

生物信息分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002733

基于 SEER 数据库的老年晚期胃癌预后因素分析

吴朝旭, 王 寅, 栗泉杰, 王 玥, 侯 丽

(北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科, 北京 100700)

【摘要】目的:探讨影响老年晚期胃癌预后的临床因素。**方法:**通过 SEER*Stat 软件提取 SEER 数据库 2010 至 2016 年经病理诊断的、65~85 岁的晚期胃癌患者,通过单因素和多因素 Cox 回归分析,探讨影响老年晚期胃癌患者预后的临床因素。**结果:**Cox 多因素回归显示:75~85 岁的 HR 为 1.33(95%CI=1.20~1.49, $P=0.000$);中分化、高分化的 HR 分别为 0.82(95%CI=0.71~0.93, $P=0.003$)、0.61(95%CI=0.43~0.86, $P=0.005$);肿瘤大小 31~60 mm、61~90 mm、 ≥ 91 mm 的 HR 分别为 1.16(95%CI=1.01~1.33, $P=0.035$)、1.2(95%CI=1.01~1.42, $P=0.035$)、1.53(95%CI=1.26~1.85, $P=0.000$)。随着 LNR 的增加,其 HR 均增加($P \leq 0.001$);骨转移的 HR 为 1.4(95%CI=1.08~1.81, $P=0.01$),多个转移部位的 HR 为 1.54(95%CI=1.30~1.83, $P=0.000$);多原发癌的 HR 为 0.66(95%CI=0.48~0.92, $P=0.013$)。**结论:**影响老年晚期胃癌的独立预后因素包括年龄、分化程度、肿瘤大小、LNR、肿瘤数量、转移部位,但是由于 LNR 信息和获取依赖手术的实施,而晚期胃癌手术比例低,故其在晚期胃癌预后预测中的实际应用价值值得商榷。

【关键词】SEER;晚期胃癌;老年;预后因素**【中图分类号】**R735**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-11-06

Analysis of prognostic factors of elderly patients with advanced gastric cancer based on SEER database

Wu Chaoxu, Wang Yin, Li Xiaojie, Wang Yue, Hou Li

(Department of Hematology and Oncology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical factors affecting the prognosis of elderly patients with advanced gastric cancer. **Methods:** SEER*Stat software was used to extract patients with advanced gastric cancer aged 65–85 years with pathological diagnosis from 2010 to 2016. The univariate and multivariate Cox regression analysis were used to investigate the clinical factors affecting the prognosis of elderly patients with advanced gastric cancer. **Results:** Cox multivariate regression showed that the HR for 75–85 years was 1.33(95%CI=1.20–1.49, $P=0.000$); the HR for middle and high differentiation was 0.82(95%CI=0.71–0.93, $P=0.003$), and 0.61(95%CI=0.43–0.86, $P=0.005$); HR of tumor size in 31–60 mm, 61–90 mm, ≥ 91 mm were 1.16(95%CI=1.01–1.33, $P=0.035$), 1.2(95%CI=1.01–1.42, $P=0.035$), and 1.53(95%CI=1.26–1.85, $P=0.000$). With the increase of LNR, the HR also increased($P \leq 0.001$); the HR of bone metastases was 1.4(95%CI=1.08–1.81, $P=0.01$), and the HR of multiple metastatic sites was 1.54(95%CI=1.30–1.83, $P=0.000$); and the HR for multiple primary cancer was 0.66(95%CI=0.48–0.92, $P=0.013$). **Conclusion:** Independent prognostic factors affecting advanced gastric cancer in the elderly include age, degree of differentiation, tumor size, LNR, number of tumors, and metastatic sites. However, because LNR information and access are dependent on the implementation of surgery, but the proportion of advanced gastric cancer surgery is low, so it's practical application value in the prognosis prediction of advanced gastric cancer is debatable.

【Key words】SEER; advanced gastric cancer; the elderly; prognostic factors

根据国际癌症研究机构 2018 年的报告,2018

作者介绍:吴朝旭;Email:wucx_cq@163.com,

研究方向:中西医结合消化道肿瘤防治。

通信作者:侯 丽;Email:houlili203@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81573959);首都卫生发展科研专项重点攻关资助项目(编号:2016-1-4171);首都卫生发展科研专项资助项目(编号:2020-2-4193)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210105.1459.024.html
(2021-01-16)

年全球胃癌新发病例约 103 万,死亡约 78 万,死亡率居全部恶性肿瘤的第 3 位^[1]。胃癌发病率随年龄的增加而增加,加之人口老龄化的到来,老年胃癌患者将逐渐增多,而目前基于证据的指南主要基于较年轻患者的治疗结果,65 岁以上的老年患者代表性不足。这一现状已经为 ASCO 所关注,并写入《2019 临床肿瘤学进展年度报告》,呼吁增加患者公平获得癌症临床试验的机会^[2]。一般而言,老年患者可能因

罹患其他慢性疾病而被排除在临床试验之外,如心血管疾病(不稳定的心绞痛、心肌梗死)、肾功能不全^[3-4],而这不能完全代表临床实践中面对的真实情况,同时治疗期间并发症和死亡风险的增加,也使得老年患者完整接受标准治疗的可能性更低。此次依托 SEER 数据库的大样本数据,提取老年晚期胃癌患者的相关信息,分析影响生存期的临床因素,以期老年晚期胃癌的预后预测提供助益。

1 对象与方法

1.1 病例来源

病例信息来源于美国国立癌症研究所的监测、流行病学和结果数据库(surveillance, epidemiology, and end results, 简称“SEER 数据库”)。SEER 数据库提供患者的基本人口学资料、肿瘤相关资料,如原发部位、转移部位、肿瘤大小、诊断时间、死亡时间等。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①第一原发肿瘤部位为胃,国际疾病分类肿瘤学专辑第三版(ICD-O-3/WHO 2008)解剖部位编码为C16;②经组织病理学确诊,病理类型为腺癌(形态学编码为:M-8140/3, M-8142/3, M-8143/3, M-8144/4, M-8145/3, M-8210/3, M-8211/3, M-8255/3, M-8260/3, M-8261/3, M-8263/3, M-8310/3, M-8323/3, M-8480/3, M-8481/3, M-8490/3)^[5];③AJCC 第 7 版 TNM 系统远处转移分期为 M1;④年龄范围为 65~85 岁。

排除标准:①病例信息来源于尸检或死亡证明;②死于非肿瘤原因;③肿瘤大小信息未知。

采集变量信息包括年龄、性别、原发部位、病理类型、分化程度、肿瘤大小、转移部位(肝、肺、脑、骨)、是否接受原发灶手术、LNR、原发肿瘤数量。其中,原发部位根据 ICD-O-3 编码分为贲门胃底部(C16.0、C16.1)、胃体(C16.2)、胃窦幽门部(C16.3、C16.4)、胃部分重叠病变(C16.8)、胃(C16.5、C16.6、C16.9)。此次纳入病例来源于 2010 至 2016 年,数据提交时间为 2018 年 11 月。

1.3 统计学处理

使用 R 软件 3.6.1 版本进行统计学分析。对纳入患者的年龄、性别等定量资料以例数、中位数做描述性统计分析;利用“survival”包中的“coxph”函数对各变量亚组各进行单因素回归分析,对初筛的有显著性或临床价值的因素纳入多因素 Cox 回归分析模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 整体情况描述

根据纳入标准和排除标准,从 SEER 数据库中共提取 1 646 例符合纳入标准的胃癌患者,中位生存时间为 5 个月。其中男性 1 095 人,女性 551 人,男女比例约为 2:1;65~74 岁 972 人,75~85 岁 674 人,中位年龄 73 岁(表 1)。

表 1 预后相关因素的单因素分析结果

变量	人数	HR	95%CI	P 值
年龄/岁				
65~74	972	—		
75~85	674	1.22	1.10~1.36	0.000
性别				
男	1 095	—		
女	551	1.11	0.99~1.24	0.065
原发部位				
贲门胃底部	703	—		
胃体	157	1.11	0.92~1.33	0.288
胃窦幽门部	328	0.95	0.82~1.09	0.443
胃	333	0.91	0.79~1.05	0.202
胃重叠病变	125	1.21	0.99~1.48	0.065
分化程度				
低-未分化	952	—		
中分化	379	0.82	0.72~0.93	0.003
高分化	44	0.66	0.47~0.93	0.019
未知	271	1.08	0.93~1.25	0.309
肿瘤大小/mm				
1~30	401	—		
31~60	759	1.08	0.95~1.24	0.234
61~90	288	1.06	0.90~1.25	0.501
≥91	198	1.31	1.09~1.57	0.004
肿瘤数量				
1	1 597	—		
≥2	49	0.61	0.44~0.84	0.002
原发灶手术				
否	1 298	—		
是	348	0.58	0.51~0.66	0.000
LNR				
0~0.3	127	—		
~0.6	73	1.88	1.35~2.62	0.000
~1	132	2.18	1.62~2.92	0.000
未检测	1 314	2.73	2.17~3.45	0.000
转移部位				
肝	666	—		
骨	73	1.41	1.10~1.82	0.008
肺	97	0.94	0.75~1.19	0.629
脑	10	0.99	0.49~1.98	0.971
多个	200	1.57	1.33~1.86	0.000
未知	600	0.78	0.69~0.88	0.000

2.2 预后相关因素的单因素分析

单因素分析显示:75~85 岁的 HR 为 1.22(95%CI=1.10~1.36, $P=0.000$);中分化、高分化的 HR 分别为 0.82(95%CI=0.72~0.93, $P=0.003$)、0.66(95%CI=0.47~0.93, $P=0.019$);90 mm 以上的 HR 为 1.31(95%CI=1.09~1.57, $P=0.004$);接受原发灶手术的 HR 为 0.58(95%CI=0.51~0.66, $P=0.000$);随着 LNR 的增加其对应的 HR 也在增加($P=0.000$);骨转移的 HR 为 1.41(95%CI=1.1~1.82, $P=0.008$),多个转移部位的 HR 为 1.57(95%CI=1.33~1.86, $P=0.000$);多原发癌(multiple primary carcinoma, MPC)的 HR 为 0.61(95%CI=0.44~0.84, $P=0.002$)(表 1)。

2.3 预后相关因素的多因素分析

将 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 回归模型,结果显示:75~85 岁的 HR 为 1.33(95%CI=1.20~1.49, $P=0.000$);中分化、高分化的 HR 分别为 0.82(95%CI=0.71~0.93, $P=0.003$)、0.61(95%CI=0.43~0.86, $P=0.005$);肿瘤大小 31~60 mm、61~90 mm、 ≥ 91 mm 的 HR 分别为 1.16(95%CI=1.01~1.33, $P=0.035$)、1.20(95%CI=1.01~1.42, $P=0.035$)、1.53(95%CI=1.26~1.85, $P=0.000$)。随着 LNR 的增加,其 HR 均在增加($P \leq 0.001$);骨转移的 HR 为 1.40(95%CI=1.08~1.81, $P=0.01$),多个转移部位的 HR 为 1.54(95%CI=1.30~1.83, $P=0.000$);MPC 的 HR 为 0.66(95%CI=0.48~0.92, $P=0.013$)(表 2)。

表 2 预后相关因素的多因素分析结果

变量	HR	95%CI	P 值
年龄/岁			
65~74	—		
75~85	1.33	1.20~1.49	0.000
分化程度			
低-未分化	—		
中分化	0.82	0.71~0.93	0.003
高分化	0.61	0.43~0.86	0.005
未知	0.96	0.83~1.12	0.626
肿瘤大小/mm			
1~30	—		
31~60	1.16	1.01~1.33	0.035
61~90	1.20	1.01~1.42	0.035
≥ 91	1.53	1.26~1.85	0.000
肿瘤数量			
1	—		
≥ 2	0.66	0.48~0.92	0.013
原发灶手术			
否	—		
是	0.84	0.61~1.15	0.275
LNR			
0~0.3	—		
~0.6	1.78	1.27~2.49	0.001
~1	1.92	1.43~2.59	0.000
未检测	2.15	1.46~3.17	0.000
转移部位			
肝	—		
骨	1.40	1.08~1.81	0.010
肺	0.94	0.74~1.19	0.589
脑	1.05	0.52~2.12	0.897
多个	1.54	1.30~1.83	0.000
未知	0.82	0.73~0.93	0.002

3 讨论

胃癌的发病率随年龄的增长而升高。以中国为例,55 岁开始发病率超过 50/10 万,至 80~84 岁达到高峰,为 185.85/10 万^[6],随着人口老龄化的到来,预期老年胃癌患者仍将进一步增加,因此有必要加强老年胃癌的关注。

化疗、靶向治疗无论是单独使用,或是联合使用,相较于最佳支持治疗 4 个月的中位生存时间^[7],全身治疗的中位生存时间可接近 1 年^[8]。因此,鼓励有条件的患者接受全身治疗。然而基于此次 1 646 例的真实世界数据,老年晚期胃癌的中位生存时间仅为 5 个月,与临床试验结果存在较大差距。与一项关于晚期胃癌一线治疗的研究进行对比,顺铂联合卡培他滨或 5-氟尿嘧啶的中位生存期分别为 10.5 个月、9.3 个月,2 种方案纳入患者的中位年龄均为 56 岁^[4],与此次患者的中位年龄 73 岁相差 17 年。多因素分析显示年龄是晚期胃癌的独立危险因素。因此,中位生存时间的差距可能来自年龄的差异。但由于化疗等治疗措施对于延长生存期有明确的影响,而 SEER 数据库未提供全身治疗的相关信息,因此无法进一步明确这一差距与治疗方案间的关系。

胃癌第 7 版与第 8 版 TNM 分期均以转移淋巴结数作为淋巴结分期的标准,并要求至少清扫 15 枚淋巴结,以排除淋巴结送检数目不足引起的 TNM 分期偏移。LNR 是转移淋巴结与检查淋巴结数量的比值,即使在淋巴结清扫受限的情况下,也可以对胃癌患者预后进行分层,降低了清扫淋巴结数目不足引起的分期偏移^[9-10]。在有效的转化治疗后行根治性切除是一种受到认可的晚期胃癌治愈性手术方式^[11]。一项回顾性研究发现,对远处转移的胃癌患者诱导化疗后,放射学评估为转移灶消失者行根治性 R0 切除术,中位生存期可达 22.9 个月^[12]。然而对于晚期胃癌而言,无论是姑息性手术还是治愈性手术均存在接受比例偏低的共性,导致 LNR 信息难以获取。在纳入的 1 646 例患者中,接受过手术的比例为 26.8%,但由于排除的肿瘤大小信息未知的患者以未接受手术的为主,因此,在 65~85 岁的老年晚期胃癌患者中,手术比例实际为 11.7%。因此,将 LNR 应用于晚期胃癌预后的预测存在代表性不足的缺陷。

MPC 是指同一宿主单个或多个器官同时或先后发生 2 个或以上原发性恶性肿瘤,目前病因不明,发病率日趋增多。一项欧洲研究表示 MPC 在发病率高且生存期长的肿瘤中(乳腺癌、前列腺癌和结肠直肠癌)出现的比例更高^[13]。这可能与肿瘤生存率的提高,放、化疗的致癌作用得以体现有关^[14-15]。一项关于乳腺癌 MPC 的生存分析显示,与两癌时间间隔 1 年内的患者相比,间隔 5~10 年和 10 年以上的 HR 分别为 0.432($P=0.023$)、0.379($P=0.010$),提示两癌间隔时间越短预后越差^[16]。中美两国乳腺癌的 5 年生存率均超过 80%,远高于胃癌的 30%^[17],同

时放疗是乳腺癌的重要治疗手段,这和胃癌的治疗选择上存在明显差异。因此,两癌间隔时间越短预越差的规律是否适用于胃癌尚未可知。此次多因素回归分析中,2 个及以上原发恶性肿瘤的患者 $HR=0.66(95\%CI=0.48\sim0.92,P=0.013)$,提示 MPC 作为独立的保护因素呈现,预后较单发胃癌好,但这仅限于剔除已纳入变量的混杂因素后,而未考虑其他未纳入因素,例如化疗、放疗等,因此,MPC 可能是作为中间变量才显示出了与预后的相关性,这有待进一步研究的证实。

此次研究发现转移部位与老年晚期胃癌预后的有明显相关性。此次纳入患者中,多个远处转移的中位生存时间(2 个月)明显低于骨转移、肝转移(4 个月、5 个月)。胃癌骨转移发生率低于肝转移,但其危险程度高,中位生存时间为 3~6 个月^[18-19]。Lee J 等^[20]的研究显示接受化疗的胃癌骨转移患者其中位生存时间为 4 个月,张雯等^[21]的研究显示接受化疗的胃癌肝转移患者中位生存时间为 12.1 个月,这也从侧面突显出相较于肝转移,胃癌骨转移的预后更差。

综上所述,影响老年晚期胃癌的独立预后因素包括年龄、分化程度、肿瘤大小、LNR、肿瘤数量、转移部位,但是由于 LNR 依赖于手术的实施,其在晚期胃癌预后预测中的实用价值值得商榷。2016 年 AJCC 提出纳入除 TNM 之外的其他解剖和非解剖预后因素,建立更加个性化的肿瘤风险预测模型^[22],但目前尚无任何被批准应用于临床的预测模型,对于肿瘤预后预测的研究依然任重而道远。

参 考 文 献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Pal SK, Miller MJ, Agarwal N, et al. Clinical cancer advances 2019: annual report on progress against cancer from the American Society of clinical oncology[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(10): 834-849.

[3] Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase ii study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US gastric cancer consortium[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(33): 3874-3879.

[4] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial[J]. Ann Oncol, 2009, 20(4): 666-673.

[5] Röcken C, Behrens HM. Validating the prognostic and discriminating value of the TNM-classification for gastric cancer—a critical

appraisal[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(5): 577-586.

[6] Yang L, Zheng R, Wang N, et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(3): 291-298.

[7] Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pre-treated gastric cancer: a randomized phase iii trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(13): 1513-1518.

[8] 徐瑞华, 滕开原. 晚期胃癌化疗进展[J]. 癌症, 2009, 28(10): 1108-1113.

[9] Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes(N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy[J]. Ann Surg, 2007, 245(4): 543-552.

[10] Wang J, Dang P, Raut CP, et al. Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer: analysis of 18,043 patients from the SEER database[J]. Ann Surg, 2012, 255(3): 478-485.

[11] 郑潇豪, 解亦斌. 中国晚期胃癌的诊疗现状[J]. 癌症进展, 2019, 17(1): 13-19, 48.

[12] Han DS, Suh YS, Kong SH, et al. Outcomes of surgery aiming at curative resection in good responder to induction chemotherapy for gastric cancer with distant metastases[J]. J Surg Oncol, 2013, 107(5): 511-516.

[13] Rosso S, Angelis RD, Ciccolallo L, et al. Multiple tumours in survival estimates[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(6): 1080-1094.

[14] Seegobin K, Staggs E, Khawaja R, et al. Pilot study on the occurrence of multiple cancers following cancer-related therapy at the University of Florida, Jacksonville(2011-2016)[J]. J Investig Med, 2018, 66(7): 1050-1054.

[15] 孙俊杰, 李双庆. 多原发癌病因及发病机制的探索[J]. 中国全科医学, 2017, 20(9): 1136-1141.

[16] Kim BK, Oh SJ, Song JY, et al. Clinical characteristics and prognosis associated with multiple primary cancers in breast cancer patients[J]. J Breast Cancer, 2018, 21(1): 62-69.

[17] 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.

[18] Turkoz FP, Solak M, Kilickap S, et al. Bone metastasis from gastric cancer: the incidence, clinicopathological features, and influence on survival[J]. J Gastric Cancer, 2014, 14(3): 164-172.

[19] Nakamura K, Tomioku M, Nabeshima K, et al. Clinicopathologic features and clinical outcomes of gastric cancer patients with bone metastasis[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2014, 39(4): 193-198.

[20] Lee J, Lim T, Uhm JE, et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2007, 18(5): 886-891.

[21] 张雯, 余一祎, 王妍, 等. 133 例胃癌肝转移患者的预后分析[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(3): 355-361.

[22] Kattan MW, Hess KR, Amin MB, et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(5): 370-374.