

## 第二原发非小细胞肺癌患者的预后分析

杨家健<sup>1</sup>, 俞函池<sup>1</sup>, 冯利彬<sup>1</sup>, 唐朝阳<sup>2</sup>, 张哲<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

<sup>2</sup>潍坊医学院研究生院, 山东 潍坊

<sup>3</sup>青岛市市立医院胸外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月24日

### 摘要

**背景与目的:** 随着原发性肺癌幸存者人数的增加, 第二原发性肺癌的患者也越来越多。目前已经有大量对于第二原发性肺癌的潜在风险因素以及预后模型的研究。但是对于第二原发性非小细胞肺癌的危险因素以及预后模型这方面的研究较为匮乏。本篇文章旨在建立一种有效的第二原发性非小细胞肺癌预后列线图。方法: 本篇文章纳入了美国SEER数据库中的第二原发性非小细胞肺癌数据, 采用单因素和多因素分析研究了第二原发性非小细胞肺癌患者的独立相关因素, 以此构建了列线图并进行了验证。结果: 我们一共纳入22,978名符合条件的第二原发性非小细胞肺癌患者。在建模队列中, 3年OS率为43.40%, 5年OS率为21.38%。年龄, 性别, 诊断年份, 分化等级, AJCC TNM分期, 组织类型、肿瘤大小、清扫淋巴结组数、放疗、化疗和手术方式被认为是影响预后的因素。所建立的诺模图的C-Index为0.771 (95% CI (0.769, 0.773)), 而且AUC曲线、临床决策曲线和校准图3年和5年的结果也证明了已建立的诺模图具有可靠的预测预后能力。结论: 年龄, 性别, 种族, 诊断年份, 分化等级, AJCC TNM分期, 组织类型、肿瘤大小、清扫淋巴结组数、放疗、化学治疗和手术方式是第二原发性非小细胞肺癌预后的独立预测因素。本篇文章以此构建的列线图可以较好地预测患者预后。

### 关键词

肺肿瘤, 第二原发性非小细胞肺癌, 列线图, SEER数据库, 生存因素

## Analysis of Prognostic Factors on Second Primary Non-Small Cell Lung Cancer

Jiajian Yang<sup>1</sup>, Hanchi Yu<sup>1</sup>, Libin Feng<sup>1</sup>, Zhaoyang Tang<sup>2</sup>, Zhe Zhang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of the Graduate School, Dalian Medical University, Dalian Liaoning

<sup>2</sup>Department of the Graduate School, Weifang Medical University, Weifang Shandong

<sup>3</sup>Department of Thoracic Surgery, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

**文章引用:** 杨家健, 俞函池, 冯利彬, 唐朝阳, 张哲. 第二原发性非小细胞肺癌患者的预后分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4477-4493. DOI: 10.12677/acm.2023.133643

## Abstract

**Purpose:** As the number of primary lung cancer survivors increases, there are more and more second primary lung cancer patients. While numerous studies have examined potential risk factors and predictive models for SPLC, risk factors and predictive model are still lacking among Second Primary Non-small Cell Lung Cancer patients. This study aimed to establish an effective prognostic nomogram for second primary non-small cell lung cancer (SPNSCLC). **Patients and Methods:** The article obtained the data of SPNSCLC patients in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database of the United States. Then we used univariate and multivariate analyses to explore the independent prognostic factors of SPNSCLC. Finally, we constructed and validated a nomogram to predict the outcomes of SPNSCLC. **Results:** 16,084 eligible DPLC patients were included in this study cohort, with 43.40% of 3-year OS rate and 21.38% of 5-year OS rate. Age, sex, grade, marital status, AJCC TNM 7th, histological type, tumor size, the number of regional lymph nodes examined, radiotherapy, chemotherapy and surgery were considered to be prognostic factors of OS. C-indexes of the established nomogram were 0.771 (95% CI (0.769, 0.773)) in the modeling group, which showed an ideal model discrimination ability. AUC and calibration plots of 3- and 5-year OS also proved the good performance of the established nomogram. The prognostic nomogram with reliable performance was developed to predict 3- and 5-year OS rates, which could assist clinicians to make more reasonable survival prediction for SPNSCLC patients. **Conclusions:** Age, sex, grade, marital status, AJCC TNM 7th, histological type, tumor size, the number of regional lymph nodes examined, radiotherapy, chemotherapy and surgery were considered to be prognostic factors of the second primary NSCLC. We developed a nomogram that can predict OS for patients with second primary NSCLC. This practical prognostic tool may help clinicians in treatment planning.

## Keywords

Lung Cancer, Second Primary Non-Small Cell Lung Cancer, Nomogram, SEER, Survival Factor

Copyright © 2023 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. 前言

肺癌是世界上发病率最高的癌症。但随着癌症治疗方式的进步和早期肺恶性肿瘤的 CT 筛查, 肺恶性肿瘤患者的生存时间逐渐延长。然而对于最初接受过治疗的原发肺癌(Initial Primary Lung Cancer, IPLC)患者, 随后有发生第二原发肺癌(Second Primary Lung Cancer, SPLC)的风险。据估计, 在非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)患者中, 每年发生另一种癌症的风险为 1%~2%, 而成功治愈的小细胞肺癌(SCLC)患者发生另一种肺癌的风险据报道为每年 2%~14% [1] [2]。目前广泛应用于定义第二原发肺癌是 Martini、Melamed [3]的定义标准以及美国胸科医师学会(ACCP)修订的诊断标准[4]: 1) 组织学代码不同或者相同组织学的肿瘤必须间隔至少 2 年; 2) 起源于原位癌, 或者位于不同的肺、叶或节段; 3) 没有共同的淋巴管和远处转移。与原发肺恶性肿瘤类似, 第二原发肺恶性肿瘤中的小细胞型与非小细胞型的临床特征以及预后有很大的不同。目前虽然已经有对于第二原发肺癌的潜在风险因素以及预后模型的研究[5] [6], 但是对于第二原发非小细胞癌症的危险因素以及预后模型的研究较为匮乏。因此, 这项研究

的目的是基于 SEER (全称 Surveillance, Epidemiology, and End Results)数据库的数据, 开发一种用于预测第二原发非小细胞肺癌患者的总生存率(OS)的临床列线图。在本篇文章的研究中。我们探讨了诊断为第二原发非小细胞肺癌患者预后的影响因素, 以期对未来第二原发非小细胞肺癌患者提供临床建议。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 材料

SEER 数据库(全称 Surveillance, Epidemiology, and End Results)是美国权威的癌症统计数据库, 记录了自 1973 年以来美国一些州和县(18 个登记点)数以百万计的恶性肿瘤患者的发病率、死亡率和疾病状况等数据内容。本篇文章通过 SEER\*Stat 软件(v8.4.0.1, <https://seer.cancer.gov/seerstat/>)从 SEER 数据库(<https://seer.cancer.gov/>)中下载了患者数据。纳入标准为: ①肿瘤原发部位为肺以及气管; ②是发生肿瘤数目中的第二个; ③符合国际原发肿瘤标准。我们筛选并收集了一共 22,978 名第二原发非小细胞肺癌患者的数据。

### 2.2. 方法

在这项研究中, 我们用总生存率来代表第二原发非小细胞肺癌患者的预后。所有统计分析均使用 R 软件版本 4.3.4 (<https://www.r-project.org/>)和 IBM SPSS 25.0。双侧 P 值 < 0.05 被认为有统计学意义。按照 7:3 的比例将数据随机分为两组, 然后在建模组中采用单因素 Cox 比例回归模型验证预后因素。接下来采用多变量 Cox 比例回归模型来减少混杂偏倚的影响。最后我将多因素 Cox 回归模型中对预后有影响的独立因素采用 R 语言进行列线图的制作, 用 C 指数、临床决策曲线、校准图以及 AUC 曲线对该模型进行验证, 再用验证队列重复验证该模型的准确性。此过程中用到的主要软件包为 rms 和 Hmisc [7] [8]。

## 3. 结果

### 3.1. 患者的临床以及病理学特征

本研究从 SEER 数据库中一共筛选了 22,978 名符合条件的第二原发非小细胞肺癌患者, 并将其随机按照 7:3 的比例分为建模组以及验证组。建模组以及验证组的临床病理学和统计学特征如表 1 所示。

**Table 1.** Demographic characteristics of the modeling and validation groups

**表 1.** 建模组和验证组的人口学特征

人口统计学特征	建模组 (n = 16,084)		验证组 (n = 6894)	
	占比	%	占比	%
<b>年龄</b>				
<65 岁	3480	21.6	1497	21.7
≥65 岁	12,604	78.4	5397	78.3
<b>性别</b>				
男性	8309	51.7	3598	52.2
女性	7775	48.3	3296	47.8
<b>种族</b>				
白人	13,654	84.9	5859	84.9
其它种族	2430	15.1	1035	15.1

## Continued

<b>婚姻状况</b>				
已婚	8941	55.6	3884	56.3
其他	7143	44.4	3010	43.7
<b>诊断年份</b>				
2010~2012	8113	50.4	3434	49.8
2013~2015	7971	49.6	3460	50.2
<b>分化等级</b>				
I	2433	15.1	975	14.1
II	6150	38.2	2646	38.4
III	7156	44.5	3113	45.2
IV	345	2.2	160	2.3
<b>肿瘤部位</b>				
左侧	6720	41.2	2915	42.3
右侧	9196	57.2	3923	56.9
双侧	168	1.0	56	0.8
<b>病理分型</b>				
鳞癌	4936	30.7	2178	31.6
腺癌	8684	54.0	3674	53.3
其他	2464	15.3	1042	15.1
<b>T 分期</b>				
T0, T1	5775	35.9	2432	35.3
T2	5076	31.6	2175	31.5
T3	2888	18	1252	18.2
T4	2345	14.6	1035	15.0
<b>N 分期</b>				
N0	9922	61.7	4258	61.8
N1	1530	9.5	651	9.4
N2	3622	22.5	1554	22.5
N3	1010	6.3	431	6.3
<b>M 分期</b>				
M0	11,988	74.5	5140	74.6
M1	4096	25.5	1754	25.4
<b>手术方式</b>				
未手术	7914	49.2	3400	49.3

## Continued

亚肺叶切除术	2159	13.4	972	14.1
肺叶切除术	5532	34.4	2312	33.5
全肺切除术	442	2.8	192	2.8
不明	37	0.2	18	0.3
<b>淋巴结清扫组数</b>				
未清扫淋巴结	8370	52.0	3617	52.5
清扫 1~3 组	1289	8.0	588	8.5
清扫 4 组及以上	5539	34.5	2310	33.5
情况不明	886	5.5	379	5.5
<b>放射治疗</b>				
接受过放疗	5091	31.7	2214	32.1
未接受以及不明	10,993	68.3	4680	67.9
<b>化学治疗</b>				
接受过化疗	5373	33.4	2266	32.9
未接受以及不明	10,711	66.6	4628	67.1
<b>肿瘤大小</b>				
<4 cm	10,078	62.7	4259	61.8
≥4 cm	5202	32.3	2256	32.7
不明	804	5	379	5.5

## 3.2. 建模队列的总生存率以及独立预后因素

建模队列的三年以及五年总生存率分别为 43.40%，21.38%。对第二原发非小细胞肺癌患者可能的预后影响因素进行单因素 Cox 回归分析，通过单因素 Cox 回归分析初步选择总生存率的影响因素。结果如表 2 所示：年龄、性别、婚姻状况、诊断年份、分化等级、组织学、T 分期、N 分期、M 分期、手术方式、清扫淋巴结组数、化疗以及肿瘤大小被判定为 OS 状态的预后因素。而种族( $P = 0.675$ )、肿瘤位置( $P = 0.110$ )与患者预后的相关性没有显著的统计学意义。

Table 2. Univariable Cox regression analysis among the modeling group

表 2. 建模组的单因素 Cox 回归分析

因素	分组	风险比	置信区间	显著性
年龄	<65 岁	参照	-	
	≥65 岁	1.382	1.318~1.449	<0.001
性别	男	参照	-	
	女	0.708	0.682~0.734	<0.001
种族	白人	参照	-	
	其他	1.011	0.960~1.065	0.675

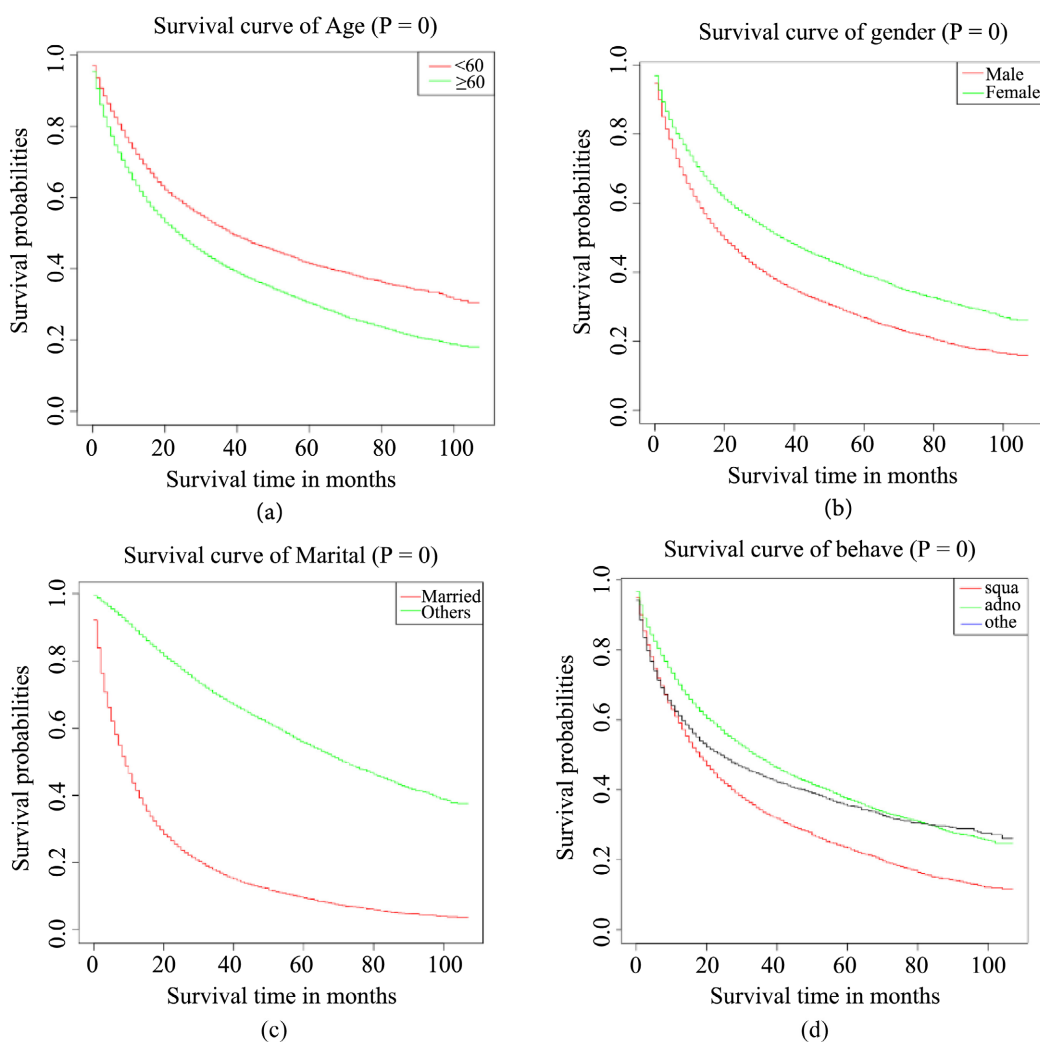
Continued

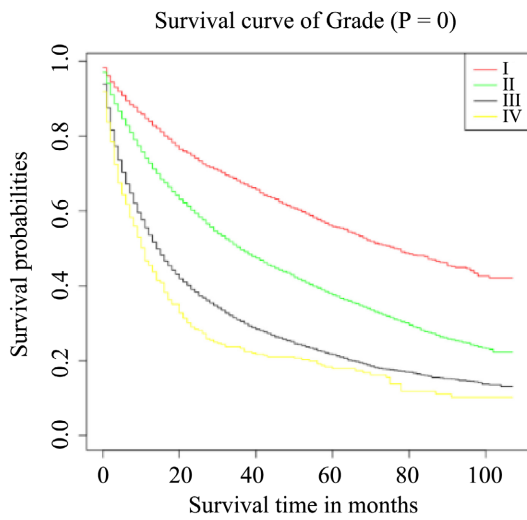
婚姻状况	已婚	参照	-	
	其他	1.161	1.119~1.205	<0.001
诊断年份	2010~2012	参照	-	
	2012~2015	0.970	0.888~0.958	<0.001
原发部位	左侧	参照	-	
	右侧	2.237	0.934~1.007	0.110
	双侧	0.457	0.405~0.516	<0.001
肿瘤分级	1	参照	-	<0.001
	2	1.728	1.608~1.857	<0.001
	3	2.886	2.692~3.095	<0.001
	4	3.342	2.919~3.826	<0.001
肿瘤病理	鳞癌	参照	-	
	腺癌	0.674	0.647~0.702	<0.001
	其他	0.752	0.710~0.797	<0.001
T 分期	T0, T1	参照	-	
	T2	1.730	1.649~1.815	<0.001
	T3	2.645	2.506~2.790	<0.001
	T4	3.479	3.289~3.681	<0.001
N 分期	N0	参照	-	
	N1	1.717	1.613~1.828	<0.001
	N2	2.862	2.740~2.990	<0.001
	N3	3.655	3.408~3.919	<0.001
M 分期	M0	参照	-	
	M1	3.986	3.827~4.152	<0.001
手术	未手术	参照	-	
	微创/局限病灶切除	0.301	0.283~0.321	<0.001
	肺段, 肺叶切除术	0.219	0.209~0.230	<0.001
	全肺扩大切除	0.398	0.354~0.448	<0.001
	不明	0.625	0.439~0.890	<0.001
清扫淋巴结组数	未清扫	参照	-	
	1 到 3 组	0.322	0.298~0.349	<0.001
	4 组及 4 组以上	0.281	0.269~0.295	
	不明	0.572	0.527~0.621	<0.001
放疗	接受过	参照	-	
	未接受/不明	0.559	0.538~0.581	<0.001

Continued

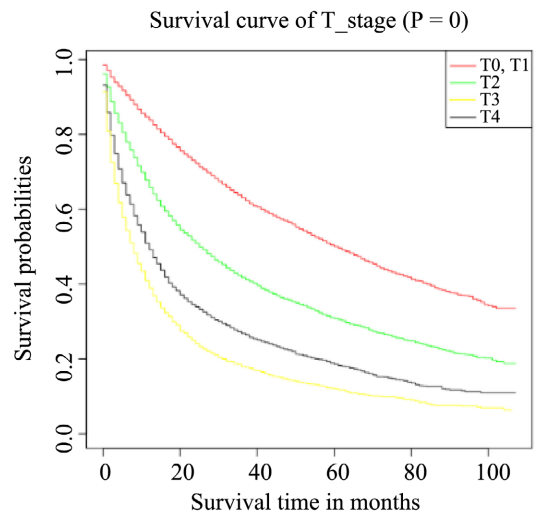
化疗	接受过	参照	-	
	未接受/不明	0.697	0.670~0.724	<0.001
肿瘤大小	小于 4 cm	参照	-	
	大于 4 cm	2.309	2.220~2.401	<0.001
	不明	4.023	3.728~4.343	<0.001

因为诊断年份在临床实际方面判断预后实用性过低，故将诊断年份这一因素排除。继续将其他的在单因素 Cox 回归分析中的有统计学意义的因素纳入多因素 Cox 回归分析后，结果如表 3 所示：年龄、性别、婚姻状况、诊断年份、分化等级、组织学、T 分期、N 分期、M 分期、手术方式、清扫淋巴结组数、化疗以及肿瘤大小被选为 OS 状态的预后因素。多因素 Cox 回归分析结果同样表明年龄越小、诊断年份相对越晚、肿瘤分化程度越高、肿瘤大小越小，患者的预后相对较好。接受手术的患者预后显著优于未手术的患者，亚肺叶切除术组，肺叶切除术组以及全肺切除术组与未行手术治疗组相比较其 OR 分别为 0.301 (0.283~0.321)、0.219 (0.209~0.230)、0.398 (0.354~0.448)。为了更形象地反映独立危险因素与生存时间的关系，我们对第二原发非小细胞肺癌患者进行了分析，采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线(图 1)。

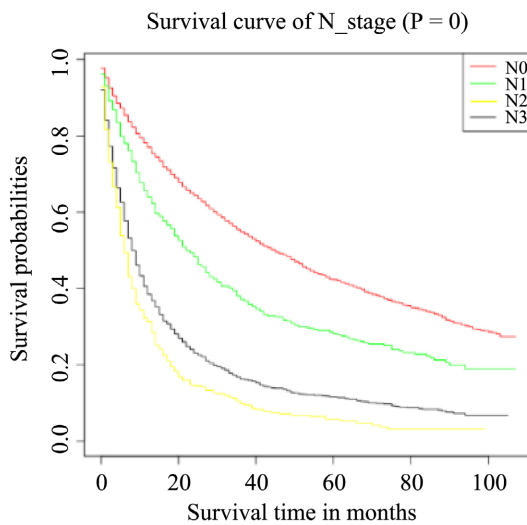




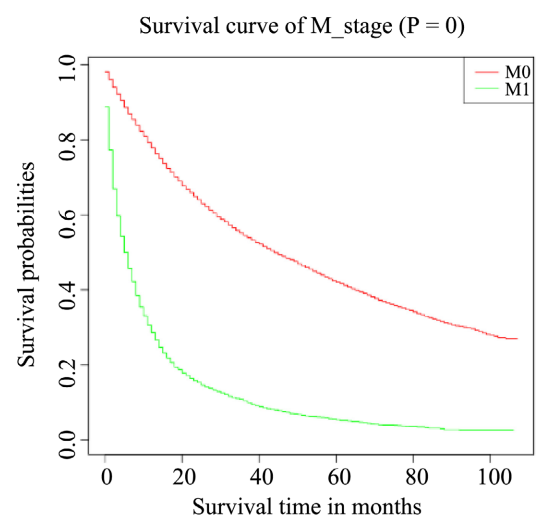
(e)



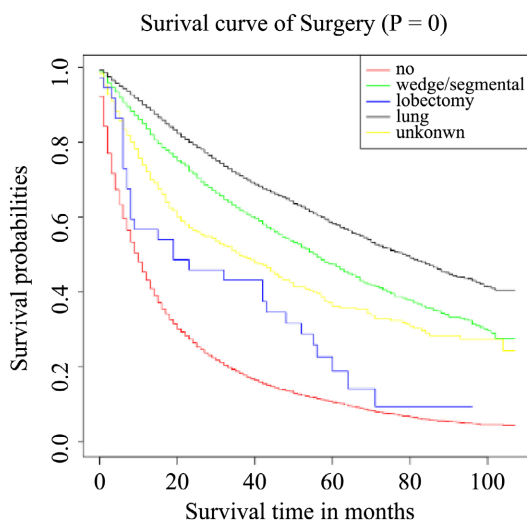
(f)



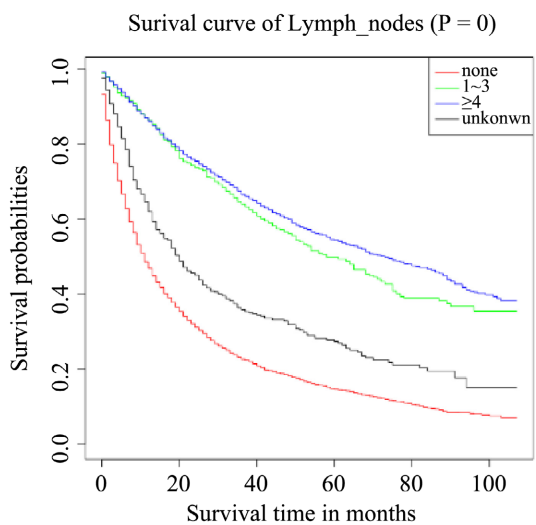
(g)



(h)

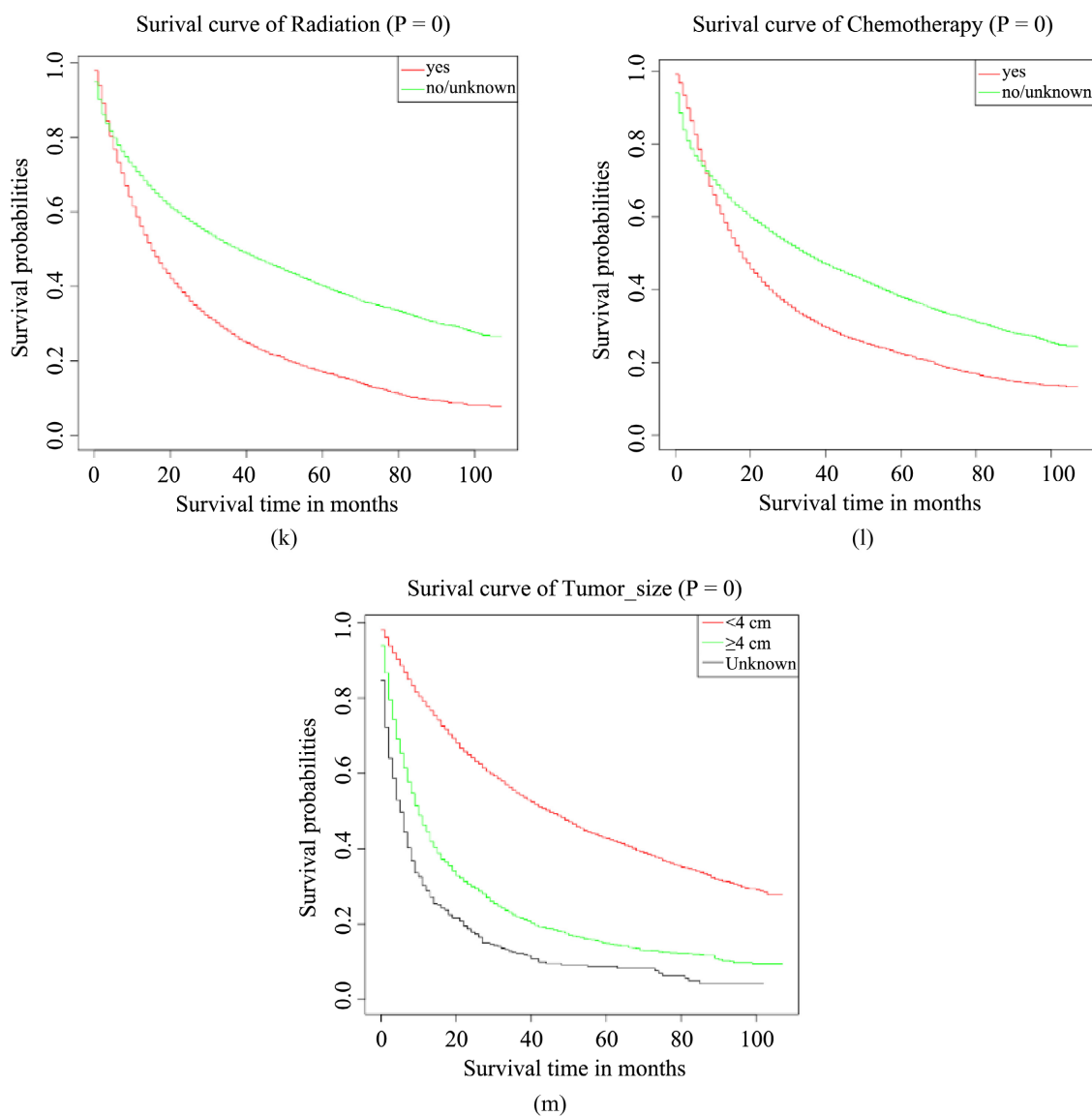


(i)



(j)





**Figure 1.** Kaplan-Meier estimated overall survival in patients with second primary NSCLC stratified by age (a), sex (b), marital (c), histological type (d), grade (e), T stage (f), N stage (g), M stage (h), surgery (i), the number of examined lymph nodes (j), Chemotherapy (k), Radiotherapy (l) and tumor size (m)

**图 1.** 运用 Kaplan-Meier 生存分析估计第二原发非小细胞肺癌患者特异性生存率，按年龄(a)、性别(b)、婚姻状况(c)、组织学类型(d)、分化等级(e)、T 分期(f)、N 分期(g)、M 分期(h)、手术(i)、清扫淋巴结组数(j)、放疗(k)、化疗(l)以及肿瘤大小(m)分层

**Table 3.** Multivariate Cox regression analysis among the modeling group

**表 3.** 建模组的多因素 Cox 回归分析

因素	分组	风险比	置信区间	显著性
年龄	<65 岁	参照	-	
	≥65 岁	1.229	1.170~1.289	<0.001
性别	男	参照	-	
	女	0.774	0.744~0.805	<0.001

Continued

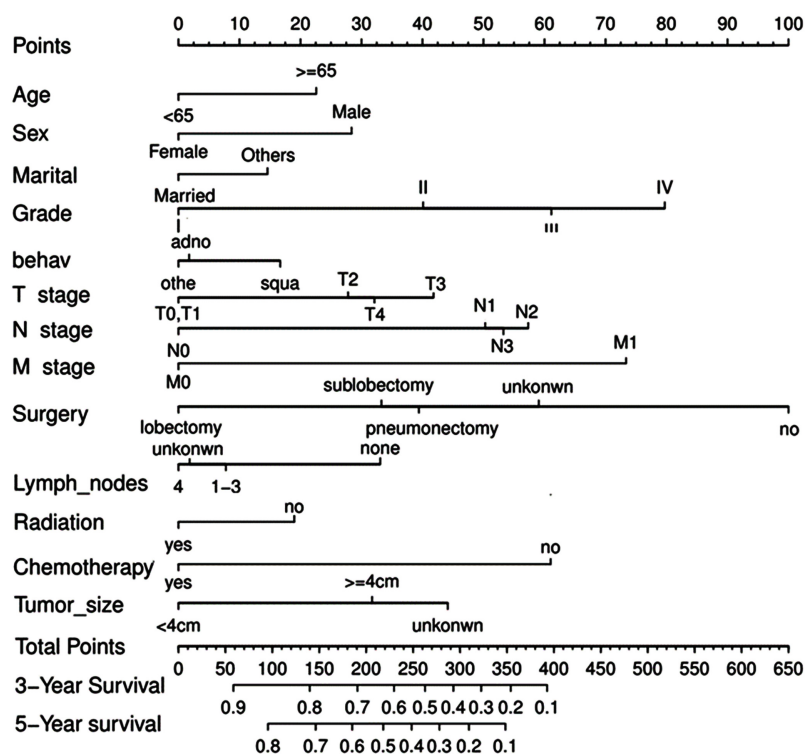
婚姻状况	已婚	参照	-	
	其他	1.140	1.096~1.186	<0.001
诊断年份	2010~2012	参照	-	
	2012~2015	0.912	0.878~0.947	<0.001
肿瘤分级	高分化	参照	-	
	中分化	1.439	1.345~1.540	<0.001
	低分化	1.729	1.616~1.850	<0.001
	未分化	2.042	1.787~2.334	<0.001
肿瘤病理	鳞癌	参照	-	
	腺癌	0.875	0.838~0.913	<0.001
	其他	0.859	0.808~0.913	<0.001
T 分期	T0, T1	参照	-	
	T2	1.291	1.221~1.364	<0.001
	T3	1.461	1.370~1.557	<0.001
	T4	1.344	1.254~1.440	<0.001
N 分期	N0	参照	-	
	N1	1.573	1.472~1.681	<0.001
	N2	1.658	1.574~1.747	<0.001
	N3	1.605	1.484~1.736	<0.001
M 分期	M0	参照	-	
	M1	1.933	1.838~2.033	<0.001
手术	未手术	参照	-	
	亚肺叶切除术	0.541	0.499~0.587	<0.001
	肺叶切除术	0.397	0.360~0.438	<0.001
	全肺切除术	0.572	0.495~0.661	<0.001
	不明	0.698	0.490~0.995	0.047
清扫淋巴结组数	未清扫	参照	-	
	1 到 3 个	0.800	0.726~0.882	<0.001
	至少 4 个	0.744	0.681~0.813	<0.001
	不明	0.762	0.700~0.830	<0.001

Continued

放疗	接受过	参照	-	
	未接受/不明	1.184	1.132~1.240	<0.001
化疗	接受过	参照	-	
	未接受/不明	1.698	1.622~1.778	<0.001
肿瘤大小	小于 4 cm	参照	-	
	大于 4 cm	1.323	1.260~1.389	<0.001
	不明	1.488	1.368~1.619	<0.001

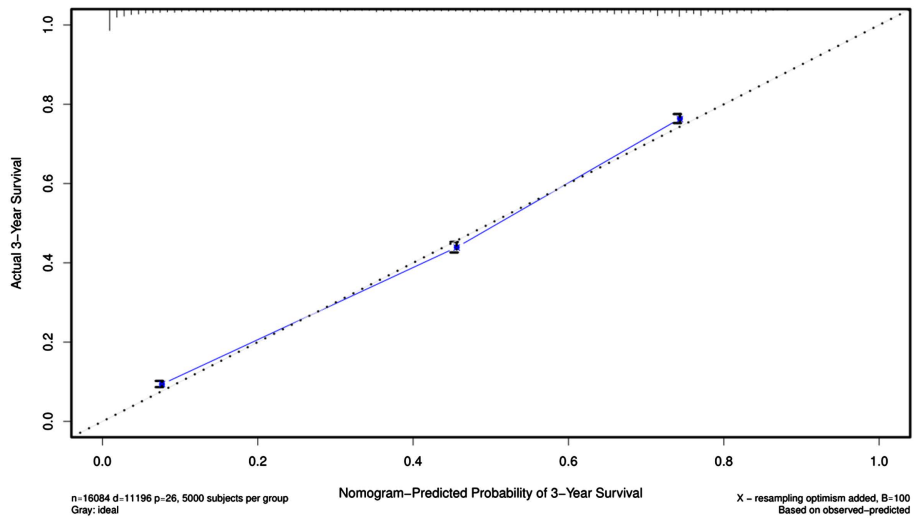
### 3.3. 总生存率的预测列线图

再将年龄、性别、婚姻状况、诊断年份、肿瘤分化等级、病理类型、TNM 分期、手术、清扫淋巴结组数、放疗、化疗以及肿瘤大小等在多因素 Cox 回归分析中所得到的重要独立因素综合起来构建列线图 (图 2)。通过计算总分并将其与可能的最高分数进行比较, 可以获得预测的 3 年和 5 年 OS。我们可以大概地计算出患者的 3 年和 5 年生存率。该列线图的 C-index 为 0.771 (95% CI (0.769, 0.773))。一致性检验显示: 列线图所预测的 3 年、5 年生存率与实际的 3 年、5 年生存率有着很好的一致性, 一致性曲线斜率接近于 1 (图 3(a), 图 3(b))。

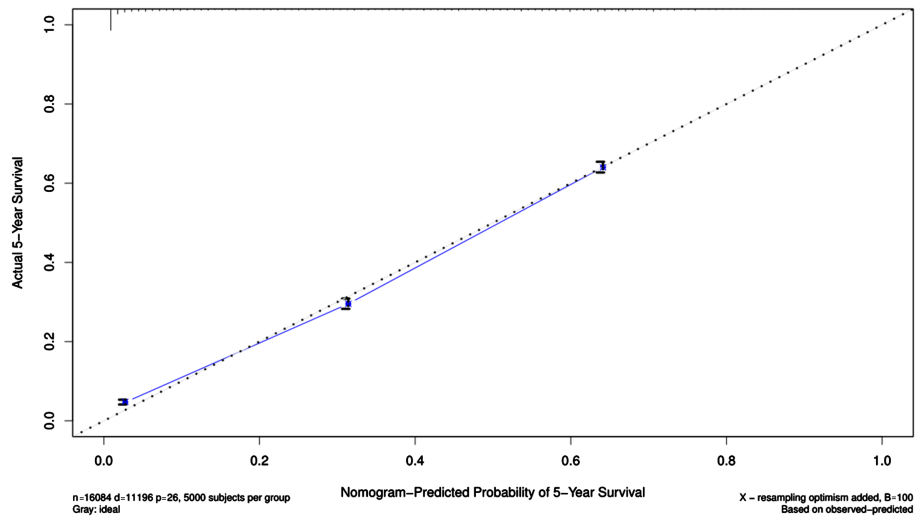


**Figure 2.** Prognostic nomogram of overall survival in second primary NSCLC patients. Nomogram to predict 3- and 5-year OS rates of second primary NSCLC patients. The factors of age, sex, grade, histologic type, TNM stage, surgery the number of examined lymph nodes, chemotherapy, radiotherapy and tumor size were included in the model

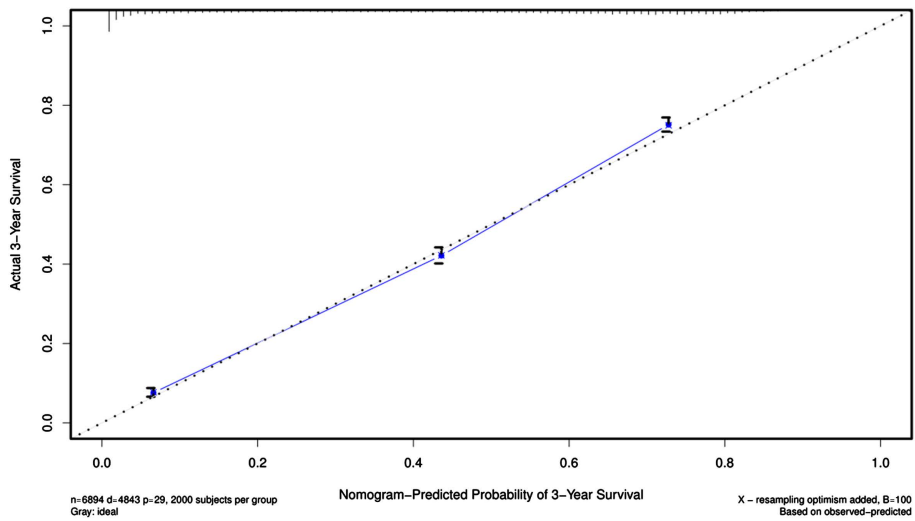
**图 2.** 第二原发非小细胞肺癌患者总生存期的预后列线图。列线图预测第二原发非小细胞肺癌患者 3 年和 5 年的 OS 率模型, 纳入了年龄、性别、分化等级、组织学类型、TNM 分期、淋巴结清扫数目、手术、化疗以及放疗等因素



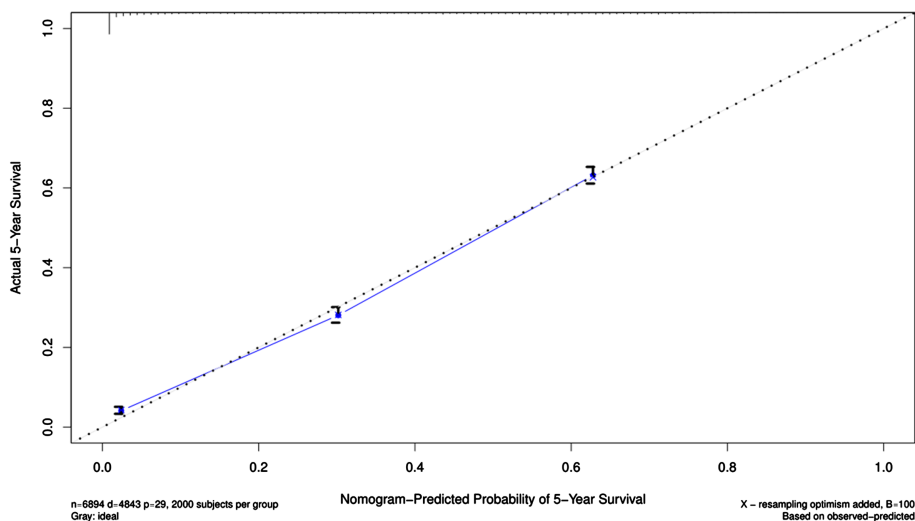
(a)



(b)



(c)



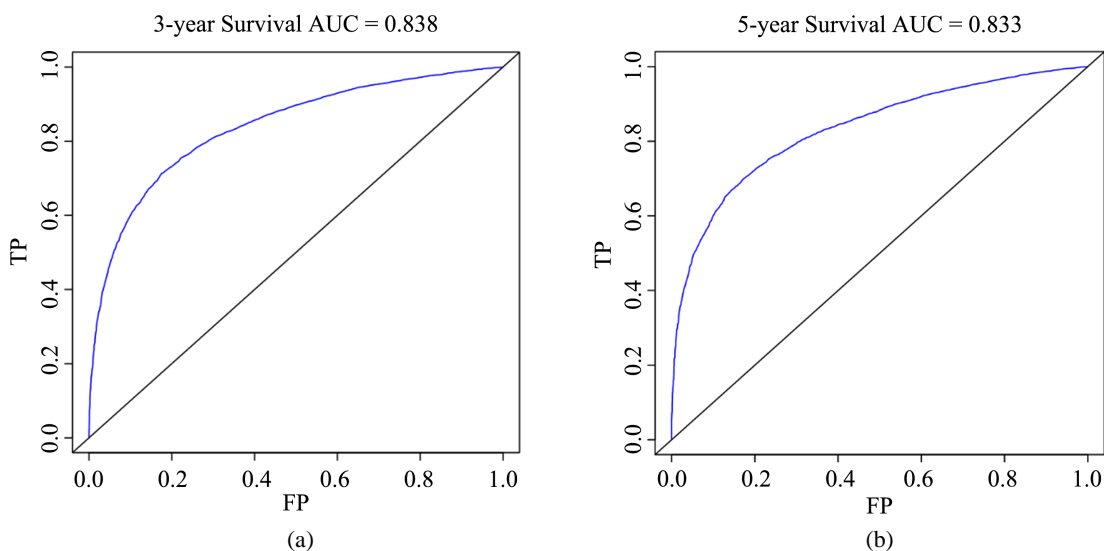
(d)

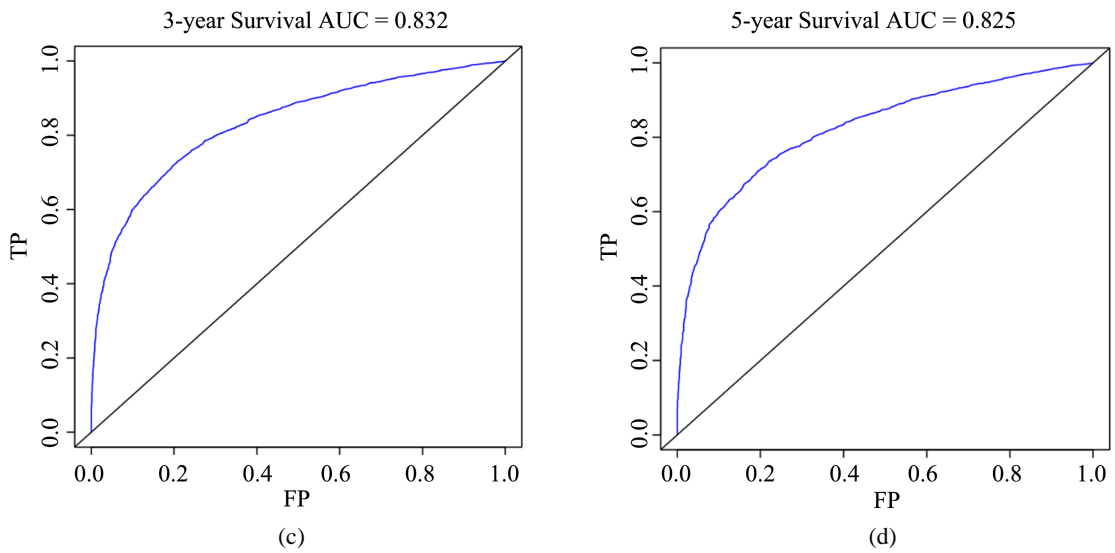
**Figure 3.** The calibration curves for predictions of 3-year and 5-year overall survival in the modeling ((a) and (b)) and validation ((c) and (d)) groups

**图 3.** 在建模队列中(a) 3 年和(b) 5 年预测患者生存的校准曲线以及在验证队列中(c) 3 年和(d) 5 年预测患者生存的校准曲线

### 3.4. 列线图对总生存率预测的准确性以及验证

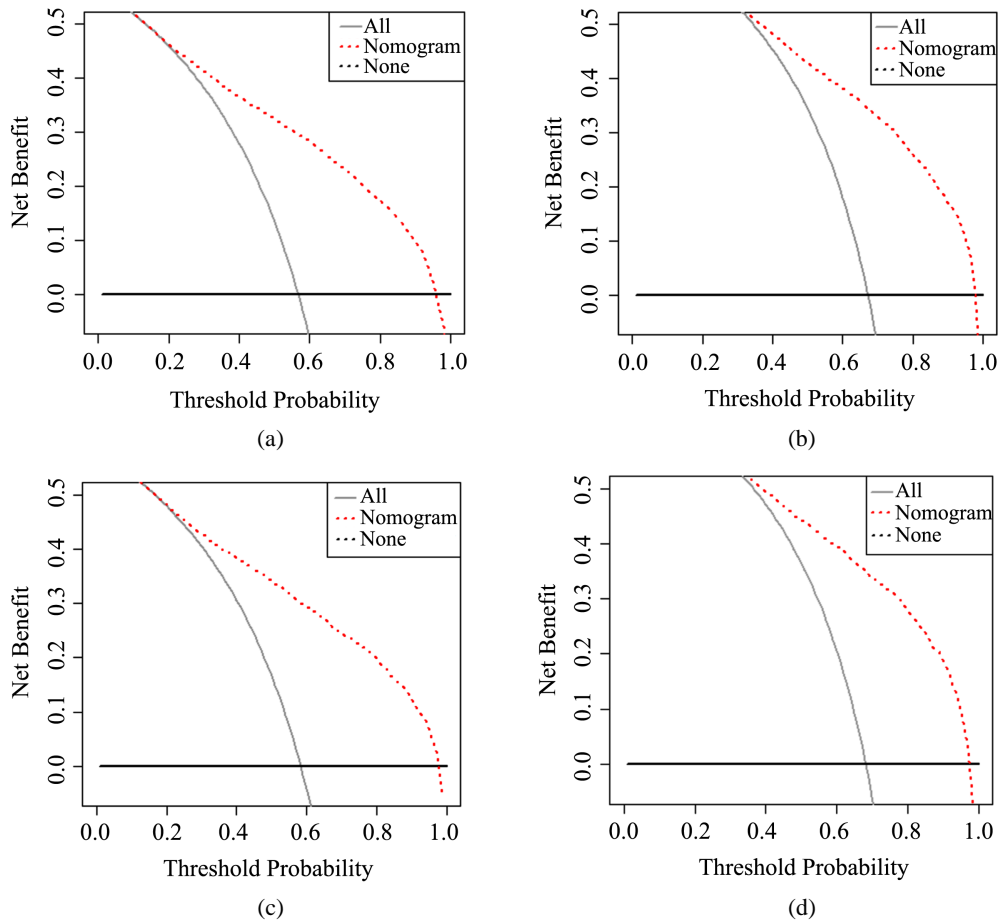
在验证队列中,3 年和 5 年 OS 率分别为 69.5%和 47.6%。预测 OS 的列线图的建模组 C-index 为 0.771 (95% CI (0.769, 0.773)), 验证组的 C-index 为 0.767 (95% CI (0.764, 0.770)), 表明该模型预测患者预后情况的与实际情况之间具有很好的准确性。校准曲线在验证组显示预测和观察在 3 年、5 年生存概率方面具有良好的一致性(图 3(c)和图 3(d))。绘制的 ROC 曲线如图 4, 建模组预测模型的 3 年和 5 年的 ROC 曲线下面积即 AUC 值分别为 0.838、0.833(图 4(a)和图 4(b)), 验证组的中 AUC 值则分别为 0.832, 0.825 (图 4(c)和图 4(d))。两组的 ROC 曲线下面积均较高, 显示模型有良好的区分度, 表明所建立的列线图在第二原发非小细胞肺癌患者的预测中具有良好的判别能力。最后, 临床决策曲线也证明该预后模型的准确性较高(图 5(a)~(d))。





**Figure 4.** The ROC curves for predictions of 3-year and 5-year overall survival in the modeling ((a) and (b)) and validation ((c) and (d)) groups

**图4.** 建模队列中3年,5年OS的预测((a)和(b))及验证队列中3年,5年OS预测((c)和(d))的受试者工作曲线(ROC曲线)



**Figure 5.** The DCA curves for 3-year and 5-year in the modeling ((a) and (b)) and validation ((c) and (d)) groups

**图5.** 建模队列中3年,5年((a)和(b))及验证队列中3年,5年((c)和(d))的临床决策曲线(DCA曲线)

## 4. 讨论

随着医疗技术的发展,肺癌患者的生存率较前明显上升。生存周期的延长也同样导致多原发癌症的病例较前增多,人们也将目光逐渐转向多原发癌症。而第二原发癌症是多原发癌症中较为常见的一种。目前已经有大量对于第二原发肺癌的潜在风险因素以及预后模型的研究。而本文针对第二原发肺癌中的较特殊的一种病理类型非小细胞肺癌来研究并建立相关预后模型。

在前文的研究中可以发现:原发部位这一因素对预后的影响并没有统计学意义,这与一些关于多原发肺癌的研究结果相同[9][10]。多因素 Cox 回归分析结果有些与单因素 Cox 回归分析结果不同,多因素回归分析结果显示 T4 分期组预后好于 T3 分期组, N3 分期组预后稍优于 N2 分期组,这意味着排除其他因素影响后, T4 分期预后稍好于 T3 分期, N3 分期组预后稍优于 N2 分期组。这可能与 SEER 数据库未纳入的相关因素有关,比如新辅助治疗,术后免疫治疗等。还有就是化疗在单因素回归分析中未接受化疗组 VS 接受化疗组的 OR 值为 0.697,而在多因素回归分析中为 1.698 (P 均小于 0.001),说明在排除其它因素影响后,化疗组的预后较未化疗组的预后更好,单因素出现相反结果的原因可能与手术有关,一般情况下手术患者不进行化疗,而多因素 Cox 回归排除了其他因素影响后的结果也正印证了这一点。放疗也与化疗类似,单因素回归分析中未接受化疗组 VS 接受化疗组的 OR 值为 0.559,而在多因素回归分析中为 1.184 (P 均小于 0.001)。

通过本文的研究可以发现第二原发非小细胞肺癌的预后因素与原发非小细胞肺癌大多数一致,年龄、性别、婚姻状况、肿瘤分化等级、病理类型、TNM 分期、手术、清扫淋巴结组数、放疗、化疗以及肿瘤大小这些因素均是独立的预后因素(P < 0.05)。其中,年龄越大、性别为男性,分化程度越低,病理学分型为鳞癌, TNM 分期越高,患者的预后越差。虽然组织学和婚姻状况显示对生存的影响相对较小,但为了提高其准确性,我们试图将尽可能多的临床预后因素纳入预后模型中去。

### 治疗

关于治疗方面,值得注意的是,多原发肺癌包括第二原发肺癌在内目前仍没有明确的治疗指南和方案。目前普遍认为首选手术治疗,对于不能完全切除的病变可联合其他治疗方法。在本文的研究中,手术以及化疗对生存率有相当大的影响。并且在手术方式中,肺叶切除术(OR 值: 0.397 (0.360~0.438))的预后较亚肺叶切除术(OR 值: 0.541 (0.499~0.587))以及全肺切除术(OR 值: 0.572 (0.495~0.661))的预后更佳,这意味着手术方式中的肺叶切除术仍是改善预后的最佳手术方法。全肺切除术预后是手术方式里预后最差的一组,其原因可能是因为该手术方式对患者身体状况伤害较大,手术后并发症较其他手术方式多而且更严重,因此是这些手术方式里预后最差的一组。但是,也有研究结果显示手术方式的选择(楔形切除、节段切除和肺叶切除)对第二原发肺癌的预后无显著影响(P > 0.05) [11]。对于化学治疗,大多数的原发非小细胞肺癌都应该按照 NCCN 指南接受化疗[12],而且本次研究所建立的预后模型也提示着化疗对第二原发非小细胞肺癌患者的预后有很显著的提升。相比于化疗,接受过放疗的患者组的预后改善情况不如化疗这一因素明显。

### 清扫淋巴结组数

清扫淋巴结的数量是各种癌症的重要预后因素[13][14]。原发非小细胞肺癌的类似研究也表明,淋巴结清扫数量越多,预后也会越好[12][15],但这与本篇文章的结果有点冲突,清扫淋巴结大于等于 4 组的 OR 值(0.800 (0.726~0.882))要大于清扫 1~3 组淋巴结亚组(0.744 (0.681~0.813)),这意味着清扫 4 组淋巴结组患者的预后比清扫 1 到 3 组淋巴结亚组的患者差,出现这种结果的原因考虑为第二原发肺癌患者大部分已有一次清扫淋巴结手术史,再次清扫淋巴结时,无论从手术难度抑或者手术时长,都比第一次难度更大,时间更长。其次,清扫 4 组及以上的淋巴结本身就对于患者肺部损伤更大,而且手术时长更长,自然对患者的创伤更大,从而导致患者的预后相对更差。

## TNM 分期

关于 TNM 分期, 有研究表明, 第 8 版 TNM 分期[16]在很多研究中已被证明为是原发肺非小细胞癌的预后相关因素[17] [18]。但是对于第二原发肺癌来说, TNM 分期是一个比较矛盾的因素。因为以前有人建议, 对于多原发肺癌患者, 每个肿瘤都应该单独分期, 建议将最高的 TNM 分期的肿瘤当作患者的最终分期来治疗[19] [20]。虽然多原发肺癌具有特殊的特点和不同的起源, 但单独对每个肿瘤进行分期并不是一个准确的方法。因为这会使多原发肺癌的分期被高估, 容易导致我们在临床上去运用不合适的治疗方案。在本文的研究中, 也有一个矛盾的点, 那就是 T4 分期预后稍好于 T3 分期, N3 分期组预后稍优于 N2 分期组。这可能与 SEER 数据库中未收集的靶向治疗、免疫治疗等有关。三个分期中, M 分期的影响最大, 意味着一旦出现远处转移, 患者的预后将变差, 这也与我们的认知相同。

## 研究的局限性以及未来的展望

然而, 这项研究仍有一些局限性。首先, SEER 数据库虽然是美国基于人群的肿瘤流行病学数据库, 覆盖了美国 28%左右的人群, 包含了自 1973 年以来的几十万例肺癌病例以及详细的临床和预后信息, 对肺癌及其他肿瘤的研究有着极大的帮助, 但是使用 SEER 数据库中的回顾性数据可能会引起选择偏倚。其次, SEER 数据库中缺乏其他预后因素的数据, 如影像学、吸烟史、基因突变、肿瘤标志物、以及详细的治疗方式尤其是化疗方案、病理亚型比例、手术切缘状况、分子因素等。特别是一些重要的分子因子, 如 EGFR、ALK、ROS1、c-met、PD-1、PDL-1 等, 这些对患者的预后和治疗非常重要。此外, SEER 数据库没有区分辅助化疗和新辅助化疗。最后, 初始原发肿瘤的病理类型、手术方式、是否放化疗等信息也对预后也有影响。

总而言之, 虽然依据 SEER 数据库所构建的列线图有局限性, 但是它也收集了分布在美国各地的 18 个登记处的大量人口数据, 约占美国人口的 28%, 数据准确性高达 95% [21]。

## 5. 结论

本篇文章针对美国 SEER 数据库中的第二原发非小细胞肺癌的患者数据进行预后分析, 然后发现了年龄、性别、婚姻状况、肿瘤分化等级、病理类型、TNM 分期、手术、清扫淋巴结组数、放疗、化疗以及肿瘤大小是第二原发非小细胞肺癌的独立预后因素并依此建立了列线图。该列线图可以在临床上为第二原发非小细胞肺癌患者提供单独的总生存率预测。

## 伦理声明

SEER 数据库是一个公共数据库, 可以免费访问数据, 因此本研究不需要伦理委员会的批准。根据国家立法机构要求, 本研究不需要参与书面知情同意。

## 参考文献

- [1] Johnson, B.E. (1998) Second Lung Cancers in Patients after Treatment for an Initial Lung Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **90**, 1335-1345. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1335>
- [2] Van Bodegom, P.C., Wagenaar, S.S., Corrin, B., et al. (1989) Second Primary Lung Cancer: Importance of Long Term Follow Up. *Thorax*, **44**, 788-793. <https://doi.org/10.1136/thx.44.10.788>
- [3] Martini, N. and Melamed, M.R. (1975) Multiple Primary Lung Cancers. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **70**, 606-612. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)40289-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)40289-4)
- [4] Shen, K.R., Meyers, B.F., Larner, J.M., et al. (2007) Special Treatment Issues in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, **132**, 290S-305S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1382>
- [5] Wozniak, A.J. and Schwartz, A.G. (2018) Risk of Second Lung Cancer in Patients with Previously Treated Lung Cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, e106-e107. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.009>



- 
- [6] Han, S.S., Rivera, G.A., Tammemagi, M.C., *et al.* (2017) Risk Stratification for Second Primary Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2893-2899. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.4203>
- [7] Sun, F., Ma, K., Yang, X., *et al.* (2017) A Nomogram to Predict Prognosis after Surgery in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients. *International Journal of Surgery*, **42**, 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.04.024>
- [8] Wang, S., Ma, K., Chen, Z., *et al.* (2018) A Nomogram to Predict Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma. *World Journal of Surgery*, **42**, 2134-2142. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4424-6>
- [9] Okada, M., Tsubota, N., Yoshimura, M., *et al.* (1998) Operative Approach for Multiple Primary Lung Carcinomas. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **115**, 836-840. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70364-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70364-2)
- [10] Rosengart, T.K., Martini, N., Ghosn, P., *et al.* (1991) Multiple Primary Lung Carcinomas: Prognosis and Treatment. *The Annals of Thoracic Surgery*, **52**, 773-778. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(91\)91209-E](https://doi.org/10.1016/0003-4975(91)91209-E)
- [11] Zuin, A., andriolo, L.G., Marulli, G., *et al.* (2013) Is Lobectomy Really More Effective than Sublobar Resection in the Surgical Treatment of Second Primary Lung Cancer? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **44**, e120-e125. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt219>
- [12] Zeng, Y., Mayne, N., Yang, C.J., *et al.* (2019) A Nomogram for Predicting Cancer-Specific Survival of TNM 8th Edition Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 2053-2062. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07318-7>
- [13] Tsai, H.L., Huang, C.W., Chen, C.W., *et al.* (2016) Survival in Resected Stage II Colorectal Cancer Is Dependent on Tumor Depth, Vascular Invasion, Postoperative CEA Level, and The Number of Examined Lymph Nodes. *World Journal of Surgery*, **40**, 1002-1009. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3331-y>
- [14] Hua, J., Zhang, B., Xu, J., *et al.* (2019) Determining the Optimal Number of Examined Lymph Nodes for Accurate Staging of Pancreatic Cancer: An Analysis Using the Nodal Staging Score Model. *European Journal of Surgical Oncology*, **45**, 1069-1076. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.01.018>
- [15] Liang, W., Zhang, L., Jiang, G., *et al.* (2015) Development and Validation of a Nomogram for Predicting Survival in Patients with Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 861-869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.6661>
- [16] Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., *et al.* (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
- [17] Abdel-Rahman, O. (2017) Impact of the Staging Method on the Prognostic Utility of the 8th AJCC Staging System for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Future Oncology*, **13**, 2277-2284. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0248>
- [18] Abdel-Rahman, O. (2018) Validation of the AJCC 8th Lung Cancer Staging System among Patients with Small Cell Lung Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **20**, 550-556. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1739-6>
- [19] Lee, D.S., Lachapelle, C., Taioli, E., *et al.* (2019) Second Primary Lung Cancers Demonstrate Similar Survival with Wedge Resection and Lobectomy. *The Annals of Thoracic Surgery*, **108**, 1724-1728. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.06.023>
- [20] Dai, L., Yang, H.L., Yan, W.P., *et al.* (2016) The Equivalent Efficacy of Multiple Operations for Multiple Primary Lung Cancer and a Single Operation for Single Primary Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 855-861. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.42>
- [21] Mohanty, S. and Bilimoria, K.Y. (2014) Comparing National Cancer Registries: The National Cancer Data Base (NCDB) and the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Journal of Surgical Oncology*, **109**, 629-630. <https://doi.org/10.1002/jso.23568>