



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.002
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.002
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(8):997-1005.

· 专题研究 ·

手术治疗对胆囊小细胞癌患者预后价值的SEER数据库分析

黄坤¹, 何运胜¹, 张红梅², 黄正红³, 袁心柱⁴, 赵攀¹, 李建波¹, 赵平武¹

(四川省绵阳市中医医院 1. 普通外科 2. 病理科, 四川 绵阳 621000; 3. 成都中医药大学医学技术学院, 四川 成都 611137; 4. 川北医学院附属南充市中心医院 肾内科, 四川 南充 637000)

摘要

背景与目的: 胆囊小细胞癌 (SCCG) 是一种罕见的神经内分泌癌, 目前缺少针对该类患者的大样本临床研究证据, 手术治疗的预后价值尚不清楚。因此, 本研究通过数据库分析评价探讨手术治疗在 SCCG 中的价值。

方法: 提取 SEER 数据库中 2000—2018 年期间, 经病理确诊的 SCCG 患者的临床资料。根据纳入和排除标准, 严格筛选后共纳入 116 例, 依据是否接受手术将患者划分为手术组和非手术组, 比较两组间肿瘤特异生存 (CSS) 和总生存 (OS) 的差异, 并分析患者 CSS 与 OS 的影响因素。

结果: 纳入病例的中位年龄 64 岁 (IQR: 54~75 岁)。其中男 35 例 (30.17%), 女 81 例 (69.83%)。手术组 63 例 (54.31%), 非手术组 53 例 (45.69%)。中位随访 9 个月 (IQR: 3~19.5 个月)。手术组 63 例中, 共死亡 45 例 (71.43%), 其中肿瘤相关性死亡 42 例 (66.67%)。非手术组 53 例中, 共死亡 48 例 (90.57%), 其中肿瘤相关性死亡 44 例 (83.02%)。估算的手术组与非手术组 1 年 OS 分别为 62.40% 和 23.70%; 估算的手术组与非手术组 1 年 CSS 分别为 64.81% 和 26.08%, 两组间差异有统计学意义 ($\chi^2=19.75$, $\chi^2=8.53$, 均 $P<0.001$)。多因素 Cox 回归分析显示: 年龄、肝转移情况、放疗、手术是 OS 的独立影响因素 (均 $P<0.05$); 肝转移情况、放疗、手术是 CSS 的独立影响因素 (均 $P<0.05$)。手术治疗能提高患者 OS ($HR=0.54$, 95% $CI=0.33\sim0.89$, $P=0.017$) 和 CSS ($HR=0.52$, 95% $CI=0.31\sim0.87$, $P=0.014$)。进一步根据临床病理特征进行分层分析显示, 手术治疗提高年龄 60 岁以下 ($HR=0.14$, 95% $CI=0.05\sim0.38$, $P<0.001$)、女性 ($HR=0.45$, 95% $CI=0.25\sim0.81$, $P=0.008$)、未婚 ($HR=0.41$, 95% $CI=0.17\sim0.94$, $P=0.037$)、无肝转移 ($HR=0.16$, 95% $CI=0.04\sim0.67$, $P=0.012$)、未接受放疗 ($HR=0.56$, 95% $CI=0.32\sim0.96$, $P=0.037$)、接受过化疗 ($HR=0.33$, 95% $CI=0.17\sim0.63$, $P<0.001$) 患者的 OS。手术治疗提高年龄 60 岁以下 ($HR=0.14$, 95% $CI=0.05\sim0.38$, $P<0.001$)、女性 ($HR=0.43$, 95% $CI=0.23\sim0.80$, $P=0.008$)、未婚 ($HR=0.31$, 95% $CI=0.12\sim0.79$, $P=0.013$)、无肝转移 ($HR=0.13$, 95% $CI=0.02\sim0.69$, $P=0.017$)、未接受放疗 ($HR=0.51$, 95% $CI=0.29\sim0.90$, $P=0.022$)、接受过化疗 ($HR=0.35$, 95% $CI=0.18\sim0.67$, $P=0.002$) 患者的 CSS。

结论: 手术治疗能提高 SCCG 患者的 OS 和 CSS。尤其是年龄 <60 岁、女性、未婚、无肝脏转移、未接受放疗和接受化疗的 SCCG 患者。

关键词

胆囊肿瘤; 癌, 小细胞; 外科手术; 预后; SEER 规划

中图分类号: R735.8

基金项目: 四川省绵阳市应用技术研究开发与开发基金资助项目 (2019YFZJ004); 川北医学院校级基金资助项目 (CBY21-QA06)。

收稿日期: 2022-06-14; **修订日期:** 2022-08-04。

作者简介: 黄坤, 四川省绵阳市中医医院主治医师, 主要从事普通外科临床与基础方面的研究。

通信作者: 赵平武, Email: zhaopingwu01@hotmail.com

Analysis of prognostic value of surgical treatment in patients with small cell carcinoma of gallbladder based on SEER database

HUANG Kun¹, HE Yunsheng¹, ZHANG Hongmei², HUANG Zhenghong³, YUAN Xinzhu⁴, ZHAO Pan¹, LI Jianbo¹, ZHAO Pingwu¹

(1. Department of General surgery 2. Department of Pathology, Mianyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China; 3. College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 4. Department of Nephropathy, the Affiliated Nanchong Central Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract

Background and Aims: Small cell carcinoma of the gallbladder (SCCG) is a rare neuroendocrine carcinoma. At present, there is a lack of evidence of clinical research with large sample size for this group of patients, and also the prognostic value of surgical treatment is still unclear. The purpose of this study was to evaluate the prognostic value of surgical treatment in SCCG.

Methods: The clinical data of patients with pathologically diagnosed SCCG from 2000 to 2018 were extracted from SEER database. According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 116 cases were included after strictly screening. The patients were divided into operation group and non-operation group according to whether they received surgery or not. The differences in cancer-specific survival (CSS) and overall survival (OS) between the two groups were compared, and the influencing factors for CSS and OS were analyzed.

Results: The median age of the included patients was 64 years old (*IQR*: 54–75 years), and 30.17% (35/116) of patients were men. There were 63 cases (54.31%) in the operation group and 53 cases (45.69%) in the non-operation group. The median follow-up was 9 months (*IQR*: 3–19.5 months). Of the 63 patients in the operation group, 45 died (71.43%), including 42 tumor-related deaths (66.67%). Of the 53 patients in the non-operative group, 48 died (90.57%), including 44 tumor-related deaths (83.02%). The estimated 1-year OS of operation group and non-operation group were 62.40% and 23.70%, and the estimated 1-year CSS of operation group and non-operation group were 64.81% and 26.08%, respectively. There were significant differences between the two groups ($\chi^2=19.75$ and $\chi^2=8.53$, both $P<0.001$). Results of multivariate prognostic analysis by Cox proportional hazard mode showed that age, presence or absence of hepatic metastasis, receiving surgical treatment or not, and receiving radiotherapy or not were independent influencing factors for OS, and presence or absence of hepatic metastasis, receiving surgical treatment or not, and receiving radiotherapy or not were independent influencing factors for CSS (all $P<0.05$). The OS ($HR=0.54$, 95% $CI=0.33-0.89$, $P=0.017$) and CSS ($HR=0.52$, 95% $CI=0.31-0.87$, $P=0.014$) in SCCG patients were significantly improved by surgical treatment. Stratified analyses based on clinicopathologic characteristics showed that surgical treatment significantly improved the OS in patients with age <60 years ($HR=0.14$, 95% $CI=0.05-0.38$, $P<0.001$), female sex ($HR=0.45$, 95% $CI=0.25-0.81$, $P=0.008$), unmarried status ($HR=0.41$, 95% $CI=0.17-0.94$, $P=0.037$), and no presence of hepatic metastasis ($HR=0.16$, 95% $CI=0.04-0.67$, $P=0.012$), or patients not receiving radiotherapy ($HR=0.56$, 95% $CI=0.32-0.96$, $P=0.037$), and undergoing chemotherapy ($HR=0.33$, 95% $CI=0.17-0.63$, $P<0.001$); surgical treatment significantly improved the CSS in patients with age <60 years ($HR=0.14$, 95% $CI=0.05-0.38$, $P<0.001$), female sex ($HR=0.43$, 95% $CI=0.23-0.80$, $P=0.008$), unmarried status ($HR=0.31$, 95% $CI=0.12-0.79$, $P=0.013$), and no presence of hepatic metastasis ($HR=0.13$, 95% $CI=0.02-0.69$, $P=0.017$), or patients not receiving radiotherapy ($HR=0.51$,

95% $CI=0.29-0.90$, $P=0.022$), and undergoing chemotherapy ($HR=0.35$, 95% $CI=0.18-0.67$, $P=0.002$).

Conclusion: Surgical treatment can improve the OS and CSS in SCCG patients, especially in those with age <60 years, female sex, unmarried status, and without hepatic metastasis or radiotherapy, or having chemotherapy.

Key words

Gallbladder Neoplasms; Carcinoma, Small Cell; Surgical Procedures, Operative; Prognosis; SEER Program

CLC number: R735.8

小细胞神经内分泌癌 (small-cell neuroendocrine carcinomas, SNECs), 是一种起源于神经内分泌组织的恶性肿瘤, 其多见于肺组织, 仅有2%~2.5%的小细胞癌来源于肺外组织^[1-2]。胆囊神经内分泌癌 (gallbladder neuroendocrine neoplasm, GB-NEN) 是一种极为罕见的恶性肿瘤, 约占神经内分泌肿瘤的0.5%, 胆囊恶性肿瘤的2.1%^[3], 胆囊小细胞癌 (small cell carcinoma of gallbladder, SCCG) 作为GB-NEN家族的一员, 其发病更为罕见, 约占胆囊恶性肿瘤的0.5%^[4]。并且预后更差, 其5年生存率不足8%, 多数患者在确诊后1年内死亡^[5]。由于发病罕见、缺乏多中心大样本临床研究, 因此该病尚无标准化的最佳治疗方案。手术治疗被认为是对于大多数恶性肿瘤的最佳治疗手段^[6-7]。然而, SCCG患者预后的独立影响因素, 以及手术治疗的價值及手术治疗的最佳受益人群目前仍然是不清楚的。

美国国立癌症研究所的癌症监测、流行病学和结局 (the Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库是美国恶性肿瘤登记的权威数据库, 该数据库详细记录1973年以来美国部分州县大量患者 (约占美国人口的28%) 的发病、病理、治疗及预后等信息, 正是SEER数据库具有样本量大、资料全面等特点, 且具有较为完整的随访数据, 为少见类型肿瘤的大样本分析提供可能^[8-11]。基于此, 本研究基于美国SEER数据库中患者资料, 系统性分析手术治疗在SCCG的治疗价值, 旨在为临床制定SCCG精准、个体化的治疗决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用SEER*Stat version8.3.9软件从SEER数据库中提取2000—2018年期间, 经过病理学确诊为

SCCG患者的临床病理及预后资料。数据库更新日期为2021年4月。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 患者初诊时为SCCG; (2) 经病理学确诊; (3) 确诊年份为2000—2018年; (4) 病理学类型符合ICD-O-3编码为: “8002/3”、“8041/3”、“8042/3”、“8044/3”、“8045/3”; (5) 发病年龄不限。排除标准: (1) 多源性肿瘤; (2) 经过尸检或死亡证明确诊的病例; (3) 研究指标无法获取; (4) 临床或随访信息记录不完整。

1.3 提取数据

提取患者的诊断年龄、种族、性别、原发肿瘤部位、治疗信息、生存时间及生存结局等资料。

1.4 统计学处理

本研究中, 肿瘤特异性生存期 (cancer-specific survival, CSS) 和总生存期 (overall survival, OS) 为研究终点, CSS定义为诊断至随访截止或因SCCG死亡的时长 (月), 非SCCG死亡和失访患者数据作为删失数据; OS定义为诊断至随访截止或任何病因死亡的时长 (月), 失访患者作为删失数据。应用Stata/MP 16.0软件和R软件 (version 4.1.1, <http://www.r-project.org>) 进行统计分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布计量资料采用中位数和四分位间距 (IQR) 进行描述, 计数资料采用率表示, 组间对比采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法计算生存率, 生存率比较采用Log-rank法, 采用多因素Cox比例风险模型进行独立预后因素分析并计算风险比 (HR) 及对应95%置信区间 (CI)。所有检验均为双侧尾。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入病例特征

经筛选, 116例SCCG患者符合条件并纳入

分析，中位年龄 64 岁 (IQR: 54~75 岁)；其中男 35 例 (30.2%)，女 81 例 (69.8%)。手术组 63 例 (54.3%)，非手术组 53 (45.7%) 例。27 例 (23.3%) 接受放疗，76 例 (65.5%) 接受化疗。22 例 (19.0%) 肝脏转移。两组患者在生存时间方面存在差异 (均 $P < 0.05$) (表 1)。

2.2 SCCG 患者的预后分析

中位随访 9 个月 (IQR: 3~19.5 个月)，手术组 63 例中，共死亡 45 例 (71.43%)，其中肿瘤相关性死亡 42 例 (66.67%)。非手术组 53 例中，共死亡 48 例 (90.57%)，其中肿瘤相关性死亡 44 例 (83.02%)。手术组和非手术组的总中位生存时间分别为：16 个月 (IQR: 9~92 个月) 和 7 个月 (IQR: 4~12 个月)。估算的手术组与非手术组 1 年 OS 率分别为：62.40% 和 23.70%，Log-rank 检验显示两组差异均有统计学意义 ($\chi^2=19.75$, $P < 0.001$)。估算的手术组与非手术组 1 年 CSS 率分别为：64.81% 和 26.08%，Log-rank 检验显示两组差异均有统计学意义 ($\chi^2=8.53$, $P < 0.001$) (图 1)。单因素 Cox 分析显示：年龄、肝转移情况、手术、化疗、放疗与患者的 OS 及 CSS 均相关 (均 $P < 0.05$) (表 2)，手术治疗能明显提高患者的 OS 和 CSS (图 2)。将上述变量纳入多因素 Cox 回归分析显示：年龄、肝转移情况、放疗、手术是 OS 的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)；肝转移情况、放疗、手术是 CSS 的独立影响因素 (均 $P < 0.05$) (表 3)。

表 1 SCCG 患者的基线特征表

变量	全组 (n=116)	非手术组 (n=53)	手术组 (n=63)	P
年龄[岁,n(%)]				
<60	46(39.7)	21(39.6)	25(39.7)	1
≥60	70(60.3)	32(60.4)	38(60.3)	
性别[n(%)]				
女性	81(69.8)	36(67.9)	45(71.4)	0.836
男性	35(30.2)	17(32.1)	18(28.6)	
种族[n(%)]				
亚裔/太平洋岛	9(7.8)	4(7.5)	5(7.9)	0.941
白种人	93(80.2)	42(79.2)	51(81.0)	
黑种人	14(12.1)	7(13.2)	7(11.1)	
放疗[n(%)]				
否	89(76.7)	45(84.9)	44(69.8)	0.091
是	27(23.3)	8(15.1)	19(30.2)	
化疗[n(%)]				
否	40(34.5)	18(34.0)	22(34.9)	1
是	76(65.5)	35(66.0)	41(65.1)	
婚姻状况[n(%)]				
未婚/离异	54(46.6)	26(49.1)	28(44.4)	0.757
已婚	62(53.4)	27(50.9)	35(55.6)	
肝转移[n(%)]				
否	41(35.3)	16(30.2)	25(39.7)	0.157
是	22(19.0)	14(26.4)	8(12.7)	
不清楚	53(45.7)	23(43.4)	30(47.6)	
生存时间 ($\bar{x} \pm s$)	18.92±29.3	8.23±8.9	27.92±36.7	<0.001

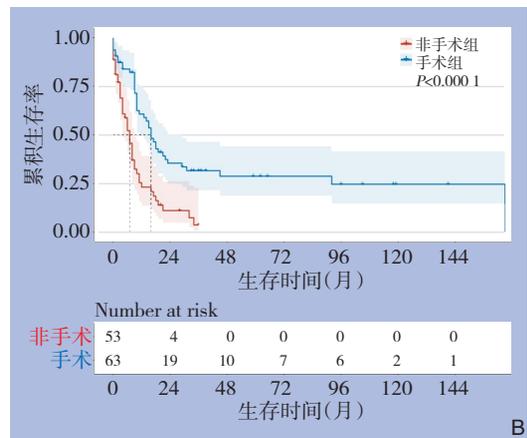
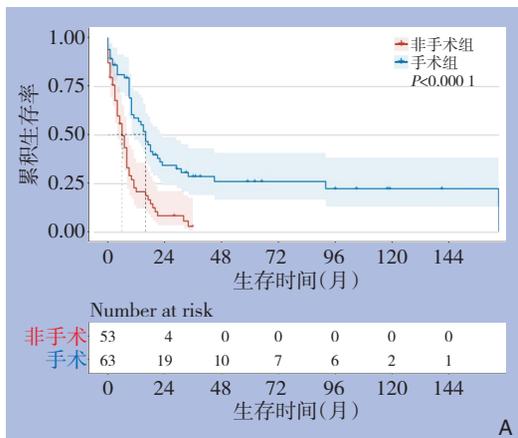


图 1 SCCG 患者的 OS 和 CSS 曲线 A: OS; B: CSS

Figure 1 CSS and OS curves of SCCG patients A: OS; B: CSS

表 2 SCCG 患者的 OS 和 CSS 单因素 Cox 分析
Table 2 Univariate Cox regression analysis of OS and CSS in SCCG patients

变量	OS		CSS	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄				
<60	1		1	
≥60	2.03(1.30~3.15)	0.001	1.77(1.13~2.78)	0.012
性别				
女性	1		1	
男性	1.09(0.69~1.71)	0.710	1.17(0.73~1.85)	0.520
种族				
亚裔/太平洋岛	1		1	
白种人	2.03(0.82~5.02)	0.130	2.40(0.87~6.57)	0.089
黑种人	1.66(0.56~4.86)	0.360	1.66(0.50~5.53)	0.407
婚姻状况				
未婚/离异	1		1	
已婚	0.87(0.58~1.32)	0.530	0.90(0.59~1.39)	0.660
肝转移				
否	1		1	
是	4.04(2.21~7.41)	<0.001	4.44(2.36~8.36)	<0.001
不清楚	2.10(1.28~3.46)	0.003	2.25(1.33~3.81)	0.002
放疗				
否	1		1	
是	0.48(0.29~0.81)	0.005	0.50(0.29~0.84)	0.010
手术				
否	1		1	
是	0.38(0.25~0.58)	<0.001	0.38(0.25~0.60)	<0.001
化疗				
否	1		1	
是	0.46(0.30~0.72)	<0.001	0.47(0.30~0.74)	0.001

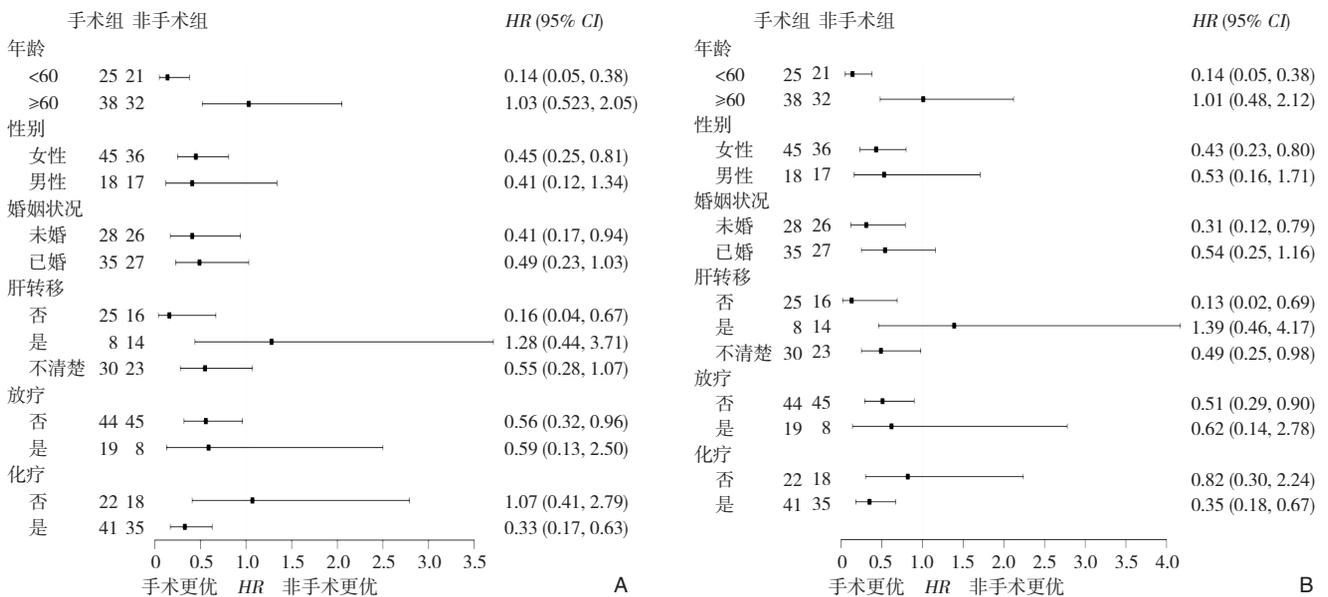


图 2 手术对不同亚组 SCCG 患者预后影响的森林图 A: OS; B: CSS

Figure 2 Forest plots of the influence of surgery on survival in different subgroups A: OS; B: CSS

表3 SCCG患者的OS和CSS的多因素Cox回归分析
Table 3 Multivariate Cox regression analysis of OS and CSS in patients with SCCG

变量	OS		CSS	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(岁)				
<60	1		1	
≥60	1.67(1.05~2.68)	0.030	1.44(0.89~2.34)	0.132
肝转移				
否	1		1	
是	3.99(2.05~7.76)	<0.001	4.53(2.26~9.07)	<0.001
不清楚	2.32(1.35~4.00)	0.002	2.46(1.38~4.37)	0.002
放疗				
否	1		1	
是	0.46(0.26~0.81)	0.007	0.46(0.26~0.83)	0.011
手术				
否	1		1	
是	0.54(0.33~0.89)	0.017	0.52(0.31~0.87)	0.014
化疗				
否	1		1	
是	0.63(0.39~1.02)	0.060	1.58(0.38~1.04)	0.072

2.3 手术治疗在不同亚组SCCG患者中的价值

根据患者临床病理特征将病例划分为不同亚组,采用多因素Cox比例风险模型评估手术对不同亚组患者CSS和OS的影响(表4)。分析显示,手

术能提高年龄60岁以下、女性、未婚、无肝转移、未接受放疗、接受过化疗的患者的OS和CSS(图2)。

表4 手术对不同亚组SCCG患者OS和CSS影响的多因素Cox回归分析

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of the influence of surgery on OS and CSS in different subgroups of SCCG patients

变量	病例数(n)	OS		CSS	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(岁)					
<60	46	0.14(0.05~0.38)	<0.001	0.14(0.05~0.38)	<0.001
≥60	70	1.03(0.52~2.05)	0.920	1.01(0.48~2.12)	0.970
性别					
女性	81	0.45(0.25~0.81)	0.008	0.43(0.23~0.80)	0.008
男性	35	0.41(0.12~1.34)	0.140	0.53(0.16~1.71)	0.288
婚姻状况					
未婚	54	0.41(0.17~0.94)	0.037	0.31(0.12~0.79)	0.013
已婚	62	0.49(0.23~1.03)	0.062	0.54(0.25~1.16)	0.118
肝转移					
否	41	0.16(0.04~0.67)	0.012	0.13(0.02~0.69)	0.017
是	22	1.28(0.44~3.71)	0.646	1.39(0.46~4.17)	0.557
不清楚	53	0.55(0.28~1.07)	0.079	0.49(0.25~0.98)	0.050
放疗					
否	89	0.56(0.32~0.96)	0.037	0.51(0.29~0.90)	0.022
是	27	0.59(0.13~2.50)	0.470	0.62(0.14~2.78)	0.540
化疗					
否	40	1.07(0.41~2.79)	0.876	0.82(0.30~1.24)	0.708
是	76	0.33(0.17~0.63)	<0.001	0.35(0.18~0.67)	0.002

3 讨论

SCCG临床极为罕见,其发生率约为5.25/10万^[12],最早由Albores-Saavedra等^[13]于1981年首次报道,截至目前,国内外文献报道的病例不足100例^[12,14]。由于该病发病率低,目前仍缺乏大样本、多中心及前瞻性的临床研究数据^[15-16],因此尚无标准化治疗方法。手术、放疗、化疗仍是目前主要的治疗手段^[17]。然而,SCCG患者预后的独立影响因素及手术治疗的价值及其最佳的受益人群目前仍不清楚。SEER数据库是美国癌症数据的主要来源,包括人口统计数据、原发肿瘤部位、肿瘤形态学、分期、治疗及随访等资料^[8,11,18]。基于此,本研究利用SEER数据库临床病例样本量大、临床资料丰富的特点,系统性地分析影响SCCG患者OS和CSS的独立影响因素,评价手术治疗在SCCG患者治疗中的价值,并筛选最佳手术获益人群。

本研究显示,年龄、肝转移情况、放疗、手术SCCG患者OS的独立影响因素(均 $P<0.05$)。肝转移情况、放疗、手术是SCCG患者CSS的独立影响因素。手术治疗能提高SCCG患者的OS和CSS。尤其是年龄 <60 岁、女性、未婚、无肝脏转移、未接受放疗和接受化疗的患者。Grossman等^[2]在对肺外小细胞癌的研究显示,年龄、肿瘤分期、放疗和手术是独立的预后影响因素。这与我们的研究结论是基本一致的。Lee等^[14]和Groeschl等^[6]通过小样本病例的研究表明手术治疗是SCCG患者OS的主要手段。Groeschl等^[6]研究表明,手术切除能明显提高肝胰胆管部的小细胞癌患者的OS。Bakogeorgos等^[19]、Wu等^[20]、Huang等^[21]的研究也得出类似结论。本研究进一步证实手术治疗能提高SCCG患者的OS和CSS。然而值得注意的是,章正威等^[22]研究也显示IV期GB-NEN患者行手术治疗无明显获益。同样地,Grossman等^[2]也表明对于胃肠道的小细胞癌,手术治疗能使患者明显获益,而与肿瘤是否转移或肿瘤大小无关,而定位于头颈部、泌尿系和乳腺的小细胞癌,则手术不能获益。Li等^[23]在对食管小细胞癌的研究中也同样表明手术治疗不能提高患者的OS和CSS。上述研究提示并非所有患者都能通过手术治疗获益。因此,筛选出最佳的手术获益人群在临床实践中具有重要的意义。

本研究通过亚组分析发现年龄 <60 岁、女

性、未婚、无肝脏转移、未接受放疗和接受化疗的SCCG患者可能是最佳手术获益人群。Li等^[24]研究显示,65岁以上胆囊腺癌患者预后更差。Li等^[25]与Akce等^[26]也证实,老年胆囊癌患者预后更差。Li等^[23]在对食管小细胞癌的研究中显示, >65 岁患者的总死亡风险是 <65 岁患者的1.351倍。而本研究表明,年龄是SCCG患者OS的独立影响因素,相比于60岁以下的患者,60岁及以上患者的死亡风险是1.67倍,这在一定程度上同研究^[23-26]是一致的。更进一步地,通过亚组分析发现,手术治疗对于60岁以下患者能明显获益,而对于60岁以上的患者则不能,这一点与临床的经验也是相一致的。因为60岁以上的患者,基础疾病可能增多,手术并发症的风险可能更大,同时也可能与氧化应激、免疫损伤、细胞衰老等因素有关^[27-28]。Li等^[25]研究发现,女性的胆囊癌患者预后更差,这或许与内分泌激素水平的改变和紊乱有关^[29-30]。婚姻家庭是患者生活的基本单元和社会支持的重要来源^[31]。一系列研究^[32-36]表明,婚姻状况与患者的生存率有明显相关性,相比于未婚而言,已婚患者预后更好可能与患者的经济状况、保险状况等因素相关。本研究显示,在女性和未婚人群中,手术治疗能明显提高患者的OS和CSS。其具体原因不清楚,可能与激素水平改变、未婚人群年龄相对较小,社会经济和保险状况进一步改善等有关。Abdelfatah等^[37]在对腹膜后肉瘤的报道中显示,放疗可以降低局部复发的风险。Usmani等^[17]报道了1例SCCG患者,在接受胆囊切除术后,联合应用化疗和放疗,使患者获得15个月的无复发生存期,提示放疗对于控制局部复发可能有一定的作用。在本研究中,放疗可以提高SCCG患者的OS和CSS,并且是患者预后的独立影响因素。然而,在亚组多因素分析中,发现在接受放疗的患者组中,手术治疗并不能提高患者的OS和CSS。笔者分析认为,可能是由于放疗组中接受手术的患者数目过少(8/27),导致检验效能不足引起。因此,需要后续进一步的研究证实。Kanetkar等^[15]报道显示,对于SNECs,新辅助化疗可增加 R_0 切除率。Song等^[38]也曾报道1例巨大的神经内分泌癌经新辅助化疗后成功进行了根治性切除。这与本研究是相一致的。本研究也进一步证实了,在接受化疗的亚组中手术治疗能使患者明显获益。因此,笔者认为,虽然单独化疗不能使患者生存获

益,但是如果化疗联合手术治疗,则是改善患者生存预后的一项重要手段。

本研究仍然存在一些局限性,首先本研究是回顾性研究,选择偏倚是不可避免的。其次 SEER 数据库是大型肿瘤数据库,容易受编码错误及删失值的影响。再次,纳入研究的病例数中,部分组别病例数较少,构成比不均衡,特别是放疗组中,接受手术治疗的患者过少,极有可能影响检验效能。

综上所述,笔者认为年龄、肝转移情况、放疗、手术是 SCCG 患者 OS 的独立影响因素。肝转移情况、放疗、手术是 SCCG 患者 CSS 的独立影响因素。手术治疗能提高 SCCG 患者的 OS 和 CSS,尤其是年龄 <60 岁、女性、未婚、无肝脏转移、未接受放疗和接受化疗的 SCCG 患者。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Chen ZZ, Huang W, Wei ZQ. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the rectum—a rare tumor type with poor prognosis: a case report and review of literature[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(23):6095–6102. doi: 10.12998/wjcc.v8.i23.6095.
- [2] Grossman RA, Pedroso FE, Byrne MM, et al. Does surgery or radiation therapy impact survival for patients with extrapulmonary small cell cancers? [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(6):604–612. doi: 10.1002/jso.21976.
- [3] Cen D, Liu H, Wan Z, et al. Clinicopathological features and survival for gallbladder NEN: a population-based study[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(9):1273–1281. doi: 10.1530/EC-19-0124.
- [4] Kim DM, Yang SO, Han HY, et al. Small cell carcinoma of the gallbladder: (18)F-FDG PET/CT imaging features—a case report[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 44(3): 213–216. doi: 10.1007/s13139-010-0032-1.
- [5] Albores-Saavedra J, Batich K, Hossain S, et al. Carcinoid tumors and small-cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2009, 13(6): 378–383. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2009.08.002.
- [6] Groeschl RT, Christians KK, Turaga KK, et al. Management of primary hepatopancreatobiliary small cell carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(7):692–695. doi: 10.1002/jso.23305.
- [7] Crippa S, Cirocchi R, Weiss MJ, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy[J]. *Updates Surg*, 2020, 72(1): 39–45. doi: 10.1007/s13304-020-00710-z.
- [8] 黄坤,赵平武,白斗,等.不同病理学类型的腹膜后脂肪肉瘤患者的预后分析及临床评价[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(10): 1212–1228. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.011.
Huang K, Zhao PW, Bai D, et al. Prognostic analysis and clinical evaluation of patients with different pathological types of retroperitoneal liposarcoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(10): 1212–1228. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.011.
- [9] 杨津,柳青青,耿辉,等. SEER 数据库的申请及数据提取方法与流程[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(7):781–784. doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.03.
Yang J, Liu QQ, Geng H, et al. SEER database application and data extraction methods and processes[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2018, 10(7):781–784. doi:10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.03.
- [10] 杨乔,张俊萍.肿瘤登记数据库的临床应用[J]. *循证医学*, 2013, 13(4):250–251. doi: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.04.016.
Yang Q, Zhang JP. Clinical applications of the tumor registry database[J]. *The Journal of Evidence-Based Medicine*, 2013, 13(4): 250–251. doi: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.04.016.
- [11] 陈茂山,李芳芳,杨宏伟,等.基于 SEER 数据库分析 142007 例乳腺癌诊断时婚姻状态与预后的关系[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(11):1567–1572. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.002325.
Chen MS, Li FF, Yang HW, et al. Analysis of association between marital status at diagnosis and prognosis in 142 007 patients with breast cancer based on SEER database[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2020, 45(11): 1567–1572. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.002325.
- [12] 周东奎,鲁明寿,林雅欣,等.胆囊小细胞癌伴肝脏和腹膜后淋巴结转移 1 例报告及文献复习[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2021, 47(3):747–752. doi: 10.13481/j.1671-587X.20210327.
Zhou DK, Lu MQ, Lin YX, et al. Small cell carcinoma of gallbladder with liver and retroperitoneal lymph node metastasis: a case report and literature review[J]. *Journal of Jilin University: Medicine Edition*, 2021, 47(3): 747–752. doi: 10.13481/j.1671-587X.20210327.
- [13] Albores-Saavedra J, Cruz-Ortiz H, Alcantara-Vazquez A, et al. Unusual types of gallbladder carcinoma. A report of 16 cases[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1981, 105(6):287–293.
- [14] Lee H, Choi HJ, Park IY. Small cell carcinoma of the gallbladder: a case report[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2017, 21(3): 168–171. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.3.168.
- [15] Kanetkar AV, Patkar S, Khobragade KH, et al. Neuroendocrine carcinoma of gallbladder: a step beyond palliative therapy, experience of 25 cases[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(2):298–303. doi: 10.1007/s12029-018-0070-y.

- [16] Chen C, Wang L, Liu X, et al. Gallbladder neuroendocrine carcinoma: report of 10 cases and comparison of clinicopathologic features with gallbladder adenocarcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7):8218–8226.
- [17] Usmani S, Pazooki M, Bilgrami SF. Small cell carcinoma of the gall bladder: role of adjuvant chemotherapy[J]. *J Gastrointest Canc*, 2010, 41(1):84–87. doi: 10.1007/s12029-009-9122-7.
- [18] Qiu MZ, Shi SM, Chen ZH, et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: a SEER-based study[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8):3662–3672. doi: 10.1002/cam4.1661.
- [19] Bakogeorgos M, Kalkanis D, Katsaounis P, et al. Small cell carcinoma of the stomach: a report of two cases and a review of the literature[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9(1): 11–16. doi: 10.3892/mco.2018.1624.
- [20] Wu QQ, Qiang WG, Wang F, et al. Management of primary gastric small cell carcinoma in China[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 1589–1597.
- [21] 黄帅, 郑朝旭, 徐泉, 等. 胃小细胞癌41例临床病理特征与预后相关性分析[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(3):225–229. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.03.009.
- Huang S, Zheng ZX, Xu Q, et al. The diagnosis, treatment and prognosis evaluation of gastric small cell carcinoma: analysis of 41 cases[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2013, 51(3): 225–229. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.03.009.
- [22] 章正威, 张秀梅, 王翔, 等. 胆囊神经内分泌癌临床特征及诊治分析:附3例报告并文献回顾[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(2): 225–235. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.011.
- Zhang ZW, Zhang XM, Wang X, et al. Analysis of clinical characteristics, diagnosis and treatment of neuroendocrine carcinoma of gallbladder: a report of 3 cases and literature review[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(2): 225–235. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.011.
- [23] Li JS, Yu HJ, Peng L, et al. Novel nomogram predicting cancer-specific survival and overall survival in patients with primary esophageal small-cell carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results-based study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(3): 630–637. doi: 10.4103/jert.JCRT_1612_20.
- [24] Li PF, Song LJ. Prognostic evaluation for patients over 45 years old with gallbladder adenocarcinoma resection: a SEER-based nomogram analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:6370946. doi: 10.1155/2020/6370946.
- [25] Li XX, Liu Y, Wang Y, et al. The influence of marital status on survival of gallbladder cancer patients: a population-based study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5322. doi: 10.1038/s41598-017-05545-0.
- [26] Akce M, Zakka K, Penley M, et al. Clinicopathological features and survival outcomes of rare histologic variants of gallbladder cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 121(2): 294–302. doi: 10.1002/jso.25781.
- [27] Fulop T, Larbi A, Kotb R, et al. Aging, immunity, and cancer[J]. *Discov Med*, 2011, 11(61):537–550.
- [28] Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(15):1475–1485. doi: 10.1056/nejmra0804615.
- [29] Rachoń D. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: informing the patients[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(4):359–364. doi: 10.1007/s11154-016-9332-9.
- [30] Del Pup L, Mantovani A, Luce A, et al. Endocrine disruptors and female cancer: informing the patients (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(1):3–11. doi: 10.3892/or.2015.3997.
- [31] Dean LT, Gehlert S, Neuhaus ML, et al. Social factors matter in cancer risk and survivorship[J]. *Cancer Causes Control*, 2018, 29(7):611–618. doi: 10.1007/s10552-018-1043-y.
- [32] Wang XD, Qian JJ, Bai DS, et al. Marital status independently predicts pancreatic cancer survival in patients treated with surgical resection: an analysis of the SEER database[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17):24880–24887. doi: 10.18632/oncotarget.8467.
- [33] Shi RL, Chen Q, Yang Z, et al. Marital status independently predicts gastric cancer survival after surgical resection: an analysis of the SEER database[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 13228–13235. doi: 10.18632/oncotarget.7107.
- [34] Qiu MZ, Yang DJ, Xu RH. Impact of marital status on survival of gastric adenocarcinoma patients: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Database[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21098. doi: 10.1038/srep21098.
- [35] Kaplan RM, Kronick RG. Marital status and longevity in the United States population[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2006, 60(9):760–765. doi: 10.1136/jech.2005.037606.
- [36] Jin JJ, Wang W, Dai FX, et al. Marital status and survival in patients with gastric cancer[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8):1821–1829. doi: 10.1002/cam4.758.
- [37] Abdelfatah E, Guzzetta AA, Nagarajan N, et al. Long-term outcomes in treatment of retroperitoneal sarcomas: a 15 year single-institution evaluation of prognostic features[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 114(1):56–64. doi: 10.1002/jso.24256.
- [38] Song W, Chen WF, Zhang S, et al. Successful treatment of gallbladder mixed adenoneuroendocrine carcinoma with neo-adjuvant chemotherapy[J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7:163. doi: 10.1186/1746-1596-7-163.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:黄坤,何运胜,张红梅,等.手术治疗对胆囊小细胞癌患者预后价值的SEER数据库分析[J].*中国普通外科杂志*, 2022, 31(8):997–1005. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.002

Cite this article as: Huang K, He YS, Zhang HM, et al. Analysis of prognostic value of surgical treatment in patients with small cell carcinoma of gallbladder based on SEER database[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(8):997–1005. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.002