

·综述·

胃与结直肠多原发癌诊治研究进展

施令霞^{1,2}, 徐胜^{2*}

1.右江民族医学院, 广西 百色 533000

2.广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院) 胃肠·疝·肠痿外科, 广西 南宁 530021

【摘要】 胃与结直肠多原发癌是消化道相关性多原发恶性肿瘤的常见类型, 具有肿瘤异质性强、治疗决策复杂等特点。随着医疗技术的进步, 长期生存的胃肠原发癌患者明显增多, 而胃与结直肠多原发癌的发病率及检出率亦呈升高趋势, 其5年生存率显著低于单原发癌。近年来, 胃与结直肠多原发癌的研究领域在流行病学特征、发病机制、新辅助治疗和转化治疗、手术治疗策略、手术方式选择、保功能手术、预后影响因素及辅助治疗与多学科协作等方面取得了一定进展, 本文旨在总结其相关研究成果, 为临床实践提供参考依据。

【关键词】 胃与结直肠多原发癌; 多原发恶性肿瘤; 肿瘤异质性; 治疗决策; 预后

Research advances in the diagnosis and treatment of gastric and colorectal multiple primary cancers

Shi Lingxia^{1,2}, Xu Sheng^{2*}

1.Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China

2.Department of Gastrointestinal, Hernia, and Fistula Surgery, Guangxi Academy of Medical Sciences / People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China

*Corresponding author: Xu Sheng, E-mail: feisheng00@163.com

【Abstract】 Gastric and colorectal multiple primary cancers (GCRMPC) represent a common type of digestive tract-associated multiple primary malignancies, characterized by high tumor heterogeneity and complex therapeutic decision-making. With advancements in medical technology, the number of long-term survivors from primary gastrointestinal cancers has significantly increased, leading to a rising incidence and detection rate of GCRMPC. Notably, the 5-year survival rate of GCRMPC is significantly lower than that of single primary cancers. In recent years, research on GCRMPC has made progress in multiple areas, including epidemiological characteristics, pathogenesis, neoadjuvant and conversion therapies, surgical strategies and approaches, function-preserving surgery, prognostic factors, adjuvant therapy, and multidisciplinary collaboration. This article aims to summarize these research advancements to provide evidence-based references for clinical practice.

【Key words】 Gastric and colorectal multiple primary cancers; Multiple primary malignancies; Tumor heterogeneity; Therapeutic decision-making; Prognosis

随着公众健康意识的加强及早期癌症筛查技术的进步, 胃与结直肠多原发癌 (gastric and colorectal multiple primary cancers, GCRMPC) 的检出率日益增高。GCRMPC 具有肿瘤异质性强、治疗决策复杂的特点, 其5年生存率相较于单原发癌明显更低^[1]。GCRMPC 的治疗在过去主要以单一手术治疗为主, 如今, 在以往治疗的基础上, 增加

了基于多学科诊疗 (multidisciplinary treatment, MDT) 的综合治疗方式, 包括术前新辅助治疗、姑息性治疗或二次切除治疗等。近年来, 一系列相关研究成果为 GCRMPC 的诊治带来了新的借鉴与参考。

1 流行病学

随着基础医学与临床医学的快速发展, 第一原发癌患者的生存时间持续延长, 但与普通人群比较, 其发生第二、三原发癌的风险更高。由于长

* 通信作者: 徐胜, E-mail: feisheng00@163.com

期生存的第一原发癌患者明显增多, GCRMPC 的发病率亦呈升高趋势。2024年, 一项回顾性研究纳入8059例胃肠道恶性肿瘤, 其中多原发恶性肿瘤为85例, 占比1.05%; 同时性多原发恶性肿瘤占67.06% (57/85), 异时性多原发恶性肿瘤占32.94% (28/85); 在同时性多原发恶性肿瘤中最常见的组合是直肠-结肠癌, 而异时性多原发恶性肿瘤中最常见的组合是胃-结肠癌^[2]。异时性多原发恶性肿瘤的诊断中位间隔时间为53个月; 从第一原发癌确诊起算的1年、3年和5年总生存率分别为91.36%、65.41%和45.97%; 从第二原发癌确诊起算的1年、3年和5年总生存率则分别为67.90%、29.90%和17.37%^[2]。另一项回顾性研究结果显示, 2013—2019年共收治合并结直肠癌恶性肿瘤的多原发恶性肿瘤患者235例, 占同期5878例结直肠癌恶性肿瘤患者的4.00%; 其中男154例, 女81例, 男女之比为1.90:1, 第一原发癌的中位诊断年龄为64岁; 同时性多原发癌患者90例(38.30%), 异时性多原发癌患者145例(61.70%), 同时性多原发癌患者第一原发癌的诊断年龄大于异时性多原发癌患者(65岁比62岁, $P=0.022$); 中位发病间期为13.25个月(95%CI 19.61~27.23个月), 第一原发癌诊断年龄与发病间期呈负相关($r=-0.224$, $P<0.001$)^[3]。

2 发病机制

GCRMPC的发病机制目前尚不清楚。其分子机制可能涉及遗传易感性、关键基因突变、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)等。Wang等^[4]的研究结果显示, 66.7%的遗传性多发性胃癌与胚系 $MSH2$ 突变相关。Yang等^[5]的研究结果表明, 与单发结直肠癌相比, 散发性同时性结直肠癌具有更高的高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden-high, TMB-H)发生率(10.0%~16.0%比33.3%)和高微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)发生率(12.0%~17.0%比29.4%)。另有研究显示, 同时性多原发结直肠癌患者的错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)/MSI-H发生率显著高于单发结直肠癌患者, 这一结果在免疫组织化学(50/239比872/13 037)和下一代测序技术(17/78比15/94)检测中均得到证实^[6]。与单发结直肠癌相比, 同时性多原发结直肠癌患者中 $EGFR$ 和 $PIK3CA$ 突变更常见, 而 $TP53$ 突变较少见。此

外, 在同时性多原发结直肠癌患者中, 更高的肿瘤突变负荷与更高的MSI相关^[6]。

3 诊断标准

根据《多原发肿瘤诊治中国专家共识(2024版)》, 同时性或异时性GCRMPC的诊断标准需满足以下条件: ①胃与结直肠同时性(间隔时间 ≤ 6 个月)或异时性(间隔时间 > 6 个月)发生至少2个彼此独立的原发癌; ②每个肿瘤经组织病理学证实, 并排除转移与术后复发; ③对于胃内多原发癌, 不同肿瘤之间需有一定距离的正常胃壁组织, 以浸润程度最深、侵犯范围最大者为第一原发癌, 其他为第二、三等原发癌; ④对于结直肠内多原发癌, 位于结直肠不同部位的肿瘤之间需有 > 5 cm的正常肠壁组织, 并排除家族性腺瘤性息肉病^[7]。

同时性GCRMPC可分为以下3种类型: 胃内多灶型(如胃窦癌+胃体癌)、结直肠内多灶型以及跨器官型(如胃+结直肠)。而异时性GCRMPC则可分为胃内异时型(二次胃癌)、结直肠内异时型和跨器官异时型(如胃癌术后结直肠癌)。GCRMPC与遗传性肿瘤综合征密切相关, 尤其是某些以常染色体显性遗传为特征的综合征, 明确诊断可显著改变其治疗决策及家系管理。例如, 林奇综合征是最常见的遗传性结直肠癌易感综合征, 由 $MLH1$ 、 $MSH2$ 、 $MSH6$ 或 $PMS2$ 基因突变导致发生错配修复(mismatch repair, MMR)功能缺陷, 诊断需结合免疫组织化学检测MMR蛋白表达缺失、MSI检测及胚系基因测序。家族性腺瘤性息肉病由 APC 基因突变引起, 典型表现为结直肠内超过100枚息肉, 需通过结肠镜筛查及基因检测确诊。家族性腺瘤性息肉病若不干预几乎全部会进展为结直肠癌, 因此这类患者通常需接受预防性全结直肠切除, 同时需采用胃十二指肠镜监测胃底腺息肉的癌变风险。遗传性弥漫型胃癌与 $CDH1$ 基因突变相关, 诊断依赖胃镜(联合靛胭脂染色提高检出率)及基因检测。 $CDH1$ 突变携带者终生胃癌风险高达70%^[8], 通常建议预防性全胃切除, 女性患者还需监测乳腺癌风险[如乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)监测]。黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)由 $STK11$ 基因突变导致, 表现为胃肠道多发错构瘤性息肉, 需内镜筛查及基因检测确诊。患者需定期进行内镜下息肉切除, 并终生监测胃肠道及乳腺、胰腺等癌症

风险。

4 新辅助治疗和转化治疗策略

GCRMPC 的新辅助治疗与转化治疗策略需根据肿瘤分期、分子特征及患者耐受性个体化制定。根据《多原发肿瘤诊治中国专家共识(2024版)》,对于同时性多原发、均为局部进展期肿瘤,可按“生物学行为差→优”的次序,先行新辅助/转化治疗后再分期或同期手术;第一原发肿瘤为局部进展期且已控制 ≥ 1 年,第二原发肿瘤若为局部进展期,则优先对该病灶行新辅助治疗,再考虑手术^[7]。各病灶的新辅助/转化治疗方案、分子靶向及免疫药物选择,则遵循相应单发肿瘤的现行中国抗癌协会或美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)等指南,不另设特殊组合^[7]。其中,针对胃癌的新辅助/转化治疗方案,在中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)2025版的胃癌诊疗指南中,对于非食管胃结合部癌和食管胃结合部癌的 $cT_{3-4a}N^+M_0$ 、 $cIII$ 期患者,新辅助化疗推荐 SOX 方案(奥沙利铂+替吉奥)(I级推荐,证据级别 1A 类);而对于 dMMR/MSI-H 型非食管胃结合部癌,新辅助治疗推荐程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)单抗联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA4)单抗方案(II级推荐,证据级别 2B 类)^[9]。在《精准外科胃癌转化治疗专家共识(2025版)》中,对于肿瘤侵犯邻近脏器($cIVa$ 期)或合并远处转移($cIVb$ 期)的 IV 期胃癌患者可实施转化治疗:人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性者推荐根据综合阳性评分(combined positive score, CPS)选择应用化疗 $\pm$ 免疫治疗作为转化治疗方案,HER2 阳性者则推荐应用化疗+曲妥珠单抗+帕博利珠单抗作为转化治疗方案(证据等级:1B;推荐等级:B;专家赞同率:100.0%);对于 dMMR/MSI-H 的 IV 期胃癌患者,无论 HER2 状态,可考虑应用免疫治疗作为转化治疗方案(证据等级:1B;推荐等级:B;专家赞同率:100.0%)^[10]。关于结直肠癌的新辅助/转化治疗方案,则主要参考 CSCO 2025 版的结直肠癌诊疗指南及《精准结直肠癌外科诊疗专家共识(2025版)》:对于潜在可切除的结肠癌(如部分 T_{4b} 、 M_0 期或转移性结肠癌),dMMR/MSI-H 患者在新辅助/转化治疗中优先使用免疫治

疗(PD-1 单抗 $\pm$ CTLA-4 单抗),微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)或低微卫星不稳定(microsatellite instability-low, MSI-L)/错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)患者可选择化疗(如氟尿嘧啶类联合奥沙利铂或伊立替康) $\pm$ 靶向治疗(依据原发灶部位和 RAS/BRAF 突变状态);对于中低位 $cT_{3/4}$ 期或 N^+ 期的局部进展期直肠癌,则需依据临床风险评估以及分子标志物等特点制订个体化的新辅助治疗方案,包括采用全程新辅助治疗模式、选择性放化疗以及合理应用免疫检查点抑制剂等^[11-12]。进行临床决策时需综合考量各原发肿瘤的特征,通过 MDT 制定最优治疗方案。

5 手术策略

同时性或异时性 GCRMPC 因发生时间顺序不同,其手术治疗策略也存在差异。

(1)对于胃内多灶型同时性多原发癌,需结合 Borrmann 分型及肿瘤间距来确定手术方式:①若病灶间距 ≥ 5 cm 且位于不同胃区(如贲门+胃窦),推荐全胃切除(尤其是低分化腺癌);②若病灶局限在同一胃区(如胃体中部)且分化良好(G_1/G_2 级),可实施近端/远端胃切除术,并结合术中冰冻切片以确保切缘阴性(R0 切除)^[13-14]。

(2)对于结直肠内多灶型同时性多原发癌,全结直肠切除术适用于以下情况:①病灶累及 ≥ 3 个结肠区域(如升结肠+横结肠+乙状结肠);②存在遗传性综合征(林奇综合征/家族性腺瘤性息肉病),预防性切除可显著降低异时癌的发生风险;③伴有严重并发症(肿瘤导致肠梗阻、穿孔或严重出血)^[15-18]。节段性切除术适用于以下情况:①病灶局限在单一结肠区域(如左半结肠)且分化良好(G_1/G_2 级);②术前循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测阴性(无隐匿转移)^[19-20]。

(3)对于跨器官型同时性多原发癌,如胃癌+结肠癌,全胃+全结肠切除术适用于以下情况:①明确遗传突变(*CDH1* 基因突变)、胃癌累及 ≥ 2 个胃区(如贲门+胃体)且存在 No.4、5、6 组淋巴结转移^[9]。②结肠癌侵犯 ≥ 2 个结肠区域(如升结肠+乙状结肠)且伴有高危因素(如 dMMR/MSI-H、印戒细胞成分)^[21]。局限性联合切除(胃部分切除+结肠节段切除)适用于:①早期局限性病变,如胃癌为 $T_3N_0M_0$ 期,直径 ≤ 2 cm,且位于单一胃区(如胃窦);结直肠癌为 $T_3N_0M_0$ 期,且局限在单一结肠区域(如

乙状结肠)^[22]。②功能保留需求:适用于高龄(≥ 70 岁)且体能状态较差者^[23]。

(4)对于胃内异时性多原发癌,全胃切除术指征:①*CDH1* 胚系突变;②同时性或异时性多灶癌累及胃近端(贲门/胃体)及远端(胃窦),无法通过部分切除保留足够残胃(残胃容积 $<1/3$);③既往部分切除后复发癌侵犯吻合口或残胃淋巴引流路径(如胃左动脉旁淋巴结转移)^[24-25]。部分胃切除术适用于原发病灶均为 $cT_1N_0M_0$ 期的非遗传性(*CDH1/MMR* 基因阴性)病例且术后预期残胃容积 $\geq 1/2$ ^[26]。内镜治疗适用条件:①内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)/内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)适应证为病变长径 ≤ 2 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a} 期),分化型,不伴溃疡(ulcer 0, UL0)。②ESD适应证包括病变长径 >2 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a} 期),分化型,UL0;病变长径 ≤ 3 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a} 期),分化型,UL1;病变长径 ≤ 2 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a} 期),未分化型,UL0^[27]。

(5)对于结直肠内异时性多原发癌,全结直肠切除术指征:①新发病灶累及 ≥ 2 个结肠区域(如升结肠+乙状结肠)或合并广泛腺瘤(≥ 50 枚息肉);②遗传性综合征(林奇综合征/家族性腺瘤性息肉病),预防性切除可降低三次癌风险;③吻合口癌伴脉管侵犯或神经侵犯^[28-31]。节段性切除术适用条件:①新发病灶局限于单一结肠区域(如左半结肠),分化良好(G_1/G_2 级),且术前 ctDNA 检测阴性;②初次手术为保肛低位前切除,新发病灶距吻合口 ≥ 3 cm^[19,32]。

(6)对于胃癌术后发生的异时性 GCRMPC,其治疗决策需综合遗传背景和临床特征制定。若经检测确认为林奇综合征相关(dMMR/MSI-H型)肿瘤,推荐行预防性全结直肠切除术^[33];非遗传性病例则根据肿瘤分期选择节段性切除联合回盲瓣保留术^[34]。在需要分期手术的情况下,其适应证主要包括:①肿瘤负荷不均,应优先处理进展迅速或症状显著的病灶,如胃癌伴出血/梗阻时先行腹腔镜胃切除,4~6周后处理结直肠病灶;若为结直肠癌伴肠梗阻则优先行结直肠切除,4周后再处理胃部肿瘤。②患者耐受性不足,包括心肺功能不全(美国麻醉医师协会分级 $\geq$ Ⅲ级)或严重营养不良(血清白蛋白 <30 g/L且体重指数 <18.5 kg/m²)。③需要新

辅助治疗的局部进展期结直肠癌($cT_{3-4}N^+$ 期),此类患者需先完成 FOLFOX 方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)联合放疗的新辅助治疗后再考虑手术^[35-36]。所有治疗方案的制定均需经过 MDT 讨论。

6 手术方式的选择

6.1 腹腔镜手术

相较于传统的开腹手术,腹腔镜手术因其创伤小、恢复快的优势,在 GCRMPC 的治疗中展现出良好的应用前景^[37-39]。全腹腔镜手术仅需在腹部建立数个微小切口即可完成肿瘤切除,显著减少手术创伤并促进术后康复。Lu 等^[40]的研究证实,在同时性胃癌合并结肠癌患者中,腹腔镜手术较传统开腹手术能有效减少切口相关并发症。然而,对于肿瘤位置深、与周围脏器广泛粘连或存在多发病灶的复杂病例,开腹手术仍具有更好的术野暴露和肿瘤根治性切除的优势。在异时性多原发癌的治疗决策中,需审慎评估患者的耐受性和肿瘤的可切除性^[41-42]。针对复发或新发肿瘤的治疗,应当基于肿瘤生物学特征和患者全身状况制定个体化方案:若患者一般状况良好且新发肿瘤分期较早,可考虑再次手术切除,但必须通过全面的术前评估[包括增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)/MRI 等影像学检查和病理活检]明确肿瘤范围及生物学特性,以确保手术的安全性和治疗效果^[43]。

6.2 机器人手术

机器人手术在 GCRMPC 治疗中展现出独特的技术优势,特别是在复杂病例治疗和多脏器联合切除方面。相较于传统腹腔镜手术,机器人手术系统凭借其三维高清视野、7个自由度 EndoWrist 机械臂的灵活操作和震颤过滤功能,在以下方面具有显著优势。首先,在解剖复杂区域(如低位直肠、食管胃结合部)的精细操作中,机器人手术能更精准地完成保肛手术和淋巴结清扫,相关研究显示其淋巴结获取数量显著多于腹腔镜手术($MD=-0.65$, $P=0.04$)^[44]。其次,对于需要多脏器联合切除的晚期病例(如侵犯膀胱、子宫或前列腺的 T_{3-4} 期肿瘤),机器人手术系统可实现在狭小空间内的多象限同步操作,临床数据显示其 R0 切除率可达 90.7% (78/86),且中转开腹率仅为 3.5%^[45]。最后,在肥胖患者(体重指数 >30 kg/m²)或既往有腹部手术史造成的粘连病例中,机械臂的灵活性和稳定性可降

低手术难度^[45]。虽然与腹腔镜手术相比,机器人手术时间较长(平均延长 1.72 h),但其微创优势使住院时间缩短 0.42 d($P=0.003$),且不增加吻合口漏等并发症风险^[44]。长期随访数据显示,接受机器人多脏器切除的患者 3 年总生存率达 88%,局部复发率仅为 6.1%,证实了其肿瘤学安全性^[45]。然而,机器人手术并非理想的微创解决方案,其优势在单一癌种、固定位置的手术中较为明显,对于多部位的多原发癌,其优势并不突出。此外,机器人手术还存在设备费用高昂和学习曲线陡峭等限制因素。因此,对于具备条件的医疗中心,机器人手术可被视为手术方式的选择之一,但其应用需要结合具体病例进行综合考量。

6.3 保功能手术

功能保留手术在 GCRMPC 治疗中具有特殊的重要性和挑战性。与单原发癌相比,多原发癌患者往往需要接受多次手术干预,这使得功能保留策略显得尤为重要。在直肠癌手术中,多原发癌患者可能需要考虑 2 次或多次手术对盆底功能的累积影响,因此低位前切除综合征评分、国际前列腺症状评分等评估更为关键,建议在每次手术前后都进行系统评估。对于近端胃癌合并结直肠癌的患者,消化道重建方式的选择需要统筹考虑,例如在胃切除时优先选择双通道重建以降低反流风险,同时为可能的后续结直肠手术保留操作空间,但需注意的是,双通道重建操作相对复杂、吻合口较多,可能会增加术后吻合口漏、狭窄等并发症的风险^[46]。在遗传性多原发癌(如林奇综合征)患者中,功能保留策略更需要个体化制定:对于 *MLH1/MSH2* 突变的高危患者,可考虑分期进行次全结肠切除,先处理风险最高的病灶;而对于 *MSH6/PMS2* 突变的较低危患者,则可选择保留更多肠段的节段性切除^[47]。值得注意的是,多原发癌患者的功能保留手术需要特别强调多学科协作和长期随访,建立包括外科、肿瘤科、营养科和康复科在内的综合管理团队,定期评估患者的营养状况和器官功能。随着机器人手术和精准医学的发展,多原发癌患者的功能保留手术有望在确保肿瘤根治性的同时,更好地维持患者的长期生活质量。

7 预后影响因素分析

多原发癌的预后特征显著区别于单原发癌,其预后受多种复杂因素的影响,包括多原发灶的

时空异质性、综合治疗策略的选择以及患者个体特征。研究显示,异时性胃多原发癌患者的总生存率显著优于同时性胃多原发癌患者,其中位总生存期分别为 4.7 年和 14.8 年,10 年总生存率分别为 48.2% 和 80.7%($P<0.001$)^[48]。这一现象可能与异时性多原发癌患者有更多机会接受早期筛查和干预有关。综合治疗策略的选择对多原发癌患者的预后同样有着显著影响。由于多原发癌患者通常需要同时或相继接受多种治疗(如手术、化疗、放疗等),治疗方案的复杂性和潜在的相互作用增加了治疗的挑战性。采用序贯治疗比同步治疗更能减少治疗相关的不良反应,从而提高患者的耐受性和生活质量^[7]。除了治疗相关因素(如单原发癌患者接受放疗后诱导产生的第二原发癌预后更差),遗传易感性(如 *TP53* 突变携带者的多原发癌更具侵袭性)和患者个体特征也是多原发癌患者预后的影响因素之一。陈亚男等^[49]报道了 1 例回盲部和乙状结肠同时性多原发印戒细胞癌的罕见病例,显示印戒细胞癌、多原发性、年龄、高分级、高腹膜癌指数、淋巴结受累、腹膜转移和肿瘤分布部位均与预后不良相关,强调了多原发癌患者个体化治疗的重要性,提示临床医生在制定治疗方案时需要综合考虑患者的具体情况。

8 辅助治疗与多学科协作的价值

在 GCRMPC 的术后辅助治疗决策中,治疗方案制定需遵循“高危主导”原则,即根据所有原发灶中分期最晚、生物学行为最具侵袭性的肿瘤来确定辅助治疗策略。具体实施需考虑以下关键点:①对于同时性 GCRMPC,若任一病灶存在淋巴结转移(N^+)或为 T_{3-4} 期,即需启动辅助治疗,方案选择应兼顾各原发灶的分子特征(如胃癌 *HER2* 状态、结直肠癌微卫星状态)^[50]。②当原发灶分期差异显著时(如胃癌 pT_2N_0 期合并结肠癌 pT_3N_1 期),应按高危病灶(结肠癌)选择 FOLFOX/CAPOX(卡培他滨+奥沙利铂)方案,但需调整剂量以平衡胃切除术后患者的耐受性^[51]。③特殊情况下需个体化调整,若晚期病灶为 dMMR/MSI-H 型,可优先采用 PD-1 抑制剂单药(如帕博利珠单抗)替代传统化疗;若存在药物冲突(如胃癌需紫杉类而结直肠癌需避开),则需 MDT 讨论制定折中方案^[52]。值得强调的是,所有辅助治疗决策必须基于 MDT 的全面评估,整合各原发灶的病理报告(分级、切缘、

脉管侵犯)、分子检测结果(HER2/MSI)及患者耐受性指标(如术后营养状态、器官功能),并通过定期影像学复查(每3~6个月)及时调整方案。

9 结语与展望

目前关于GCRMPC的研究大多为单中心回顾性分析,样本量相对较小,缺乏大规模多中心前瞻性研究,关于不同类型多原发癌预后差异及机制的研究不足。与单原发癌相比,GCRMPC的临床治疗面临多维度的挑战。其一,肿瘤异质性与治疗靶点之间的冲突;其二,手术范围与功能保留之间的权衡困境;其三,多模式治疗的协同难题;其四,特殊人群临床管理的复杂性。尽管手术仍然是GCRMPC的主要治疗方式,尤其对于早期或局部病变的患者,但单一手术干预往往无法完全解决问题。未来依托分子分型、术中实时监测以及人工智能技术实现个体化决策,从“最大耐受切除”转向“精准必要切除”是必然的发展趋势。总之,通过综合手术及辅助治疗,整合多组学分析和机器学习,并协同MDT,相信在不久的将来,我们将实现从“病灶切除”到“患者整体生存质量优化”的跨越。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] 陆小柳, 陈金凤, 唐曦平. 合并结直肠癌的多原发癌患者临床特征及预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(2):107-112.
- [2] ZHU C, LI Z. Clinical analysis of multiple primary gastrointestinal malignant tumors: A 10-year case review of a single-center[J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(4): 1204-1212.
- [3] 乐晨琴, 周欣毅, 杨琦, 等. 合并结直肠恶性肿瘤的多原发恶性肿瘤临床流行病学特点及病理特征分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(3): 210-215.
- [4] WANG A, LI Z, WANG M, et al. Molecular characteristics of synchronous multiple gastric cancer[J]. Theranostics, 2020, 10(12): 5489-5500.
- [5] YANG L, JIANG T, HE M, et al. Comprehensive genomic characterization of sporadic synchronous colorectal cancer [J]. Cell Rep Med, 2023, 4(10): 101222.
- [6] ZHAO Y, WU J, PEI F, et al. Molecular typing and clinical characteristics of synchronous multiple primary colorectal cancer [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(11): e2243457.
- [7] 廖子君, 罗志国. 多原发肿瘤诊治中国专家共识(2024版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23 (1): 15-24.
- [8] HANSFORD S, KAURAH P, LI -CHANG H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(1): 23-32.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南 2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [10] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中国抗癌协会腔镜与机器人外科分会, 等. 精准外科胃癌转化治疗专家共识(2025版)[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(3):281-292.
- [11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南 2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [12] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 《中华消化外科杂志》编辑委员会. 精准结直肠癌外科诊疗专家共识(2025版)[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(4): 407-428.
- [13] SONG X, ZHANG W, LIU K, et al. Prognostic impact of Borrmann classification on advanced gastric cancer [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 45.
- [14] TAMAGAWA H, AKIYOSHI K, KANO K, et al. The impact of intraoperative blood loss on the long-term prognosis after curative resection for Borrmann type IV gastric cancer [J]. Anticancer Res, 2020, 40 (1): 405-412.
- [15] 唐宗江, 刘小健, 唐卫中, 等. 结直肠切除术的应用体会[J]. 大肠肛门病外科杂志, 2000, 6(2): 120-125.
- [16] GOUDARZI Y, MORADI K, AGHAEI S. Effect of genetic profiling on surgical decisions at hereditary colorectal cancer syndromes [J]. Heliyon, 2024, 10(15): e34375.
- [17] FALSETTI I, PALMINI G, IANTOMASI T, et al. Mechanisms of action of phytoestrogens and their role in familial adenomatous polyposis[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(5): 640.
- [18] 牛丽云, 张峻岭, 刘天野, 等. 直肠同时性多原发癌的临床病理特征和预后分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(5): 550-555.

- [19] O'DONNELL CDJ, NALEID N, SIRIPOON T, et al. Circulating tumor DNA predicts early recurrence following locoregional therapy for oligometastatic colorectal cancer[J]. *Cancers*, 2024, 16(13): 2407.
- [20] 翟王妍, 王斐, 等. 循环肿瘤 DNA 检测对 II 期结直肠癌术后患者预后的预测价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(4): 680-685.
- [21] 徐立斌, 邵永孚, 赵东兵, 等. 同时性多原发大肠癌的外科治疗及预后因素分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(7):435-437.
- [22] GOKSOY B. Simultaneous totally laparoscopic distal gastrectomy and anterior resection for synchronous gastric and colon cancer[J]. *Cureus*, 2021, 13(5): e14865.
- [23] BITTNER R, BUTTERS M, ULRICH M, et al. Total gastrectomy. Updated operative mortality and long-term survival with particular reference to patients older than 70 years of age[J]. *Ann Surg*, 1996, 224(1):37-42.
- [24] FITZGERALD RC, HARDWICK R, HUNTSMAN D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(7): 436-444.
- [25] 黄恺, 傅红, 师英强, 等. 胃良性病变行全胃切除 2 例 [J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(18): 1901-1904.
- [26] 戴伟钢, 许诗语, 宋新明. 第 7 版《日本胃癌治疗指南》手术治疗部分内容解读 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2025, 17(2):115-123.
- [27] 陈泓磊, 乔雨晴, 龚伟. 第 7 版《日本胃癌治疗指南》内镜治疗部分内容介绍并重要临床问题解读 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2025, 17(2):133-140.
- [28] LACY AM, GONZALEZ BK, MARTINEZ L, et al. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis[J]. *Br J Surg*, 2024, 111(5): znad370.
- [29] GAMBINI D, FERRERO S, KUHN E. Lynch syndrome: From carcinogenesis to prevention interventions [J]. *Cancers*, 2022, 14(17): 4102.
- [30] DOERNER J. Risk of metachronous colorectal cancer in Lynch syndrome[J]. *Surgeries*, 2022, 3(3): 185-191.
- [31] IGLESIAS N, DOMINGUEZ M, TORRES A, et al. Assessing effectiveness of colonic and gynecological risk reducing surgery in Lynch syndrome individuals [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3419.
- [32] DING H, LI J, CHEN Y, et al. Anal function and quality of life analysis after laparoscopic modified Parks for ultra-low rectal cancer patients[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 123.
- [33] TOMITA N, ISHIDA H, TANAKAYA K, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum guidelines 2020 for the clinical practice of hereditary colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(8): 1353-1419.
- [34] SU H, WU H, MU B, et al. The feasibility and safety of complete laparoscopic extended right hemicolectomy with preserving the ileocecal junction in right-transverse colon cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(5): 876-883.
- [35] GUERRA-LONDONO CE, CATA JP, NOWAK K, et al. Prehabilitation in adults undergoing cancer surgery [J]. *Curr Oncol*, 2024, 31(4): 2185-2200.
- [36] RUURDA JP, VAN DER VEEN A, STEGEMAN M, et al. Outcomes after gastrectomy according to the Gastrectomy Complications Consensus Group in the Dutch Upper GI Cancer Audit[J]. *Gastric Cancer*, 2024, 27(5): 1124-1135.
- [37] JIANG W, ZHANG G, LI H, et al. Synchronous triple primary gastrointestinal malignant tumors treated with laparoscopic surgery [J]. *Open Med*, 2023, 18(1): 20220572.
- [38] ISHIYAMA Y, HIRANO Y, HATTORI M, et al. Single incision laparoscopic surgery for multiple colorectal cancers[J]. *Asian J Endosc Surg*, 2016, 9(1): 21-23.
- [39] XU Z, DONG W, WANG P, et al. Clinical outcomes of laparoscopic-assisted synchronous bowel anastomoses for synchronous colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63614-63621.
- [40] LU X, WANG H, HUANG Y, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of synchronous colorectal and gastric cancer[J]. *Asian J Surg*, 2024, 47(7): 3374-3375.
- [41] HALAMKOVA J, KAZDA T, PEHALOVA L, et al. The impact of diabetes mellitus on the second primary malignancies in colorectal cancer patients [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 569354.
- [42] DUZKALE N, DEMIRAL E. The investigation of genotype-phenotype relationship in multiple primary malignant neoplasia patients[J]. *Oncologie*, 2020, 22(4): 225-234.
- [43] CAO Y. A case of rare metachronous four primary carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(10): 7471-7477.
- [44] NEGRUT RL, CRISTEA A, MAGHIAR AM. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus robotic-assisted surgery for colon cancer [J]. *Cancers*, 2024, 16(8): 1552.
- [45] DIBRITO SR, MANISUNDARAM N, KIM Y, et al. Perioperative and oncological outcomes following robotic en bloc multivisceral resection for colorectal cancer[J].

- Colorectal Dis, 2024, 26(5): 949-957.
- [46] 中国抗癌协会胃癌专业委员. 近端胃切除消化道重建中国专家共识(2024版)[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2025, 17(2):105-114.
- [47] GIARDIELLO FM, ALLEN JI, AXILBUND JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2014, 147(2): 502-526.
- [48] KIM JH, RHA SY, KIM C, et al. Clinicopathologic features of metachronous or synchronous gastric cancer patients with three or more primary sites[J]. Cancer Res Treat, 2010, 42(4): 217-224.
- [49] 陈亚男, 刘静. 同时性多原发结直肠癌印戒细胞癌1例并文献复习[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(4):476-480.
- [50] OOKI A, SHINOZAKI E, YAMAGUCHI K. Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current and Future Strategies[J]. J Anus Rectum Colon, 2021, 5(1): 11-24.
- [51] DEGIRMENCIOGLU S, TANRIVERDI O, DEMIRAY AG, et al. Retrospective comparison of efficacy and safety of CAPOX and FOLFOX regimens as adjuvant treatment in patients with stage III colon cancer[J]. J Int Med Res, 2019, 47(6): 2507-2515.
- [52] TIAN Y, LIU X, WANG Z, et al. Concordance Between Watson for Oncology and a Multidisciplinary Clinical Decision-Making Team for Gastric Cancer and the Prognostic Implications: Retrospective Study [J]. J Med Internet Res, 2020, 22(2): e14122.

收稿日期:2025-05-07