

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.011

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.011>

## 原发灶手术对转移性结肠腺癌患者生存期的影响： 一项人群队列回顾性研究

乔云锋，张芮，韩江龙，黄柯洁，王诗杰，付振明

(武汉大学人民医院肿瘤中心，武汉 430060)

**[摘要]** 目的：评估手术对转移性结肠腺癌患者生存期的影响。方法：从美国SEER数据库中收集从2010年1月至2014年12月的转移性结肠腺癌患者。为确保手术组和对照组的基线特征平衡，采用1:1倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)来平衡两组间不同混杂因素的干扰。并采用Kaplan-Meier和Cox's分析数据评估总体生存率(overall survival, OS)和癌症特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)和相应的95%置信区间(confidence intervals, CIs)。结果：在PSM前后，手术组OS和CSS显著提高( $P < 0.001$ )。转移性结肠腺癌在PSM后，手术组OS[25个月 vs 14个月；危险比(hazard ratio, HR)=0.43, 95%CI: 0.38~0.48]和CSS(30个月 vs 17个月；HR=0.42, 95%CI: 0.37~0.48)显著提高。PSM后手术组单个部位转移的患者OS提高超过1年( $P < 0.001$ )，广泛转移( $\geq 2$ 个部位)患者的OS和CSS也均有提高( $P < 0.05$ )。结论：在化学药物治疗基础上，手术提高了转移期结肠腺癌患者的OS。

**[关键词]** 手术；结肠腺癌；转移；SEER

## Effect of primary tumor resection on survival in patients with metastatic colon adenocarcinoma: A cohort retrospective study

QIAO Yunfeng, ZHANG Rui, HAN Jianglong, HUANG Kejie, WANG Shijie, FU Zhenming

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate whether surgery has an effect on the survival of metastatic colon adenocarcinoma patients. **Methods:** We analyzed metastatic colon adenocarcinoma patients enrolled from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry from January 2010 to December 2014. Propensity score (PS) analysis with 1:1 matching and the nearest neighbor matching method was performed to ensure well-balanced characteristics of comparison groups. Data was analyzed by Kaplan-Meier and Cox's proportional hazards regression models to evaluate the overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS) with corresponding 95% confidence intervals

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-08

通信作者 (Corresponding author): 付振明, Email: Davidfuzming@whu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81472971, 81773555)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81472971, 81773555).

(95% CIs). **Results:** In general, surgery remarkably improved OS and CSS both before and after PS matching (PSM) ( $P < 0.001$ ), with a significantly improved OS [25 months vs 14 months; hazard ratio (HR)=0.43, 95% CI: 0.38–0.48] and CSS (30 months vs 17 months; HR=0.42, 95% CI: 0.37–0.48) of 13 months after PSM in all stage M1 colon adenocarcinoma patients. After PSM, surgery was found to be associated with remarkably >1 year improved survival for stage M1 patients with only one metastasis ( $P < 0.001$ ), and even for stage M1 patients with extensive metastasis ( $\geq 2$  metastatic sites) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The large SEER results supported surgery might improve the survival of patients with metastatic colon adenocarcinoma on the basis of chemotherapy.

**Keywords** surgery; colon adenocarcinoma; metastasis; SEER

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的癌症之一, 是美国癌症相关死亡的第2大原因<sup>[1]</sup>。2016年, 美国约有134 490名患者被确诊为CRC<sup>[2]</sup>。其中, 21%的患者为IV期<sup>[3]</sup>, 5年生存率为8%~20%<sup>[3-5]</sup>。

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲医学肿瘤学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)和美国结直肠外科医师协会(American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS)都建议在有不可切除转移灶的情况下, 只对无症状原发肿瘤患者进行化学药物治疗(以下简称化疗)或姑息性治疗<sup>[6-9]</sup>。然而, 在过去的十年里, 有些研究<sup>[10-12]</sup>表明: 在有不可切除的转移灶时, 切除原发灶仍可能提高CRC患者的整体生存率。最近, 一些临床试验<sup>[13-14]</sup>表明对原发灶和寡转移灶进行手术安全、有效, 且不增加病死率和外科并发症发生率, 并有可能改善总生存期(overall survival, OS)。如今, 原发灶手术对M1期及直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者, 尤其是除寡转移外的M1期CRC患者的作用仍不明确。

本研究采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)方法分析Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER)数据库的大人群数据, 旨在探讨原发灶手术对M1期结肠腺癌患者, 特别是对广泛转移患者生存期的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究人群和数据来源

SEER数据库约占美国人口的28%, 记录基本的人口统计学特征和一些临床特征<sup>[15]</sup>。在SEER数据库中收集2010年1月至2014年12月病理诊断为CRC的患者。SEER stat(8.3.4)软件用于选择研究人

群( $n=84\ 163$ )。研究人群的特征: 符合美国癌症联合委员会第7版的M1期诊断标准, 年龄 $\geq 18$ 岁, 仅有1个原发灶, 并且有完整的年龄, 种族, 性别, 婚姻状况, 原发灶手术, 骨、肝、脑、肺的转移信息, 随访情况及超过3个月的生存期等数据。最后共收集11 437例患者(图1), 包括手术组( $n=7\ 876$ )和对照组( $n=3\ 561$ )。

### 1.2 倾向性评分匹配

PSM是一种减少非随机研究中选择性偏倚的方法, 本研究中采用1:1匹配来减少可能的偏倚<sup>[16]</sup>。将单变量分析中有意义的变量输入到多元逻辑性回归模型中, 在最终模型中有意义的变量作为PSM的协变量。

### 1.3 统计学处理

使用卡方检验比较人口特征, 采用单变量和多变量的Cox比例危险模型, 评估手术组和对照组的危险比(hazard ratio, HR)和95%CI。用Kaplan-Meier曲线来估计手术组和对照组的OS和癌症特异性生存率(cancer-specific survival, CSS), 采用多变量Cox回归模型来分析手术与OS和CSS之间的关系。依据Wald检验的 $P \leq 0.10$ (双侧), 通过多变量Cox回归模型的向后消除法来选择变量生成倾向性评分。

多变量分析中包含的变量是在单变量分析中有意义的变量, 如年龄( $\leq 65$ 岁,  $> 65$ 岁), 种族(白人、黑人、其他人), 婚姻状况(已婚, 未婚), 组织学分级(1~2, 3~4, 未知), 转移部位数目, 化疗(是, 否), 原发灶手术(是, 否)。在本研究课题中, 交互作用的 $P$ 值来自于有协同作用的变量的系数。 $P < 0.05$ (双侧)为差异具有统计学意义。 $P_{\text{异质性}} \leq 0.1$ 时说明具有统计学上的异质性。全部分析都是采用SPSS 23.0进行。

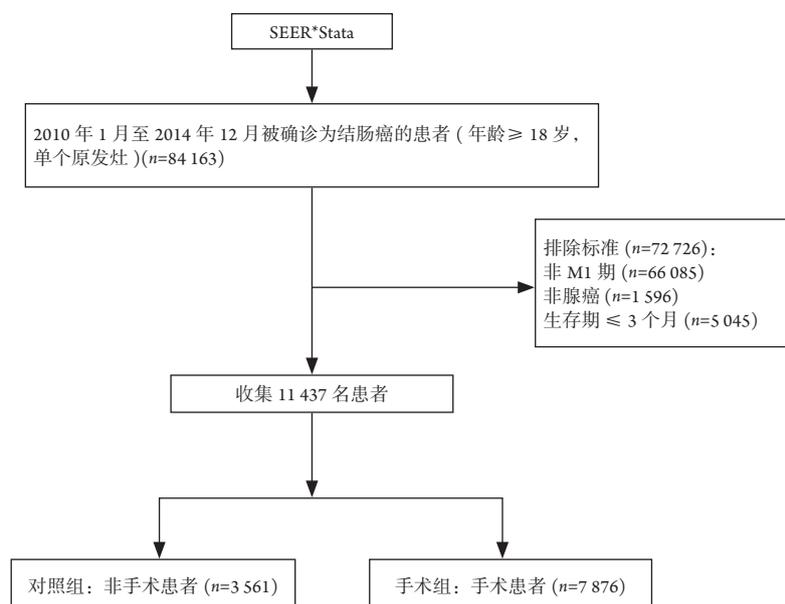


图1 筛选研究对象的流程图

Figure 1 Flowchart of study population selection

## 2 结果

在PSM前,手术组和对照组的人口和临床特征差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与对照组相比,手术组多为年轻、女性、白人、已婚、有明确的等级及有明确的T和N分期。本研究使用PSM成功匹配出985对患者。在年龄、种族、婚姻、组织学分级、TNM分期、远处转移部位的数目及化疗9个因素参与PSM后,手术组和对照组的基线特征达到相对平衡(表1)。

表2显示单变量分析中的重要变量,以及将有意义的变量输入到多变量分析模型时的结果。年老、黑人、未婚、较高的组织学等级和有远处转移的病例都与较差的OS和CSS有关。在单变量和多变量分析中,接受化疗或手术的患者都有更好的生存获益( $P<0.001$ )。性别和放射治疗(以下简称放疗)并没有被发现与更好的生存获益有关。

在PSM后,手术均显著提高各亚组的OS(表3)。手术显著改善M1a或M1b结肠腺癌患者的OS。年轻、白人、较低的组织学等级与更好的OS有关。手术可以明显提高M1a期转移部位数目为0( $HR=0.62$ ,  $95\%CI: 0.62\sim0.90$ ), 1( $HR=0.46$ ,  $95\%CI: 0.46\sim0.52$ )和M1b期转移部位数目为0( $HR=0.57$ ,  $95\%CI: 0.57\sim0.70$ ), 1( $HR=0.54$ ,  $95\%CI: 0.54\sim0.63$ ), 2( $HR=0.83$ ,  $95\%CI: 0.70\sim0.99$ )的生存期。不管是否接受化疗,患者都可以从手术中获益,但接受化疗的患者获益更多

( $P_{\text{异质性}}<0.05$ , 数据未显示)。

在PSM后,表4显示了手术对M1期患者不同亚组的OS和CSS的影响。一般来说,手术对OS和CSS的益处跨越M1期的所有亚组,尽管部分差异无统计学意义。在PSM后,手术更显著地改善了年轻、白人、较低的组织学等级、转移部位数目较少和没有化疗的患者的生存率。在PSM后手术在等级、转移部位数目和化疗亚组中有显著的异质性(OS和CSS的 $P_{\text{异质性}}<0.10$ , 表4)。

在PSM后,表5显示了手术对患者不同亚组的OS和CSS的影响。在所有M1期患者中,手术组OS的中位值约25个月, CSS的中位值约30.0个月,而对照组OS和CSS的中位值只有14个月和17个月。脑转移患者OS和CSS最差,而且在PSM后因患者的数量不足无法得到进一步的数据。在只有肺转移的患者中观察到较好的OS,生存期提高 $>5$ 个月。只有肝转移的患者生存期提高最多, OS从15.0个月提高到28.0个月( $P<0.001$ ), CSS从18.0个月提高到32.0个月( $P<0.001$ )。在PSM后,仅有1个转移部位的患者手术后OS和CSS提高均 $>1$ 年(OS: 15.0个月 vs 30.0个月,  $P<0.001$ ; CSS: 18.0个月 vs 32.0个月,  $P<0.001$ )。此外,转移部位数目 $\geq 2$ 的患者的生存期也有改善, OS从14.0个月提高到16.0个月( $P=0.002$ ), CSS从16.0个月提高到19.0个月( $P<0.001$ )。骨转移患者的生存也有所改善(OS 12.0 vs 15.0),但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 PSM前后M1期结肠腺癌的基线特征

Table 1 Baseline characteristics for stage M1 colon adenocarcinoma before and after PSM

特征	PSM前			PSM后		
	对照组(n=3 561)	手术组(n=7 876)	P	对照组(n=985)	手术组(n=985)	P
年龄/岁	62.9 ± 13.6	61.5 ± 13.5	<0.001	61.9 ± 13.8	61.6 ± 13.4	0.643
女/%	46.9	49.5	0.009	47.3	51.7	0.058
白人/%	71.6	74.5	0.004	72.1	71.2	0.884
已婚/%	50.0	54.5	<0.001	50.7	53.6	0.207
组织学分级/%			<0.001			<0.001
1~2级	42.6	69.5		55.0	48.6	
3~4级	10.7	25.8		12.4	26.2	
未知	46.7	4.8		32.6	25.2	
T分期/%			<0.001			0.083
T0~T1	20.7	2.0		13.6	15.6	
T2~T3	9.1	52.4		28.2	26.9	
T4	13.6	43.6		38.2	41.2	
Tx	56.6	2.0		20.0	16.3	
N分期/%			<0.001			0.001
N0	49.3	21.6		44.2	49	
N1	25.2	34.9		38.1	31.4	
N2	2.4	42.2		6.9	10.2	
Nx	23.1	1.3		10.9	9.4	
M分期/%			<0.001			0.001
M1a	40.5	59.6		45.7	39.1	
M1b	54.4	37.2		50.9	55.1	
Mx	5.1	3.2		3.4	5.8	
转移灶个数/%			<0.001			<0.001
0	14.3	25.6		15.6	31.5	
1	58.1	64.2		64.5	43.7	
≥2	27.6	10.2		19.9	24.8	
骨转移/%	6.8	2.0	<0.001	4.1	5.5	0.169
脑转移/%	1.3	0.6	<0.001	0.6	0.8	0.790
肝转移/%	77.9	68.6	<0.001	76.4	62.0	<0.001
肺转移/%	30.3	14.2	<0.001	24.5	27.0	0.216
化疗/%	80.0	77.7	0.006	81.4	80.3	0.567
放疗/%	5.2	3.5	<0.001	5.0	4.6	0.751

表2 PSM前患者特征与OS和CSS的关系

Table 2 Association with OS and CSS for patients' characteristics before PSM

特征	单因素				多因素			
	OS		CSS		OS		CSS	
	HR (95% CI)	P						
年龄 (≤65岁 vs >65岁)	1.49 (1.42~1.57)	<0.001	1.48 (1.41~1.56)	<0.001	1.36 (1.29~1.43)	<0.001	1.36 (1.29~1.44)	<0.001
性别 (女性 vs 男性)	0.99 (0.94~1.04)	0.592	1.00 (0.95~1.05)	0.939	—	—	—	—
种族 (白人)								
黑人	1.14 (1.07~1.21)	<0.001	1.14 (1.07~1.22)	<0.001	1.14 (1.07~1.21)	<0.001	1.15 (1.07~1.23)	<0.001
其他	0.92 (0.84~1.0)	0.046	0.89 (0.81~0.98)	0.014	0.87 (0.79~0.95)	0.001	0.84 (0.76~0.92)	<0.001
婚姻 (是 vs 否)	1.21 (1.16~1.27)	<0.001	1.17 (1.11~1.24)	<0.001	1.11 (1.06~1.17)	<0.001	1.08 (1.02~1.14)	0.005
组织学分级 (1~2级)								
3~4级	1.46 (1.37~1.55)	<0.001	1.46 (1.37~1.55)	<0.001	1.58 (1.49~1.68)	<0.001	1.58 (1.48~1.69)	<0.001
未知	1.77 (1.67~1.89)	<0.001	1.66 (1.55~17.8)	<0.001	1.12 (1.05~1.21)	0.001	1.06 (0.98~1.15)	0.150
转移灶个数 (0)								
1	1.21 (1.14~1.29)	<0.001	1.26 (1.18~1.35)	<0.001	1.24 (1.16~1.32)	<0.001	1.28 (1.20~1.38)	<0.001
≥2	1.95 (1.80~2.11)	<0.001	2.09 (1.92~2.27)	<0.001	1.70 (1.56~1.84)	<0.001	1.84 (1.68~2.01)	<0.001
化疗 (否 vs 是)	0.59 (0.56~0.62)	<0.001	0.61 (0.58~0.65)	<0.001	0.59 (0.56~0.63)	<0.001	0.61 (0.57~0.65)	<0.001
放疗 (否 vs 是)	1.15 (1.02~1.29)	0.020	1.10 (0.96~1.25)	0.169	1.05 (0.93~1.18)	0.418	0.99 (0.87~1.1)	0.913
手术 (否 vs 是)	0.46 (0.44~0.48)	<0.001	0.48 (0.45~0.50)	<0.001	0.48 (0.46~0.51)	<0.001	0.49 (0.46~0.53)	<0.001

表3 PSM后不同亚组中手术对OS的影响

Table 3 Effect of surgery on OS in different subgroups after PSM

亚组	M1a期		M1b期	
	n	HR (95%CI)	n	HR (95%CI)
年龄/岁				
≤65	1 189	0.47 (0.40~0.55)	1 506	0.58 (0.51~0.66)
>65	863	0.48 (0.41~0.57)	946	0.61 (0.52~0.71)
种族				
白人	1 633	0.46 (0.40~0.52)	1 796	0.60 (0.54~0.68)
黑人	259	0.72 (0.53~0.98)	347	0.74 (0.56~0.97)
其他	160	0.51 (0.33~0.80)	309	0.51 (0.38~0.68)
组织分化等级				
1~2级	1 331	0.47 (0.41~0.55)	1 194	0.53 (0.45~0.62)
3~4级	327	0.62 (0.47~0.80)	842	0.55 (0.45~0.66)
未知	394	0.36 (0.27~0.47)	416	0.46 (0.35~0.60)
转移灶个数				
0	199	0.62 (0.42~0.90)	658	0.57 (0.47~0.70)
1	1 853	0.46 (0.41~0.52)	1 026	0.54 (0.46~0.63)
≥2		—	768	0.83 (0.70~0.99)
化疗				
否	462	0.58 (0.46~0.71)	366	0.60 (0.55~0.66)
是	1 590	0.44 (0.38~0.50)	2 086	0.59 (0.53~0.66)

表4 PSM后手术对不同亚组OS和CSS的影响

Table 4 Effects of surgery on OS and CSS in different groups after PSM

亚组	手术组/ [例(%)]	对照组/ [例(%)]	OS			CSS		
			HR (95%CI)	P	$P_{\text{异质性}}$	HR (95%CI)	P	$P_{\text{异质性}}$
年龄/岁					0.226			0.147
≤65	576 (48.2)	619 (51.8)	0.43 (0.37~0.51)	<0.001		0.42 (0.35~0.50)	<0.001	
>65	409 (52.8)	366 (47.2)	0.52 (0.44~0.62)	<0.001		0.53 (0.44~0.64)	<0.001	
人种					0.61			0.861
白人	701 (49.7)	710 (50.3)	0.46 (0.40~0.53)	<0.001		0.46 (0.40~0.54)	<0.001	
黑人	178 (51.1)	170 (48.9)	0.54 (0.41~0.71)	<0.001		0.52 (0.38~0.70)	<0.001	
其他	106 (50.2)	105 (49.8)	0.50 (0.35~0.72)	<0.001		0.46 (0.31~0.69)	<0.001	
组织学分级					0.043			0.034
1~2级	479 (46.9)	542 (53.1)	0.49 (0.42~0.58)	<0.001		0.48 (0.40~0.57)	<0.001	
3~4级	258 (67.9)	122 (32.1)	0.52 (0.40~0.67)	<0.001		0.54 (0.41~0.72)	<0.001	
未知	248 (43.6)	321 (56.4)	0.37 (0.29~0.46)	<0.001		0.34 (0.27~0.45)	<0.001	
转移灶个数					<0.001			0.005
0	311 (66.9)	154 (33.1)	0.33 (0.26~0.42)	<0.001		0.35 (0.26~0.46)	<0.001	
1	430 (40.4)	635 (59.6)	0.46 (0.39~0.55)	<0.001		0.46 (0.39~0.56)	<0.001	
≥2	244 (55.5)	196 (44.5)	0.67 (0.53~0.84)	0.001		0.61 (0.47~0.78)	<0.001	
化疗					0.001			<0.001
否	194 (51.5)	183 (48.5)	0.37 (0.29~0.48)	<0.001		0.33 (0.25~0.44)	<0.001	
是	791 (49.7)	802 (50.3)	0.50 (0.43~0.57)	<0.001		0.51 (0.44~0.59)	<0.001	
放疗					0.939			0.558
否	940 (50.1)	936 (49.9)	0.48 (0.43~0.54)	<0.001		0.47 (0.41~0.54)	<0.001	
是	45 (47.9)	49 (52.1)	0.46 (0.27~0.79)	0.005		0.56 (0.30~1.0)	0.066	

表5 PSM后各亚组的生存时间

Table 5 Survival time of the subgroups after PSM

亚组	n	OS/月		CSS/月	
		中位值(95%CI)	P	中位值(95%CI)	P
所有M1患者			<0.001		<0.001
否	985	14.0 (12.9~15.1)		17.0 (15.7~18.3)	
是	985	25.0 (22.8~27.2)		30.0 (26.7~33.3)	
仅有肝转移患者			<0.001		<0.001
否	467	15.0 (13.2~16.7)		18.0 (15.6~20.4)	
是	467	28.0 (24.9~31.1)		32.0 (25.0~39.0)	
仅有肺转移患者			<0.001		<0.001
否	49	16.0 (11.7~20.3)		17.0 (9.8~24.1)	
是	49	21.0 (15.9~26.1)		26.0 (19.1~32.9)	

续表5

亚组	n	OS		CSS	
		中位值(95%CI)	P	中位值(95%CI)	P
骨转移患者			0.103		0.077
否	42	12.0 (9.3~14.7)		13.0 (9.7~16.3)	
是	42	15.0 (11.8~18.2)		17.0 (14.7~19.3)	
所有仅有单个转移患者			<0.001		<0.001
否	526	15.0 (13.2~16.8)		18.0 (15.7~20.3)	
是	526	30.0 (26.9~33.1)		32.0 (28.0~36.0)	
转移数目≥2个			0.002		<0.001
否	203	14.0 (11.8~16.2)		16.0 (13.1~18.9)	
是	203	16.0 (13.4~18.6)		19.0 (15.2~22.8)	

### 3 讨论

本研究首次使用PSM来评估原发灶手术在转移性结肠腺癌治疗中作用的人群大样本回顾性分析。本研究发现手术切除原发灶可以提高转移性结肠腺癌患者的生存期。从SEER数据库中观察到的生存获益强调原发灶手术对晚期结肠腺癌的重要性。

目前，IV期CRC患者推荐系统治疗<sup>[17]</sup>。手术对早期结肠癌患者的生存获益已经明确，但IV期结肠癌患者通常不建议手术，因为早期关于手术的试验结果相互矛盾。一些研究<sup>[10-12]</sup>表明对转移性CRC患者的原发灶进行手术可以提高患者的生存期，如Tarantino等<sup>[10]</sup>调查了SEER中1998至2009年37 793例IV期CRC患者，发现原发灶切除与OS和CSS的改善有关，但是该研究没有将结肠腺癌单独分析。而另一些研究<sup>[18-21]</sup>则不支持这一观点，如Cirocchi等<sup>[21]</sup>发现手术并不能明显降低由原发灶引发的梗阻、穿孔或出血等并发症的风险。但是之前的一些研究<sup>[13-14]</sup>认为，对于寡转移患者，切除原发灶和转移灶有效也安全，切除术并不会增加病死率和外科手术并发症发生率。另一项研究<sup>[22]</sup>也表明：当原发灶和肝大部切除术相结合时病死率上升，手术病死率高达17%。随着外科技术的进步，最近的研究<sup>[23-25]</sup>表明对于精选的寡转移患者，原发灶和转移灶的切除可以给患者带来长期生存。

本研究表明：在PSM后，手术使单个部位转移的结肠腺癌患者的OS中位值从15个月提高

到30个月，CSS中位值从18个月提高到32个月。只有肝转移患者的OS和CSS显著提高，其OS从15个月提高到28个月。推测这可能是接受了姑息性肝手术治疗的结果。有趣的是，本研究发现对转移部位≥2的患者进行原发灶手术仍能使OS改善2个月。对于转移性结肠腺癌，控制原发灶可以减少梗阻、顽固性出血或穿孔等的发生，这些都可能与改善OS相关<sup>[26]</sup>。肝、肺转移灶联合手术已成为寡转移CRC的常用疗法<sup>[27]</sup>。本研究没有发现放疗改善IV期结肠腺癌的生存效益。两项关于SEER的研究<sup>[28-29]</sup>报道表明手术可能对IV期结肠癌患者有益，但是两项研究未将结肠癌与直肠癌分开，也未能使用PSM等方法来控制无法预计的混杂因素，因此结果受到一定的影响。

本研究发现男性比女性更有可能接受手术切除，这可能是女性和男性患病率的差异而导致切除率的差异。最近一项对CRC的性别和治疗模式的研究<sup>[30]</sup>发现：女性CRC的发病率较低。年龄是增加CRC手术患者病死率的一个危险因素<sup>[31]</sup>，这可能是本研究中年轻的患者OS和CSS均较好的原因。已婚患者也比单身患者更有可能接受手术，婚姻状况与CRC手术的关系已在其他研究<sup>[32]</sup>中得到证实。在种族方面，本研究发现美国白人的OS和CSS在单变量和多变量分析中都优于黑人，可能是由于经济原因导致的。

本项课题存在以下局限性。首先，临床上，有不利的情况时，才对广泛转移的患者进行姑息性手术<sup>[33]</sup>。例如，IV期患者可能会接受急诊手术以控制阻塞、穿孔或出血等并发症<sup>[34]</sup>。假如

不接受手术, 有不良预后因素的患者生存期可能差于无不良预后因素的患者。因此, 从目前的分析中所看到的生存效益不能用治疗选择偏倚差来解释。在调整混杂因素后, 这种生存获益仍然可能主要是手术的原因。其次, 本课题通过PSM方法减少了因协变量分布不均衡而引发的偏倚。然而, 由无法测量的因素而产生的偏倚是不可避免的。虽然本研究结果更适用于真实世界的患者, 但手术的时机、目的、方法、不良反应和化疗方案不同都可能产生研究偏倚, 这些数据目前无法从SEER数据库获得。但是, 本研究是从定性而不是定量的角度说明总体上原发灶手术对转移性结肠腺癌的生存效益。此外, SEER没有提供可能影响生存期的危险因素。然而, 研究人群是通过具有代表性的SEER收集的, 减少了可能的选择偏倚。本课题进行了多变量分析、PSM分析和敏感性分析, 全部分析中OS和CSS的生存获益均稳定。与随机化临床试验(randomized controlled trial, RCT)不同, SEER数据有很高的完整性, 更代表真实世界患者的情况。本研究发现手术的生存效益在某种程度上与化疗、年龄、种族、婚姻状况、组织学等级和远处转移部位的数目有关。尽管如此, 仍期待Rahbari等<sup>[35]</sup>的随机化多中心临床试验来阐明手术治疗在晚期结肠癌中的作用, 并进一步找出最优的手术方式。

综上, 本研究结果支持除化疗外对原发灶的手术可以提高转移性(包括广泛转移的)结肠腺癌患者的生存。当然, 这一结论有待于后期的临床试验来证明。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016[EB/OL]. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>. November 6, 2017.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2010, National Cancer Institute[EB/OL]. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/). November 6, 2017.
4. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(19): 1420-1425.
5. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3677-3683.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (Suppl 3): iii1-iii9.
7. Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, et al. Metastatic colon cancer, version 3.2013: Featured updates to the NCCN Guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(2): 141-152.
8. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, et al. Practice parameters for the management of colon cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(8): 831-843.
9. NCCN Practice Guidelines in Oncology[EB/OL]. In Colon cancer. <http://www.nccn.org>. 2019.
10. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(1): 112-120.
11. Gresham G, Renouf DJ, Chan M, et al. Association between palliative resection of the primary tumor and overall survival in a population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(12): 3917-3923.
12. Gulack BC, Nussbaum DP, Keenan JE, et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV colorectal cancer without metastasectomy is associated with improved overall survival compared with chemotherapy/radiation therapy alone[J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(4): 299-305.
13. Capussotti L, Ferrero A, Viano L, et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1): 195-201.
14. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, et al. Simultaneous resection of colorectal primary tumor and synchronous liver metastases[J]. *Br J Surg*, 2003, 90: 956-962.
15. Hankey BF, Ries LA, Edwards BK. The surveillance, epidemiology, and end results program: a national resource[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, 8(12): 1117-1121.
16. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects[J]. *Biometrika*, 1983, 70: 41-55.
17. Hu CY, Bailey CE, You YN, et al. Time trend analysis of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer: less surgery, improved survival[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(3): 245-251.
18. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, et al. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer.[J]. *Br J Surg*, 2001, 88(10): 1352-1356.
19. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases[J]. *Gut*, 2003, 52(4):

- 568-573.
20. Benoit S, Pautrat K, Mitry E, et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(9): 1155-1160.
  21. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(8): CD008997.
  22. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2000, 231(5): 743-751.
  23. Jarabo JR, Gómez AM, Calatayud J, et al. Combined hepatic and pulmonary metastasectomies from colorectal carcinoma. data from the prospective spanish registry 2008—2010[J]. *Arch Bronconeumol*, 2018, 54(4): 189-197.
  24. Hernandez J, Molins L, Fibla JJ, et al. Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 850-855.
  25. Dave RV, Pathak S, White AD, et al. Outcome after liver resection in patients presenting with simultaneous hepatopulmonary colorectal metastases[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(3): 261-268.
  26. Isbister WH. Audit of definitive colorectal surgery in patients with early and advanced colorectal cancer[J]. *Aust NZ J Surg*, 2001, 72(4): 271-274.
  27. Treasure T, Macbeth F. Is surgery warranted for oligometastatic disease?[J]. *Thorac Surg Clin*, 2016, 26(1): 79-90.
  28. Cook AD, Single R, Mccahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000[J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(8): 637-645.
  29. Shapiro M, Rashid NU, Whang EE, et al. Trends and predictors of resection of the primary tumor for patients with stage IV colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(7): 911-916.
  30. Meissner HI, Breen N, Klabunde CN, et al. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(2): 389-394.
  31. Ahmed S, Howel D, Debrah S. Norccag: The influence of age on the outcome of treatment of elderly patients with colorectal cancer[J]. *J Geriatr Oncol*, 2014, 5(2): 133-140.
  32. Wang L, Wilson SE, Stewart DB, et al. Marital status and colon cancer outcomes in US Surveillance, Epidemiology and End Results registries: Does marriage affect cancer survival by gender and stage?[J]. *Cancer Epidemiol*, 2011, 35(5): 417-422.
  33. Søreide K. Resection of asymptomatic primary tumour in unresectable stage IV colorectal cancer: time to move on from propensity matched scores to randomized controlled trials[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(9): 1927-1929.
  34. Kim YW, Kim IY. The role of surgery for asymptomatic primary tumors in unresectable Stage IV colorectal cancer[J]. *Ann Coloproctol*, 2013, 29(2): 44-54.
  35. Rahbari NN, Lordick F, Fink C, et al. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS: a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555)[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 142.

本文引用：乔云锋, 张芮, 韩江龙, 黄柯洁, 王诗杰, 付振明. 原发灶手术对转移性结肠腺癌患者生存期的影响：一项人群队列回顾性研究[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1405-1413. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.011

**Cite this article as:** QIAO Yunfeng, ZHANG Rui, HAN Jianglong, HUANG Kejie, WANG Shijie, FU Zhenming. Effect of primary tumor resection on survival in patients with metastatic colon adenocarcinoma: A cohort retrospective study[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(6): 1405-1413. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.011