

基于竞争风险的食管腺癌与食管鳞癌患者 第二原发癌预测模型的建立与评价

王肖飞, 张国庆, 吴彬, 袁露露, 李进东
郑州大学附属肿瘤医院胸外科, 河南 郑州 450008

摘要: **目的** 建立食管腺癌与鳞癌患者发生第二原发癌(SPM)的临床预测模型并进行预测效力和临床效用的评价。**方法** 选取监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库中 1998 年至 2014 年病理诊断明确的食管腺癌与鳞癌患者资料,采用竞争风险模型评估影响此类患者发生 SPM 的独立危险因素,在利用竞争风险模型获取影响食管腺癌与鳞癌发生 SPM 的独立危险因素后,基于获取的独立危险因素分别建立预测腺癌与鳞癌发生 SPM 模型,并采用 c 指数、校正曲线、决策曲线分析衡量模型的判别能力、预测效力及临床实用性。**结果** 本研究共纳入 13 526 例食管癌患者,其中腺癌 8 700 例(480 例发生 SPM),鳞癌 4 826 例(337 例发生 SPM)。多因素分析显示年龄、SEER 分期、阳性淋巴结数目及远处转移是影响食管腺癌发生 SPM 的独立因素;年龄、SEER 分期、婚姻状况、肿瘤位置及化疗情况是影响食管鳞癌发生 SPM 的独立因素。食管腺癌与鳞癌患者 SPM 预测模型的 c 指数分别为 0.691 和 0.662,显示出较为理想的模型判别能力。校正曲线提示食管腺癌与食管鳞癌预测模型的 SPM 发生率与实际发生率一致性良好。食管腺癌与鳞癌决策曲线的概率阈值分别为 0.020~0.177 和 0.021~0.133,提示在上述范围内,模型具有理想的临床收益。**结论** 本研究利用竞争风险的方法建立和评价了食管腺癌与鳞癌患者 SPM 发病风险的预测模型,模型显示出较好的预测能力及临床实用性,有助于食管腺癌与鳞癌患者 SPM 高危人群的筛选及临床干预。

关键词: 食管腺癌; 食管鳞癌; 第二原发癌; 竞争风险; SEER 数据库

中图分类号: R 735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)03-0302-07

Establishment and evaluation of prediction model for second primary malignancy of esophageal adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma based on competitive risk

WANG Xiao-fei, ZHANG Guo-qing, WU Bin, YUAN Lu-lu, LI Jin-dong

Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

Corresponding author: LI Jin-dong, E-mail: jdlhn@hotmail.com

Abstract: **Objective** To evaluate the predictive effectiveness and clinical utility of establishment of prediction model of second primary malignancy (SPM) for esophageal adenocarcinoma (AC) and esophageal squamous cell carcinoma (SCC). **Method** The data of the patients with esophageal AC and esophageal SCC diagnosed by pathology (1998-2014) were collected from Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. The independent risk factors for SPM in such patients were assessed by competitive risk model. Based on obtained independent risk factors after using the competitive risk model, the SPM models for AC and SCC were respectively established. The judgment capability, predictive effectiveness and clinical practicability were analyzed and judged by C-index, calibration curve and decision curve. **Results** A total of 13 526 cases of esophageal cancers including 8 700 cases of AC (480 cases of SPM) and 4 826 cases of SCC (337 cases of SPM) were included in this study. Multivariate analysis showed that age, SEER staging, number of positive lymph nodes and distant metastasis were the independent risk factors influencing the occurrence of the SPM of esophageal AC, and age, SEER staging, marital status, tumor location and chemotherapy situation were the independent risk factors influencing the occurrence of the SPM of esophageal SCC. The C-index of SPM predictive models for esophageal AC and SCC were 0.691 and 0.662, respectively, so it showed an ideal model discrimination ability. Correction curve indicated that SPM incidence was in good agreement with the actual incidence for the prediction model. The probability thresholds of decision curve for

esophageal esophageal AC and SCC were 0.020 - 0.177 and 0.021 - 0.133, respectively, and this suggested that the model had an ideal clinical benefit in the above range. **Conclusion** In this study, the prediction models of SPM onset risks for esophageal AC and SCC are established and evaluated by means of competitive risk. The models showed good prediction ability and clinical; practicability, and this will contribute to the screening and the clinical intervention for high risk population of SPM.

Key words: Esophageal adenocarcinoma; Esophageal squamous cell carcinoma; Second primary malignancy; SEER database

食管癌是一种高度恶性的肿瘤性疾病,其 5 年存活率仅为 10% ~ 30%^[1]。2012 年的一项统计结果显示,世界范围内其年新发病例 455 800 例,年死亡病例 400 200 例^[2]。由于食管癌的预后较差,大部分患者不能获得长期生存,导致临床工作者对于食管第二原发癌的关注较少。监测、流行病学和最终结果 (surveillance, epidemiology and end results, SEER) 数据库的一项研究显示,近年来食管癌患者的发病率有所降低,同时各期食管癌的生存时间有不同程度的延长^[1-3]。加之早期诊断、手术方式和围手术期辅助治疗手段的更新,越来越多的食管癌患者获得了长期生存。

随着越来越多的食管癌患者在随访过程中发现第二个甚至更多原发癌,食管多原发癌的概念逐步得到重视。研究报道,食管第二原发癌 (second primary malignancy, SPM) 的发病率为 4.0% ~ 37.4%^[4-11]。由于食管 SPM 治疗的复杂性,更加剧了食管癌患者的生存负担。目前食管原发癌早期筛查的临床价值已经得到肯定,已有数个相关筛查模型和评价方法被提出^[12-14]。不少研究报道了食管 SPM 的发病风险,然而大部分都未进行 SPM 高危影响因素的筛选,对于食管原发癌患者的 SPM 预测模型的研究目前也处于空白状态^[7-9,15]。因此,随着对食管 SPM 关注度的逐渐提升,建立在大宗病例上的食管 SPM 预测模型的研究很有必要。腺癌和鳞癌是食管癌常见的病理学类型。笔者利用 SEER 数据库建立了食管腺癌及鳞癌 SPM 发生风险的竞争风险模型,并对其预测能力和临床实用性进行评价,以期为临床该病的治疗及随访提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及纳入标准 提取 SEER 数据库中 1998 年至 2014 年间具有完整临床病理学特征及随访资料,且病理诊断明确的食管腺癌及鳞癌患者 (图 1)。研究纳入的变量包括人口统计学信息 (性别、年龄、种族及婚姻状况)、诊断相关信息 [肿瘤位置、美国癌症协会 (AJCC) 分期的相关信息、SEER 分期、肿

瘤分化程度) 和治疗信息 (手术、放疗及化疗)]。

1.2 统计学分析 在生存分析中, Kaplan-Meier 法目前遭受越来越多的争议,主要是因为其在估计临床结局事件时,将其他竞争事件当做删失,以致于获得过高的估计值甚至与事实相悖的结论^[16-19]。本研究中,笔者采用累积发生率函数 (CIF)、Gray 检验及部分亚分布风险回归来评价在竞争风险存在的情况下所获得生存分析的无偏估计。本研究中主要结局事件是 SPM, 发生主要结局事件前的死亡作为 SPM 的竞争事件。

在利用竞争风险模型获取影响食管腺癌与鳞癌发生 SPM 的独立危险因素后,基于获取的独立危险因素建立预测模型,并对其预测能力及临床实用性进行评估。采用 c 指数衡量模型的判别能力,采用校正曲线衡量模型的预测效力,并利用决策曲线分析对临床适用性及净收益进行评估。本研究采用 STATA 软件 (V. 12.0) 和 R (<http://www.r-project.org/>) 进行统计学分析。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 13 526 例患者,其中食管腺癌 8 700 例 (480 例发生 SPM), 食管鳞癌 4 826 例 (337 例发生 SPM)。食管腺癌组与食管鳞癌组患者最大随访时间为 203 个月,中位随访时间分别为 11 个月和 8 个月。本研究队列基线资料见表 1。

如表 2 所示,竞争风险模型的结果在食管腺癌和食管鳞癌患者中不尽一致。年龄分组、SEER 分期与食管腺癌和食管鳞癌患者的 SPM 发生显著相关。阳性淋巴结数目和远处转移仅在食管腺癌组患者中有统计学差异,婚姻状况、肿瘤位置及化疗情况仅在食管鳞癌组患者中有统计学差异。以食管腺癌组为例,竞争风险模型的结果如下: (1) 相比于 0 ~ 54 岁患者,高龄患者 (55 ~ 79 岁) SPM 的发病风险较高 (亚分布危险比 > 1.64)。 (2) 相比于阴性淋巴结, 3 ~ 6 个阳性淋巴结或未知淋巴结浸润者 SPM 发病风险较低 (亚分布危险比分别为 0.49 和 0.69)。 (3) 相比于未发生远处转移患者,远处转移患者 SPM 发病风险

表 1 研究队列的基线资料数据 例(%)

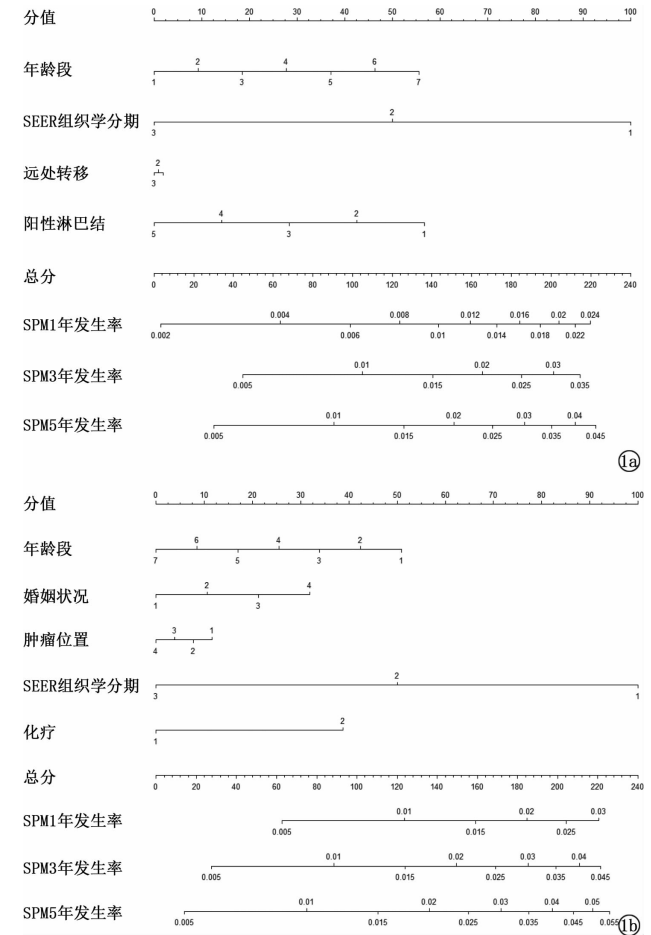
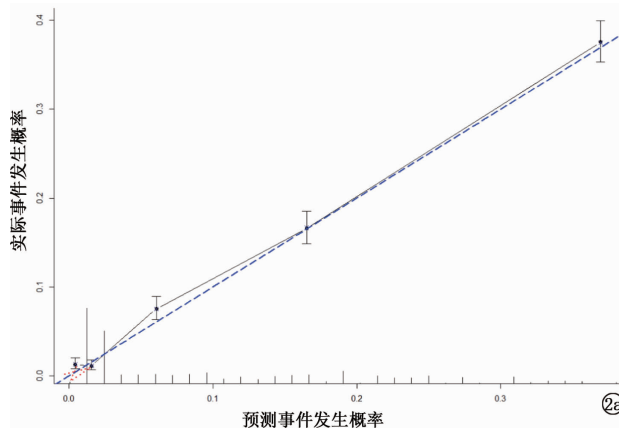
变量	食管腺癌(n=8700)				食管鳞癌(n=4826)			
	删失	竞争事件	SPM	P 值	删失	竞争事件	SPM	P 值
事件数目	1825	6395	480		643	3846	337	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.5 \pm 10.6	65.9 \pm 12.1	67.4 \pm 9.8	<0.001				
年龄(岁)								
≤54	392(21.5)	1143(17.9)	48(10.0)		125(19.4)	594(15.4)	56(16.6)	
55~59	292(16.0)	872(13.6)	58(12.1)		98(15.2)	476(12.4)	41(12.2)	
60~64	347(19.0)	962(15.0)	78(16.2)		91(14.2)	570(14.8)	56(16.6)	
65~69	331(18.1)	933(14.6)	83(17.3)	<0.01	137(21.3)	571(14.8)	51(15.1)	<0.01
70~74	227(12.4)	812(12.7)	83(17.3)		75(11.7)	517(13.4)	59(17.5)	
75~79	147(8.1)	733(11.5)	79(16.5)		63(9.8)	529(13.8)	36(10.7)	
≥80	89(4.9)	940(14.7)	51(10.6)		54(8.4)	589(15.4)	38(11.3)	
性别								
男性	1583(86.7)	5542(86.7)	413(86.0)	>0.05	372(57.9)	2612(67.9)	216(64.1)	<0.01
女性	242(13.3)	853(13.3)	67(14.0)		271(42.1)	1234(32.1)	121(35.9)	
种族								
白人	1751(95.9)	6083(95.1)	457(95.2)	>0.05	419(65.2)	2272(59.1)	212(62.9)	<0.01
黑人	38(2.1)	137(2.2)	10(2.1)		117(18.2)	1023(26.6)	83(24.6)	
亚太	36(2.0)	175(2.7)	13(2.7)		107(16.6)	551(14.3)	42(12.5)	
婚姻状况								
单身	269(14.7)	842(13.1)	49(10.2)	<0.01	129(20.1)	807(21.0)	53(15.7)	<0.01
已婚	1235(67.7)	4079(63.8)	342(71.2)		347(54.0)	1782(46.4)	168(49.9)	
分居/离异	210(11.5)	779(12.2)	50(10.4)		95(14.8)	594(15.4)	62(18.4)	
丧偶	111(6.1)	695(10.9)	39(8.2)		72(11.1)	663(17.2)	54(16.0)	
肿瘤位置								
食管上 1/3 段	14(0.8)	73(1.1)	2(0.4)	<0.01	82(12.8)	444(11.6)	49(14.5)	0.135
食管中 1/3 段	83(4.5)	381(6.0)	37(7.7)		220(34.2)	1381(35.9)	115(34.2)	
食管下 1/3 段	1546(84.7)	5099(79.7)	387(80.6)		204(31.7)	1074(27.9)	87(25.8)	
其他位置	182(10.0)	842(13.2)	54(11.3)		137(21.3)	947(24.6)	86(25.5)	
T 分期*								
T1	777(42.6)	1253(19.6)	159(33.2)	<0.01	151(23.5)	669(17.4)	86(25.5)	<0.01
T2	228(12.5)	550(8.5)	63(13.1)		105(16.3)	332(8.6)	52(15.4)	
T3	609(33.3)	1877(29.4)	153(31.9)		261(40.6)	885(23.0)	97(28.8)	
T4	89(4.9)	792(12.4)	30(6.2)		59(9.2)	753(19.6)	37(11.0)	
未知	122(6.7)	1923(30.1)	75(15.6)		67(10.4)	1207(31.4)	65(19.3)	
阳性淋巴结								
无	770(42.2)	702(11.0)	161(33.5)	<0.01	179(27.8)	288(7.5)	59(17.5)	<0.01
1~2 个	184(10.1)	420(6.6)	33(6.9)		47(7.3)	204(5.3)	23(6.8)	
3~6 个	58(3.2)	262(4.1)	16(3.3)		10(1.6)	51(1.3)	4(1.2)	
≥7 个	20(1.1)	132(2.1)	7(1.5)		0	27(0.7)	0	
未知	793(43.4)	4879(76.2)	263(54.8)		407(63.3)	3276(85.2)	251(74.5)	
远处转移								
无	1415(77.5)	2097(32.8)	262(54.6)	<0.01	486(75.6)	1344(34.9)	179(53.2)	<0.01
有	211(11.6)	2836(44.3)	72(15.0)		75(11.7)	1243(32.4)	47(13.9)	
未知	199(10.9)	1462(22.9)	146(30.4)		82(12.7)	1259(32.7)	111(32.9)	
SEER 分期								
局部侵犯	796(43.6)	1115(17.4)	200(41.7)	<0.01	170(26.4)	804(20.9)	121(35.9)	<0.01
区域侵犯	720(39.5)	2066(32.3)	187(39.0)		324(50.4)	1448(37.6)	148(43.9)	
远处转移	309(16.9)	3214(50.3)	93(19.3)		149(23.2)	1594(41.5)	68(20.2)	
分化								
高分化	134(7.3)	212(3.3)	35(7.3)	<0.01	45(7.0)	133(3.5)	17(5.0)	<0.01
中分化	642(35.2)	2012(31.5)	164(34.2)		270(42.0)	1485(38.5)	135(40.1)	
低分化	585(32.0)	3025(47.3)	186(38.8)		180(28.0)	1510(39.3)	123(36.5)	
未分化	25(1.4)	114(1.8)	8(1.6)		4(0.6)	34(0.9)	4(1.2)	
未知	439(24.1)	1032(16.1)	87(18.1)		144(22.4)	684(17.8)	58(17.2)	
手术								
否	534(29.3)	4693(73.4)	225(46.9)	<0.01	381(59.3)	3256(84.7)	241(71.5)	<0.01
是	1291(70.7)	1702(26.6)	255(53.1)		262(40.7)	590(15.3)	96(28.5)	
放疗								
否	800(43.8)	2724(42.6)	198(41.2)	>0.05	136(21.2)	1366(35.5)	98(29.1)	<0.01
是	1025(56.2)	3671(57.4)	282(58.8)		507(78.8)	2480(64.5)	239(70.9)	
化疗								
否	691(37.9)	2198(34.4)	184(38.3)	<0.01	139(21.6)	1526(39.7)	92(27.3)	<0.01
是	1134(62.1)	4197(65.6)	296(61.7)		504(78.4)	2320(60.3)	245(72.7)	
随访时间(月, $\bar{x} \pm s$)	53.5 \pm 51.1	14.8 \pm 20.6	32.1 \pm 38.7	<0.01	52.0 \pm 53.3	12.6 \pm 18.7	27.1 \pm 37.1	<0.01

注: * 基于第 8 版分期。

表 2 影响食管腺癌和食管鳞癌患者发生 SPM 的多因素生存分析结果

	食管腺癌		食管鳞癌	
	sHR [*] (95% CI)	P 值	sHR (95% CI)	P 值
年龄(岁)				
≤54	基线	-	基线	-
55~59	1.64(1.08~2.51)	0.022	0.92(0.59~1.44)	0.725
60~64	1.84(1.21~2.80)	0.004	0.99(0.65~1.50)	0.951
65~69	2.02(1.35~3.02)	0.001	0.83(0.53~1.27)	0.387
70~74	2.26(1.50~3.41)	0.001	0.90(0.57~1.43)	0.664
75~79	3.12(2.07~4.71)	0.001	0.54(0.31~0.93)	0.028
≥80	1.57(0.95~2.60)	0.080	0.67(0.39~1.17)	0.160
婚姻状况				
单身	-	-	基线	-
已婚	-	-	1.62(1.09~2.42)	0.018
分居/离异	-	-	1.88(1.21~2.93)	0.005
丧偶	-	-	1.35(0.80~2.27)	0.258
肿瘤位置				
食管上 1/3 段	-	-	基线	-
食管中 1/3 段	-	-	0.72(0.49~1.06)	0.096
食管下 1/3 段	-	-	0.66(0.44~0.99)	0.046
其他位置	-	-	0.83(0.55~1.25)	0.373
阳性淋巴结				
无	基线	-	-	-
1~2 个	0.65(0.42~1.01)	0.057	-	-
3~6 个	0.49(0.27~0.90)	0.022	-	-
≥7 个	0.59(0.25~1.38)	0.221	-	-
未知	0.69(0.48~0.99)	0.045	-	-
远处转移				
无	基线	-	-	-
有	0.52(0.27~0.99)	0.048	-	-
未知	1.08(0.86~1.36)	0.517	-	-
SEER 分期				
局部侵犯	基线	-	基线	-
区域侵犯	0.65(0.43~0.98)	0.038	0.65(0.43~1.00)	0.049
远处转移	0.47(0.26~0.85)	0.013	0.34(0.17~0.68)	0.002
化疗				
否	-	-	基线	-
是	-	-	1.65(1.13~2.43)	0.010

注: *sHR:亚分布危险比。



注: 1a:腺癌; 1b:鳞癌。

图 1 食管腺癌及鳞癌患者 SPM 发病风险列线图。

注: 2a:腺癌; 2b:鳞癌。

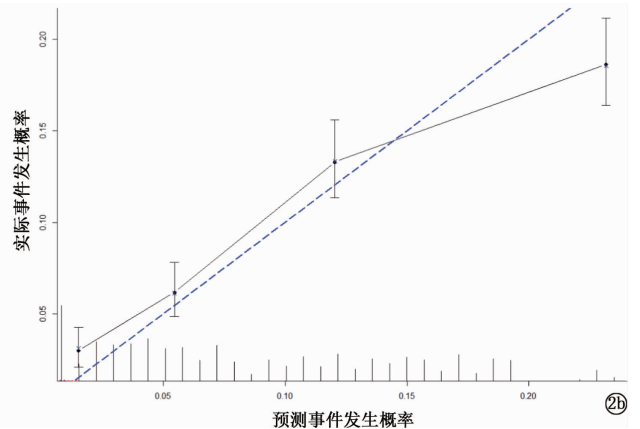


图 2 模型的校正曲线

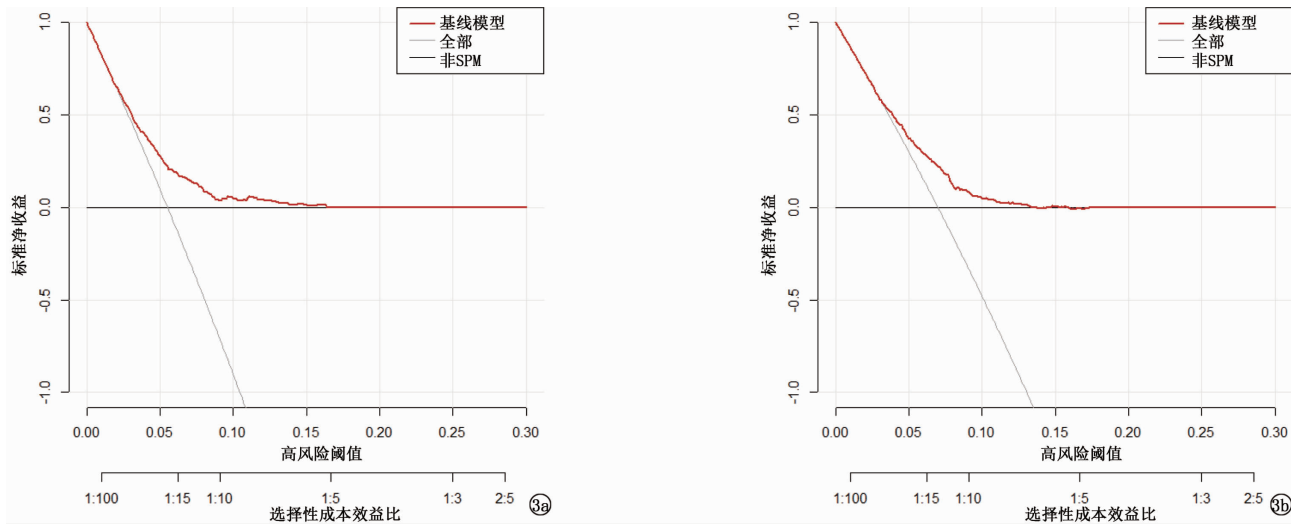
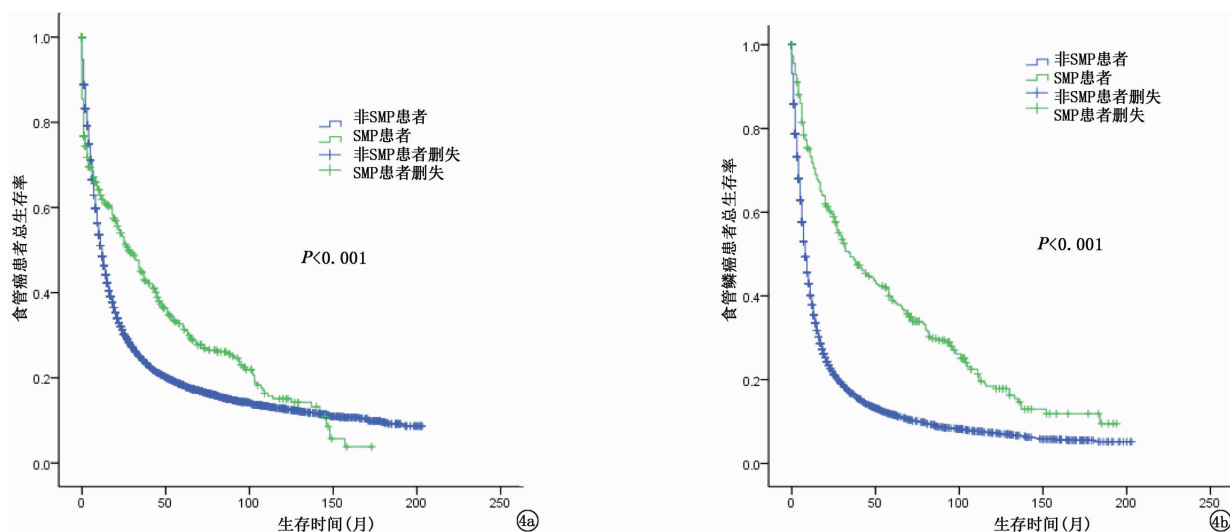


图3 食管腺癌与食管鳞癌 SPM 预测模型的决策曲线分析



注:4a:食管腺癌;4b:食管鳞癌。

图4 发生与未发生 SPM 食管癌总生存时间比较

较低(亚分布危险比 < 0.52)。(4) 相比于局部浸润患者,区域侵犯和远处转移患者 SPM 发病风险较低(亚分布危险比 < 0.65)。

基于多因素分析结果,笔者建立了食管腺癌和食管鳞癌 SPM 风险预测列线图(图1)。预测模型的 c 指数分别为 0.691 和 0.662,显示出较为理想的模型判别能力。校正曲线提示食管腺癌与食管鳞癌预测模型的 SPM 发生率与实际发生率一致性良好(食管鳞癌的高风险区域除外),显示出较为理想的预测效力。见图2。最后,决策曲线显示,在概率阈值分别处于 0.020 ~ 0.177 和 0.021 ~ 0.133 范围内,食管腺癌和食管鳞癌患者的预测结果有较好的收益,显示出较为理想的临床实用性。见图3、4。

3 讨论

据笔者所知,本文是尝试利用竞争风险模型来预测食管腺癌和食管鳞癌患者 SPM 发病风险的研究,

利用竞争风险模型获得了 SPM 发病风险的无偏估计。研究结果显示影响食管腺癌和食管鳞癌患者 SPM 发病的危险因素不尽一致。年龄分组、SEER 分期与食管腺癌和食管鳞癌患者的 SPM 发生显著相关。阳性淋巴结数目和远处转移仅在食管腺癌组患者中有统计学差异,婚姻状况、肿瘤位置及化疗情况仅在食管鳞癌组患者中有统计学差异。进一步对建立的预测模型加以验证,结果显示其具有良好的判别能力、预测性能(食管鳞癌的高风险区域除外)和临床适用性。

如前所述,本研究结果显示远处转移及未经辅助治疗的患者存在较高的原因别死亡风险。此外,未经手术治疗的患者存在较高的原因别死亡风险,以及上1/3段食管癌具有较高的原因别死亡风险。上段食管癌原因别死亡风险较高可能与其手术难度较大有一定的相关性。

尽管患者年龄与 SPM 的发病风险被广泛报道,

然而并未得到一致的结论。一般来说,由于年轻患者的预后相对较好,倾向于有更长的随访时间发展为 SPM^[20-22],然而也有研究报道低龄是 SPM 发病风险的低危影响因素^[23-24]。本研究结果显示在食管腺癌和食管鳞癌患者中年龄对于 SPM 的影响不一致。食管腺癌患者中,高龄(55~79 岁)是发生 SPM 的独立危险因素。然而对于食管鳞癌患者来说,高龄(75~79 岁)患者的 SPM 发病风险反而降低。众所周知,胃食管反流是食管腺癌的重要诱因,而吸烟则显著影响食管鳞癌的发生^[25]。所以,在年龄对于 SPM 发病风险的研究方面应进一步纳入两种病理类型食管癌患者环境及生活方式的相关信息,可能会有助于揭示年龄对于 SPM 影响的内在原因。

既往认为,SPM 的发生是患者预后不良的高危因素。然而,越来越多的研究发现此类患者的预后与食管原发癌患者并无差异^[26]。本研究发现食管 SPM 患者有更长的生存时间(图 4),可能的原因是获得根治性治疗的患者有更长的生存时间,SPM 的发生率更高。在食管腺癌患者中,与患者预后良好相关的因素包括局部侵犯、未发生淋巴结或远处转移,在食管鳞癌患者中,与患者预后良好相关的因素为局部侵犯和化疗。有趣的是,本研究发现单身食管鳞癌患者发生 SPM 的风险较小,这可能是由于单身患者相对于已婚患者生存期较短的缘故^[27]。一般认为食管癌位置对患者预后的影响很可能和手术难易程度有关,而目前关于各段食管癌的手术难易程度仍存在诸多争议^[26,28-31]。一些研究报道,食管中段癌相对于上段癌预后更差^[28-29,31]。而本研究发现,下段食管癌患者 SPM 的发病风险相对较低。因此,肿瘤位置对于患者预后的影响仍需进一步探讨。

目前食管癌 SPM 患者的治疗方案仍未被系统阐述。既往认为,放化疗是重要的治疗方式。然而,有证据显示,接受放化疗的食管鳞癌患者 SPM 发生的风险增加^[32],本研究结果与其部分吻合。本研究显示,接受化疗的食管鳞癌患者 SPM 发生风险显著增加。放化疗增加食管鳞癌 SPM 的发病风险主要归因于放化疗所用的化学试剂及放射性离子,这些物质许多都被证实为可诱导基因突变和影响免疫系统免疫能力的致癌物^[33]。就目前的观点来看,所有实体肿瘤应尽可能根治性切除,而对于 SPM 患者,可能需要侵袭性更大的手术方式以切除所有受累的器官或组织。Otowa 等^[34]建议对食管鳞癌发生 SPM 患者应将手术治疗列为一线的治疗方式。本研究显示,手术并不能增加食管癌患者 SPM 的发生。因此食管癌患者术后严密的随访以及发生 SPM 之后的根治性手术正

在被广泛接受。

本研究存在一定的局限性,其中 SEER 数据库相关的局限性在先前的研究中^[35-36]已经被广泛探讨,由于 SEER 数据库没有提供关于环境及生活方式的数据,另外也缺少详细的辅助治疗方案。进一步纳入环境及生活方式因素进行研究可能会大大增加预测模型的准确性。另外,本研究缺少独立的外部验证,这可能会影响到预测模型的临床实践。最后,回顾性研究的特点可能会导致一定的固有偏倚。

综上所述,笔者基于大宗病例建立了食管腺癌和食管鳞癌患者 SPM 发病风险的预测模型,该模型具有较理想的辨别能力及临床实用性,可供临床筛选食管腺癌及食管鳞癌 SPM 发病高风险人群,从而指导其治疗及监测方案的制定。进一步的研究应纳入外部验证并尽可能的考虑更多的研究变量,以调整模型的预测能力及临床实用性。

参考文献

- [1] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10125): 1023-1075.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65 (2): 87-108.
- [3] Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2014, featuring survival [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109 (9): dx030.
- [4] Nagasawa S, Onda M, Sasajima K, et al. Multiple primary malignant neoplasms in patients with esophageal cancer [J]. *Dis Esophagus*, 2000, 13 (3): 226-230.
- [5] Kumagai Y, Kawano T, Nakajima Y, et al. Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma [J]. *Surg Today*, 2001, 31 (10): 872-876.
- [6] 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.
- [7] Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries [J]. 2008, 123 (10): 2390-2396.
- [8] Zhu G, Chen Y, Zhu Z, et al. Risk of second primary cancer after treatment for esophageal cancer: a pooled analysis of nine cancer registries [J]. *Dis Esophagus*, 2012, 25 (6): 505-511.
- [9] Tsai HW, Chang CC, Sun JT, et al. Clinical features of patients with esophageal and second primary cancers [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (22): 9831-9834.
- [10] Lee JS, Ahn JY, Choi KD, et al. Synchronous second primary cancers in patients with squamous esophageal cancer: clinical features and survival outcome [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31 (2): 253-259.

- [11] Otowa Y, Nakamura T, Takiguchi G, et al. Successful treatment of quintuple primary cancer, including esophageal cancer: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(6): 2583 – 2585.
- [12] Eil R, Diggs BS, Wang SJ, et al. Nomogram for predicting the benefit of neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with esophageal cancer: a SEER-Medicare analysis [J]. *Cancer*, 2013, 120(4): 492 – 498.
- [13] Chao YK, Chang HK, Tseng CK, et al. Development of a nomogram for the prediction of pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(2): 1 – 8.
- [14] Cao J, Yuan P, Wang L, et al. Clinical nomogram for predicting survival of esophageal cancer patients after esophagectomy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 26684.
- [15] Das A, Thomas S, Zablotzka LB, et al. Association of esophageal adenocarcinoma with other subsequent primary cancers [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(5): 405 – 411.
- [16] Puddu PE, Piras P, Menotti A. Competing risks and lifetime coronary heart disease incidence during 50 years of follow-up [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 219: 79 – 83.
- [17] Liang Y, Vetrano DL, Qiu C. Serum total cholesterol and risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in old age: a population-based study [J]. *BMC Geriatrics*, 2017, 17(1): 294.
- [18] Park SY, Freedman ND, Haiman CA, et al. Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality among non white populations [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(4): 228 – 235.
- [19] Puddu PE, Piras P, Menotti A. Lifetime competing risks between coronary heart disease mortality and other causes of death during 50 years of follow-up [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 359 – 363.
- [20] Levi F, Randimbison L, Maspoli M, et al. Second neoplasms after oesophageal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(3): 694 – 697.
- [21] Vaittinen P, Hemminki K. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2000, 88(6): 998 – 1002.
- [22] Levi F, Randimbison L, Te VC, et al. Re: Effect of age on risk of second primary colorectal cancer [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2002, 94(7): 1264 – 1266.
- [23] Park SM, Lim MK, Jung KW, et al. Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4835 – 4843.
- [24] Han SS, Rivera GA, Tammemägi MC, et al. Risk stratification for second primary lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25): 2893 – 2899.
- [25] Nandy N, Dasanu CA. Incidence of second primary malignancies in patients with esophageal cancer: a comprehensive review [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(9): 1055 – 1065.
- [26] Kagei K, Hosokawa M, Shirato H, et al. Efficacy of intense screening and treatment for synchronous second primary cancers in patients with esophageal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2002, 32(4): 120 – 127.
- [27] Du L, Kim JJ, Chen B, et al. Marital status is associated with superior survival in patients with esophageal cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95965 – 95972.
- [28] Lin MQ, Li YP, Wu SG, et al. Differences in esophageal cancer characteristics and survival between Chinese and Caucasian patients in the SEER database [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 6435 – 6444.
- [29] Saad AM, Al-Husseini MJ, Elgebaly A, et al. Impact of prior malignancy on outcomes of stage IV esophageal carcinoma: SEER based study [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(4): 417 – 423.
- [30] Yendamuri S, Malhotra U, Hennon M, et al. Clinical characteristics of adenosquamous esophageal carcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(1): 89 – 95.
- [31] Zeng Y, Liang W, Liu J, et al. Endoscopic treatment versus esophagectomy for early-stage esophageal cancer: a population-based study using propensity score matching [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(12): 1977 – 1983.
- [32] Yamaguchi T, Kato K, Nagashima K, et al. Type of second primary malignancy after achieving complete response by definitive chemoradiation therapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(4): 652 – 658.
- [33] Manavoglu O, Orhan B, Evrensel T, et al. Second primary cancer due to radiotherapy and chemotherapy [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1996, 15(2/4): 275 – 278.
- [34] 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.
- [35] Zhang G, Li R, Deng Y, et al. Conditional survival of patients with hepatocellular carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(5): 515 – 523.
- [36] Zhang G, Li R, Zhao X, et al. Validation of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a US population-based study [J]. *J Surg Res*, 2018, 222: 55 – 68.

收稿日期: 2018 - 10 - 15 编辑: 王国品