

353,273例不同肿瘤分期的结直肠肿瘤患者长期心血管死亡率：一项基于人群的大型研究

郭雅琪¹, 王立涛², 范建勇³, 刘恩瑞^{2*}

¹青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院急诊外科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院急诊内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年10月12日; 录用日期: 2024年11月5日; 发布日期: 2024年11月13日

摘要

目的: 在肿瘤幸存者中, 良好预后与心血管疾病死亡风险增加相关。本研究的目的是探讨不同肿瘤分期的结直肠肿瘤患者的累积死亡率和心血管疾病死亡风险。方法: 我们从Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)数据库中检索1975~2014年、年龄超过15岁的结直肠肿瘤幸存者。心血管疾病的累积死亡率通过竞争风险模型进行估计。我们计算了结直肠肿瘤死亡患者中心血管疾病死亡的比例。将心血管疾病的标准化死亡率(Standardized mortality ratio, SMR)与美国普通人群进行比较。结果: 共纳入353,273例患者, 其中早期患者147,465例(41.7%), 中期患者141,541例(40.1%), 晚期患者64,267例(18.2%)。心血管疾病是所有患者的第二位死亡原因, 是早期患者的第一位死亡原因。早期患者确诊后八年心血管疾病累积死亡率高于结直肠肿瘤(12.17%比11.76%, $P < 0.001$)。在不同肿瘤分期患者中, 心血管疾病死亡比例逐渐超过结直肠肿瘤(总体: 第七年30.57%比29.73%; 早期: 第五年30.91%比29.90%; 中期: 第九年34.14%比23.73%; 晚期: 第十二年28.83%比17.12%)。与美国普通人群相比, 结直肠肿瘤患者心血管死亡率的SMR在诊断后一年内更高(早期: SMR为1.12, 95%CI为1.07~1.17; 中期: SMR为1.13, 95%CI为1.08~1.18; 晚期: SMR为1.84, 95%CI为1.72~1.96), 年轻患者心血管疾病死亡的风险更高(早期: SMR为1.23, 95%CI为0.90~1.64; 中期: SMR为1.38, 95%CI为1.02~1.83; 晚期: SMR为4.19, 95%CI为2.87~5.91)。结论: 虽然心血管疾病在早期结直肠肿瘤患者中累积死亡率最高, 但随着时间的推移, 不同肿瘤分期的心血管疾病死亡风险均大于结直肠肿瘤。

关键词

SEER数据库, 结直肠肿瘤, 心血管疾病, 累积死亡率, 标准化死亡率

Long-Term Cardiovascular Mortality among 353,273 Patients with Colorectal Cancer by Tumor Stages: A Large Population-Based Study

*通讯作者。

文章引用: 郭雅琪, 王立涛, 范建勇, 刘恩瑞. 353,273 例不同肿瘤分期的结直肠肿瘤患者长期心血管死亡率: 一项基于人群的大型研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 867-880. DOI: 10.12677/acm.2024.14112957

Yaqi Guo¹, Litao Wang², Jianyong Fan³, Enrui Liu^{2*}¹Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong²Department of Emergency Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong³Department of Emergency Internal Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao ShandongReceived: Oct. 12th, 2024; accepted: Nov. 5th, 2024; published: Nov. 13th, 2024

Abstract

Objective: Favorable prognoses are associated with an increased risk of death from cardiovascular disease (CVD) among cancer survivors. The objective of this study is to explore cumulative mortality and risk of death from cardiovascular disease in patients with colorectal cancer by tumor stages. **Methods:** We retrieved colorectal cancer survivors aged 15 years or older between 1975 and 2014 from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Cumulative mortality from cardiovascular disease was estimated by competitive risk models. We calculated the proportions of death from cardiovascular disease among dead patients with colorectal cancer. Standardized mortality ratios (SMRs) for cardiovascular disease were estimated compared to the general US population. **Results:** A total of 353,273 patients were included, with 147,465 (41.7%) in the early stage, 141,541 (40.1%) in the middle stage, and 64,267 (18.2%) in the late stage. Cardiovascular disease was the second leading cause of death in all patients and the first leading cause of death in patients with localized disease. The cumulative mortality from cardiovascular disease was higher than that from colorectal cancer eight years after diagnosis in patients with localized disease (12.17% vs. 11.76%, $P < 0.001$). Among patients with different tumor stages, the proportion of deaths due to cardiovascular diseases gradually exceeds those due to colorectal cancer (overall: 30.57% vs 29.73% at the seventh year; early stage: 30.91% vs 29.90% at the fifth year; middle stage: 34.14% vs 23.73% at the ninth year; advanced stage: 28.83% vs 17.12% at the twelfth year). Compared with the general U.S. population, the standardized mortality ratio (SMR) for cardiovascular mortality among colorectal cancer patients is higher within one year after diagnosis (early stage: SMR is 1.12, and 95%CI is 1.07~1.17; middle stage: SMR is 1.13, and 95%CI is 1.08~1.18; advanced stage: SMR is 1.84, and 95%CI is 1.72~1.96), with younger patients at higher risk of death from cardiovascular diseases (early stage: SMR is 1.23, and 95%CI is 0.90~1.64; middle stage: SMR is 1.38, and 95%CI is 1.02~1.83; advanced stage: SMR is 4.19, and 95%CI is 2.87~5.91). **Conclusions:** Although cardiovascular disease possessed the highest cumulative mortality in colorectal cancer patients with localized disease, the risks of death from cardiovascular disease were greater than that from colorectal cancer among all tumor stages with time after diagnosis.

Keywords

SEER Database, Colorectal Neoplasm, Cardiovascular Disease, Cumulative Mortality, Standardized Mortality Ratios

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

根据最新的肿瘤统计数据，结直肠癌在美国肿瘤死亡原因中排名第三，由于早期发现和治疗，肿瘤死亡率长期保持下降趋势[1]。然而，已发表的研究表明，良好的预后和生存的改善与肿瘤幸存者[2][3]。

心血管疾病是肿瘤幸存者死亡的第二大原因，引起了极大关注[3]。在一些早期肿瘤幸存者中，心血管疾病死亡率甚至超过了肿瘤死亡率[4]。

目前的大多数研究关注的是心血管疾病的累积死亡率，研究报道约 19.4%的膀胱癌患者死于心血管疾病，而前列腺癌患者的累计死亡率为 16.6%，但是很少有研究关注心血管疾病死亡的比例[5]-[7]。然而，肿瘤死亡率在诊断后早期的巨大优势使我们高估了肿瘤的死亡风险，而死亡比例可能是死亡风险趋势的更好指标[7][8]。因此，我们估计了结直肠肿瘤患者的累积死亡率和心血管疾病死亡比例，更准确地反映了结直肠肿瘤患者的心血管疾病死亡风险。

本研究为探讨不同肿瘤分期结直肠肿瘤患者的死亡原因提供了规模最大、最全面的分析。我们估计了结直肠肿瘤和心血管疾病的累积死亡率，并根据肿瘤分期评估了其随诊断时年龄和诊断后时间的死亡风险。此外，我们提供了与普通美国人群相比，结直肠肿瘤幸存者的心血管疾病死亡的相对风险。我们的研究结果强调了对结直肠肿瘤患者的心血管疾病进行长期随访的必要性。

2. 方法

2.1. 数据源

我们从 SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) 数据库中检索，该数据库覆盖了约 28% 的美国人群[9]。这项工作不需要当地的伦理批准或声明，因为我们的研究不涉及人类受试者。

2.2. 研究人群

病例纳入标准：1) 结直肠肿瘤为原发恶性肿瘤；2) 诊断年份为 1975~2014 年；3) 确诊年龄 > 15 岁；4) 组织病理学确诊为恶性肿瘤；5) 生存时间超过 1 个月。排除种族、肿瘤分期、手术未知等变量。

2.3. 根据肿瘤分期进行分层

由于数据收集时间跨度较广，SEER 数据库提供数据库定义的分期，全部数据分为三个队列：早期、中期和晚期队列；早期定义为浸润性肿瘤局限于肠壁内，未侵犯周围组织、中期淋巴结和远处部位/淋巴结；中期定义为侵犯周围组织和(或)中期淋巴结但未侵犯远处器官；晚期定义为侵犯远处部位/淋巴结。

2.4. 死亡原因

结直肠肿瘤患者的所有死亡原因均基于 1999 年《疾病和相关健康问题国际统计分类》第十次修订版[10]。心血管疾病的死亡原因是指心脑血管疾病、无心脏病的高血压、动脉粥样硬化、主动脉瘤和夹层、其他动脉、小动脉、毛细血管疾病[10]。

2.5. 肿瘤组织学

根据国际肿瘤疾病分类编码，我们确定了结直肠腺癌(8010, 8020~8022, 8140, 8141, 8144, 8145, 8210, 8211, 8220, 8221, 8230, 8231, 8260~8263)，粘液腺癌和印戒细胞癌(8472, 8473, 8480, 8481, 8490) [11]。

2.6. 标化死亡比

标准化死亡率估计结直肠肿瘤幸存者与美国普通人群相比死于心血管疾病的相对风险，在同一时间内根据年龄、种族和性别进行调整[12]。我们还计算了心血管疾病在诊断时的年龄和诊断后的时间的 SMR。

2.7. 统计分析

所有病例均从 SEER*Stat 8.3.9 中获取, 所有统计分析均使用 R 软件(R-4.0.3 版本, R Foundation for statistical computing)进行, 所有图表均使用 GraphPad Prism 8.0 软件(GraphPad software, San Diego, California, USA)绘制。所有统计学比较均为双侧, 以 $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线特征

本研究共纳入 353,273 例结直肠癌患者, 其中男性 180,184 例(51.0%), 女性 173,089 例(49.0%)。早期患者 147,465 例(41.7%), 中期患者 141,541 例(40.1%), 晚期患者 64,267 例(18.2%)。截至随访结束, 3 个队列分别有 96,761 例(65.6%)、107,798 例(76.2%)、60,657 例(94.4%)患者死亡。更详细的基线特征见表 1。

Table 1. Baseline characteristics of patients with colorectal cancer by tumor stages
表 1. 不同肿瘤分期的结直肠癌患者基线资料

变量	早期	中期	晚期	全部
所有	147,465 (41.7)	141,541 (40.1)	64,267 (18.2)	353,273 (100)
种族				
白色	123,187 (83.5)	118,498 (83.7)	52,232 (81.3)	293,917 (83.2)
黑色	12,338 (8.4)	11,903 (8.4)	7228 (11.2)	31,469 (8.9)
其他	11,940 (8.1)	11,140 (7.9)	4807 (7.5)	27,887 (7.9)
性别				
男性	76,000 (51.5)	70,775 (50)	33,409 (52)	180,184 (51)
女性	71,465 (48.5)	70,766 (50)	30,858 (48)	173,089 (49)
年龄				
15~39	3235 (2.2)	3661 (2.6)	2134 (3.3)	9030 (2.6)
40~59	34,043 (23.1)	33,177 (23.4)	17,682 (27.5)	84,902 (24)
60~79	81,759 (55.4)	77,063 (54.4)	34,554 (53.8)	193,376 (54.7)
>80	28,428 (19.3)	27,640 (19.5)	9897 (15.4)	65,965 (18.7)
诊断年份				
1975~1984	30,317 (20.6)	34,217 (24.2)	15,196 (23.6)	79,730 (22.6)
1985~1994	37,706 (25.6)	37,465 (26.5)	16,217 (25.2)	91,388 (25.9)
1995~2004	40,418 (27.4)	37,556 (26.5)	16,020 (24.9)	93,994 (26.6)
2005~2014	39,024 (26.5)	32,303 (22.8)	16,834 (26.2)	88,161 (25)
肿瘤位置				
结肠	98,114 (66.5)	101,484 (71.7)	47,509 (73.9)	247,107 (69.9)
直肠	49,351 (33.5)	40,057 (28.3)	16,758 (26.1)	106,166 (30.1)
肿瘤分级				
I	23,917 (16.2)	12,291 (8.7)	4249 (6.6)	40,457 (11.5)

续表

II	79,330 (53.8)	84,359 (59.6)	31,478 (49)	195,167 (55.2)
III	12,220 (8.3)	27,239 (19.2)	14,759 (23)	54,218 (15.3)
IV	905 (0.6)	2131 (1.5)	1423 (2.2)	4459 (1.3)
未知	31,093 (21.1)	15,521 (11)	12,358 (19.2)	58,972 (16.7)
组织类型				
腺癌	130,196 (88.3)	122,627 (86.6)	54,144 (84.2)	306,967 (86.9)
粘液腺癌 + 印戒细胞癌	9557 (6.5)	16,668 (11.8)	8355 (13)	34,580 (9.8)
其他	7712 (5.2)	2246 (1.6)	1768 (2.8)	11,726 (3.3)
手术				
否	4433 (3)	2535 (1.8)	15,028 (23.4)	21,996 (6.2)
是	143,032 (97)	139,006 (98.2)	49,239 (76.6)	331,277 (93.8)
化疗				
否	135,920 (92.2)	91,327 (64.5)	31,683 (49.3)	258,930 (73.3)
是	11,545 (7.8)	50,214 (35.5)	32,584 (50.7)	94,343 (26.7)
放疗				
否	137,662 (93.4)	117,249 (82.8)	56,008 (87.1)	310,919 (88)
是	9803 (6.6)	24,292 (17.2)	8259 (12.9)	42,354 (12)
死亡原因				
死亡	96,761 (65.6)	107,798 (76.2)	60,657 (94.4)	265,216 (75.1)
结直肠肿瘤	19,608 (13.3)	52,194 (36.9)	52,228 (81.3)	124,030 (35.1)
其他肿瘤	13,439 (9.1)	10,579 (7.5)	3204 (5)	27,222 (7.7)
其他疾病	63,714 (43.2)	45,025 (31.8)	5225 (8.1)	113,964 (32.3)
存活	50,704 (34.4)	33,743 (23.8)	3610 (5.6)	88,057 (24.9)

3.2. 结直肠肿瘤患者的主要死亡原因

分析结直肠肿瘤患者的主要死亡原因。总体而言，除其他死亡原因不明外(图 1 和表 2)，结直肠肿瘤患者的前五位死亡原因分别为结直肠肿瘤(35.10%)、心血管疾病(17.00%)、肺癌和支气管癌(2.00%)、慢性阻塞性肺疾病和相关疾病(1.90%)、肺炎和流感(1.40%)。超过一半的患者死于这五个原因，因此我们将其列为结直肠肿瘤患者的主要死亡原因。

在不同肿瘤分期中，主要死亡原因也占据前五位。随着肿瘤分期的进展，死于结直肠肿瘤的患者比例明显升高(早期：13.30%；中期：36.90%；晚期：81.30%)，反之，死于心血管疾病的患者比例下降(早期：22.80%；中期：16.90%；晚期：3.90%)。有趣的是，结直肠肿瘤并不是早期患者的首要死亡原因，而是心血管疾病。

3.3. 结直肠肿瘤患者的竞争风险模型

我们引入了竞争风险模型来比较心血管疾病和结直肠肿瘤的累积死亡率(图 2)。正如预期的那样，结直肠肿瘤仍然是主要死亡原因，但累积死亡率在确诊后八年趋于平稳(图 2(A))。心血管疾病的累积死亡率

Table 2. Causes of death in patients with colorectal cancer by tumor stages**表 2.** 不同肿瘤分期的结直肠肿瘤患者死亡原因

	早期	中期	晚期	全部
所有	147,465 (41.7)	141,541 (40.1)	64,267 (18.2)	353,273 (100)
生存	50,704 (34.4)	33,743 (23.8)	3610 (5.6)	88,057 (24.9)
结直肠肿瘤	19,608 (13.3)	52,194 (36.9)	52,228 (81.3)	124,030 (35.1)
心血管病	33,612 (22.8)	23,864 (16.9)	2525 (3.9)	60,001 (17)
肺和支气管肿瘤	3870 (2.6)	2744 (1.9)	423 (0.7)	7037 (2)
慢性阻塞性肺疾病及其相关疾病	3944 (2.7)	2498 (1.8)	238 (0.4)	6680 (1.9)
肺炎和流感	2797 (1.9)	2048 (1.4)	249 (0.4)	5094 (1.4)
阿尔兹海默症	2309 (1.6)	1517 (1.1)	77 (0.1)	3903 (1.1)
糖尿病	2128 (1.4)	1451 (1)	113 (0.2)	3692 (1)
事故和不良影响	1637 (1.1)	1161 (0.8)	121 (0.2)	2919 (0.8)
肾炎、肾病综合征和肾病	1416 (1)	895 (0.6)	106 (0.2)	2417 (0.7)
败血症	983 (0.7)	784 (0.6)	151 (0.2)	1918 (0.5)
胰腺肿瘤	995 (0.7)	758 (0.5)	135 (0.2)	1888 (0.5)
前列腺肿瘤	962 (0.7)	640 (0.5)	77 (0.1)	1679 (0.5)
症状、体征和其他疾病	701 (0.5)	513 (0.4)	78 (0.1)	1292 (0.4)
慢性肝病和肝硬化	614 (0.4)	367 (0.3)	27 (0)	1008 (0.3)
乳腺肿瘤	514 (0.3)	402 (0.3)	60 (0.1)	976 (0.3)
胃肿瘤	489 (0.3)	358 (0.3)	93 (0.1)	940 (0.3)
非霍奇金淋巴瘤	546 (0.4)	348 (0.2)	32 (0)	926 (0.3)
膀胱肿瘤	424 (0.3)	306 (0.2)	37 (0.1)	767 (0.2)
肝肿瘤	298 (0.2)	270 (0.2)	184 (0.3)	752 (0.2)
自杀和自残	341 (0.2)	274 (0.2)	69 (0.1)	684 (0.2)
食道肿瘤	359 (0.2)	206 (0.1)	24 (0)	589 (0.2)
卵巢肿瘤	225 (0.2)	201 (0.1)	113 (0.2)	539 (0.2)
肾脏和肾盂肿瘤	283 (0.2)	206 (0.1)	38 (0.1)	527 (0.1)
骨髓瘤	282 (0.2)	180 (0.1)	16 (0)	478 (0.1)
脑和其他神经系统肿瘤	252 (0.2)	169 (0.1)	21 (0)	442 (0.1)
急性髓系白血病	235 (0.2)	139 (0.1)	7 (0)	381 (0.1)
胃和十二指肠溃疡	183 (0.1)	154 (0.1)	22 (0)	359 (0.1)
皮肤黑色素瘤	136 (0.1)	93 (0.1)	22 (0)	251 (0.1)
小肠肿瘤	85 (0.1)	95 (0.1)	59 (0.1)	239 (0.1)
肛门、肛管和肛门直肠肿瘤	84 (0.1)	72 (0.1)	60 (0.1)	216 (0.1)
包括心脏在内的软组织	107 (0.1)	74 (0.1)	24 (0)	205 (0.1)
肝内胆管肿瘤	91 (0.1)	88 (0.1)	14 (0)	193 (0.1)
慢性淋巴细胞白血病	112 (0.1)	65 (0)	5 (0)	182 (0.1)
子宫肿瘤	83 (0.1)	86 (0.1)	10 (0)	179 (0.1)
子宫内膜肿瘤	85 (0.1)	72 (0.1)	7 (0)	164 (0)
白血病型、亚白血病型和其他型	72 (0)	60 (0)	2 (0)	134 (0)

续表

喉部肿瘤	76 (0.1)	39 (0)	5 (0)	120 (0)
非黑色素瘤皮肤	67 (0)	40 (0)	2 (0)	109 (0)
先天性畸形	56 (0)	49 (0)	2 (0)	107 (0)
凶杀与法律干预	45 (0)	38 (0)	2 (0)	85 (0)
舌部肿瘤	50 (0)	30 (0)	5 (0)	85 (0)
胆囊肿瘤	42 (0)	33 (0)	9 (0)	84 (0)
慢性髓性白血病	53 (0)	21 (0)	0 (0)	74 (0)
子宫颈肿瘤	30 (0)	30 (0)	8 (0)	68 (0)
甲状腺肿瘤	33 (0)	26 日(0)	5 (0)	64 (0)
牙龈和其他口腔肿瘤	35 (0)	21 (0)	2 (0)	58 (0)
腹膜、大网膜和系膜肿瘤	10 (0)	16 (0)	24 (0)	50 (0)
肺结核	21 (0)	22 (0)	0 (0)	43 (0)
急性淋巴细胞白血病	23 日(0)	17 (0)	2 (0)	42 (0)
骨骼和关节	12 (0)	26 日(0)	2 (0)	40 (0)
输尿管肿瘤	18 (0)	15 (0)	2 (0)	35 (0)
女阴肿瘤	18 (0)	12 (0)	2 (0)	32 (0)
唾腺肿瘤	12 (0)	17 (0)	1 (0)	30 (0)
霍奇金淋巴瘤	16 (0)	13 (0)	0 (0)	29 (0)
胸膜肿瘤	15 (0)	13 (0)	1 (0)	29 (0)
鼻、鼻腔和中耳肿瘤	13 (0)	10 (0)	3 (0)	26 日(0)
咽喉肿瘤	16 (0)	8 (0)	1 (0)	25 (0)
鼻咽肿瘤	12 (0)	10 (0)	1 (0)	23 日(0)
扁桃体肿瘤	12 (0)	7 (0)	3 (0)	22 (0)
阴道肿瘤	9 (0)	8 (0)	2 (0)	19 (0)
口咽肿瘤	8 (0)	8 (0)	2 (0)	18 (0)
腹膜后腔肿瘤	5 (0)	8 (0)	2 (0)	15 (0)
阴茎肿瘤	4 (0)	6 (0)	1 (0)	11 (0)
气管、纵隔及其他呼吸器官肿瘤	3 (0)	6 (0)	2 (0)	11 (0)
急性单核细胞白血病	6 (0)	3 (0)	0 (0)	9 (0)
眼睛和眼眶肿瘤	4 (0)	2 (0)	0 (0)	6 (0)
睾丸肿瘤	4 (0)	1 (0)	1 (0)	6 (0)
妊娠并发症、分娩、产褥期	1 (0)	0 (0)	5 (0)	6 (0)
口底肿瘤	1 (0)	3 (0)	1 (0)	5 (0)
起源于围产期的某些疾病	1 (0)	3 (0)	1 (0)	5 (0)
唇部肿瘤	2 (0)	2 (0)	0 (0)	4 (0)
梅毒	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
其他原因和未知*	15,165 (10.3)	11,883 (8.3)	3091 (4.8)	30,139 (8.4)

*包括上述和不明原因以外的死亡原因。

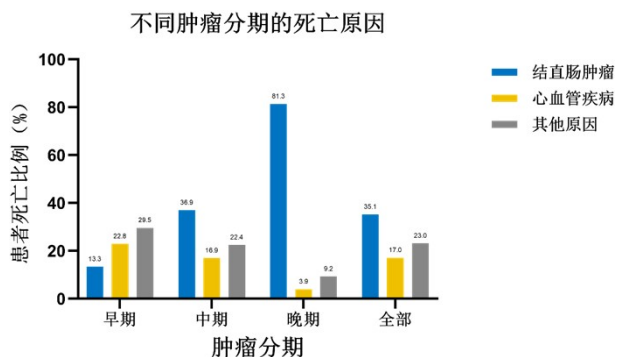


Figure 1. Proportion of causes of death in patients with colorectal cancer by tumor stages

图 1. 不同肿瘤分期的结直肠肿瘤患者死亡比例

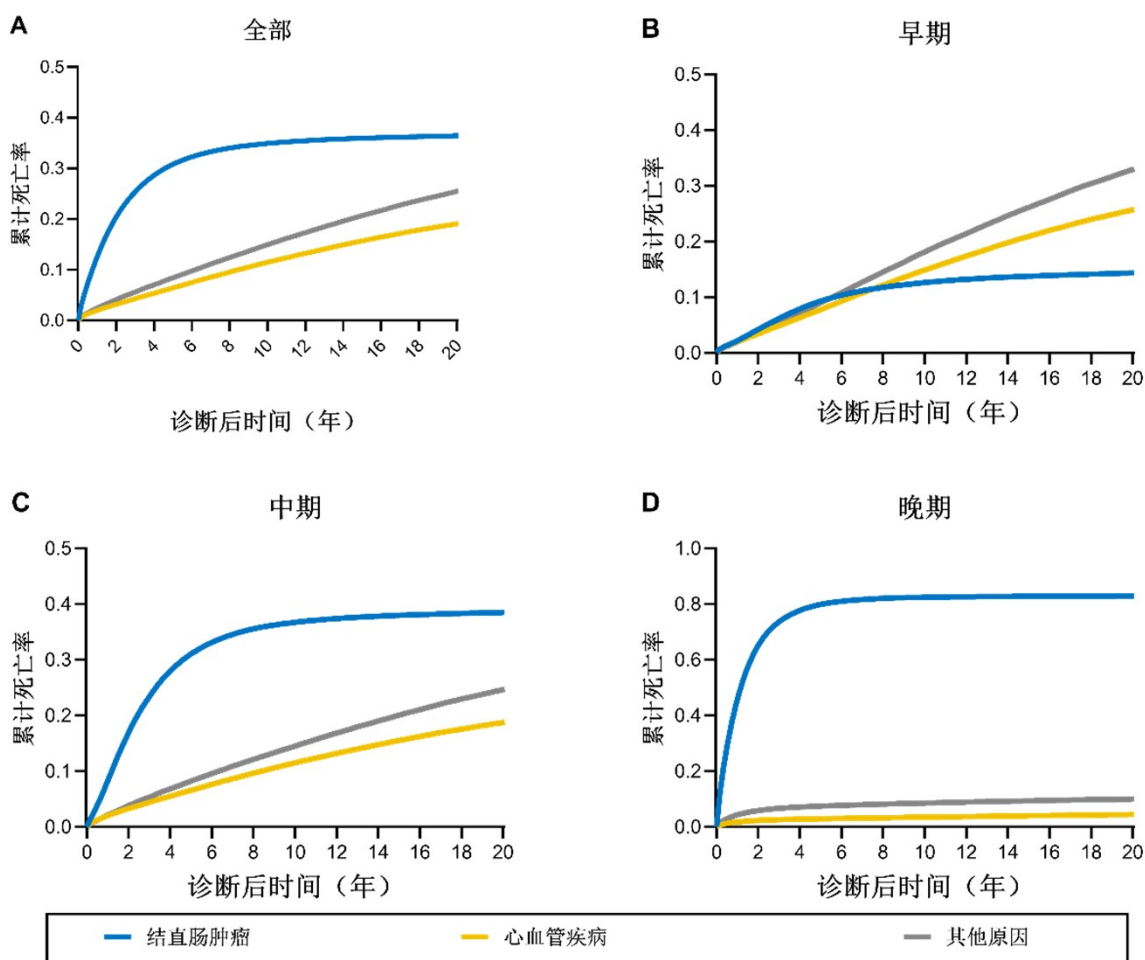


Figure 2. Cumulative mortality from colorectal cancer and cardiovascular disease in patients with colorectal cancer by tumor stages

图 2. 不同肿瘤分期患者的结直肠肿瘤和心血管疾病累积死亡率

低于结直肠肿瘤，并保持上升趋势。

在早期患者中，结直肠肿瘤也占据了诊断后八年内死亡的首位；但确诊后第八年心血管疾病累积死亡率高于结直肠肿瘤(12.17%比 11.76%， $P < 0.001$)，且这一差距随着时间的增加而逐渐增大(图 2(B))。而

在中期患者中，结直肠肿瘤始终是死亡的首要原因，并且在晚期患者中，结直肠肿瘤的死亡可能性是心血管疾病的8倍(图2(C)，图2(D))。

3.4. 心血管疾病死亡风险

为了解心血管疾病死亡风险的趋势，我们绘制了不同肿瘤分期的心血管疾病死亡比例图(图3)。在随访的前几年，心血管疾病死亡比例低于结直肠肿瘤死亡比例，到第七年时，心血管疾病死亡比例超过结直肠肿瘤死亡比例(30.57%比29.73%) (图3(A))。这一现象也发生在早期、中期和晚期患者中(图3(B)~(D))，但临界点因肿瘤分期而异(早期：第五年30.91%比29.90%；中期：第九年34.14%比23.73%；晚期：第十二年28.83%比17.12%)。因此，在不同肿瘤分期中，心血管疾病在确诊后数年内的死亡风险最高。

3.5. 不同诊断年龄的心血管疾病死亡风险

根据诊断时的年龄进行分层，我们观察到，随着诊断时年龄的增加，结直肠肿瘤死亡比例稳步下降，心血管疾病死亡比例持续上升，甚至在85岁以上组接近(图4(A))。在早期结直肠肿瘤患者中，老年患者(60岁以上)死于心血管疾病的比例较高(60~64岁年龄组：29.21%比20.32%)，而年轻患者死于结直肠肿瘤的风险较高(54~59岁年龄组：25.68%比25.26%) (图4(B))。中期和晚期的年轻患者和老年患者死于心血管疾病的风险都明显低于死于结直肠肿瘤的风险(图3(C)，图3(D))。

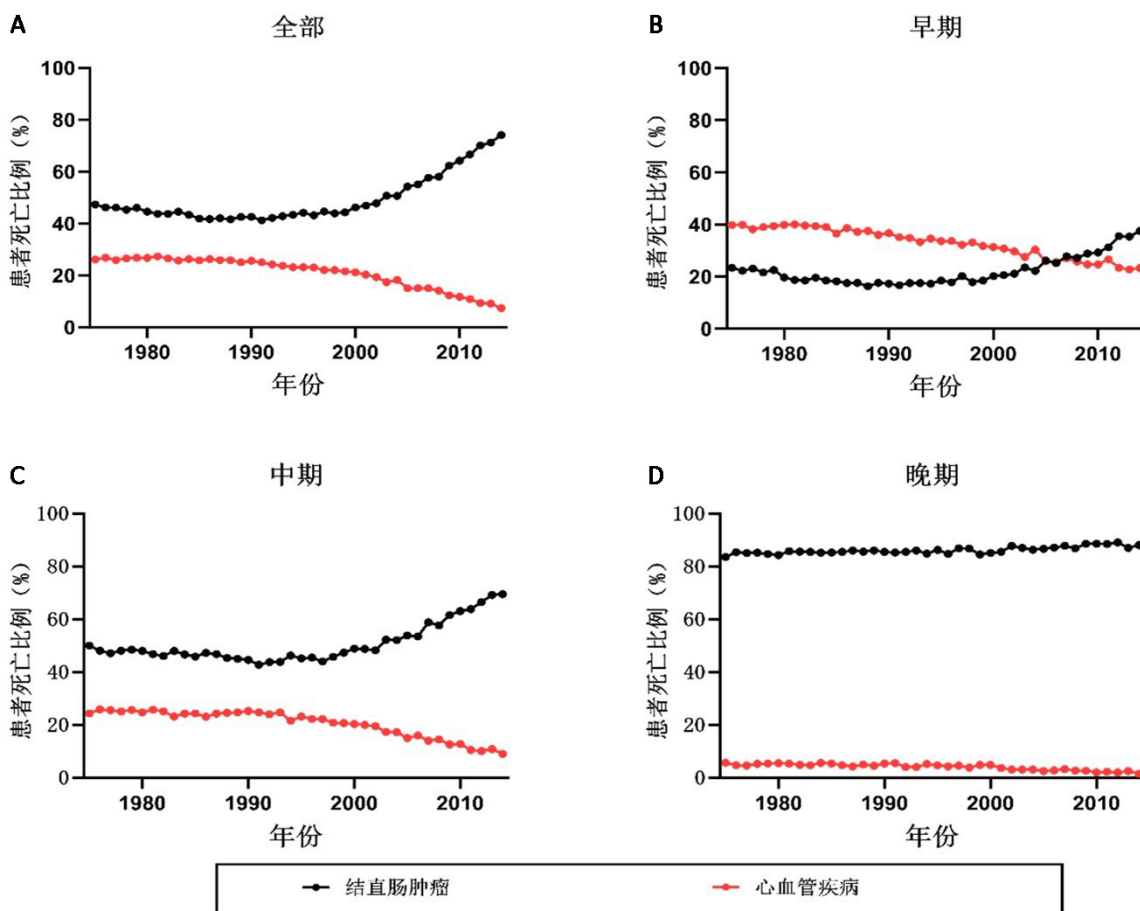


Figure 3. Proportion of death from colorectal cancer and cardiovascular disease among died patients with colorectal cancer at different time after diagnosis by tumor stages

图3. 结直肠肿瘤患者在诊断后不同年份因结直肠肿瘤和心血管疾病死亡的比例

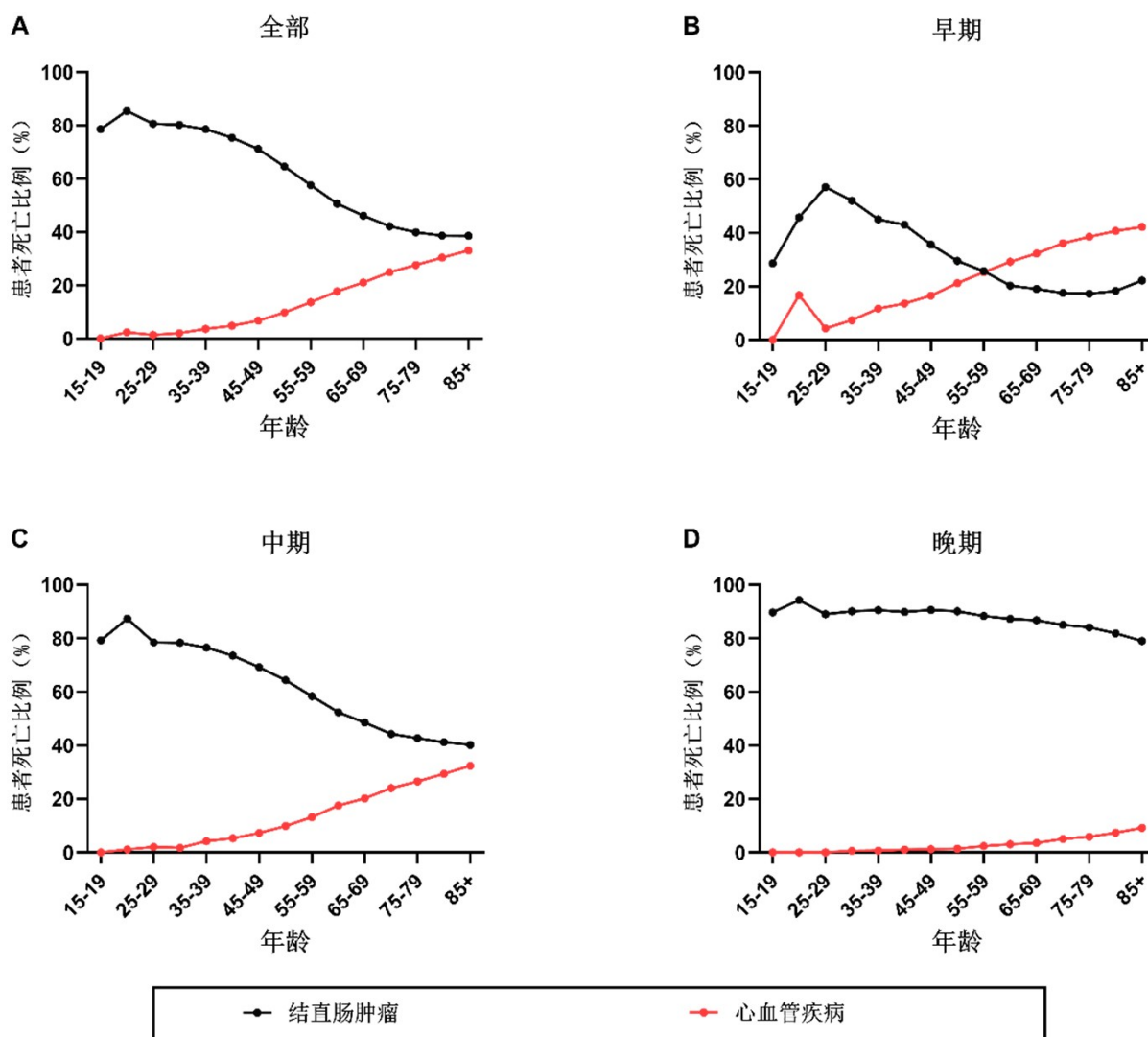


Figure 4. Proportion of death from colorectal cancer and cardiovascular disease among died patients with colorectal cancer in different age groups by tumor stages

图 4. 不同年龄的结直肠癌患者因结直肠癌和心血管疾病死亡的比例

3.6. 按肿瘤分期绘制的心血管疾病标准化死亡率比

将结直肠癌患者的心血管死亡率与美国一般人群进行比较时，早期患者的 SMR 略微下降 2%，早期疾病的风险大致相同，但晚期患者的风险增加 1.3 倍(表 3)。

随后，心血管死亡率随着年龄增加而降低，而晚期患者的心血管死亡率在所有年龄组中均最高。年轻患者心血管疾病死亡风险更高(早期：SMR 为 1.23，95%CI 为 0.90~1.64；中期：SMR 为 1.38，95%CI 为 1.02~1.83；晚期：SMR 为 4.19，95%CI 为 2.87~5.91)。

我们还发现，在不同的肿瘤分期中，诊断后一年内心血管死亡率最高，SMRs 表现出更高的心血管死亡率(早期：SMR 为 1.12，95%CI 为 1.07~1.17；中期：SMR 为 1.13，95%CI 为 1.08~1.18；晚期：SMR 为 1.84，95%CI 为 1.72~1.96)。然而，SMR 在诊断后一至五年内显著下降，早期和中期患者的心血管死亡率甚至低于美国一般人群(早期：SMR 为 0.86，95%CI 为 0.84~0.88；中期：SMR 为 0.87，95%CI 为 0.85~0.89；晚期：SMR 为 1.10，95%CI 为 1.02~1.19)。

Table 3. Standardized mortality ratios for cardiovascular disease in patients with colorectal cancer by tumor stages
表 3. 不同肿瘤分期的结直肠肿瘤患者心血管疾病标准化死亡率

变量	早期		中期		晚期	
	SMR	95%CI	SMR	95%CI	SMR	95%CI
年龄						
15~49 岁	1.23	0.9~1.64	1.38*	1.02~1.83	4.19*	2.87~5.91
50~64 岁	0.95	0.89~1.02	1.10*	1.03~1.18	2.17*	1.91~2.46
65~79 岁	1.02	0.99~1.04	1.06*	1.03~1.08	1.47*	1.37~1.57
80+岁	0.97*	0.96~0.99	0.97*	0.95~0.98	1.09*	1.02~1.15
诊断后时间						
2~11 个月	1.12*	1.07~1.17	1.13*	1.08~1.18	1.84*	1.72~1.96
12~59 个月	0.86*	0.84~0.88	0.87*	0.85~0.89	1.10*	1.02~1.19
60~119 个月	0.99	0.97~1.01	1	0.98~1.03	0.99	0.87~1.12
120~179 个月	1.02	1~1.05	1.03	1~1.07	1.03	0.87~1.2
180+个月	1.07*	1.04~1.1	1.09*	1.06~1.13	1.19*	1.02~1.37
共计	0.98*	0.97~1.00	0.99	0.98~1.01	1.30*	1.25~1.36

* $P < 0.05$.

4. 讨论

据我们所知,这是迄今为止规模最大、最全面的研究,探讨了不同肿瘤分期的结直肠肿瘤死亡原因,并表明心血管疾病是早期结直肠肿瘤患者死亡的主要原因。竞争风险模型也显示,心血管疾病在结直肠肿瘤患者中具有最高的累积死亡率。此外,本研究发现结直肠肿瘤患者心血管疾病死亡比例随诊断时年龄增加而增加,随诊断后时间延长而增加。重要的是,本研究首次证实了在不同肿瘤分期的结直肠肿瘤患者中,在诊断后几年内,心血管疾病死亡风险将超过结直肠肿瘤。与美国普通人群相比,结直肠肿瘤患者在诊断后一年内死于心血管疾病的风险较高,且年轻患者心血管疾病的死亡风险可能更高。

先前的研究报告称,在某些恶性肿瘤中,心血管疾病死亡率在特定时间会超过肿瘤特异性死亡率[6][7][13][14]。美国一项基于人群的分析表明,心脏疾病是早期或中期前列腺癌患者最常见的死亡原因,而在晚期患者中,前列腺癌是首要死亡原因[15]。因此,心血管疾病死亡风险在不同分期的肿瘤患者中存在差异,很少有研究报道结直肠肿瘤患者的心血管疾病死亡风险。经过我们的文献检索,只有两项研究与结直肠肿瘤患者的心血管疾病死亡风险相关。其中一项研究表明心血管疾病是最常见的非肿瘤死亡原因,但没有说明不同肿瘤分期[15]。另一项研究表明,心血管疾病是早期结直肠肿瘤患者死亡的主要原因,该研究仅包括 2000 年至 2014 年期间 65 岁以上的患者[2]。因此,本研究全面调查了不同肿瘤分期的结直肠肿瘤患者的心血管疾病死亡风险,包括更多的肿瘤幸存者、更大的年龄范围和更长的时间跨度,并计算了累积死亡率和心血管疾病死亡占比,更准确地反映了结直肠肿瘤的心血管疾病死亡风险。

近年来,其潜在机制不断被报道。首先,心血管疾病和结直肠肿瘤之间有相似的危险因素,包括年龄、肥胖、吸烟、缺乏运动和基础疾病[16][17]。许多被诊断为结直肠肿瘤的患者常伴有心血管疾病[18][19]。其次,化疗会产生心血管毒性,可能导致心血管疾病的发生[16][20]-[22],有研究发现接受阿霉素治疗的高血压患者的慢性心力衰竭风险增加了 58%;而接受阿霉素治疗的糖尿病患者的慢性心力衰竭风险增加了 27% [23]。据报道,接受氟尿嘧啶或卡培他滨等化学治疗的结直肠肿瘤患者更容易发生心血管

疾病,如充血性心力衰竭等[24]。随着医学的发展,许多靶向药物被开发并应用于临床,其心血管毒性不亚于现有的化疗药物[25]。因此,肿瘤相关治疗可能会提高心血管疾病的发病率和死亡率。重要的是,由于早期诊断和治疗,结直肠癌患者具有良好的肿瘤特异性生存,而生存获益和年龄增加将促进心血管疾病的发生[7]。因此,心血管疾病人群的增加可能导致结直肠癌患者死于心血管疾病的风险增加。

已发表的文献主要关注心血管疾病的累积死亡率,而很少关注心血管疾病的死亡比例[5][6]。累积死亡率代表随时间推移死于慢性疾病的累积可能性,但死亡比例可能是死亡趋势的更好指标[7][8]。在本研究中,在早期结直肠癌患者中,心血管疾病的累积死亡率显著高于结直肠癌,但在中期和晚期患者中,结直肠癌仍是累积死亡率最高的疾病。这一发现证实,生存获益的患者死于心血管疾病的的可能性更高。我们观察到,心血管疾病死亡比例在确诊后随时间推移稳步上升,然后在不同肿瘤分期中超过结直肠癌的死亡比例。这一发现提示,在结直肠癌诊断数年后,心血管疾病所致死亡的高风险是所有肿瘤分期的共同问题。有趣的是,随着肿瘤分期的进展,结直肠癌死亡占主导地位的时间显著增加,早期结直肠癌患者可能在诊断后更早发生心血管疾病死亡。一种可能的解释是,晚期肿瘤更容易发生早期复发和远处转移,预后较差,其发生风险在确诊后五年内逐渐降低[26][27]。另一种解释是与衰老相关的心血管疾病发病率增加,这需要长期随访才能发现和预防心血管事件。

心血管疾病是老年人最严重的死亡原因之一,结直肠癌患者心血管疾病死亡风险随年龄增长呈逐渐上升趋势[24]。老年的早期结直肠癌患者心血管疾病死亡风险高于结直肠癌死亡风险。相反,无论年轻患者还是老年患者,如果罹患晚期结直肠癌,其死于结直肠癌的风险最高。最近发表的另一项研究也报告了类似的结果,即老年早期结直肠癌患者死于心血管疾病的风险更大[2]。这一发现进一步证明,年龄可能是早期结直肠癌患者心血管疾病死亡风险的一个重要因素。

与美国普通人群相比,我们发现晚期结直肠癌患者死于心血管疾病的风险显著更高,年轻患者死于心血管疾病的风险是普通人群的4倍。肿瘤相关治疗可能引起心血管毒性,并增加心血管疾病死亡的风险[28]。这一发现与我们的研究结果一致,即与美国普通人群相比,结直肠癌患者在诊断后的第一年死于心血管疾病的风险最高[29][30]。积极的肿瘤相关的治疗可能会增加结直肠癌患者心血管死亡的风险,这需要心脏病专家更多的特别关注和及时干预[7][25][31]。

这是一项对结直肠癌患者心血管疾病死亡风险的综合研究,但也有一些局限性。首先,临床医生主观地记录死亡原因,这可能会高估心血管疾病死亡的风险,特别是老年患者[32]。其次,合并症是心血管死亡的重要因素[33][34],它会增加结直肠癌患者死于心血管疾病的风险。然而,合并症未在SEER计划中登记,我们无法在诊断前获得心血管疾病的状态。SEER项目也缺乏详细的治疗方法和剂量,无法进一步研究肿瘤相关治疗对心血管疾病死亡风险的影响。最后,本回顾性研究提取了来自多个不同机构的病例,患者接受的治疗不统一或不规范。尽管如此,本研究采用的人群规模大、时间跨度长、年龄范围广,更真实地反映了结直肠癌患者的心血管疾病死亡风险。

5. 结论

总体而言,我们的研究提供了几个重要发现。本研究是目前最大、最全面的探讨不同阶段心血管疾病死亡原因的研究,并证明了心血管疾病是早期结直肠癌患者的主要死亡原因。我们首先提出了不同肿瘤分期的结直肠癌患者在确诊数年后面临的心血管疾病死亡风险高于结直肠癌患者。与普通美国人群相比,有远处转移的结直肠癌患者有更高的心血管疾病死亡风险,且不同肿瘤分期的患者在确诊后一年内出现最高的SMR。

基金项目

山东省自然科学基金青年基金项目(No. 5802); ZR2023QH414。

数据可用性

所有数据均可通过 SEER*Stat 8.3.9 软件(<https://seer.cancer.gov/seerstat/download/>)在 SEER 数据库中获得。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [2] Wang, R., Han, L., Dai, W., Mo, S., Xiang, W., Li, Q., *et al.* (2020) Cause of Death for Elders with Colorectal Cancer: A Real-World Data Analysis. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **11**, 269-276. <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.03.04>
- [3] Barish, R., Lynce, F., Unger, K. and Barac, A. (2019) Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*, **139**, 1110-1120. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.039371>
- [4] Yin, J., Zhao, M., Lu, T., Huang, Y., Sui, Q., Xi, J., *et al.* (2019) Non-Lung Cancer Specific Mortality after Lobectomy or Sublobectomy in Patients with Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer ≤ 2 cm: A Propensity Score Analysis. *Journal of Surgical Oncology*, **120**, 1486-1496. <https://doi.org/10.1002/jso.25724>
- [5] Wang, Q., Jiang, C., Zhang, Y., Zhang, Y., Yue, B., Zheng-Lin, B., *et al.* (2020) Cardiovascular Mortality among Chronic Myeloid Leukemia Patients in the Pre-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and TKI Eras: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Leukemia & Lymphoma*, **61**, 1147-1157. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1711074>
- [6] Wang, L., Wang, F., Chen, L., Geng, Y., Yu, S. and Chen, Z. (2020) Long-Term Cardiovascular Disease Mortality among 160 834 5-Year Survivors of Adolescent and Young Adult Cancer: An American Population-Based Cohort Study. *European Heart Journal*, **42**, 101-109. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa779>
- [7] Sturgeon, K.M., Deng, L., Bluethmann, S.M., Zhou, S., Trifiletti, D.M., Jiang, C., *et al.* (2019) A Population-Based Study of Cardiovascular Disease Mortality Risk in US Cancer Patients. *European Heart Journal*, **40**, 3889-3897. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>
- [8] Afifi, A.M., Saad, A.M., Al-Husseini, M.J., Elmehrath, A.O., Northfelt, D.W. and Sonbol, M.B. (2019) Causes of Death after Breast Cancer Diagnosis: A US Population-based Analysis. *Cancer*, **126**, 1559-1567. <https://doi.org/10.1002/cncr.32648>
- [9] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (2018) SEER*Stat Database: Incidence-SEER 18 Regs excluding AK Research Data, November 2017 Submission (2000-2015) for Standardized Mortality Ratios-Linked to County Attributes-Total U.S., 1969-2016 Counties. National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program. <https://www.seer.cancer.gov>
- [10] Brämer, G.R. (1988) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. *World Health Statistics Quarterly*, **41**, 32-36.
- [11] April Fritz, C.P., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D.M. and Whelan, S. (2013) International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)—3rd Edition, 1st Revision. World Health Organization.
- [12] Thomas, D. and Koepsell, N.S.W. (2004) *Epidemiologic Methods: Studying the Occurrence of Illness*. Oxford University Press.
- [13] Strongman, H., Gadd, S., Matthews, A.A., Mansfield, K.E., Stanway, S., Lyon, A.R., *et al.* (2022) Does Cardiovascular Mortality Overtake Cancer Mortality during Cancer Survivorship? An English Retrospective Cohort Study. *JACC: CardioOncology*, **4**, 113-123. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.102>
- [14] Cao, X., Zhang, L., Wang, X., Chen, Z., Zheng, C., Chen, L., *et al.* (2023) Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Associated with Individual and Combined Cardiometabolic Risk Factors. *BMC Public Health*, **23**, Article No. 1725. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16659-8>
- [15] Weiner, A.B., Li, E.V., Desai, A.S., Press, D.J. and Schaeffer, E.M. (2021) Cause of Death during Prostate Cancer Survivorship: A Contemporary, US Population-Based Analysis. *Cancer*, **127**, 2895-2904. <https://doi.org/10.1002/cncr.33584>
- [16] Gilchrist, S.C., Barac, A., Ades, P.A., Alfano, C.M., Franklin, B.A., Jones, L.W., *et al.* (2019) Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **139**, e997-e1012. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000679>
- [17] Weaver, K.E., Foraker, R.E., Alfano, C.M., Rowland, J.H., Arora, N.K., Bellizzi, K.M., *et al.* (2013) Cardiovascular Risk Factors among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, Colorectal, and Gynecologic Cancers: A Gap in Survivorship Care? *Journal of Cancer Survivorship*, **7**, 253-261. <https://doi.org/10.1007/s11764-013-0267-9>

- [18] Søgaaard, M., Thomsen, R.W., Bossen, K.S., Sørensen, H.T. and Nørgaard, M. (2013) The Impact of Comorbidity on Cancer Survival: A Review. *Clinical Epidemiology*, **5**, 3-29. <https://doi.org/10.2147/clep.s47150>
- [19] Siegel, R.L., Wagle, N.S., Cercek, A., Smith, R.A. and Jemal, A. (2023) Colorectal Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 233-254. <https://doi.org/10.3322/caac.21772>
- [20] Fogarassy, G., Vathy-Fogarassy, Á., Kenessey, I., Veress, G., Polgár, C. and Forster, T. (2020) Preventing Cancer Therapy-Related Heart Failure: The Need for Novel Studies. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **22**, 459-468. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000001115>
- [21] Ewer, M.S. and Ewer, S.M. (2015) Cardiotoxicity of Anticancer Treatments. *Nature Reviews Cardiology*, **12**, 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [22] Herrmann, J., Lenihan, D., Armenian, S., Barac, A., Blaes, A., Cardinale, D., et al. (2021) Defining Cardiovascular Toxicities of Cancer Therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Consensus Statement. *European Heart Journal*, **43**, 280-299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
- [23] Hershman, D.L., McBride, R.B., Eisenberger, A., Tsai, W.Y., Grann, V.R. and Jacobson, J.S. (2008) Doxorubicin, Cardiac Risk Factors, and Cardiac Toxicity in Elderly Patients with Diffuse B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3159-3165. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.1242>
- [24] Kenzik, K.M., Balentine, C., Richman, J., Kilgore, M., Bhatia, S. and Williams, G.R. (2018) New-Onset Cardiovascular Morbidity in Older Adults with Stage I to III Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 609-616. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.9739>
- [25] Kerr, D.J., Dunn, J.A., Langman, M.J., Smith, J.L., Midgley, R.S.J., Stanley, A., et al. (2007) Rofecoxib and Cardiovascular Adverse Events in Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **357**, 360-369. <https://doi.org/10.1056/nejmoa071841>
- [26] Lan, Y., Chang, S., Lin, P., Lin, C., Lin, H., Huang, S., et al. (2021) Clinicopathological and Molecular Features of Patients with Early and Late Recurrence after Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Cancers*, **13**, Article 1883. <https://doi.org/10.3390/cancers13081883>
- [27] de Jong, M.C., Gaze, M.N., Szychot, E., Rozalén García, V., Brain, C., Dattani, M., et al. (2021) Treating Papillary and Follicular Thyroid Cancer in Children and Young People: Single UK-Center Experience between 2003 and 2018. *Journal of Pediatric Surgery*, **56**, 534-539. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.07.034>
- [28] Weberpals, J., Jansen, L., Müller, O.J. and Brenner, H. (2018) Long-Term Heart-Specific Mortality among 347 476 Breast Cancer Patients Treated with Radiotherapy or Chemotherapy: A Registry-Based Cohort Study. *European Heart Journal*, **39**, 3896-3903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy167>
- [29] Girardi, F., Franceschi, E. and Brandes, A.A. (2010) Cardiovascular Safety of VEGF-Targeting Therapies: Current Evidence and Handling Strategies. *The Oncologist*, **15**, 683-694. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0235>
- [30] Wang, K., Eblan, M.J., Deal, A.M., Lipner, M., Zagar, T.M., Wang, Y., et al. (2017) Cardiac Toxicity after Radiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 GY. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 1387-1394. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.0229>
- [31] Wang, Y., Wang, Y., Han, X., Sun, J., Li, C., Adhikari, B.K., et al. (2022) Cardio-Oncology: A Myriad of Relationships between Cardiovascular Disease and Cancer. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 727487. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.727487>
- [32] Lloyd-Jones, D.M. (1998) Accuracy of Death Certificates for Coding Coronary Heart Disease as the Cause of Death. *Annals of Internal Medicine*, **129**, 1020-1026. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00005>
- [33] Guan, S., Zhang, X., Liu, H., Zhang, Y., Hou, C., Ji, X., et al. (2020) Is Functional Disability a Risk Equivalent to the Comorbidity of Multi-Vascular Risk Factors for Cardiovascular Events and All-Cause Death? A 5-Year Follow-Up Study. *Topics in Stroke Rehabilitation*, **27**, 553-562. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1738661>
- [34] Cuthbert, C.A., Hemmelgarn, B.R., Xu, Y. and Cheung, W.Y. (2018) The Effect of Comorbidities on Outcomes in Colorectal Cancer Survivors: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Cancer Survivorship*, **12**, 733-743. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0710-z>