

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.06.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240223.1815.010\(2024-02-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240223.1815.010(2024-02-26))基于 SEER 数据库的第二原发性肝癌风险模型的建立与验证^{*}胡水全,陈升阳,宋立山,李晓勇[△]

(郑州大学第五附属医院肝胆胰腺外科,郑州 450015)

[摘要] **目的** 构建预测第二原发性肝癌(spHCC)的预后风险模型。**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 spHCC 患者的临床资料,对特定死因的人口统计学和临床变量进行比较,计算各种死因的 3 年死亡率并分析影响因素,建立竞争风险模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线来验证模型。**结果** 共提取 1 777 例患者的病例资料。肝癌(HCC)特异性死亡的 spHCC 患者 3 年累计死亡率为 47.3%,第一原发癌(FPC)特异性死亡的 spHCC 患者 3 年累计死亡率为 5.5%,其他原因死亡则为 23.1%。年龄、T 期、N 期、M 期、手术治疗是 spHCC 患者 HCC 特异性死亡的影响因素($P<0.05$),间隔时间、手术治疗、化学治疗是 spHCC 患者 FPC 特异性死亡的影响因素($P<0.05$),婚姻状况、T 期、N 期、化学治疗是 spHCC 患者其他原因死亡的影响因素($P<0.05$)。构建模型的 C 指数为 0.718(95%CI:0.693~0.743)。ROC 曲线和校准曲线肯定了模型的准确性和预测能力。**结论** 该模型预测 spHCC 癌症特异性死亡风险的效果较好。

[关键词] 第二原发性恶性肿瘤;SEER 数据库;竞争风险回归分析;列线图;肝细胞癌**[中图法分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)06-0825-08Establishment and validation of a second primary hepatocellular carcinoma risk model based on SEER database^{*}HU Shuiquan, CHEN Shengyang, SONG Lishan, LI Xiaoyong[△]

(Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450015, China)

[Abstract] **Objective** To construct a prognostic risk model for the second primary hepatocellular carcinoma (spHCC). **Methods** The clinical data of spHCC patients in the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database from 2004 to 2015 were retrospectively analyzed. The demographic and clinical variables of specific causes of death were compared. The 3-year mortality rates of various causes of death were calculated, and the influencing factors were analyzed to establish a competitive risk model. The model was validated by receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve. **Results** The case data of 1 777 patients were extracted. The 3-year cumulative mortality of spHCC patients with hepatocellular carcinoma (HCC) specific death was 47.3%. The 3-year cumulative mortality of spHCC patients with the first primary cancer (FPC) specific death was 5.5%, and the other causes of death was 23.1%. Age, T stage, N stage, M stage and surgery were the influencing factors of HCC-specific death in spHCC patients ($P<0.05$). Interval time, surgery and chemotherapy were the influencing factors of FPC-specific death in spHCC patients ($P<0.05$). Marital status, T stage, N stage and chemotherapy were the influencing factors of other cause-specific death in spHCC patients ($P<0.05$). The C index of the model was 0.718 (95%CI:0.693—0.743). The ROC curve and calibration curve confirmed the accuracy and predictive ability of the model. **Conclusion** The model has a good effect in predicting the risk of cancer-specific death in spHCC.

[Key words] second primary malignant tumor; SEER database; competitive risk regression analysis; nomogram; hepatocellular carcinoma

第二原发性恶性肿瘤(the second primary malignant tumor,SPM)是在曾患过癌症的人群中新发的恶性肿瘤。由于早期诊断、治疗技术的进步和人口老龄化,癌症幸存者的数量不断地增加^[1-2]。随着癌症幸存者数量增加,SPM 的发病率不断上升,又威胁着癌症幸存者的健康^[3]。肝癌是世界上第 6 大最常见恶性肿瘤和第 3 大癌症相关死亡原因,发病率和病死率正在逐年上升^[4-6]。其中,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是肝癌最常见的病理类型,占 75%~80%^[7-8]。一些研究表明,有癌症病史的患者比没有癌症病史的患者发生 HCC 的风险更高^[9]。此外,第一原发癌(the first primary cancer,FPC)可能导致 SPM 患者的生存期缩短,或可能直接导致患者死亡^[10]。本研究旨在探讨 FPC 对第二原发肝细胞癌(the second primary hepatocellular carcinoma,spHCC)患者生存结局的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用 SEER * Stat8.3.9.2 于监测、流行病学和最终结果(the surveillance, epidemiology, and end results,SEER)数据库中的 18 个基于人群的登记处(2000—2018 年)提取数据,该数据于 2021 年 4 月发布,检索号:23514-Nov2020。纳入标准:(1)发生癌症的时间为 2004—2015 年;(2)发生两种原发恶性肿瘤,第 2 种为 HCC;(3)患者首次患癌的年龄>18 岁;(4)第 3 版国际肿瘤疾病分类(ICD-O-3)站点代码为 C22.0,Hist/behave 代码为 8170/3、8173/3、8172/3、8173/3、8174/3 或 8175/3;(5)完整的生存数据和随访数据。排除标准:(1)FPC 合并 HCC 病例;(2)组织学类型非 HCC;(3)FPC 与 HCC 发生的时间间隔<6 个月;(4)关键信息缺失的病例。本研究使用匿名、可公开访问的数据,无需伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 资料提取

根据临床经验提取临床资料,包括性别、年龄、婚姻状况、种族、生存状况、死亡原因、随访时间、首次发生肿瘤与再次诊断肝癌的时间间隔、TNM 分期、手术治疗、化学治疗资料。

1.2.2 结局和竞争风险

由于在随访期间只能记录到 1 个终点事件,根据具体的死亡原因将终点事件分为 HCC 特异性死亡、FPC 特异性死亡和其他原因死亡,上述 3 种情况中只有 1 种可能发生在 1 个患者身上,所以这 3 种结局存在竞争关系。分析计算 HCC、FPC 和其他原因的死亡率,并采用 Fine&Gray 检验,在可能影响患者生存时间的变量中选择与上述 3 个竞争事件相关的变量。

1.3 统计学处理

采用 R4.1.2 软件进行数据分析,计量资料以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;根据终点事件图对应的风险变量制作竞争风险列线图,C 指数用于评价模型的预测能力;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估模型性能,并采用 Bootstrap 重采样法进行内部验证,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 spHCC 患者 3 年累积发病率和每种死亡原因的单因素分析

共提取 1 777 例患者的病例资料。HCC 特异性死亡的 spHCC 患者 3 年累计死亡率为 47.3%,FPC 特异性死亡的 spHCC 患者 3 年累计死亡率为 5.5%,其他原因死亡则为 23.1%。FPC 位置中,前列腺癌最常见,其次是泌尿生殖系统肿瘤;从 FPC 至发生 HCC 的中位时间间隔为 42(7,141)个月,见表 1。

表 1 spHCC 患者 3 年累积发病率和每种死亡原因的单因素分析

项目	n(%)	HCC 特异性死亡		FPC 特异性死亡		其他原因死亡	
		3 年累计死亡率(%)	P	3 年累计死亡率(%)	P	3 年累计死亡率(%)	P
性别			0.209		0.609		0.903
女	373(21.0)	42.4		6.2		23.6	
男	1 404(79.0)	45.4		5.3		23.0	
年龄			0.048		0.814		0.464
<65 岁	629(35.4)	42.0		5.7		24.5	
≥65 岁	1 148(64.6)	50.3		5.3		22.4	
婚姻状况			0.860		0.147		0.002
未婚	737(41.5)	46.8		6.5		26.6	
已婚	1 040(58.5)	47.7		4.7		20.7	

续表 1 spHCC 患者 3 年累积发病率和每种死亡原因的单因素分析

项目	n(%)	HCC 特异性死亡		FPC 特异性死亡		其他原因死亡	
		3 年累计死亡率(%)	P	3 年累计死亡率(%)	P	3 年累计死亡率(%)	P
种族			0.871		0.892		0.145
白种人	1 280(72.0)	47.1		5.5		24.2	
黑种人	266(15.0)	49.6		5.6		23.3	
其他	231(13.0)	45.9		4.8		16.9	
FPC 位置			0.274		<0.001		0.008
前列腺癌	534(30.1)	51.7		3.4		19.1	
泌尿生殖系统肿瘤	317(17.8)	47.0		5.7		19.2	
乳腺癌	130(7.3)	46.1		6.2		16.9	
胃肠道肿瘤	208(11.7)	41.8		1.9		32.2	
肺癌和支气管癌	113(6.4)	31.0		25.7		21.1	
血液系统癌症	145(8.2)	50.3		6.2		25.5	
其他	330(18.6)	48.9		3.3		29.7	
FPC 肿瘤分期			0.869		0.110		0.090
未知	389(21.9)	49.1		3.9		27.8	
1~2 期	1 076(60.6)	47.1		5.4		21.0	
3~4 期	312(17.6)	45.8		7.7		24.7	
间隔时间			0.403		<0.001		0.692
<42 个月	899(50.6)	45.6		7.6		23.7	
≥42 个月	878(49.4)	49.1		3.3		22.6	
T 分期			0.001		0.609		0.252
T1~T2	1 340(75.4)	40.5		5.7		24.0	
T3~T4	435(24.5)	68.2		4.8		20.5	
N 分期			0.001		0.866		0.127
N0	1 666(93.8)	45.5		5.4		23.6	
N1	111(6.2)	74.8		6.3		15.3	
M 分期			0.001		0.585		>0.999
M0	1 546(87.0)	44.5		5.3		23.2	
M1	231(13.0)	66.2		6.5		22.9	
手术治疗			0.001		0.005		0.022
无	1 301(73.2)	54.3		6.5		24.9	
有	476(26.8)	28.1		2.7		18.3	
化学治疗			0.130		0.138		0.016
无	1 046(58.9)	44.7		6.2		25.7	
有	731(41.1)	51.0		4.4		19.4	

TNM 分期依据美国癌症联合委员会(AJCC)第 6 版分期。

2.2 HCC 特异性死亡、FPC 特异性死亡和其他原因死亡情况

在该队列中,中位随访时间为 12(0,72)个月。85.54%(1 520/1 777)的患者在随访期间死亡,其中 HCC、FPC 或其他原因的死亡率分别为 60.33%(917/1 520)、7.11%(108/1 520)和 32.57%(495/1 520),见图 1。

2.3 竞争风险分析

年龄、T 期、N 期、M 期、手术治疗是 spHCC 患者癌症特异性死亡的影响因素($P<0.05$),间隔时间、手术治疗、化学治疗是 spHCC 患者 FPC 特异性死亡的影响因素($P<0.05$),婚姻状况、T 期、N 期、化学治疗是 spHCC 患者其他原因死亡的影响因素($P<0.05$),见表 2、图 2。

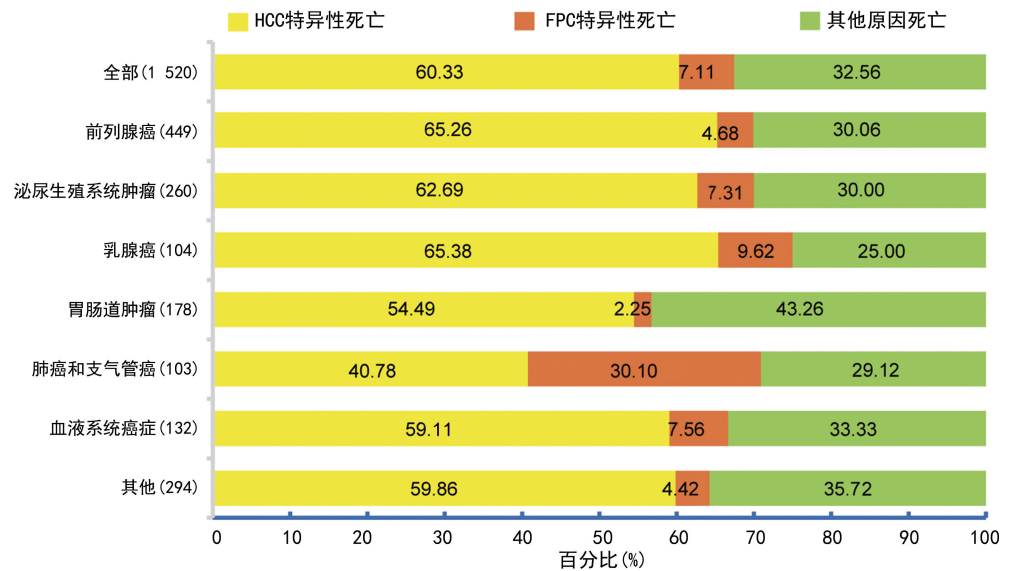


图 1 HCC 特异性死亡、FPC 特异性死亡和其他原因死亡的百分比

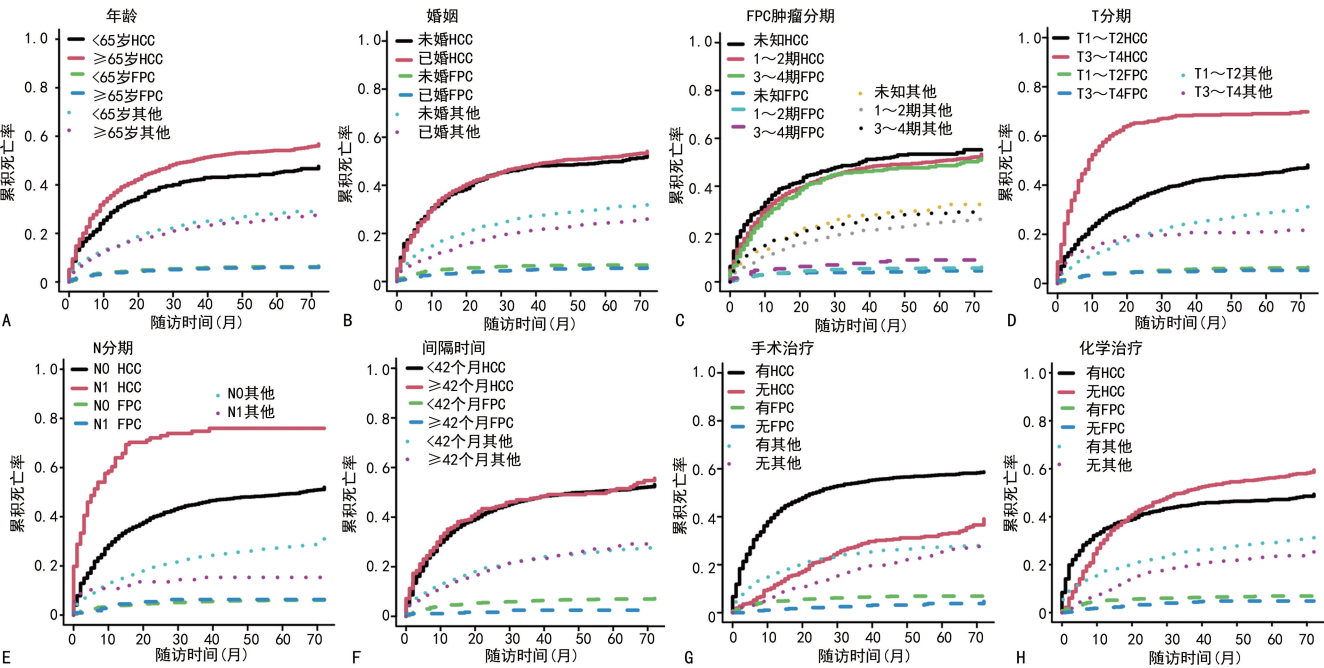
表 2 HCC 特异性死亡、FPC 特异性死亡和其他原因死亡率的竞争风险模型

项目	HCC 特异性死亡		FPC 特异性死亡		其他原因死亡	
	<i>sdHR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>sdHR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>sdHR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
性别						
女	1.000		1.000		1.000	
男	1.136(0.922~1.401)	0.190	0.800(0.463~1.380)	0.420	0.974(0.749~1.267)	0.850
年龄						
<65 岁	1.000		1.000		1.000	
≥65 岁	1.290(1.109~1.500)	0.001	0.966(0.646~1.445)	0.870	0.931(0.770~1.125)	0.460
婚姻状况						
未婚	1.000		1.000		1.000	
已婚	1.036(0.900~1.192)	0.680	1.024(0.700~1.497)	0.900	0.797(0.663~0.959)	0.016
种族						
白种人	1.000		1.000		1.000	
黑种人	1.089(0.896~1.325)	0.340	0.869(0.501~1.508)	0.620	0.951(0.722~1.251)	0.720
其他	1.016(0.842~1.226)	0.780	1.140(0.648~2.005)	0.650	0.819(0.615~1.090)	0.170
FPC 位置						
前列腺癌	1.000		1.000		1.000	
泌尿生殖系统肿瘤	1.085(0.882~1.334)	0.440	1.568(0.813~3.026)	0.180	0.866(0.639~1.173)	0.350
乳腺癌	1.245(0.871~1.779)	0.230	1.670(0.671~4.159)	0.270	0.694(0.424~1.135)	0.150
胃肠道肿瘤	0.864(0.679~1.100)	0.240	0.418(0.140~1.250)	0.120	1.434(1.052~1.955)	0.022
肺癌和支气管癌	0.612(0.437~0.856)	0.004	5.973(3.326~10.73)	<0.001	0.928(0.621~1.388)	0.720
血液系统癌症	1.121(0.855~1.471)	0.410	1.543(0.735~3.236)	0.250	1.081(0.746~1.568)	0.680
其他	0.990(0.798~1.228)	0.930	0.876(0.426~1.799)	0.720	1.226(0.915~1.642)	0.170
FPC 肿瘤分期						
未知	1.000		1.000		1.000	
1~2 期	0.998(0.834~1.195)	0.950	1.351(0.784~2.327)	0.280	0.841(0.662~1.069)	0.160
3~4 期	0.967(0.775~1.206)	0.710	1.785(0.946~3.370)	0.074	0.933(0.703~1.238)	0.630

续表 2 HCC 特异性死亡、FPC 特异性死亡和其他原因死亡率的竞争风险模型

项目	HCC 特异性死亡		FPC 特异性死亡		其他原因死亡	
	<i>sdHR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>sdHR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>sdHR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
间隔时间						
<42 个月	1.000		1.000		1.000	
≥42 个月	1.001(0.999~1.003)	0.570	0.985(0.976~0.994)	0.002	1.000(0.997~1.002)	0.750
T 分期						
T1~T2	1.000		1.000		1.000	
T3~T4	1.719(1.472~2.006)	<0.001	0.849(0.523~1.378)	0.510	0.760(0.599~0.965)	0.024
N 分期						
N0	1.000		1.000		1.000	
N1	1.584(1.198~2.093)	0.001	0.859(0.366~2.014)	0.730	0.540(0.325~0.897)	0.017
M 分期						
M0	1.000		1.000		1.000	
M1	1.438(1.160~1.783)	0.001	1.238(0.660~2.322)	0.510	0.937(0.683~1.285)	0.690
手术治疗						
无	1.000		1.000		1.000	
有	0.540(0.454~0.641)	<0.001	0.469(0.278~0.793)	0.005	0.793(0.640~0.982)	0.033
化学治疗						
无	1.000		1.000		1.000	
有	1.013(0.882~1.164)	0.830	0.544(0.360~0.823)	0.004	0.726(0.601~0.876)	0.001

sdHR:亚分布风险比;TNM 分期依据美国癌症联合委员会(AJCC)第 6 版分期。



A:年龄;B:婚姻;C:FPC 肿瘤分期;D:T 分期;E:N 分期;F:间隔时间;G:手术治疗;H:化学治疗。

图 2 单因素下特定原因的累计死亡率

2.4 HCC 特异性死亡的预测图

为了预测 spHCC 患者 1、3 和 5 年 HCC 特异性死亡的累积发生率,将 $P<0.05$ 的影响因素构建竞争风险列线图,见图 3。结果显示,HCC 特异性死亡模

型的 C 指数为 0.718(95% CI :0.693~0.743),说明模型具有较好的判别能力。同时,ROC 曲线表明模型具有良好的性能,内部验证绘制的 1、3、5 年 HCC 特异性累积发病率的校准曲线结果也证实模型的准

确性良好,见图 4。

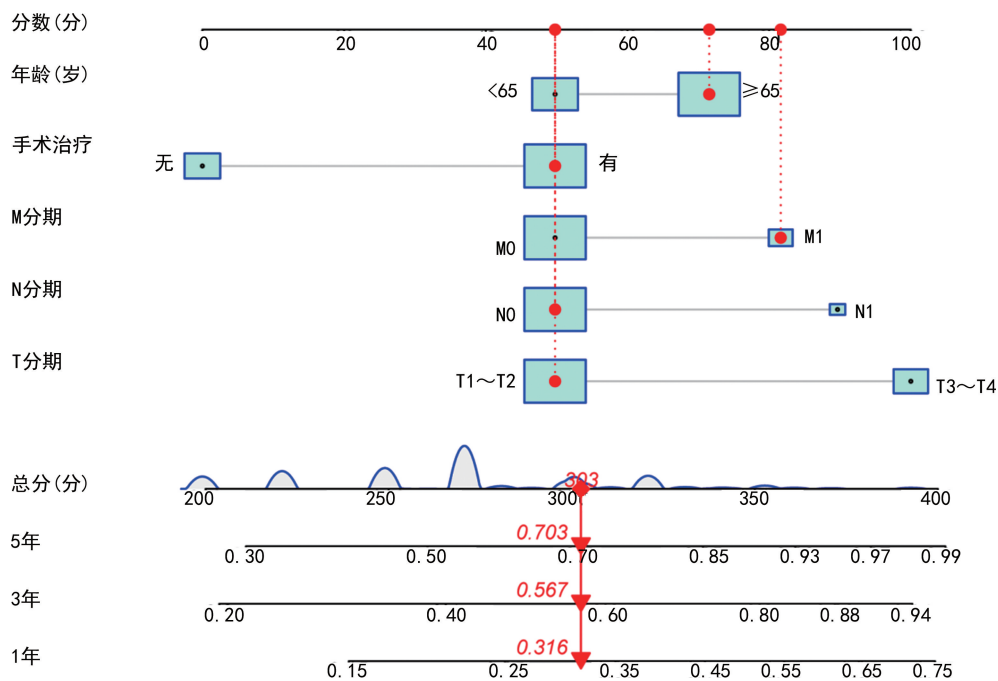
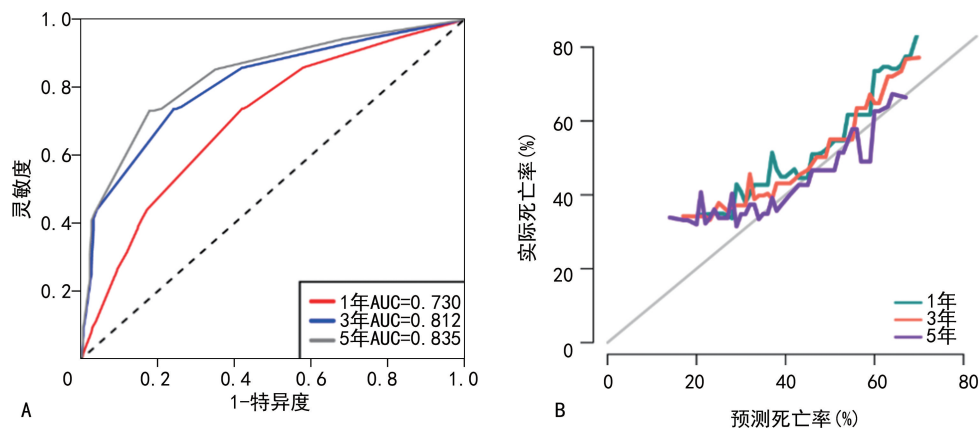


图 3 预测 spHCC 患者 1、3 和 5 年 HCC 特异性死亡列线图



A:ROC 曲线;B:校准曲线。

图 4 HCC 特异性死亡的 ROC 曲线和校准曲线

3 讨 论

近年来,癌症幸存者的人数不断增加,第 2 种甚至多种 SPM 人数也在增加。据文献报道,各种类型的 SPM 发生率为 1%~16%^[11]。SPM 的监测和治疗已成为肿瘤学实践中的一个重要问题,严格的纳入标准不仅影响了参与者的数量,还限制了临床研究结果的普遍性^[12],这使得研究者很少将目光投向这类群体。目前尚无研究关注 spHCC 患者的具体死亡原因,也没有研究分析 spHCC 人群中各种死亡原因的相关危险因素。

本研究从 2004—2015 年的 SEER 数据库中确定了 spHCC 人群的具体死亡原因及其影响因素,并通过多变量分析制订了可量化的竞争风险列线图。作为一种非常适合临床研究的评分工具,列线图能够预

测每个特定原因的比例子分布死亡风险,C 指数、ROC 曲线和基于 Bootstrap 重采样方法的校准曲线图均表明竞争风险列线图具有良好的预测性能。因此,本研究模型对临床医生制订 spHCC 患者的诊疗方案具有一定的参考价值。

本研究纳入的 1 777 例患者中超过 30% 的 FPC 是前列腺癌。前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤,占美国男性癌症的 20%,由于早期发现和有效治疗,其生存时间也明显延长^[13]。前列腺特异性抗原广泛应用于前列腺癌的早期筛查,可明显降低前列腺癌的死亡率。有研究表明,使用第二代雄激素受体抑制剂可明显改善前列腺癌患者的预后^[14],这些治疗方法可以明显延长患者的生存期。

HCC 作为特异性死亡原因的人群预后与患者年

龄、肿瘤 TNM 分期和是否手术有关。在本研究中，死于 HCC 的患者占总死亡人数的 60%。传统的分析方法(Kaplan-Meier 法、Cox 比例风险回归模型)研究 spHCC 生存结局的竞争事件会高估 spHCC 的死亡风险，导致竞争风险的偏差，据统计约 46% 的文献存在这种偏差^[15]。部分 spHCC 患者原本可能死于 HCC，但在此之前，由于 FPC、心脑血管疾病、车祸等原因导致的死亡时间较早。因此，本研究采用 Fine & Gray 检验代替传统的分析方法。

HCC 是一种起源于肝细胞的恶性肿瘤，被认为是肝硬化的并发症^[7,16]，90% 以上的 HCC 患者有肝硬化病史^[5,17]。因此，任何可能引起慢性肝病的原因都被认为是 HCC 的重要危险因素。慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、过度饮酒、食物中的黄曲霉毒素、吸烟和肥胖都可能导致肝硬化和肝癌的发生^[8,18-19]。HBV 与 HCC 相关，这已被学术界广泛认可^[20]。长期活动性 HBV 炎症感染可导致肝硬化风险增加，活动性病毒复制可增加 HCC 发病风险^[20-21]。根据 SEER 数据库，美国 HCC 患者的平均 5 年生存率仅为 19.6%^[8]。尽管 HCC 患者的生存状况仍然严峻，但过去数十年 HCC 治疗和早期检测技术的明显进步令人欣慰^[22-23]。历史上，HCC 的诊断是基于细胞学和组织学。现在，随着检测技术的进步，肝癌无需活检就能得到可靠的诊断。CT 和 MRI 技术大大提高了 HCC 的诊断性能^[24]。在过去的 30 年里，检测和治疗技术的进步使 HCC 的生存率明显提高^[25-26]。

FPC 特异性死亡的患者群体的生存与 FPC 至发生 HCC 的间隔时间及手术治疗、化学治疗有关，这似乎符合人们对癌症生存的看法。但其他原因死亡的 spHCC 人群的预后与其婚姻状况有关。在这群人中，有些人携带人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)，这个结果是可以理解的。SU 等^[27]研究发现，随着时间的推移，HIV 感染患者的 HCC 发病率明显增加。此外，该研究还发现，HIV 血清阳性可能影响 HCC 患者的预后，并可能构成 HCC 患者死亡的主要原因^[28]。

SPM 可能与基因突变有关。CHEN 等^[29]研究对来自 5 个种族/族裔人群(白人、非裔美国人、日裔美国人、拉丁裔和夏威夷原住民)的 3 223 例女性乳腺癌幸存者进行了前瞻性队列分析，结果发现 BRCA1、BRCA2 和 ERCC2 基因突变是乳腺癌幸存者发生 SPM 的危险因素，同时 DNA 修复机制可能是乳腺癌患者 SPM 的易感因素。一项基于瑞典非霍奇金淋巴瘤家族癌症数据库的研究表明，癌症家族史是 SPM 的危险因素^[30]。也有证据表明，霍奇金淋巴瘤和多发性

骨髓瘤幸存者的 SPM 风险增加与家族史相关^[31-32]。

本研究在 spHCC 患者大样本量群体中使用竞争风险模型分析 spHCC 患者特异性死亡危险因素，具有很大的优势，但也存在一些局限性。首先，这些数据均来自 SEER 数据库，属于回顾性分析，存在信息偏倚，同时也会受到人种、地域、环境、经济等因素的影响，其结论是否适用于我国人群需要进一步验证。其次，纳入的因素有一定的局限性，SEER 数据库缺少很多较为重要的信息，如基因突变及基因表达情况，以及可能与预后相关的吸烟、饮酒、术后并发症、心肺功能、肿瘤标志物等情况。最后，本研究通过 Bootstrap 重采样方法执行内部验证。虽然数据中的每个个体都有相同的机会被重新采样，但每个随机过程都可能导致不均匀的校准图。在后续研究中，将采取大样本量、多中心数据，继续对模型进行验证，以期探索出一个符合我国人群的预后模型，对临床实践提供指导。

综上所述，本研究基于 SEER 数据库使用 Fine & Gray 检验分析 spHCC 患者的竞争事件和死亡原因，并绘制竞争风险列线图，该模型在内部验证中表现出良好准确性和预测能力，可为临床实践提供一定参考。

参考文献

[1] ROCK C L, THOMSON C A, SULLIVAN K R, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(3): 230-262.

[2] ELORANTA S, SMEDBY K E, DICKMAN P W, et al. Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals: a tutorial of real-world data analysis [J]. J Intern Med, 2021, 289(1): 12-28.

[3] XIONG S, LIANG H, LIANG P, et al. Predilection site and risk factor of second primary cancer: a pan-cancer analysis based on the SEER database [J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(12): 1500-1502.

[4] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R, 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.

[5] TOH M R, WONG E Y T, WONG S H, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2023, 164

- (5):766-782.
- [6] ZHANG C H, CHENG Y, ZHANG S, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9):2029-2041.
- [7] 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中华肝脏病杂志编辑委员会. 肝细胞癌前病变诊断和治疗多学科专家共识(2023 版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(12):1250-1261.
- [8] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER P B, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC): epidemiology, etiology and molecular classification[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149:1-61.
- [9] LUN W, LUO C. Second primary colorectal cancer in adults: a SEER analysis of incidence and outcomes[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1):253.
- [10] SHANG J, KULABIEKE D, ZHU J, et al. Prognostic factors, treatment decisions, and nomograms for patients with second primary lung cancer following colorectal cancer: a population-based study [J]. *Updates Surg*, 2023, 75 (7): 1827-1842.
- [11] COPUR M S, MANAPURAM S. Multiple primary tumors over a lifetime[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2019, 33(7):629384.
- [12] KIM E S, BRUINOOG S S, ROBERTS S, et al. Broadening eligibility criteria to make clinical trials more representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research joint research statement[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(33):3737-3744.
- [13] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69 (1):7-34.
- [14] KHALILI M, WONG R J. Underserved does not mean undeserved: unfurling the HCV care in the safety net[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63 (12): 3250-3252.
- [15] AUSTIN P C, LATOUCHE A, FINE J P. A review of the use of time-varying covariates in the Fine-Gray subdistribution hazard competing risk regression model. *Statistics in medicine*[J]. *Stat Med*, 2020, 39(2):103-113.
- [16] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):6.
- [17] MARRERO J A, KULIK L M, SIRLIN C B, et al. Diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 68(2):723-750.
- [18] KULIK L, EL-SERAG H B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2):477-491.
- [19] HUANG D Q, MATHURIN P, CORTEZ-PINTO H, et al. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20 (1):37-49.
- [20] SHI J F, CAO M, WANG Y, et al. Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050? [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(5):1051-1065.
- [21] KONYN P, AHMED A, KIM D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(11):1295-1307.
- [22] MAKI H, HASEGAWA K. Advances in the surgical treatment of liver cancer [J]. *Biosci Trends*, 2022, 16(3):178-188.
- [23] GANESAN P, KULIK L M. Hepatocellular carcinoma: new developments[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(1):85-102.
- [24] YANG J D, HEIMBACH J K. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma[J]. *BMJ*, 2020, 371:m3544.
- [25] DING J, WEN Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21 (1): 1157.
- [26] LLOVET J M, DE BAERE T, KULIK L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5):293-313.
- [27] SU G L, ALTAYAR O, O'SHEA R, et al. AGA clinical practice guideline on systemic therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3):920-934.
- [28] PINATO D, ALLARA E, CHEN T, et al. Influence of HIV infection on the natural history of hepatocellular carcinoma: results from a global multicohort study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4):296-304. (下转第 837 页)

[11] ZHU Z,YANG X,FU J,et al. Scalp trichilemmal cyst:a case report[J]. *Medicine*,2023,102(28):e34213.

[12] 李宇玥,李冠军,于伟,等. 遗传性头部多发外毛根鞘囊肿一家系[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*,2021,29(1):68-69.

[13] SERPETSIDAKI E,GKIONIS I G,ARVELA-KI R N,et al. A rare ossifying trichilemmal cyst in a young female patient:a case report and literature review[J]. *Dermatol Rep*,2022,15(2):9569.

[14] KAWAGUCHI M,KATO H,SUZUI N,et al. Imaging findings of trichilemmal cyst and proliferating trichilemmal tumour[J]. *Neuroradiol J*,2021,34(6):615-621.

[15] TOLA E N,ELEZOGLU B,DELLAL F D. Simple vulval trichilemmal cyst[J]. *J Obstet Gynaecol*,2013,33(3):320-321.

[16] KADRI R,PARAMESHWAR D,ILANTHODI S,et al. Trichilemmal cyst of the bulbar conjunctiva:a rare presentation[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*,2013,20(4):366-368.

[17] MADAN S,JOSHI R. Trichilemmal cyst of the penis in a paediatric patient[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*,2015,15(1):e129-132.

[18] SAHITO A M,SEHAR A,KUMARI U,et al. Scrotal trichilemmal cysts:a case report[J]. *Ann Med Surg (Lond)*,2023,85(5):2166-2168.

[19] LEE D Y,HAN K M,YOON J S. A malignant proliferating trichilemmal cyst arising on the elbow of a man:a case report and review of the literature[J]. *Medicine*,2023,102(25):e34035.

[20] ZHANG L,LIN Z,WU H,et al. Corneal perforation caused by eyelid margin trichilemmal carcinoma:a case report and review of literature[J]. *Front Med (Lausanne)*,2022,9:896393.

[21] 刘玲,王雷,王刚. 外毛根鞘囊肿样痣一例[J]. *罕见病研究*,2023,2(2):281-284.

[22] DÜNDAR M A,VARSAK Y K,KOZACIOĞLU S,et al. Giant trichilemmal cyst of the submental region[J]. *J Craniofac Surg*,2014,25(6):2257-2259.

[23] HE P,CUI L G,WANG J R,et al. Trichilemmal cyst:clinical and sonographic features[J]. *Ultrasound Med*,2019,38(1):91-96.

[24] 曹飞燕,姜柳,唐斌,等. 毛根鞘囊肿与表皮样囊肿超声鉴别诊断[J]. *贵州医药*,2022,46(4):643-645.

[25] 谢斌兴,朱凌源. 超声造影在乳腺积乳囊肿中的应用研究[J]. *现代医用影像学*,2022,31(5):944-946.

[26] 何渊民,刘宇,王刚,等. 毛囊肿 16 例临床和组织病理分析[J]. *临床皮肤科杂志*,2016,45(11):769-770.

[27] GOKALP H,GURER M A,ALAN S. Trichofolliculoma:a rare variant of hair follicle hamartoma[J]. *Dermatol Online J*,2013,19(8):19264.

[28] 李梅,刘世喜,周光耀,等. 外耳道恶性增生性外毛根鞘瘤 1 例[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*,2020,27(3):167-168.

[29] 余卉姣,文明. 头皮增生性外毛根鞘瘤 1 例[J]. *中国临床神经外科杂志*,2021,26(10):816.

[30] 芦青,林铤. 大腿根部恶性增生性外毛根鞘瘤超声表现 1 例[J]. *中国医学影像技术*,2018,34(3):472.

[31] REN W W,WU L,WANG Q,et al. The value of ultrasound for differentiating trichilemmal cysts from epidermoid cysts[J]. *J Ultrasound Med*,2023,42(9):1941-1950.

(收稿日期:2023-12-31 修回日期:2024-01-25)
(编辑:成卓)

(上接第 832 页)

[29] CHEN F,PARK S L,WILKENS L R,et al. Genetic risk of second primary cancer in breast cancer survivors:the multiethnic cohort study[J]. *Cancer Res*,2022,82(18):3201-3208.

[30] CHATTOPADHYAY S,ZHENG G,SUD A,et al. Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma:family history and survival[J]. *Int J Cancer*,2020,146(4):970-976.

[31] SUD A,THOMSEN H,SUNDQUIST K,et al. Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history[J]. *J Clin Oncol*,2017,35(14):1584-1590.

[32] CHATTOPADHYAY S,YU H,SUD A,et al. Multiple myeloma:family history and mortality in second primary cancers[J]. *Blood Cancer J*,2018,8(8):75.

(收稿日期:2023-09-28 修回日期:2023-12-30)
(编辑:袁皓伟)