肺鳞癌转分化(*transdifferentiation of lung cancer from adenocarcinoma to squamous cell carcinoma*, AST)的中间状态,具有很强的可塑性^[21,22]。Han等^[21]利用肝激酶B1缺陷的小鼠模型首次揭示了肺腺癌向肺鳞癌转变的体内证据和分子机制。Hou等^[22]认为肝激酶B1的缺失激活了下游靶标赖氨酰氧化酶的表达,促进了细胞外基质重塑,在AST中起重要作用。一项研究利用外显子测序破译了LASC中腺体和鳞状细胞成分之间的克隆关系,提供了LASC的基因背景,具有现实意义^[23]。因此,对于MPLC的诊断不应单独根据病理类型,免疫组化辨别肿瘤起源也至关重要。

3.1 ¹⁸F-FDG PET-CT和PET-MR

传统的影像学检查如X线摄片、CT、核磁共振显像、超声等,受到灵敏度及检查范围等因素的影响,并不能充分并准确地检测和诊断MPC。¹⁸F-FDG PET-CT作为一项广泛普及的影像学检查技术,具有较高的灵敏性和特异性,能够为肿瘤的全身表现提供更全面、更充分的影像信息,有助于帮助临床工作者选择更合适的治疗方案。

¹⁸F-FDG PET-CT的最大标准化摄取值(*maximum standardized uptake value*, SUVmax)可以对肿瘤的状态进行评估,全面了解单原发肺恶性肿瘤治疗后的情况及其它脏器有无发生转移^[24]。国际肺癌研究协会(*International Association for the Study of Lung Cancer*, IASLC)在第八版肺癌分期手册中提出了肺部多个结节或肿块的4种疾

病模式,包括第二原发肺癌、多灶性磨玻璃/贴壁结节、肺炎型腺癌和独立的肿瘤结节,并新增了影像学形态改变用于MPLC的诊断^[25]。第二原发肺癌的影像学特点是两个或两个以上肺癌包块的影像学特征截然不同(如毛刺)。不同的影像学表现和生物标志物代谢摄取的差异,已经作为区分第二原发肺癌的发生和单一原发肺癌的IPM或复发的诊断标准之一^[26]。除此之外,Liu等^[27]的研究指出,PET-CT的SUVmax值在MPLC与IPM之间的差异性显著,有助于MPLC的诊断。Pang等^[28]利用PET-CT筛查了19例MPC患者,发现了38个各器官不同类型的病灶,多为胃肠道、肺部恶性肿瘤。Xiao等^[29]也报道了1例PET-CT显示气管内、支气管内和声带等多处高代谢病灶的患者,经过组织病理学诊断证实所有病变均为患者肺鳞状细胞癌的转移灶。由此可见,¹⁸F-FDG PET-CT显像对于临床恶性肿瘤分期及指导临床治疗有重要价值。如果肺癌无复发、转移征象,且根据¹⁸F-FDG PET-CT影像表现考虑为恶性,均应考虑进行外科手术切除原发病灶,这样就降低了放化疗等带来的经济负担、心理负担及治疗本身的不良反应。

PET-MR作为一项无电离辐射的新兴影像学技术,具有较高的临床应用价值,为病患带来新的福音。有研究指出,在大多数实体肿瘤疾病中,PET-MR的诊断性能与PET-CT相似甚至更好,具有更广阔的临床应用前景^[30]。Ehman等^[31]介绍了两者的优缺点,其与PET-CT的主要不同在于,PET-MR的软组织分辨率更高,定位准确,这使它对血管及软组织疾病更敏感,主要用于肿瘤、心脑血管疾病等。

然而,关于PET-MR在MPC中的实用性研究较少,需要大样本多中心的研究来推动该项技术的发展。更为重要的是,PET-CT和PET-MR因高昂的价格一度让患者望而却步。令人欣喜的是,自2021年6月30日起,浙江省率先将PET-CT检查纳入大病保险支付范围,在一定程度上减轻了癌症患者的医疗负担^[32]。相信在不久的将来,PET-MR也可以服务于大众。

3.2 多基因测序技术

近几十年来,分子学研究方法广泛应用于MPLC的鉴别中,包括DNA分子标记技术、致癌驱

动基因突变检测技术、多基因测序技术^[33-35]。Li等^[36]纳入2019年-2021年在中国某三甲医院就诊的135名肺癌患者的资料,包括41例MPLC和94例单原发性肺癌,并进行基因测序。结果发现,两组患者均出现了酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)相关驱动基因表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)高频突变(63% vs 55%)。进一步研究发现,在MPLC患者中,鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1基因突变增加、肿瘤蛋白*p53*基因突变频率下降。两组患者的基因组改变不仅有助于实施精准的后续治疗方案,还提供了MPLC发病机制的研究思路,可以辅助诊断MPLC。

大受关注的多基因测序技术项目NGS,能够在一次运行中对数十亿个DNA碱基对进行测序,近年来已广泛应用于恶性肿瘤临床实践。值得注意的是,NGS具备通量大、可以同时检测多种未知基因突变的能力^[37]。它能够充分利用有限的样本,包括术中组织活检产生的少量样本、肿瘤细胞释放的循环肿瘤DNA,来分析恶性肿瘤驱动基因变异、寻找潜在的治疗靶标或不良预后因素。这不仅可以指导临床医师精准选择治疗方案,还为MPC患者改善了生存质量,带来切实可靠的生存获益。

现有的指南没有明确指出对于相同病理类型肺肿瘤的IPM和MPLC的区分标准,而NGS可以用于检测不同基因突变和肿瘤类型之间的关联,可以显著提高IPM和MPLC的诊断准确性^[38,39]。然而目前为止,单一的临床检查数据仍不能完全解读结果,NGS也需联合病理学、影像学检查用于MPC的诊断及治疗方案选择^[33]。

MPLC作为一种高度异质性的疾病,同一起源的肿瘤基因也存在一定的差异。随着分子生物学和NGS技术的发展,美国胸科医师学会对Martini-Melamed标准进行了修订和完善,并把分子遗传特征写入指南^[40]。遗憾的是,指南中并未提及任何具体的分子生物标志物。

NGS技术可作为MPLC与IPM的一个准确可靠的检测工具。Ezer等^[41]使用NGS对61名患者、131个肿瘤进行分析,发现一半以上的基因突变类型为鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten ratsarcoma viral

oncogene homolog, *KRAS*)突变,并且明确指出大多数患者的不同部位肿瘤分子学结果存在差异。同年,Belardinilli等^[42]利用多学科方法,包括影像学、组织病理学和NGS技术,对10例多发肺腺癌患者中的24个肿瘤进行了回顾性分析。研究结果表明,这些方法具有高度一致性。此外,Mansuet-Lupo等^[43]基于NGS技术联合组织分子算法区分肺部多个肿物性质,发现*EGFR L858R*是MPLC最频繁的突变^[44]。除此之外,研究者进一步详细比较了MPLC和IPM不同分子特征的突变景观,开发了一项区分两者的标准:(1)病灶中没有发现共同突变;(2)出现TKI相关驱动基因突变,如*EGFR*、*KRAS*等;(3)一个TKI突变和一个非TKI突变,满足其中之一即可认为MPLC,否则解释为IPM^[44]。

然而,研究人员在临床实践中发现,各实验室平台在检测方法、操作流程、结果质量控制及判读等方面缺乏统一的标准,缺乏规范化与标准化检测和质控工具,导致不同实验室的检测质量不一致,结果判读缺乏可比性^[45]。幸运的是,2018年中国关于NGS在肿瘤诊断中的联合共识提供了NGS标准、操作规范标准流程、结果判读等方面内容,在一定程度上提高了NGS结果的可靠性,进一步填补了NGS在实验室与临床应用之间的空白^[45]。未来随着相关技术领域的发展及优化,在国内外建立一个更加完善的NGS检测标准体系将是必然。

4 肺癌合并MPC的治疗思路及预后

对于肺癌合并MPC的治疗方案,目前没有统一的权威性指南指导,关键在于早发现、早诊断、早治疗。治疗首先考虑手术,且治疗后的随访也极其重要^[46]。定期完善肿瘤筛查,可以早期发现和治疗MPC,延长患者生存时间。

目前恶性肿瘤的治疗方式选择,主要是以肿瘤大小、淋巴结转移和远处转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期来界定。IASLC指出第二原发性肺癌是各不相关的肿瘤,应根据每一个肺部肿瘤的情况单独划定TNM分期^[25]。然而,这在肺癌合并MPC中并不完全适用。国际上尚未对MPC分期达成共识,仍具有挑战性。目前临床医师仅对各癌灶进行单独的TNM分期,并根据分期进行5年

生存率的预测。在实践中, 患者预后还取决于更多因素^[47]。

肺癌合并MPC的治疗策略应结合患者的临床特征、肿瘤的发生部位、肿瘤病灶的分期、第一原发癌的治疗方案等进行综合评估, 以确定治疗方案。对于TNM分期为 I - II 期的MPC患者, 在充分评估患者身体情况的基础上, 且无手术禁忌征的情况下, 最为合适的治疗方式仍是外科手术干预^[46]。TNM分期较晚的, 或身体无法耐受手术的患者, 应积极根据病情需要进行放化疗、免疫、靶向治疗, 辅以中医药治疗。

对于sMPC患者来说, 若患者身体可耐受, 且多个肿瘤病灶同时具备手术条件, 可行同期手术治疗。若不适用同期手术, 可根据肿瘤的恶性程度、进展速度、预后影响等情况进行综合评估选择手术切除顺序。多次进行手术与单次手术治疗效果相仿^[48]。对于癌灶过大的患者, 新辅助免疫治疗似乎可以缩小肿块体积, 为手术创造机会。Zhang等^[49]报告了1例MPLC患者, 并对其进行了3个周期的新辅助帕博利珠单抗治疗, 观察到实性癌灶显著缩小, 混合性及纯磨玻璃癌灶不缩小。

对于mMPC患者来说, 可择期行多次手术治疗。Kang等^[50]回顾性分析了多次肺切除术治疗的MPLC患者, 发现mMPC患者组的5年无病生存率、总生存率高于sMPC, 5年累积复发率更低。

肺癌合并MPC患者的生存预后尚无统一结论。通常来讲, 肺癌合并MPC患者多数在疾病的早期就被诊断出来, 其预后优于肺癌复发和IPM的患者, 且随着肿瘤发生间隔时间的延长, 预后越好^[51]。Nie等^[52]对包含1 788名患者的26项研究进行了荟萃分析, 发现手术治疗对sMPLC的生存预后是有益的, 且早期进行亚肺切除术对预后影响较小。Wang等^[13]对14 528例肺癌合并MPC患者的临床特征进行多因素分析, 发现sMPC、首次诊断癌症为肺癌、首次诊断原发癌的年龄60岁和肿瘤分期> II 是患者预后不良的独立因素。

所以, 临床医师需要提高对MPC的认识, 加强肿瘤患者的随访, 避免漏诊或误诊。在治疗方案制定上, 应对MPC患者的肿瘤分期、病理类型、全身情况等进行综合分析, 选择合适的治疗

方案, 建立患者对此类疾病治疗的信心和决心, 改善预后。

5 总结

近年来, 随着CT、液体活检等肿瘤早期筛查技术的不断发展, 早期肿瘤的发现逐渐增多, MPC的检出率也呈上升趋势。在MPC的发生因素中, 遗传、生活方式、环境、医源性因素、个体心理因素等均在不同程度上产生了一定的影响。MPC与转移癌、复发癌的鉴别诊断对疾病的治疗及预后有重要的意义。常规的影像学检查方法已经不能很好地胜任MPC的诊断, PET-CT、PET-MR以及NGS等新兴技术能提供有效的帮助。对于MPC患者诊断方法需要多学科联合, 治疗方式需要更加个体化。同时, 临床医师应该加强癌症患者的随访, 做到早诊早治。相信随着对肺癌合并MPC的进一步研究, 能更好地定义、鉴别和治疗肺癌合并MPC领域的一系列问题, 进而指导临床实践。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33
- [3] Billroth T, Winiwarter A. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie: in 51 vorlesungen; ein handbuch für studirende und aerzte[M]. 15th ed. Burlin: Georg Reimer, 1893: 918-961
- [4] Hurt HH. Multiple malignant neoplasms. *JAMA*, 1921, 76(20): 1329
- [5] Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*, 1932, 16: 1358-1414
- [6] Vogt A, Schmid S, Heinimann K, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open*, 2017, 2(2): e000172
- [7] Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 70(4): 606-612
- [8] Donin NM, Kwan L, Lenis AT, et al. Second primary lung cancer in United States Cancer Survivors, 1992-2008. *Cancer Causes Control*, 2019, 30(5): 465-475
- [9] 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. *Tohoku J Exp Med*, 2020, 250(1): 31-41
- [10] Baba Y, Yoshida N, Kinoshita K, et al. Clinical and prognostic features of patients with esophageal cancer and multiple primary cancers. *Ann Surg*, 2018, 267(3): 478-483
- [11] Tanjak P, Suktipat B, Vorasan N, et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1045
- [12] Ventura L, Carbognani P, Gnetti L, et al. Multiple primary malignancies involving lung cancer: a single-center experience. *Tumori*, 2020, 107: 030089162093367
- [13] Wang H, Hou J, Zhang G, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of multiple primary malignant neoplasms in patients with lung cancer. *Cancer Gene Ther*, 2019, 26(11-12): 419-426
- [14] Shan S, She J, Xue ZQ, et al. Clinical characteristics and survival of lung cancer patients associated with multiple primary malignancies. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185485
- [15] Si L, Feng Y, Wang Y, et al. Clinical and pathological characteristics of multiple primary malignant neoplasms cases. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14663
- [16] Yang PW, Lin MC, Huang PM, et al. Risk factors and genetic biomarkers of multiple primary cancers in esophageal cancer patients. *Front Oncol*, 2020, 10: 585621
- [17] Copur MS, Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime. *Oncology (Williston Park)*, 2019, 33(7): 629384
- [18] 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. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 272
- [19] 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. *Cancer Sci*, 2012, 103(6): 1111-1120
- [20] Romaszko-Wojtowicz A, Buciski A, Doboszyska A. Impact of smoking on multiple primary cancers survival: a retrospective analysis. *Clin Exp Med*, 2018, 18(3): 391-397
- [21] Han X, Li F, Fang Z, et al. Transdifferentiation of lung adenocarcinoma in mice with Lkb1 deficiency to squamous cell carcinoma. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 3261
- [22] Hou S, Zhou S, Qin Z, et al. Evidence, mechanism, and clinical relevance of the transdifferentiation from lung adenocarcinoma to squamous cell carcinoma. *Am J Pathol*, 2017, 187(5): 954-962
- [23] Krause A, Roma L, Lorber T, et al. Deciphering the clonal relationship between glandular and squamous components in adenosquamous carcinoma of the lung using whole exome sequencing. *Lung Cancer*, 2020, 150: 132-138
- [24] Chou HP, Lin KH, Huang HK, et al. Prognostic value of positron emission tomography in resected stage IA non-small cell lung cancer. *Eur Radiol*, 2021, 31(10): 8021-8029
- [25] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203
- [26] Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC lung cancer staging project: summary of proposals for revisions of the classification of lung cancers with multiple pulmonary sites of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(5): 639-650
- [27] Liu Y, Tang Y, Xue Z, et al. SUVmax ratio on PET/CT may differentiate between lung metastases and synchronous multiple primary lung cancer. *Acad Radiol*, 2020, 27(5): 618-623
- [28] Pang L, Liu G, Shi H, et al. Nineteen cases with synchronous multiple primary cancers studied by (18)F-FDG PET/CT. *Hell J Nucl Med*, 2017, 20(1): 36-40
- [29] Xiao JX, Su M, Wang D. Endotracheal, endobronchial, and vocal cords metastases from lung cancer detected by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(3): 225-226
- [30] Seifert R, Kersting D, Rischpler C, et al. Clinical use of PET/MR in oncology: an update. *Semin Nucl Med*, 2022, 52(3): 356-364
- [31] Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, et al. PET/MRI: where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imag*, 2017, 46(5): 1247-1262
- [32] 浙江省医疗保障局. 浙江省医疗保障局关于将肿瘤全身断层显像纳入大病保险支付范围等有关事项的通知 [EB/OL]. (2021-06-10)[2022-08-03]. http://ybj.zj.gov.cn/art/2021/6/10/art_1229113757_2302205.html
- [33] 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 Thorac Oncol*, 2017, 12(10): 1524-1535
- [34] Weinberg BA, Gowen K, Lee TK, et al. Comprehensive genomic profiling aids in distinguishing metastatic recurrence from second primary cancers. *Oncologist*, 2017, 22(2): 152-157
- [35] Murphy SJ, Harris FR, Kosari F, et al. Using genomics to differentiate multiple primaries from metastatic lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9): 1567-1582
- [36] Li P, Yang R, Wang D, et al. Clinical and genetic characteristics of early-stage multiple primary and independent primary lung adenocarcinoma patients. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18: e420

- [37] Metzker ML. Sequencing technologies—the next generation. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(1): 31-46
- [38] Chiang CL, Tsai PC, Yeh YC, et al. Recent advances in the diagnosis and management of multiple primary lung cancer. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(1): 242
- [39] Chang JC, Alex D, Bott M, et al. Comprehensive next-generation sequencing unambiguously distinguishes separate primary lung carcinomas from intrapulmonary metastases: comparison with standard histopathologic approach. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 7113-7125
- [40] Shen KR, Meyers BF, Larner JM, et al. Special treatment issues in lung cancer. *Chest*, 2007, 132(3): 290S-305S
- [41] Ezer N, Wang H, Corredor AG, et al. Integrating NGS-derived mutational profiling in the diagnosis of multiple lung adenocarcinomas. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 29: 100484
- [42] Belardinilli F, Pernazza A, Mahdavian Y, et al. A multidisciplinary approach for the differential diagnosis between multiple primary lung adenocarcinomas and intrapulmonary metastases. *Pathol Res Pract*, 2021, 220: 153387
- [43] Mansuet-Lupo A, Barritault M, Alifano M, et al. Proposal for a combined histomolecular algorithm to distinguish multiple primary adenocarcinomas from intrapulmonary metastasis in patients with multiple lung tumors. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 844-856
- [44] Wang X, Gong Y, Yao J, et al. Establishment of criteria for molecular differential diagnosis of MPLC and IPM. *Front Oncol*, 2020, 10: 614430
- [45] Xuchao Z, Zhiyong L, Shengyue W, et al. Application of next-generation sequencing technology to precision medicine in cancer: joint consensus of the tumor biomarker committee of the Chinese society of clinical oncology. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 189
- [46] Gregoire J. Guiding principles in the management of synchronous and metachronous primary non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*, 2021, 31(3): 237-254
- [47] Waller DA. Surgical management of lung cancer with multiple lesions: implication of the new recommendations of the 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Dis*, 2018, 10(S22): S2686-S2691
- [48] Dai L, Yang HL, Yan WP, et al. The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer. *J Thorac Dis*, 2016, 8(5): 855-861
- [49] Zhang C, Yin K, Liu SY, et al. Multiomics analysis reveals a distinct response mechanism in multiple primary lung adenocarcinoma after neoadjuvant immunotherapy. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): e002312
- [50] Kang X, Zhang C, Zhou H, et al. Multiple pulmonary resections for synchronous and metachronous lung cancer at two Chinese centers. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(3): 856-863
- [51] Kim SW, Kong KA, Kim DY, et al. Multiple primary cancers involving lung cancer at a single tertiary hospital: clinical features and prognosis. *Thorac Cancer*, 2015, 6(2): 159-165
- [52] Nie Y, Wang X, Yang F, et al. Surgical prognosis of synchronous multiple primary lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(4): 341-350.e3