

基于 SEER 数据库的早期食管腺癌外科手术 与内镜治疗的预后比较分析

游杰¹, 张国中¹, 刘生伟², 陈勇², 王霄霖², 束余声²

(1. 扬州大学临床医学院, 江苏扬州, 225009; 2. 江苏省苏北人民医院 胸外科, 江苏扬州, 225001)

摘要: **目的** 基于美国监测、流行病学和最终结果(SEER)癌症登记处数据库,分析内镜与外科手术治疗对肿瘤浸润深度为黏膜肌层(M3)和黏膜下层(SM)的早期食管腺癌(eEA)预后的影响。**方法** 检索并下载SEER数据库2004—2015年食管癌数据,将经纳入与排除标准筛选后的数据按不同治疗方式分为内镜组与外科手术组,将2组一般资料存在统计学差异的变量作为匹配变量进行倾向性评分匹配(PSM)以平衡组间差异。将PSM后的最终数据采用寿命表法计算中位生存时间和1、3、5年生存率,采用Kaplan-Meier法计算和绘制生存曲线,使用Log-rank检验评估各协变量分层处理后2组的生存差异。采用Cox回归模型进行单因素及多变量分析。**结果** 内镜组与外科组的总生存曲线差异无统计学意义($P=0.545$)。将年龄、性别、肿瘤位置、临床分期、T分期、分化程度分层处理后,内镜组与外科手术组仅年龄 ≥ 80 岁人群生存率差异有统计学意义($P=0.038$)。单因素Cox分析显示,年龄($HR=2.147$, 95% CI为1.590~2.900, $P<0.001$)、T分期($HR=2.020$, 95% CI为1.328~3.074, $P<0.001$)与eEA患者预后显著相关;多因素Cox分析显示,年龄($HR=2.000$, 95% CI为1.480~2.704, $P<0.001$)、T分期($HR=1.767$, 95% CI为1.155~2.703, $P=0.009$)是eEA患者预后的独立危险因素。**结论** 对于浸润深度为M3和SM的eEA患者,内镜能达到与外科手术治疗相同的预后效果,若术前排除淋巴结及远处转移,建议先行内镜治疗。建议 ≥ 80 岁eEA患者行内镜治疗,高龄及T1b期eEA患者应适当追加术后放化疗。

关键词: 早期食管腺癌; 内镜; 外科手术; 预后; SEER数据库

中图分类号: R 655.4; R 571 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)08-025-05 DOI: 10.7619/jcmp.20201745

Analysis in prognosis of surgical operation versus endoscopic therapy in treating patients with early esophageal adenocarcinoma based on SEER database

YOU Jie¹, ZHANG Guozhong¹, LIU Shengwei², CHEN Yong²,
WANG Xiaolin², SHU Yusheng²

(1. Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009;

2. Department of Thoracic Surgery, Subei People's Hospital in Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: **Objective** To analyze the influence of endoscopic and surgical treatments on the prognosis of early esophageal adenocarcinoma (eEA) patients with tumor invasion depth of muscularis mucosa (M3) and submucosa (SM) based on the cancer registry database of American Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). **Methods** We searched and downloaded esophageal cancer data from 2004 to 2015 in SEER database. The data screened by inclusion and exclusion criteria were divided into endoscopic group and surgical group according to different treatment methods. The variables with statistical differences in general data in both groups were used as matching variables to make the tendency evaluation matching (PSM) for balance the differences between the two groups. For the final data after PSM, the median lifetime and 1-, 3-, 5-year survival rates were calculated by the life table method, the Kaplan-Meier was used to calculate and draw survival curve, and Log-rank test was used to evaluate the survival difference between the two groups after the stratified treatment of each covariate. The Cox regression model was used for univariate and multivariate analysis. **Results** There was no significant difference in overall survival curve between the endoscopic group and the surgical

group ($P=0.545$). After stratified processing of age, gender, tumor location, clinical staging, T staging and degree of differentiation, there was a significant difference in survival rate in people aged 80 and above between the endoscopic group and the surgical group ($P=0.038$). Univariate Cox analysis showed that age ($HR=2.147$, 95% CI, 1.590 to 2.900, $P<0.001$) and T staging ($HR=2.020$, 95% CI, 1.328 to 3.074, $P<0.001$) were significantly correlated with the prognosis of patients with eEA. Multivariate Cox analysis showed that age ($HR=2.000$, 95% CI, 1.480 to 2.704, $P<0.001$) and T staging ($HR=1.767$, 95% CI, 1.155 to 2.703, $P=0.009$) were independent risk factors for the prognosis of patients with eEA. **Conclusion** For eEA patients with invasion depth of M3 and SM, endoscopic treatment can achieve the same prognosis as surgical treatment. If lymph node and distant metastasis are excluded before operation, endoscopic treatment is recommended at first. It is suggested that eEA patients aged 80 and above should be treated with endoscopy, and senile and T1b stage eEA cases should be given additional postoperative chemoradiotherapy.

Key words: early esophageal adenocarcinoma; endoscopy; surgical operation; prognosis; SEER database

食管癌是较为常见的消化系统恶性肿瘤之一,2020 年全球食管癌新发病例约 60 万例,死亡病例约 54 万例^[1]。中国是食管癌高发地区,其发病率和病死率分别居所有恶性肿瘤的第 6 位和第 4 位,约占全球病例的 53.3% 和 55.5%,较 2018 年的 43.0% 和 37.0% 有明显上升趋势^[2]。研究^[3]表明,食管癌转移风险与浸润深度相关,其将浸润深度 M3(局限于黏膜肌层)、SM1(延伸至黏膜下层浅 1/3)作为内镜黏膜下剥离术(ESD)的相对适应证。在组织学类型上,亚洲食管癌患者以鳞状细胞癌为主,占 90% 以上;而欧美国以腺癌为主,约占 70%^[4]。因此,中国在食管癌的治疗上多参考日本食道学会制订的诊治指南,但鉴于中国食管癌患者基数庞大,仍有相当数量的食管腺癌患者,而早期食管腺癌(eEA)患者的治疗方式尚存争议,国内也鲜有相关文献报道。本研究通过分析美国监测、流行病学和最终结果(SEER)癌症登记处数据库,比较浸润深度 M3、SM 的 eEA 患者经外科手术与内镜治疗的预后情况,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究通过检索 SEER 数据库,下载 2004—2015 年所有食管癌数据,从中筛选出浸润深度为 M3 和 SM 的食管腺癌资料,将其中行外科切除治疗的设为外科组,内镜手段治疗的设为内镜组。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:① 浸润深度为 M3 和 SM(编码:

120、160、165);② 组织学类型为腺癌(编码:8140);③ 原发灶位于胸段食管(编码:C15.3、C15.4、C15.5);④ 接受外科手术或内镜治疗的患者;⑤ 以食管癌为第一原发肿瘤,且仅有 1 个原发肿瘤;⑥ 有完整随访资料;⑦ 生存状态及生存时间明确。

排除标准:① 未行治疗或治疗方式不详(编码:0、99);② 多原发性肿瘤患者;③ 肿瘤侵袭程度不详;④ 淋巴结转移;⑤ 远处转移;⑥ 分化程度不明;⑦ 死亡原因不明。

1.3 统计学方法

采用软件 R 4.05、GraphPad Prism8 和 SPSS 25.0 对入组患者数据进行倾向性评分匹配(PSM)及统计学分析、绘图。使用 R 语言中 MatchIt 数据包进行 PSM,参数设置为 ratio=3:1,caliper=0.01,在匹配后得到的最终数据中,分类变量以[n(%)]表示,使用 Pearson 卡方检验和 Fisher 精确检验。采用寿命表法计算中位生存时间和 1、3、5 年生存率,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并使用 Log-rank 检验评估各协变量分层处理后组间生存曲线的差异性。采用 Cox 回归模型进行单因素和多因素分析。单因素分析中有统计学意义的变量进入多变量分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

通过检索 SEER 数据库,下载 2004—2015 年食管癌数据共计 44 320 例,经上述条件筛选后入

组 527 例,以年龄、临床分期、T 分期、分化程度作为匹配变量行 PSM 后获得最终数据 323 例。所有患者中男 286 例(88.5%),女 37 例(11.5%),男女比例 7.73:1;年龄 36~93 岁,中位年龄 67 岁;按 2020 年世界卫生组织(WHO)最新年龄划分标准分为 ≤ 65 岁的青年患者 146 例(45.2%),66~79 岁的中年患者 145 例(44.9%), ≥ 80 岁老年患者 32 例(9.9%);胸上段食管癌 2 例(0.6%),中段 29 例(9.0%),下段 292 例(90.4%);高分化 64 例(19.8%),中分化 192 例(59.4%),低分化和未分化 67 例(20.7%);

TNM 分期参照 2018 年美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版食管腺癌临床分期标准,包括 I A 期 40 例(12.4%),I B 期 216 例(66.9%),I C 期 67 例(20.7%);内镜治疗 92 例(28.5%),外科手术治疗 231 例(71.5%)。截至下载前数据库最后一次更新时,存活状态 225 例(69.7%),死亡 98 例(30.3%)。内镜组与外科组年龄($P = 0.675$)、性别($P = 0.835$)、肿瘤位置($P = 0.754$)、临床分期($P = 0.560$)、T 分期($P = 0.159$)、分化程度($P = 0.755$)等差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 2 组一般资料的比较[n(%)]

一般资料	总例数(n=323)	内镜组(n=92)	外科手术组(n=231)	χ^2	P	
年龄	≤ 65 岁	146(45.2)	39(42.4)	107(46.3)	0.787	0.675
	66~79 岁	145(44.9)	42(45.7)	103(44.6)		
	≥ 80 岁	32(9.9)	11(12.0)	21(9.1)		
性别	男	286(88.5)	82(89.1)	204(88.3)	0.043	0.835
	女	37(11.5)	10(10.9)	27(11.7)		
肿瘤位置	胸上段	2(0.6)	1(1.1)	1(0.4)	0.870	0.754
	胸中段	29(9.0)	8(8.7)	21(9.1)		
	胸下段	292(90.4)	83(90.2)	209(90.5)		
临床分期	I A 期	40(12.4)	14(15.2)	26(11.3)	1.158	0.560
	I B 期	216(66.9)	61(66.3)	155(67.1)		
	I C 期	67(20.7)	17(18.5)	50(21.6)		
T 分期	T1a 期	159(49.2)	51(55.4)	108(46.8)	1.984	0.159
	T1b 期	164(50.8)	41(44.6)	123(53.2)		
分化程度	G1	64(19.8)	20(21.7)	44(19.0)	0.561	0.755
	G2	192(59.4)	55(59.8)	137(59.3)		
	G3	67(20.7)	17(18.5)	50(15.5)		

G1: 高分化; G2: 中分化; G3: 低分化和未分化。

2.2 生存分析

采用寿命表法和 Kaplan-Meier 法分析 323 例 eEA 患者数据资料,结果显示,全组中位生存时间为 152.0 个月,1、3、5 年累积总生存率依次为 91.0%、78.0%、70.0%。内镜组 3、5 年生存率分别为 73.0%、67.0%,外科手术组 3、5 年生存率为 79.0%、71.0%。内镜组与外科手术组中位生存时间分别为 79.7、152.0 个月,2 组生存率差异无统计学意义($P = 0.545$),见图 1。将年龄、性别、肿瘤位置、临床分期、T 分期、分化程度等协变量分层处理后,内镜组与外科手术组仅年龄 ≥ 80 岁人群生存率差异有统计学意义($P = 0.038$)。全组内不同年龄、T 分期患者生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2、表 3。

2.3 单因素与多因素分析结果

Cox 单因素分析结果显示,年龄($HR = 2.147$, 95% CI 为 1.590~2.900, $P < 0.001$)、T 分

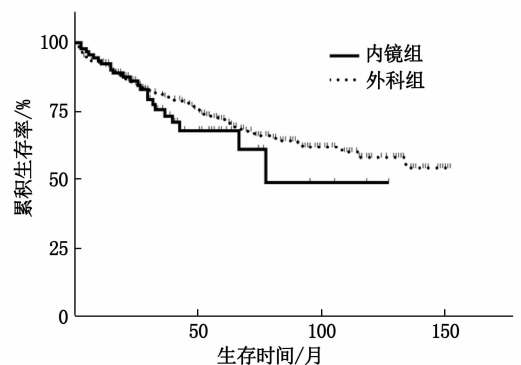


图 1 内镜组与外科组的生存曲线比较

期($HR = 2.020$, 95% CI 为 1.328~3.074, $P < 0.001$)与 eEA 患者预后显著相关;将上述单因素分析具有统计学意义的变量纳入 Cox 多因素分析,结果显示年龄($HR = 2.000$, 95% CI 为 1.480~2.704, $P < 0.001$)、T 分期($HR = 1.767$, 95% CI 为 1.155~2.703, $P = 0.009$)是 eEA 患者预后的独立危险因素,见表 4。

表 2 全组患者生存率分析结果

指标		中位生存时间/月	1 年生存率/%	3 年生存率/%	5 年生存率/%
年龄	≤65 岁	152.0	94.0 ^{**##}	86.0 ^{**##}	81.0 ^{**##}
	66~79 岁	118.0	92.0 ^{**}	76.0 ^{**}	68.0 ^{**}
	≥80 岁	37.5	72.0	48.0	25.0
性别	男	152.0	91.0	78.0	70.0
	女	134.2	92.0	74.0	74.0
肿瘤位置	胸上段	74.0	100.0	50.0	50.0
	胸中段	109.4	86.0	78.0	78.0
	胸下段	152.0	91.0	78.0	69.0
临床分期	I A 期	126.0	90.0	81.0	76.0
	I B 期	152.0	93.0	80.0	73.0
	I C 期	83.5	88.0	70.0	58.0
T 分期	T1a 期/M3	150.0	95.0 ^{△△}	84.0 ^{△△}	82.0 ^{△△}
	T1b 期/SM	116.1	87.0	72.0	59.0
分化程度	G1	138.0	89.0	78.0	72.0
	G2	152.0	92.0	80.0	74.0
	G3	83.5	88.0	70.0	58.0

G1: 高分化; G2: 中分化; G3: 低分化和未分化; M3: 浸润局限于黏膜肌层; SM: 浸润至黏膜下层。

与 ≥80 岁比较, ** $P < 0.01$; 与 66~79 岁比较, ## $P < 0.01$; 与 T1b 期/SM 比较, △△ $P < 0.01$ 。

表 3 内镜组与外科手术组患者生存率分析结果

指标		内镜组				外科手术组			
		中位生存时间/月	1 年生存率/%	3 年生存率/%	5 年生存率/%	中位生存时间/月	1 年生存率/%	3 年生存率/%	5 年生存率/%
年龄	≤65 岁	128.0	90.0	76.0	76.0	152.0	95.0	89.0	83.0
	66~79 岁	67.8	93.0	74.0	61.0	152.0	92.0	76.0	69.0
	≥80 岁	78.1	100.0	53.0	53.0	25.0	67.0*	42.0*	17.0*
性别	男	79.3	93.0	73.0	67.0	152.0	90.0	79.0	71.0
	女	106.0	90.0	72.0	72.0	134.1	88.0	75.0	75.0
肿瘤位置	胸上段	27.0	100.0	0	0	74.0	100.0	100.0	100.0
	胸中段	118.0	100.0	100.0	100.0	109.2	81.0	71.0	71.0
	胸下段	128.0	91.0	72.0	65.0	152.0	91.0	80.0	71.0
临床分期	I A 期	96.0	93.0	81.0	81.0	126.0	88.0	80.0	74.0
	I B 期	128.0	93.0	76.0	70.0	152.0	91.0	81.0	74.0
	I C 期	41.9	88.0	59.0	49.0	142.0	88.0	73.0	61.0
T 分期	T1a 期/M3	118.0	96.0	83.0	83.0	150.0	93.0	84.0	82.0
	T1b 期/SM	42.8	87.0	59.0	46.0	152.0	87.0	74.0	62.0
分化程度	G1	96.00	89.0	70.0	70.0	138.0	89.0	81.0	74.0
	G2	128.0	95.0	79.0	73.0	152.0	91.0	81.0	74.0
	G3	41.9	88.0	59.0	49.0	142.0	88.0	73.0	61.0

G1: 高分化; G2: 中分化; G3: 低分化和未分化; M3: 浸润局限于黏膜肌层; SM: 浸润至黏膜下层。与内镜组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 Cox 回归模型单因素分析结果

变量	HR	95% CI	P
年龄	2.147	1.590~2.900	<0.001
性别	1.156	0.617~2.167	0.650
肿瘤位置	0.975	0.529~1.796	0.934
临床分期	1.355	0.951~1.931	0.093
T 分期	2.020	1.328~3.074	<0.001
分化等级	1.252	0.907~1.728	0.172
治疗方式	0.863	0.535~1.392	0.547

3 讨论

PECH O 等^[5]认为在中高分化程度的 T1b 期食管腺癌患者中,黏膜下浸润深度 ≤500 μm 且无

淋巴血管浸润时,淋巴结转移风险低于 2%,可行内镜根治治疗。本研究将分化程度、T 分期分层处理后发现,无论分化程度、T 分期如何,eEA 患者经内镜与外科手术的预后差异无统计学意义($P > 0.05$)。因本研究未能获取具体黏膜下浸润深度的数值,而是直接纳入了所有 SM 浸润患者,故认为在术前明确无手术禁忌证、无淋巴结及远处转移时,即使黏膜下层浸润深度 > 500 μm,只要浸润深度未突破 SM 均可考虑行内镜治疗。此外,INES G 等^[6]、ENDO M 等^[7]、KIM D U 等^[8]、HIGUCHI K 等^[9]还认为肿瘤直径 < 20 mm 且病理形态无溃疡形成的患者才可行内镜治疗,反之则行外科手术。目前,内镜治疗食管癌的主

流术式 ESD 也同样存在操作空间狭小、剥离深度局限等弊端。若肿瘤跨度过大,可能造成肿瘤残余、水平切缘阳性可能;若为溃疡病理形态,可能存在肿瘤浸润深度不一、难以预判而造成垂直切缘阳性的可能。因此,内镜治疗在某种程度上仍有局限性,内镜与手术应追求优势互补,对患者进行综合评估后再行选择。

本研究结果显示,全组组内 T1a 期和 T1b 期患者生存情况比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$), T 分期也是全组 eEA 的独立危险因素,考虑 T 分期即浸润深度可能与肿瘤复发、转移的潜能有关,这也印证了 WONG S 等^[3]认为浸润深度与淋巴结转移相关的观点。PECH O 等^[10]也认为局限于黏膜层的 eEA 患者的生存率在 2 种治疗方式的选择上并无显著差异。一项同样基于 SEER 数据库的研究^[11]对 2 661 例早期食管癌患者进行生存分析,也发现 2 种治疗方式在总生存率方面无显著差异。结合本研究结果,即使 M3 和 SM 具有不同复发、转移的潜能,且在组内生存情况方面具有显著差异,但二者在组间并无显著生存差异。

单中心研究^[12]显示 157 例早期食管腺癌患者的 5 年生存率为 83.4%。本研究中,早期食管腺癌患者内镜和外科手术治疗后 5 年生存率分别为 67.0%、71.0%,均低于 83.4%,考虑原因可能是本研究为多中心样本数据库,选取时间跨度大,中老年患者比例较高(54.8%),导致生存率较其他研究低。QI Z P 等^[13]认为,肿瘤局限于 M1 和 SM1 的患者虽然有淋巴结转移的风险,但仍有较高的 5 年无瘤生存率和 5 年总生存率,这与局限于 M1、M2 的老年患者的生存率相似。MORITA M 等^[14]研究表明,70~79 岁患者外科手术后不良事件的发生率为 42.0%,高于 70 岁以下患者的 32.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$),5 年生存率也低于 70 岁以下患者。年龄是与预后强相关的独立危险因素($HR = 2.000$, $P < 0.001$),对于高龄患者,获得生存质量与生存率的最佳平衡仍然至关重要,尤其是对于 ≥ 80 岁的 eEA 患者。本研究结果显示,外科手术组中 ≥ 80 岁患者的中位生存时间和 1、3、5 年生存率低于内镜组,差异有统计学意义($P = 0.038$)。因此,无论从生存质量、还是生存率的角度出发,对于 ≥ 80 岁患者建议行内镜治疗。

对于浸润深度为 M3 和 SM 的 eEA 患者,内镜能达到与外科手术治疗相同的预后效果,若术前排除淋巴结及远处转移,建议先行内镜治疗。对于高龄或 T1b 期 eEA 患者应适当追加术后放化疗。内

镜治疗相较于外科手术更为安全,严重并发症的发生率更低,患者生存质量更高,但并发食管狭窄率、复发率较高,故内镜治疗患者应定期密切随访。

本研究为回顾性分析,SEER 数据库作为美国多中心数据库,在大数据分析方面具有一定优势,但同时也丢失了大量细节,导致研究结果存在偏倚。因此,大样本量的真实世界研究是必要的,作者下一步将基于单中心数据资料进一步论证这一结论。

参考文献

- [1] World Health Organization. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [EB/OL]. (2020-12-15) [2021-12-21]. <https://www.iarc.who.int/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>.
- [2] 陈茹,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国食管癌发病和死亡情况分析[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(11): 1094-1097.
- [3] WONG S, HAMILTON W, WHITEMAN D C, et al. Global incidence and mortality of esophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4522-4527.
- [4] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(2): 50-86.
- [5] PECH O, MAY A, MANNER H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus[J]. Gastroenterology, 2014, 146(3): 652-660.
- [6] INES G, ALBRECHT H. Endoscopic or Surgical Resection for Gastro-Esophageal Cancer[J]. Deutsches Arzteblatt International, 2018, 115(31/32): 513-519.
- [7] ENDO M, YOSHINO K, KAWANO T, et al. Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus[J]. Dis Esophagus, 2000, 13(2): 125-129.
- [8] KIM D U, LEE J H, MIN B H, et al. Risk factors of lymph node metastasis in T₁ esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(4): 619-625.
- [9] HIGUCHI K, TANABE S, KOIZUMI W, et al. Expansion of the indications for endoscopic mucosal resection in patients with superficial esophageal carcinoma[J]. Endoscopy, 2007, 39(1): 36-40.
- [10] PECH O, BOLLSCHWEILER E, MANNER H, et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers[J]. Ann Surg, 2011, 254(1): 67-72.
- [11] ZENG Y, LIANG W H, 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.
- [12] STEIN H J, FEITH M, BRUECHER B L, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection[J]. Ann Surg, 2005, 242(4): 566-573.
- [13] QI Z P, CHEN T, LI B, et al. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer in elderly patients with relative indications for endoscopic treatment[J]. Endoscopy, 2018, 50(9): 839-845.
- [14] MORITA M, EGASHIRA A, YOSHIDA R, et al. Esophagectomy in patients 80 years of age and older with carcinoma of the thoracic esophagus[J]. J Gastroenterol, 2008, 43(5): 345-351.