

·论著·

基于SEER数据库的早发性局部进展期 直肠腺癌生存分析

肖体先 侯文运 梅世文 刘骞

国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科, 北京 100021

通信作者: 刘骞, Email: fcwpumch@163.com

【摘要】 目的 探究影响早发性局部进展期直肠腺癌(LARC)患者肿瘤特异性生存的因素。**方法** 本研究为观察性回顾性研究, 遵循《加强流行病学观察性研究报告》(STROBE)报告指南。纳入SEER肿瘤登记数据库中2010年1月1日至2019年12月31日全年龄段原发性LARC患者的临床资料, 提取的数据包括患者确诊时的年龄、性别等人口特征; 肿瘤病理分级、TNM分期、神经浸润、癌结节、肿瘤直径、术前癌胚抗原(CEA)水平等肿瘤特征; 放疗、化疗、淋巴结清扫数等治疗情况; 肿瘤特异性生存(CSS)等结局。根据确诊时年龄50岁为界, 定义早发和晚发性LARC, 并进行组间差异比较, 评估多因素Cox回归分析与组间比较共有统计学意义的变量。进一步对早发性LARC进行多因素Cox回归分析。采用 $M(Q_1, Q_3)$ 对非正态分布的连续变量进行描述, 两组比较采用Mann-Whitney U 检验, 多组比较采用Kruskal-Wallis H 检验。**结果** 共计纳入5 048例LARC患者, 年龄27~70岁, 其中早发性LARC患者1 290例(25.55%), 晚发性LARC患者3 758例(74.45%)。早发性LARC神经浸润率更高($P<0.001$), 淋巴结清扫数量和阳性淋巴结数目更多(均 $P<0.001$), 接受化疗的比例更高($P<0.001$), 接受术前放疗的比例更高($P=0.002$)。早发性LARC患者CSS优于晚发性直肠癌[54(33, 83)个月比50(31, 79)个月, $\chi^2=5.192, P=0.023$]。对全组LARC患者的Cox回归分析显示, 年龄($P=0.008$)、肿瘤分化程度($P=0.002$)、术前癌胚抗原水平($P=0.008$)、周围神经浸润($P=0.021$)、清扫淋巴结阳性数($P=0.004$)和阳性比率($P=0.001$)、手术与放疗顺序($P=0.005$)是影响患者CSS的独立因素。对早发性LARC进行的Cox分析结果显示, 肿瘤分化程度(低分化患者死亡风险更高, $P=0.027$)、肿瘤TNM分期(Ⅲ期者死亡风险更高, $P=0.025$)、T分期(T4期死亡风险更高, $P<0.001$)、术前CEA($P=0.002$)、周围神经浸润($P<0.001$)、癌结节($P=0.005$)、清扫淋巴结数(清扫12~20枚患者的死亡风险更低, $P<0.001$)以及淋巴结阳性数目($P<0.001$)是早发性LARC患者CSS的独立影响因素。**结论** 早发性LARC患者不良预后因素发生的可能性更高, 但充分的淋巴结清扫(12~20枚)会使患者获得更好的生存结局。

【关键词】 直肠肿瘤, 早发性; 直肠肿瘤, 局部进展期; 肿瘤特异性生存; 数据库

Survival analysis of early-onset locally advanced rectal cancer: a retrospective study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database

Xiao Tixian, Hou Wenyun, Mei Shiwen, Liu Qian

Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center, National Cancer Clinical Medical Research Center, Cancer Hospital of Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Corresponding author: Liu Qian, Email: fcwpumch@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the factors influencing tumor-specific survival of early-onset locally advanced rectal cancer. **Methods** All-age patients with primary locally

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220704-00291

收稿日期 2022-07-04 本文编辑 卜建红

引用本文: 肖体先, 侯文运, 梅世文, 等. 基于SEER数据库的早发性局部进展期直肠腺癌生存分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(1): 75-83. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220704-00291.



advanced rectal cancer from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (2010 to 2019) were included in this study. Early- and late-onset locally advanced rectal cancer was defined according to age of 50 years at diagnosis. Early-onset locally advanced rectal cancer was divided into five age groups for subgroup analyses. Age, sex, tumor-specific survival time and survival status of patients at diagnosis, pathological grade, TNM stage, perineural invasion, tumor deposits, tumor size, pretreatment CEA, radiotherapy, chemotherapy, and number of lymph node dissections were included. Progression-free survival (PFS) was analyzed and compared between patients with early- and late-onset rectal cancer. **Results** A total of 5,048 patients with locally advanced rectal cancer were included in the study (aged 27 – 70 years): 1,290 (25.55%) patients with early-onset rectal cancer and 3,758 (74.45%) patients with late-onset rectal cancer. Patients with early-onset rectal cancer had a higher rate of perineural invasion ($P<0.001$), more positive lymph nodes dissected ($P<0.001$), higher positive lymph node ratios ($P<0.001$), and a higher proportion receiving preoperative radiotherapy ($P=0.002$). Patients with early-onset rectal cancer had slightly better short-term survival than those with late-onset rectal cancer (median (IQR): 54 (33 – 83) vs 50 (31 – 79) months, $\chi^2=5.192$, $P=0.023$). Multivariate Cox regression for all patients with locally advanced rectal cancer showed that age ($P=0.008$), grade of tumor differentiation ($P=0.002$), pretreatment CEA ($P=0.008$), perineural invasion ($P=0.021$), positive number ($P=0.004$) and positive ratio ($P=0.001$) of dissected lymph nodes, and sequence of surgery and radiotherapy ($P=0.005$) influenced PFS. This suggests that the Cox regression results for all patients may not be applicable to patients with early-onset cancer. Cox analysis showed tumor differentiation grade (patients with low differentiation had a higher risk of death, $P=0.027$), TNM stage (stage III patients had a higher risk of death, $P=0.025$), T stage (higher risk of death in stage T4, $P<0.001$), pretreatment CEA ($P=0.002$), perineural invasion ($P<0.001$), tumor deposits ($P=0.005$), number of dissected lymph nodes (patients with removal of 12 – 20 lymph nodes had a lower risk of death, $P<0.001$), and positive number of dissected lymph nodes ($P<0.001$) were independent factors influencing PFS of patients with early-onset locally advanced rectal cancer. **Conclusion** Patients with early-onset locally advanced rectal cancer were more likely to have adverse prognostic factors, but an adequate number of lymph node dissections (12 – 20) resulted in better survival outcomes.

【Key words】 Rectal neoplasms, early onset; Locally advanced rectal cancer; Cancer specific survival; Database

早发性结直肠癌(colorectal cancer, CRC)通常是指诊断时年龄 <50 岁的结直肠癌^[1]。诊断时年龄 ≥ 50 岁的CRC被定义为晚发性CRC。近年来观察到早发CRC发病率占比逐渐上升,特别是在高社会人口指数国家^[2-3]。根据既往的分析发现,与晚发CRC相比,早发性CRC好发部位在远端结肠和直肠, TNM分期偏晚,以Ⅲ和Ⅳ期为主^[4-6]。尽管结肠癌和直肠癌在分子特性上具有高度相似性,但两者的解剖学差异导致两者的手术治疗及放化疗等辅助治疗存在一定差异,进而影响预后^[7]。而目前对早发性CRC中直肠癌的预后研究尚不充分。尽管目前的治疗方法已经极大改善了直肠癌患者的总生存结局,但由于局部复发和远处转移率高,年轻患者预后仍不佳^[8]。因此,需要更具针对性的预后研究来指导临床。由于数据库可以汇集来自不同机构的大量数据,从而减少数据选择偏倚,增加结论的普遍性^[9]。本研究借助

“监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库”,仅纳入经手术治疗的局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC),即TNMⅡ期和Ⅲ期直肠癌,分析并比较影响早发性和晚发性LARC预后的相关因素,进行肿瘤特异性生存(cancer special survival, CSS)分析。

资料与方法

本研究为回顾性观察性研究,遵循《加强流行病学观察性研究报告》(STROBE)报告指南。

一、数据源

本研究的数据资料是从美国国立癌症研究所的“监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)肿瘤登记数据库”中检索的。SEER数据库强调质量控制并规定错误率低于5%, SEER覆盖了约26.5%(基于

2010 年人口普查)的美国人口,收集患者人口统计资料、原发肿瘤部位、肿瘤形态、诊断阶段和第一个疗程的数据,并对患者的生命状态进行随访^[10]。

二、纳入及排除标准

使用 SEER*Stat 版本 8.3.6,对 2010 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日期间,数据库中诊断为 LARC 的患者进行研究。病例纳入标准:(1)诊断为直肠癌(组织学 ICD-O-3 编码 8140-8389);(2)局部进展期(TNM II 期和 III 期);(3)直肠癌为原发、单发病灶;(4)行根治性手术治疗。排除标准:(1)年龄、性别、肿瘤 TNM 分期和肿瘤分化程度未登记;(2)包括林奇综合征(lynch syndrome)在内的遗传性 CRC(ICD-10CM 编码为 C18.9);(3)CSS 时间或生存状态不详;(4)发病人数<6 例及非肿瘤原因死亡超过总人数 10% 的年龄段。

三、研究设计

将全体患者分为早发性 LARC 组(年龄<50 岁)和晚发性 LARC 组(年龄≥50 岁),比较两组间 CSS。CSS 定义为从诊断直肠癌到患者死亡、或最后一次随访之间的时间。肿瘤导致的死亡定义生存状态为死亡,非肿瘤相关死亡和存活定义为截尾数据。评估多因素 Cox 回归分析与两组间比较均有统计学意义的变量;共同有意义的变量较少,意味着整体 Cox 回归分析可能在早发性 LARC 组中适应性较差,需要对早发性 LARC 组进一步分析。比较全组 LARC 患者与早发性 LARC 组患者多因素 Cox 回归分析结果的异同。

四、研究患者的特征及样本量计算

提取患者的特征包括随访截止时的生存时间和生存状态,诊断时的年龄和性别,肿瘤分级和 TNM 分期,神经浸润、癌结节、肿瘤直径和术前癌胚抗原(carcinoma embryonic antigen, CEA)水平,术中清扫淋巴结数量、清扫淋巴结阳性数以及化疗、放疗、系统治疗与手术的顺序等,共计 15 项 48 子项特征。以变量数对应 20 倍患者数量计算,至少需 960 例患者。

五、统计学方法

所有数据分析均使用 SPSS(v25.0; Armonk, NY: IBM Corporation)或 Python(v3.9.1),运行软件 Visual Studio Code(v1.67.1; Seattle, Microsoft)。对分类变量和双向无序变量采用 χ^2 检验,结果变量单向有序采用 Kruskal-Wallis H 检验。对连续变量、非正态分布的记录中位数(M)及四分位数(Q_1, Q_3),两组非正态分布变量采用 Mann-Whitney U 检验,多

组非正态分布变量采用 Kruskal-Wallis H 检验。分类变量的缺失数据被设置为未知,连续变量中的缺失数据>5%,采用中位数值填补缺失值。

通过 Kaplan-Meier 方法计算 CSS,进行 Gehan-Breslow-Wilcoxon 测试和对数等级测试(log-rank test),分别检验短期(5 年内)和长期(7~10 年)生存。构建单变量 Cox 比例风险回归模型,并将 $P<0.2$ 的变量纳入多变量 Cox 比例风险回归模型的构建,以评估临床特征以及 CSS 结局与风险比(hazard ratio, HR)和 95% 置信区间(confidence interval, CI)的关系。对分类变量采用累计风险函数方法、连续变量采用 Schoenfeld 残差法评估是否满足比例风险(proportional hazard, PH)假定。

结合以前的文献,以下协变量被评估为与死亡率相关的潜在预测因子:(1)人口特征,如性别;(2)临床因素,如肿瘤分期、分级、位置、神经侵犯、肿瘤沉积等;(3)治疗因素,包括放疗、化疗、系统治疗等。双侧 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

结 果

一、入组患者及其分组

本研究共计纳入 LARC 患者 5 048 例,年龄 27~70 岁。对患者按年龄进行分组,1 290 例患者纳入早发性 LARC 组(25.55%),3 758 例患者纳入晚发性 LARC 组(74.45%)。

二、两组 LARC 患者各项临床病理特征的比较

与晚发性 LARC 组相比,早发性 LARC 组中 TNM III 期比例更高,N2 期比例更高,肿瘤更易发生神经浸润,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。两组间肿瘤分级、T 分期、术前 CEA 水平、癌结节和肿瘤直径的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

三、两组治疗情况及生存结局比较

与晚发性 LARC 组相比,早发性 LARC 组中淋巴结清扫数不足 12 枚的比例更少,淋巴结清扫阳性数更多,阳性比率更高,接受化疗和术前放疗的患者比例也更高,但系统治疗与手术顺序两组间差异无统计学意义。见表 1。早发性 LARC 组 CSS 较晚发性 LARC 组显著延长 [$M(Q_1, Q_3)$: 54(33, 83) 月比 50(31, 79) 月],Gehan-Breslow-Wilcoxon 检验结果提示,差异有统计学意义($\chi^2=5.192, P=0.023$); Log-rank 检验结果提示,两组患者长期 CSS 率差异无统计学意义($\chi^2=2.868, P=0.090$)。见图 1。

表 1 早发性与晚发性局部进展期直肠癌(LARC)患者临床特征及治疗情况比较

组别	例数	性别 [例(%)]		分化程度分级 [例(%)]				TNM 分期 [例(%)]	
		男性	女性	高分化	中分化	低分化	未分化	Ⅱ	Ⅲ
早发性 LARC 组	1 290	745(57.75)	545(42.25)	78(6.05)	1 056(81.86)	131(10.16)	25(1.94)	366(28.37)	924(71.63)
晚发性 LARC 组	3 758	2 384(63.44)	1 374(36.56)	275(7.32)	3 060(81.43)	377(10.03)	46(1.22)	1 299(34.57)	2 459(65.43)
统计值		$\chi^2=13.180$		$\chi^2=5.736$				$\chi^2=16.670$	
P值 ^a		<0.001		0.125				<0.001	

组别	例数	T 分期 [例(%)]					N 分期 [例(%)]		
		T1	T2	T3	T4	TX	N0	N1	N2
早发性 LARC 组	1 290	37(2.87)	91(7.05)	986(76.43)	148(11.47)	28(2.17)	366(28.37)	648(50.23)	276(21.40)
晚发性 LARC 组	3 758	130(3.46)	312(8.30)	2 912(77.49)	375(9.98)	29(0.77)	1 299(34.57)	1 892(50.35)	567(15.09)
统计值		$\chi^2=4.940$					$\chi^2=34.050$		
P值 ^a		0.176					<0.001		

组别	例数	术前癌胚抗原 [例(%)]			周围神经浸润[例(%)]			癌结节[例(%)]		
		阴性	阳性	未知	阴性	阳性	未知	阴性	阳性	未知
早发性 LARC 组	1 290	574(44.50)	366(28.37)	350(27.13)	956(74.11)	201(15.58)	133(10.31)	996(77.21)	185(14.34)	109(8.45)
晚发性 LARC 组	3 758	1 543(41.06)	1 139(30.31)	1 076(28.63)	2 952(78.55)	431(11.47)	375(9.98)	2 980(79.30)	502(13.36)	27(7.34)
统计值		$\chi^2=4.679$			$\chi^2=15.530$			$\chi^2=2.752$		
P值 ^a		0.096			<0.001			0.253		

组别	例数	肿瘤直径 [例(%)]				淋巴结清扫数目 [例(%)]				
		<3 cm	3~5 cm	>5 cm	未知	0	1~11 枚	12~20 枚	>20 枚	未知
早发性 LARC 组	1 290	228(17.67)	535(41.47)	388(30.08)	139(10.78)	30(2.33)	206(15.90)	658(51.01)	390(30.23)	6(0.47)
晚发性 LARC 组	3 758	739(19.66)	1 524(40.55)	1 030(27.41)	465(12.37)	93(2.47)	812(21.61)	1 955(52.02)	877(23.34)	21(0.56)
统计值		$\chi^2=6.672$				$\chi^2=33.770$				
P值 ^a		0.083				<0.001				

组别	例数	阳性淋巴结 数目 [枚, M(Q ₁ , Q ₃)]	阳性淋巴结 比率 [%, M(Q ₁ , Q ₃)]	化疗 [例(%)]		放疗-手术治疗顺序 [例(%)]				
				是	否或未知	术前	术后	术前+术后	其他	未行放疗
早发性 LARC 组	1 290	0(0, 2)	0(0, 10.67)	1 198(92.87)	92(7.13)	912(70.70)	154(11.94)	23(1.78)	6(0.47)	195(15.12)
晚发性 LARC 组	3 758	0(0, 1)	0(0, 8.33)	3 341(88.90)	417(11.10)	2 423(64.48)	534(14.21)	78(2.08)	22(0.59)	701(18.65)
统计值		Z=-3.472	Z=-2.762	$\chi^2=16.650$		$\chi^2=16.690$				
P值 ^a		<0.001	0.005	<0.001		0.002				

组别	例数	系统治疗-手术治疗顺序 [例(%)]				
		术前	术后	术前+术后	其他	未行系统治疗
早发性 LARC 组	1 290	467(36.20)	270(20.93)	400(31.01)	14(1.09)	139(10.78)
晚发性 LARC 组	3 758	1 419(37.76)	802(21.34)	1 118(29.75)	52(1.38)	367(9.77)
统计值		$\chi^2=2.836$				
P值 ^a		0.586				

注:^a双向无序分类变量采用 χ^2 检验,结果单向有序变量采用Kruskal-Wallis H 检验。两组不符合正态分布连续变量采用Mann-Whitney U 检验

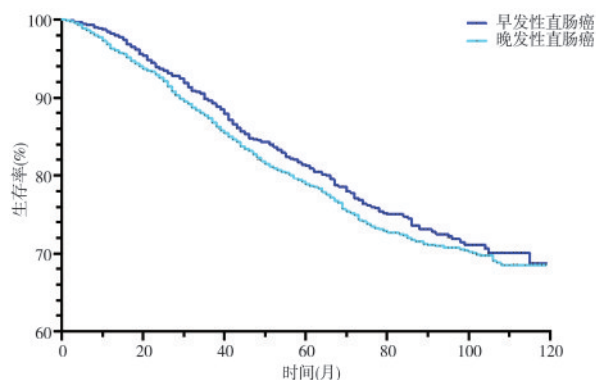


图 1 SEER 数据库中早发性与晚发性局部进展期直肠癌患者肿瘤特异性生存率的比较

四、预后因素分析

对全组 LARC 患者进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,晚发型、低分化肿瘤、术前 CEA 水平较高、存在神经浸润、阳性淋巴结清扫数量较少、阳性淋巴结比率较高、未行放疗是 LARC 患者 CSS 的独立危险因素。见表 2。

对早发性 LARC 组进行多因素 Cox 回归分析显示,肿瘤分化等级、TNM 分期、T 分期、术前 CEA 水平、神经周围浸润、癌结节、清扫淋巴结数以及清扫淋巴结阳性数是早发性 LARC 患者 CSS 的独立影响因素。见表 3。

表2 本组 5048 例局部进展期直肠癌(LARC)患者的单变量和多变量 Cox 回归分析

特征	单变量 Cox 回归		多变量 Cox 回归	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄		0.110		0.008
早发性 LARC	1		1	
晚发性 LARC	1.090(0.933~1.274)		1.247(1.059~1.468)	
性别		0.046	-	-
男	1			
女	0.866(0.752~0.998)			
分化程度分级		<0.001		0.002
高分化	1		1	
中分化	1.350(0.981~1.858)	0.066	1.070(0.767~1.491)	0.691
低分化	2.626(1.849~3.729)	<0.001	1.534(1.064~2.211)	0.022
未分化	1.620(0.867~3.029)	0.131	1.463(0.772~2.773)	0.243
TNM 分期		<0.001	-	-
II	1			
III	1.616(1.383~1.888)			
T 分期		<0.001	-	-
T1	1			
T2	1.167(0.632~2.153)	0.622		
T3	1.982(1.167~3.367)	0.011		
T4	4.530(2.620~7.830)	<0.001		
N 分期		<0.001	-	-
N0	1			
N1	1.340(1.135~1.582)	0.001		
N2	2.622(2.171~3.167)	<0.001		
术前癌胚抗原		<0.001		0.008
阴性	1		1	
阳性	2.012(1.705~2.375)	<0.001	1.170(0.984~1.391)	0.075
未知	1.623(1.367~1.928)	<0.001	0.900(0.752~1.077)	0.249
周围神经浸润		<0.001		0.021
阴性	1		1	
阳性	2.629(2.230~3.099)	<0.001	1.266(1.070~1.499)	0.006
未知	1.164(0.929~1.459)	0.186	1.002(0.779~1.288)	0.988
癌结节		<0.001	-	-
阴性	1			
阳性	2.530(2.156~2.970)	<0.001		
未知	1.432(1.124~1.825)	0.004		
肿瘤直径(cm)		<0.001	-	-
<3	1			
3~5	1.095(0.896~1.337)	0.376		
>5	1.481(1.207~1.818)	<0.001		
未知	1.243(0.968~1.595)	0.088		
清扫淋巴结数(枚)		0.043	-	-
0	1			
1~11	1.235(0.803~1.899)	0.337		
12~20	1.012(0.665~1.541)	0.954		
>20	0.954(0.618~1.472)	0.831		
未知	1.730(0.774~3.868)	0.182		
清扫淋巴结阳性数(枚)	1.074(1.064~1.083)	<0.001	0.999(0.998~1.000)	0.004
阳性淋巴结比率	8.489(6.455~11.165)	<0.001	2.167(1.364~3.444)	0.001
化疗		0.003	-	-
否或未知	1			
是	0.720(0.582~0.891)			

续表 2

特征	单变量 Cox 回归		多变量 Cox 回归	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
放疗-手术治疗顺序		0.017		0.005
未行放疗	1		1	
术前放疗	0.856(0.712~1.030)	0.100	0.754(0.620~0.917)	0.005
术后放疗	0.674(0.520~0.874)	0.003	0.679(0.518~0.889)	0.005
术前与术后放疗	1.155(0.749~1.782)	0.513	0.782(0.496~1.235)	0.292
其他治疗顺序	0.410(0.102~1.656)	0.211	3.710(0.911~15.113)	0.067
系统治疗-手术治疗顺序		0.475	—	—
未行系统治疗	1			
术前系统治疗	1.158(0.890~1.506)	0.275		
术后系统治疗	1.263(0.955~1.670)	0.101		
术前与术后系统治疗	1.181(0.903~1.546)	0.225		
其他治疗顺序	0.866(0.416~1.802)	0.700		

表 3 本组 1 290 例早发性局部进展期直肠癌患者的单变量和多变量 Cox 回归分析

特征	单变量 Cox 回归		多变量 Cox 回归	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄(岁)		0.633	—	—
27~34	1			
35~39	0.783(0.421~1.457)	0.441		
40~44	0.922(0.550~1.547)	0.759		
45~49	1.044(0.642~1.698)	0.863		
性别		0.456	—	—
男	1			
女	0.901(0.684~1.186)			
分化程度分级		<0.001		0.027
高分化	1		1	
中分化	1.322(0.650~2.692)	0.441	1.052(0.514~2.153)	0.890
低分化	3.466(1.634~7.352)	0.001	1.833(0.848~3.964)	0.124
未分化	1.469(0.442~4.879)	0.530	1.074(0.320~3.599)	0.908
TNM 分期		<0.001		0.025
Ⅱ	1		1	
Ⅲ	2.257(1.570~3.246)		1.590(1.059~2.387)	
T 分期		<0.001		<0.001
1	1		1	
2	1.199(0.369~3.894)	0.763	1.346(0.411~4.402)	0.623
3	1.771(0.656~4.786)	0.260	1.738(0.630~4.794)	0.285
4	4.766(1.708~13.299)	0.003	3.766(1.300~10.909)	0.015
N 分期		<0.001	—	—
0	1			
1	1.938(1.325~2.836)	0.001		
2	3.144(2.082~4.747)	<0.001		
术前癌胚抗原		<0.001		0.002
阴性	1		1	
阳性	2.272(1.641~3.146)	<0.001	1.861(1.318~2.628)	<0.001
未知	1.497(1.055~2.123)	0.024	1.470(1.017~2.124)	0.040
周围神经浸润		<0.001		<0.001
阴性	1		1	
阳性	2.884(2.138~3.890)	<0.001	1.641(1.170~2.302)	0.004
未知	0.661(0.374~1.169)	0.155	0.335(0.140~0.800)	0.014

续表 3

特征	单变量 Cox 回归		多变量 Cox 回归	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
癌结节		<0.001		0.005
阴性	1		1	
阳性	2.898(2.120~3.961)	<0.001	1.761(1.241~2.499)	0.002
未知	1.254(0.767~2.050)	0.367	1.415(0.751~2.666)	0.282
肿瘤直径(cm)		0.113	—	—
<3	1			
3~5	0.725(0.499~1.053)	0.091		
>5	1.042(0.714~1.519)	0.831		
未知	0.758(0.454~1.265)	0.289		
清扫淋巴结数(枚)		0.007		<0.001
0	1		1	
1~11	2.154(0.778~5.965)	0.140	0.698(0.460~1.061)	0.092
12~20	1.653(0.609~4.482)	0.324	0.300(0.165~0.547)	<0.001
>20	1.054(0.378~2.935)	0.921	0.961(0.215, 0.991)	0.947
未知	3.383(0.619~18.481)	0.159	—	—
清扫淋巴结阳性数(枚)	1.076(1.050~1.102)	<0.001	1.076(1.041~1.112)	<0.001
阳性淋巴结比率	7.678(4.456~13.230)	<0.001	—	—
化疗		0.721	—	—
否或未知	1			
是	0.909(0.537~1.536)			
放疗-手术治疗顺序		0.601	—	—
未行放疗	1			
术前放疗	0.991(0.658~1.492)	0.966		
术后放疗	0.814(0.463~1.430)	0.474		
术前与术后放疗	1.667(0.726~3.828)	0.228		
其他治疗顺序	不适用	—		
系统治疗-手术治疗顺序		0.722	—	—
未行系统治疗	1			
术前系统治疗	1.204(0.724~2.003)	0.474		
术后系统治疗	1.249(0.725~2.150)	0.423		
术前与术后系统治疗	1.031(0.608~1.748)	0.910		
其他治疗顺序	0.551(0.074~4.126)	0.562		

讨 论

早发性结直肠癌近年来随着发病率的逐渐增高,引起了越来越多的关注^[3]。既往对早发性结直肠癌的研究发现,其肿瘤更多发于远端结肠和直肠,肿瘤 TNM 晚期病例所占比例相对更高^[3,11]。有研究提示,早发性结直肠癌可能具有更好的预后^[12-13]。但这些结论并不针对早发性 LARC。由于结肠癌和直肠癌在治疗方案选择中存在差异,早发性 LARC 具有更多的肿瘤不良预后特征^[14-15]。这提示,早发性 LARC 的预后可能与早发性结直肠癌存在差异,单独对早发性 LARC 进行生存分析是必要的。本研究重点关注接受手术治疗的早发性

LARC 患者的 CSS 情况。

本研究中,对整体 LARC 患者进行 Cox 回归分析结果提示,晚发性 LARC、肿瘤低分化、术前 CEA 阳性、神经浸润以及清扫淋巴结阳性占比高可能导致患者死亡风险增加;采用术前或术后放疗相比不采用放疗,可改善患者预后。而对 LARC 患者按早发性和晚发性分组比较后,我们观察到,对于神经浸润、阳性淋巴结比率及是否接受放疗等指标存在差异,这可能导致对 LARC 患者 Cox 分析的结果在早发性 LARC 患者中并不适用。与晚发性 LARC 相比,早发性 LARC 患者更可能发生神经浸润,清扫淋巴结阳性比更高,更多患者接受术前放疗。与此同时,早发性 LARC 患者 TNM 分期的 III 期比例更

高,清扫淋巴结阳性枚数更多,但淋巴结清扫数不足 12 枚的情况更少,更多患者接受化疗。此外,早发性 LARC 患者似乎具有更好的短期生存结局,但长期结局早发性 LARC 患者与晚发性 LARC 差异没有统计学意义。对早发性 LARC 进行 Cox 回归分析显示,TNM III 期、T4 期、术前 CEA 阳性、神经浸润、癌结节阳性、清扫淋巴结阳性枚数多等可能导致死亡风险增加,淋巴结清扫数在 1~11 枚的患者预后好于清扫 0 枚者,清扫 12~20 枚可进一步改善预后。

无论是对于整体直肠癌还是早发性 LARC 患者而言,较高水平的术前 CEA^[16-17]以及神经浸润^[18-19]都是不良预后的独立预测因子。相对于晚发性 LARC 患者,早发性 LARC 患者中 TNM III 期以及清扫淋巴结阳性数和阳性比率的增高,则可能与筛查的缺乏和诊断的延迟有关^[20]。而在对早发性 LARC 患者的 Cox 回归分析中,TNM III 期和清扫淋巴结阳性数增多也与不良预后相关。

尽管与晚发性 LARC 患者相比,早发性 LARC 患者的肿瘤特征中,导致不良预后的因素比例更高,但获得了更好的短期生存。本研究采用 CSS 比较生存率,排除老年患者由于自然原因导致病死率更高的可能性,所以我们推测,早发性 LARC 患者更好的生存率可能与治疗策略相关。

目前的研究显示,对于整体 LARC 患者而言,相比于术后不采用放疗,采用放疗的患者总生存(overall survival, OS)更好^[21]。一些研究显示,新辅助放疗相较于辅助放疗,对患者的 OS 没有显著改善^[22-25]。本研究采用 CSS 作为研究终点,对早发性 LARC 患者进行 Cox 分析,发现接受辅助放疗或新辅助放疗,并没有影响患者的 CSS,这与之前同样观察 CSS 的研究结论一致^[26]。甚至有研究认为,新辅助放疗不利于患者的 OS^[27]。因此,早发性 LARC 患者的短期生存率的提高不能用积极的放疗策略来解释。

在本研究中,充足的淋巴结清扫数(12~20 枚)是提高早发性 LARC 患者 CSS 的唯一影响因素。目前的 NCCN 指南中建议,对于直肠癌的手术,至少检查 12 枚淋巴结以准确分期直肠癌^[28]。但这似乎并不是一个严谨的建议。接受新辅助化疗的患者可能无法采集 12 枚淋巴结,对此有研究认为这不会影响预后^[29]。而另一些研究则建议,至少采集 7 枚或 8 枚甚至更多淋巴结,以改善预后^[30-32]。

本研究存在一定的局限性。首先,SEER 数据

库在收集和整理数据时,对词条采用编码的方式进行记录,尽管是高效统计和验证的方法,但会导致一部分信息的损失^[9,33];如对化疗的描述仅限于有或无,而不包括术前术后等顺序;其次,各机构传数据时不能保证数据的完整性,如血管淋巴侵犯是结直肠癌预后相关因素,但该指标在 SEER 数据库中大量缺失,导致无法纳入研究;再次,SEER 数据库中目前缺乏 KRAS 基因和微卫星不稳定等指标的登记,但该数据库已在完善相关内容,未来可以进一步纳入分子层面指标以研究早发性 LARC 人群生存情况;最后,本研究是观察性研究,无法排除残留混杂。

综上所述,不良预后因素在早发性 LARC 中更为普遍,但其短期生存情况比晚发性 LARC 更好,这可能得益于患者手术中清扫了充足数量的(12~20 枚)淋巴结。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 肖体先:酝酿和设计实验,采集数据,分析/解释数据,起草文章;侯文运:分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,支持性贡献;梅世文:分析/解释数据,支持性贡献;刘骞:对文章的知识性内容作批评性审阅,行政、技术或材料支持,指导,支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the united states, 1974-2013[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(8): 322. DOI: 10.1093/jnci/djw322.
- [2] GBD 2019 Colorectal Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990 - 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(7): 627-647. DOI: 10.1016/s2468-1253(22) 00044-9.
- [3] 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[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [4] Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals[J]. Mol Oncol, 2019, 13(2): 109-131. DOI: 10.1002/1878-0261.12417.
- [5] Akimoto N, Ugai T, Zhong R, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(4): 230-243. DOI: 10.1038/s41571-020-00445-1.
- [6] Sinicrope FA. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(16): 1547-1558. DOI: 10.1056/NEJMra2200869.
- [7] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer[J]. Nature, 2012, 487(7407): 330-337. DOI: 10.1038/nature 11252.
- [8] Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic

- inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1): 218-230. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.
- [9] Lyu HG, Haider AH, Landman AB, et al. The opportunities and shortcomings of using big data and national databases for sarcoma research[J]. *Cancer*, 2019, 125(17): 2926-2934. DOI: 10.1002/cncr.32118.
- [10] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER incidence data, 1975-2019. SEER*Stat Data bases: November 2021 Submissions [EB/OL]. <https://seer.cancer.gov/data/>.
- [11] Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, et al. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(7): 1668-1675. DOI: 10.1002/ijc.25481.
- [12] Vatandoust S, Price TJ, Ullah S, et al. Metastatic colorectal cancer in young adults: a study from the south australian population-based registry[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(1): 32-36. DOI: 10.1016/j.clcc.2015.07.005.
- [13] Wang MJ, Ping J, Li Y, et al. The prognostic factors and multiple biomarkers in young patients with colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10645. DOI: 10.1038/srep10645.
- [14] Holowatyj AN, Lewis MA, Pannier ST, et al. Clinicopathologic and racial/ethnic differences of colorectal cancer among adolescents and young adults [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(7): 00059. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000059.
- [15] Watson R, Liu TC, Ruzinova MB, et al. High frequency of KRAS mutation in early onset colorectal adenocarcinoma: implications for pathogenesis[J]. *Hum Pathol*, 2016, 56: 163-170. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.06.010.
- [16] Baqar AR, Wilkins S, Staples M, et al. The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer: a cohort study from two cancer centres[J]. *Int J Surg*, 2019, 64: 10-15. DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.02.014.
- [17] Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Elevated preoperative CEA is associated with worse survival in stage I-III rectal cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(2): 266-274. DOI: 10.1038/bjc.2012.267.
- [18] Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5131-5137. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4949.
- [19] Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, et al. Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1): 103-112. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000518.
- [20] Dinaux AM, Leijssen LGJ, Bordeianou LG, et al. Rectal cancer in patients under 50 years of age[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(11): 1898-1905. DOI: 10.1007/s11605-017-3525-8.
- [21] Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience[J]. *Radiother Oncol*, 1988, 13(4): 245-252.
- [22] Fiorica F, Cartei F, Licata A, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(7): 539-549. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.03.002.
- [23] Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT, et al. Comparative outcomes of neoadjuvant treatment prior to total mesorectal excision and total mesorectal excision alone in selected stage II/III low and mid rectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1): 106-113. DOI: 10.1245/s10434-015-4832-5.
- [24] Kim NK, Baik SH, Seong JS, et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival [J]. *Ann Surg*, 2006, 244(6): 1024-1030. DOI: 10.1097/01.sla.0000225360.99257.73.
- [25] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- [26] Kolarich A, George TJ Jr, Hughes SJ, et al. Rectal cancer patients younger than 50 years lack a survival benefit from NCCN guideline-directed treatment for stage II and III disease[J]. *Cancer*, 2018, 124(17): 3510-3519. DOI: 10.1002/cncr.31527.
- [27] Li Y, Liu H, Zhou Y, et al. The survival effect of radiotherapy on stage II/III rectal cancer in different age groups: formulating radiotherapy decision-making based on age[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 695640. DOI: 10.3389/fonc.2021.695640.
- [28] National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer (version 3.20170). [EB/OL] [2022-6-20]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
- [29] Campos-Lobato LF, Stocchi L, Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: It means more than you think! [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(11): 3398-406. DOI: 10.1245/s10434-013-3010-x.
- [30] Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, et al. Impact of total lymph node count on staging and survival after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 Suppl 3: S580-S587. DOI: 10.1245/s10434-015-4585-1.
- [31] Lin Z, Li X, Song J, et al. The effect of lymph node Harvest on prognosis in locally advanced middle-low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 816485. DOI: 10.3389/fonc.2022.816485.
- [32] Wang Y, Zhou M, Yang J, et al. Increased lymph node yield indicates improved survival in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4615-4625. DOI: 10.1002/cam4.2372.
- [33] Jairam V, Park HS. Strengths and limitations of large databases in lung cancer radiation oncology research[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8 Suppl 2: S172-S183. DOI: 10.21037/tlcr.2019.05.06.