

非小细胞肺癌术后早期复发风险列线图模型的建立与验证

陈春雨¹, 周静², 刘古月¹, 余杰¹, 顾江魁¹

(1. 安徽医科大学附属阜阳医院 胸心外科, 安徽 阜阳, 236000;

2. 安徽医科大学附属阜阳市人民医院 胸心外科, 安徽 阜阳, 236000)

摘要: **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者术后早期复发的风险因素,并构建一种新的列线图模型。**方法** 回顾性分析2021年1—8月在安徽医科大学附属阜阳医院及安徽医科大学附属阜阳市人民医院接受手术治疗的236例NSCLC患者的临床病理资料,将所有患者按7:3的比例随机分为建模组($n=165$)与验证组($n=71$)。采用单因素、多因素Cox回归分析筛选NSCLC术后早期复发的独立风险因素,并构建列线图模型。通过一致性指数(C-index)、校准曲线和受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的预测能力。**结果** 236例NSCLC患者术后早期复发率为17.4%(41/236)。单因素、多因素Cox分析显示,淋巴结转移($HR=2.342$, 95% CI : 1.214~4.517, $P=0.011$)、胸膜侵犯($HR=2.738$, 95% CI : 1.443~5.196, $P=0.002$)、脉管侵犯($HR=3.526$, 95% CI : 1.802~6.899, $P<0.001$)及血浆D-二聚体($HR=3.656$, 95% CI : 1.265~10.561, $P=0.017$)是NSCLC患者术后早期复发转移的独立预测因子。基于上述4个变量构建列线图模型,结果显示该模型在建模组与验证组中的C-index分别为0.769(95% CI : 0.661~0.879)和0.790(95% CI : 0.682~0.897);该模型预测建模组患者1、2年无复发生存(RFS)的曲线下面积(AUC)为0.817和0.792,预测验证组患者1、2年RFS的AUC为0.782和0.771。校准曲线表明模型在2组中的预测概率与实际复发风险具有良好的 consistency。**结论** 该列线图模型对NSCLC术后早期复发具有良好的预测价值,对协助临床医生准确识别高危复发人群具有重要意义。

关键词: 非小细胞肺癌; 复发; 列线图模型; 预测价值; 风险因素; 验证

中图分类号: R 734.2; R 319; R 446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)24-007-07 **DOI:** 10.7619/jcmp.20232467

Construction and validation of a Nomogram model for postoperative early recurrence in patients with non-small cell lung cancer

CHEN Chunyu¹, ZHOU Jing², LIU Guyue¹, YU Jie¹, GU Jiangkui¹

(1. Department of Thoracic and Cardiac Surgery, Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Fuyang, Anhui, 236000; 2. Department of Thoracic and Cardiac Surgery, Fuyang City People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Fuyang, Anhui, 236000)

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of postoperative early recurrence in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and establish a new Nomogram model. **Methods** The clinicopathological materials of 236 NSCLC patients with surgical resection in Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University and Fuyang City People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University from January to August 2021 were retrospectively analyzed, and all the patients were randomly divided into a modeling group ($n=165$) and a validation group ($n=71$) with a ratio of 7 to 3. The independent risk factors of postoperative recurrence for NSCLC patients were determined by the univariate and multivariate Cox regression analyses, and a Nomogram model was constructed. The consistency index (C-index), calibration curve and receiver operating characteristics (ROC) curve were used to evaluate the predictive ability of the Nomogram model. **Results** The early recurrence rate of 236 NSCLC patients after surgery was 17.4% (41/236). Univariate and multivariate Cox analyses indicated that lymph node metastasis ($HR=2.342$, 95% CI , 1.214 to 4.517, $P=0.011$), pleural invasion ($HR=2.738$, 95% CI , 1.443 to 5.196, $P=0.002$), vascular invasion ($HR=3.526$, 95% CI , 1.802 to

收稿日期: 2023-08-03 修回日期: 2023-11-21

基金项目: 安徽省教育厅2019年高校科学研究项目(KJ2019A0237); 2021年安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a014)

通信作者: 顾江魁, E-mail: chenchunyu886@163.com

6.899, $P < 0.001$) and serum D-dimer level ($HR = 3.656$, 95% CI , 1.265 to 10.561, $P = 0.017$) were the independent predictors of early recurrence and metastasis for NSCLC patients. Based on the above four variables, a Nomogram model was constructed, and the result showed that the C-index of this model in the modeling group and validation group were 0.769 (95% CI , 0.661 to 0.879) and 0.790 (95% CI , 0.682 to 0.897) respectively; the area under the curve (AUC) of this model in predicting recurrence free survival (RFS) for patients in the modeling group at 1 year and 2 years was 0.817 and 0.792 respectively, while the AUC for patients in the validation group at 1 year and 2 years was 0.782 and 0.771 respectively. The calibration curve indicated that the predicted probability of this model was consistent with the actual recurrence risk in both groups. **Conclusion** This Nomogram model has good predictive value for early postoperative recurrence of NSCLC, and is of great significance for assisting clinical doctors in accurately identifying high-risk recurrence populations.

Key words: non-small cell lung cancer; recurrence; Nomogram model; predictive value; risk factors; validation

全球癌症数据^[1]显示,肺癌仍然是全球最常见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的主要原因。据估测,2020 年全球约有新发肺癌病例 220 万例,其中死亡病例约 180 万例^[2]。肺癌根据组织学类型可分为小细胞肺癌与非小细胞肺癌(NSCLC),其中 NSCLC 约占所有病例的 85%。根治性手术是早期治疗 NSCLC 最有效的方法,但临床随访^[1]显示 NSCLC 术后复发率为 20% ~ 50%,严重影响患者的生存质量。肺癌 TNM 分期系统是目前临床判断患者预后及指导后续治疗的基石,其考虑了肿瘤大小、淋巴结转移和远处转移对预后的影响^[3]。然而,肺癌的生物学特征具有一定的异质性,仅依靠 TNM 分期预测 NSCLC 患者术后复发转移的能力有限。

既往研究^[4-6]发现,肿瘤大小、分化程度、脉管侵犯、胸膜侵犯等均与 NSCLC 术后复发有关。然而,这些临床病理参数并没有被纳入到目前的 TNM 分期中。列线图是近年来在医学领域倍受推崇的一种统计模型,可以将多个因素进行整合与量化,通过线性图形来描述变量与结局之间的定量关系,使预测结果具有可读性^[7-9]。尽管研究人员对 NSCLC 术后复发的风险因素进行了大量研究,但仍然缺乏有效预测 NSCLC 早期复发的临床工具。本研究探讨了 NSCLC 术后早期复发的风险因素,并构建了一种新的列线图模型,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1—8 月在安徽医科大学附属阜

阳医院及安徽医科大学附属阜阳市人民医院胸外科接受根治性手术的 236 例 I ~ III 期 NSCLC 患者为研究对象。纳入标准:① 经组织病理学诊断为原发性 NSCLC 者;② 接受 R0 切除及标准淋巴结清扫者;③ 术前影像学检查排除远处转移者;④ 有完整的临床病理资料及术后随访信息者。排除标准:① 除腺癌或鳞癌外的组织学类型者;② 术前接受新辅助放疗、化疗或程序性死亡受体 1 (PD-1)、细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 免疫治疗者;③ 合并其他系统恶性肿瘤或严重器质性病变(如心、肝、肾等脏器功能不全)者;④ 未经证实的复发转移或随访时间少于 1 个月者。

本研究已获得安徽医科大学附属阜阳医院及安徽医科大学附属阜阳市人民医院医学伦理审查委员会的批准(2020-LF-0106),所有程序符合《赫尔辛基宣言》(2013 年修订)的要求。本研究为回顾性设计,所有参与者放弃知情同意的要求,个人敏感信息在数据分析中被隐去。

1.2 研究方法

查阅患者电子病历,收集人口学特征与临床病理资料,包括年龄、性别、吸烟史、组织学类型、肿瘤分化程度、pTNM 分期、胸膜侵犯、脉管侵犯、辅助化疗、术前血清癌胚抗原(CEA)、血清白蛋白、血红蛋白、血浆 D-二聚体等。肺癌的组织学分类和组织学分化程度根据世界卫生组织肺肿瘤分类(2015 年版)标准^[10]确定。pTNM 分期采用美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版肺癌分期系统^[11]。通过 D2-40 免疫组织化学染色与血管弹性纤维 Van Gieson 染色评估淋巴管和血管有无癌

细胞侵袭^[12]。血清白蛋白值 < 35 g/L 定义为低蛋白血症。贫血的诊断标准: 中国海平面地区, 成年男性血红蛋白值 < 120 g/L, 成年女性(非妊娠)血红蛋白值 < 110 g/L^[13]。

1.3 随访

所有患者于术后前 2 年内每 3 个月随访 1 次, 此后每 6 个月随访 1 次, 持续 3 年。随访内容包括体格检查、血清肿瘤标志物、胸及腹部 CT、全身骨显像发射型计算机断层扫描(ECT)等^[14]。本研究将早期复发定义为术后 2 年内出现的局部复发或远处转移, 前者是指通过影像学或病理学证实同侧叶支气管残端或区域淋巴结(膈下、食管旁、锁骨上或肺门淋巴结)存在肿瘤复发^[15]。远处转移包括影像学或病理学证实的对侧肺转移或骨、脑、肝、肾上腺等其他远处器官的复发性转移。局部复发和远处转移以先发生者为准, 如果同时发生, 则将其归类为远处转移^[16]。以胸部 CT 或 PET-CT 作为肿瘤复发转移的影像学诊断标准, 以支气管镜检查及镜下活检作为复发的病理学诊断标准。生存分析采用无复发生存(RFS)作为观察终点, 随访时间从手术当天开始计算, 记录通过影像学或病理学证实首次肿瘤复发转移的时间。

1.4 统计学分析

将所有患者按 7:3 的比例随机分为建模组与验证组, 建模组用于筛选 NSCLC 术后复发的风险因素并建立列线图模型, 验证组用于测试模型的预测性能。对连续变量进行正态性检验, 符合正态分布的数据以平均值 \pm 标准差展示, 并通过独立样本 t 检验比较各组之间的差异, 非正态分布数据的统计学描述采用中位数及四分位数间距(IQR), 组间差异分析采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量总结为频数和百分比, 统计分析采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。通过单变量、多变量 Cox 回归分析筛选 NSCLC 术后早期复发的风险因素, 计算各研究变量的风险比(HR)和 95% 置信区间(CI)。数据处理与统计分析采用 IBM SPSS 24.0 软件完成。根据确定的独立风险因素创建预测 NSCLC 患者术后早期复发的列线图模型, bootstrap 重抽样方法(重抽样次数 $B = 1\ 000$)用于内部验证, 以减少过拟合偏差。通过一致性指数(C-index)、校准曲线和受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的辨别能力与预测准确性。列线图模型的构建与评价使用 R Studio 软件(4.1.2 版本)进行。所有 P 值均为双侧检验结

果, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的基本特征

对 236 例 NSCLC 患者的人口学特征及临床病理资料进行分析, 患者平均年龄为 (66.6 ± 9.1) 岁, 男 147 例(62.3%), 女 89 例(37.7%), 142 例(60.2%) 患者有吸烟史; 病理资料显示, 腺癌是 NSCLC 最常见的组织学类型, 占有病例的 76.7%, 25.0% 为低分化癌, 淋巴结转移率为 16.9% (40/236); 根据 AJCC 第 8 版 TNM 分期系统, I、II、III 期患者分别为 175 例(74.2%)、34 例(14.4%) 和 27 例(11.4%); NSCLC 胸膜侵犯率与脉管侵犯率分别为 21.6% 和 26.3%; 88 例 NSCLC 患者(37.3%) 接受术后辅助化疗。将所有患者按 7:3 的比例随机分为建模组($n = 165$) 与验证组($n = 71$), 2 组患者在人口学特征与临床病理特征分布上的差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究中位随访时间为 21.7 个月(IQR: 15.8 ~ 28.2), 随访期内观察到复发病例 41 例, 早期复发率为 17.4%, 其中局部复发 23 例(包括局部肿瘤复发 8 例和区域淋巴结转移 15 例), 远处转移 18 例。所有患者 1 年和 2 年 RFS 分别为 90.4% 和 81.2%。

2.2 NSCLC 术后复发的风险因素

以 NSCLC 术后复发为因变量纳入 Cox 比例风险模型, 分析影响患者 RFS 的独立危险因素。单因素分析显示, 组织学分级($P = 0.035$)、pTNM 分期($P = 0.001$)、淋巴结转移($P < 0.001$)、胸膜侵犯($P < 0.001$)、脉管侵犯($P < 0.001$)、血清 CEA($P = 0.029$) 及血浆 D-二聚体($P = 0.047$) 与 NSCLC 患者术后早期复发显著相关。将上述变量进一步纳入多因素分析, 结果发现淋巴结转移($HR = 2.342$, 95% CI: 1.214 ~ 4.517, $P = 0.011$)、胸膜侵犯($HR = 2.738$, 95% CI: 1.443 ~ 5.196, $P = 0.002$)、脉管侵犯($HR = 3.526$, 95% CI: 1.802 ~ 6.899, $P < 0.001$) 及血浆 D-二聚体($HR = 3.656$, 95% CI: 1.265 ~ 10.561, $P = 0.017$) 是 NSCLC 患者术后早期复发转移的独立预测因子, 见表 2。

2.3 列线图模型的构建与评价

基于以上 4 个独立风险因素构建的预测 NSCLC 术后早期复发的列线图模型见图 1。通过 bootstrap 重抽样 1 000 次进行内部验证, 结果显示

该模型的 C-index 为 0.769 (95% CI: 0.661 ~ 0.879), 预测 1 年和 2 年 RFS 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.817 和 0.792, 见图 2。在验证组中, 模型预测 NSCLC 术后复发的 C-index 为 0.790 (95% CI: 0.682 ~ 0.897), 预测 1 年、2 年

RFS 的 AUC 分别为 0.782 和 0.771, 见图 3。采用校准曲线评价列线图模型的预测精度, 结果表明在建模组和验证组中, 校准曲线的斜率均接近理想参考线, 提示模型的预测概率与实际概率具有良好的—致性。

表 1 建模组与验证组患者基线特征比较 ($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

基线特征	分类	全组 (n=236)	建模组 (n=165)	验证组 (n=71)	χ^2/t	P
年龄/岁		66.6 ± 9.1	66.1 ± 9.3	67.7 ± 8.4	-1.184	0.238
性别	女	89 (37.7)	61 (37.0)	28 (39.4)	0.129	0.720
	男	147 (62.3)	104 (63.0)	43 (60.6)		
吸烟史	无	94 (39.8)	67 (40.6)	27 (38.0)	0.138	0.711
	有	142 (60.2)	98 (59.4)	44 (62.0)		
组织学类型	腺癌	181 (76.7)	126 (76.4)	55 (77.5)	0.034	0.854
	鳞癌	55 (23.3)	39 (23.6)	16 (22.5)		
组织学分级	高、中分化	177 (75.0)	128 (77.6)	49 (69.0)	1.941	0.164
	低分化	59 (25.0)	37 (22.4)	22 (31.0)		
T 分期	T ₁ 期	163 (69.1)	115 (69.7)	48 (67.6)	0.102	0.750
	T ₂ 、T ₃ 期	73 (30.9)	50 (30.3)	23 (32.4)		
淋巴结转移	否	196 (83.1)	137 (83.0)	59 (83.1)	<0.001	0.990
	是	40 (16.9)	28 (17.0)	12 (16.9)		
TNM 分期	I 期	175 (74.2)	124 (75.2)	51 (71.8)	0.286	0.593
	II、III 期	61 (25.8)	41 (24.8)	20 (28.2)		
胸膜侵犯	否	185 (78.4)	129 (78.2)	56 (78.9)	0.014	0.906
	是	51 (21.6)	36 (21.8)	15 (21.1)		
脉管侵犯	否	174 (73.7)	120 (72.7)	54 (76.1)	0.284	0.594
	是	62 (26.3)	45 (27.3)	17 (23.9)		
癌胚抗原	<5.0 ng/mL	182 (77.1)	127 (77.0)	55 (77.5)	0.007	0.934
	≥5.0 ng/mL	54 (22.9)	38 (23.0)	16 (22.5)		
低蛋白血症	否	177 (75.0)	123 (74.5)	54 (76.1)	0.060	0.806
	是	59 (25.0)	42 (25.5)	17 (23.9)		
贫血	否	191 (80.9)	133 (80.5)	58 (81.7)	0.046	0.830
	是	45 (19.1)	32 (19.5)	13 (18.3)		
D-二聚体	<0.5 mg/L	157 (66.5)	114 (69.1)	43 (60.6)	1.621	0.203
	≥0.5 mg/L	79 (33.5)	51 (30.9)	28 (39.4)		
辅助化疗	否	148 (62.7)	103 (62.4)	45 (63.4)	0.019	0.889
	是	88 (37.3)	62 (37.6)	26 (36.6)		
复发	否	195 (82.6)	139 (84.2)	56 (78.9)	0.997	0.318
	是	41 (17.4)	26 (15.8)	15 (21.1)		

表 2 单因素及多因素 Cox 回归分析确定 NSCLC 术后复发的风险因素

变量	分类	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年龄	>65 岁: ≤65 岁	1.614 (0.853 ~ 3.052)	0.141	—	—
性别	男: 女	1.435 (0.741 ~ 2.779)	0.284	—	—
吸烟史	有: 无	1.432 (0.741 ~ 2.766)	0.285	—	—
组织学类型	鳞癌: 腺癌	1.686 (0.872 ~ 3.258)	0.120	—	—
组织学分级	低分化: 高、中分化	1.949 (1.050 ~ 3.618)	0.035	1.483 (0.772 ~ 2.851)	0.237
T 分期	T ₂ 、T ₃ 期: T ₁ 期	2.797 (1.508 ~ 5.186)	0.001	1.197 (0.590 ~ 2.429)	0.618
淋巴结转移	是: 否	3.573 (1.916 ~ 6.663)	<0.001	2.342 (1.214 ~ 4.517)	0.011
胸膜侵犯	是: 否	3.780 (2.044 ~ 6.989)	<0.001	2.738 (1.443 ~ 5.196)	0.002
脉管侵犯	是: 否	5.334 (2.949 ~ 10.386)	<0.001	3.526 (1.802 ~ 6.899)	<0.001
癌胚抗原	≥5.0 ng/mL: <5.0 ng/mL	2.030 (1.075 ~ 3.835)	0.029	0.823 (0.410 ~ 1.653)	0.584
低蛋白血症	是: 否	0.844 (0.388 ~ 1.836)	0.669	—	—
贫血	是: 否	0.494 (0.176 ~ 1.387)	0.180	—	—
D-二聚体	≥0.5 mg/L: <0.5 mg/L	2.847 (1.013 ~ 7.999)	0.047	3.656 (1.265 ~ 10.561)	0.017
辅助化疗	是: 否	0.578 (0.312 ~ 1.072)	0.082	—	—

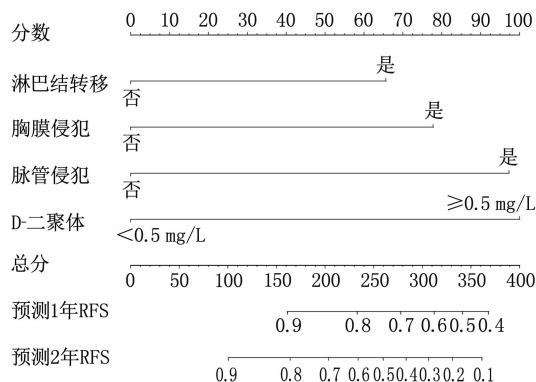
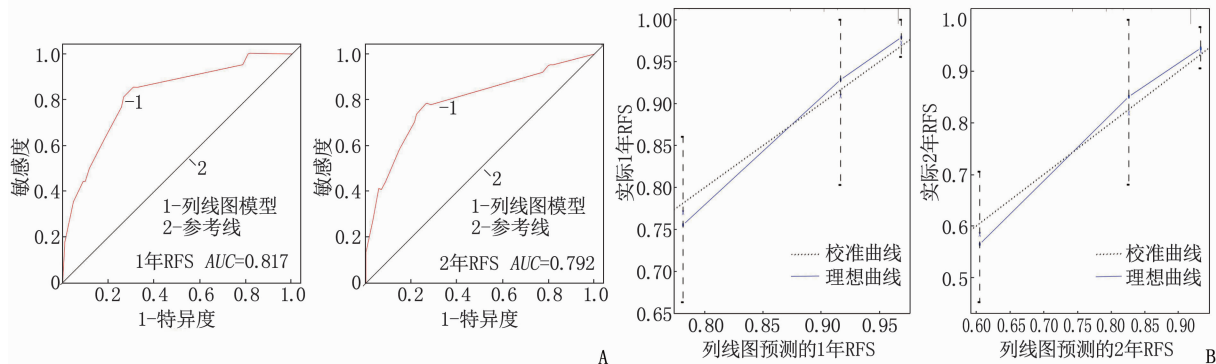
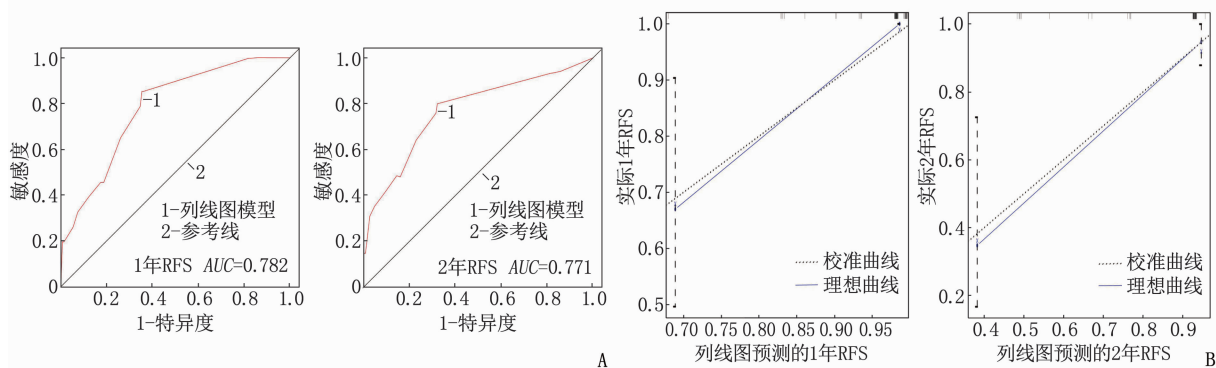


图 1 预测 NSCLC 术后早期复发风险的列线图模型



A: 列线图预测术后复发的 ROC 曲线; B: 列线图预测术后复发的校准曲线。

图 2 列线图对建模组 ($n=165$) 患者术后复发的预测价值



A: 列线图预测术后复发的 ROC 曲线; B: 列线图预测术后复发的校准曲线。

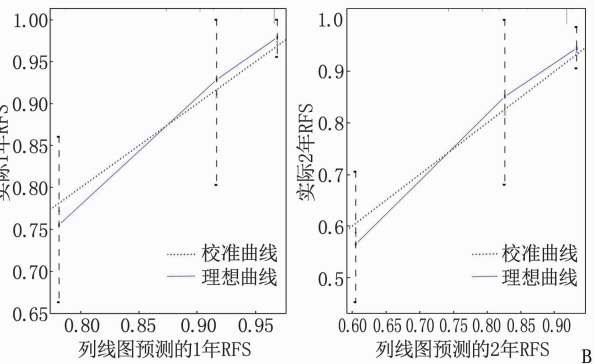
图 3 列线图对验证组 ($n=71$) 患者术后复发的预测价值

了 236 例 NSCLC 患者的临床病理资料,通过筛选 NSCLC 术后早期复发的风险因素,成功构建了列线图模型。该模型可以更加直观地量化每例患者的术后早期复发风险并展现出良好的预测性能,或可有助于临床医生筛选高危人群,拟定适当的治疗决策。

本研究发现淋巴结转移、胸膜侵犯、脉管侵犯和血浆 D-二聚体是 NSCLC 术后早期复发的独立预测因素。淋巴结转移是 NSCLC 最常见的转移方式,多项研究^[18-20]证实淋巴结转移与 NSCLC 复发转移及不良预后相关。BECKER D J 等^[21]研

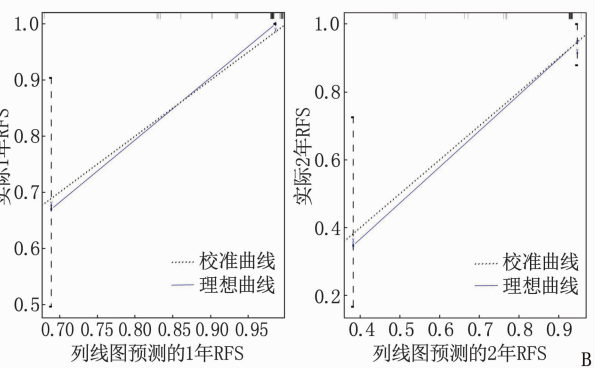
3 讨论

早期复发转移是 NSCLC 手术治疗失败和预后不良的主要原因,研究^[16-17]报道近 40% 的患者在系统治疗后仍出现肿瘤复发。TNM 分期系统是目前临床上预测 NSCLC 患者预后结局和指导后续治疗的重要参考,但 NSCLC 在生物学行为、治疗反应及个体预后等方面均存在明显的异质性。因此,有必要纳入更多的预测参数,以准确识别 NSCLC 术后复发的高危人群。本研究回顾性分析



A: 列线图预测术后复发的 ROC 曲线; B: 列线图预测术后复发的校准曲线。

图 2 列线图对建模组 ($n=165$) 患者术后复发的预测价值



A: 列线图预测术后复发的 ROC 曲线; B: 列线图预测术后复发的校准曲线。

图 3 列线图对验证组 ($n=71$) 患者术后复发的预测价值

究结果显示,淋巴结转移个数越多,NSCLC 患者预后越差。目前,淋巴结转移已被证实是 NSCLC 术后辅助化疗的重要指征之一,或许有助于降低术后复发转移风险^[22]。胸膜侵犯与脉管侵犯体现了肿瘤的生物学侵袭性,既往研究^[23-24]表明两者是 NSCLC 复发转移的独立预测因素。同样,本研究亦发现胸膜侵犯与脉管侵犯患者的早期复发风险分别是无侵犯患者的 2.738 和 3.526 倍。有证据^[25]表明肺实质与脏胸膜之间存在丰富的淋巴连接,肿瘤细胞可经此途径引流至肺门、纵隔淋巴结。存在胸膜侵犯的 NSCLC 患者术后局部复发

和远处转移风险显著增加,是预后不良的重要因素。脉管侵犯被认为是淋巴转移与血行转移的必然事件。侵入淋巴管或毛细血管的肿瘤细胞更容易获得转移能力,成为复发的根源^[26]。血浆 D-二聚体是纤维蛋白降解的最终产物,可以反映体内纤维蛋白溶解酶与凝血酶的合成状态,其水平的升高往往提示存在高凝状态^[27]。研究^[28-30]发现, NSCLC 患者血浆 D-二聚体水平显著高于健康对照组,其中 67.9% ~ 74.7% 的患者治疗前 D-二聚体水平高于正常值上限。一项纳入 1 817 例 NSCLC 患者的荟萃分析^[31]发现,术前 D-二聚体升高与患者术后复发及不良预后显著相关。有研究^[32-33]报道,肿瘤细胞可以通过产生促凝因子激活体内凝血系统,导致高凝状态,进而促进血管生成与肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移。多项研究^[34-36]发现,血浆 D-二聚体升高与 NSCLC 淋巴结转移及血管侵犯相关,可能是肿瘤侵袭血管的标志。在列线图模型中,本研究发现血浆 D-二聚体是 4 个风险因素中权重最大的变量,这表明血浆 D-二聚体的变化或可作为监测肿瘤进展与复发转移的重要指标。

作为一种统计学模型,列线图可以将复杂的预测数据进行可视化,帮助临床医师更加直观、便利地了解患者的临床风险。本研究基于上述 4 个风险因素构建了预测 NSCLC 术后早期复发的列线图模型。为了进一步测试模型的预测性能,本研究将患者随机拆分为建模组与验证组。经过重抽样和内部验证发现,该模型对 NSCLC 术后早期复发患者具有良好的辨别能力。校准曲线显示模型预测概率与实际复发风险高度拟合,证实了其预测的准确性。这些结果支持该列线图模型成为筛选术后复发高危人群的有效工具。

本研究仍存在局限性:首先,这是一项单中心、小样本的回顾性分析,可能使数据结果存在潜在的选择性偏倚;其次,尽管成功构建了 NSCLC 术后早期复发的预测模型并对其进行了内部测试,但尚缺乏独立的队列对模型的临床价值与适用性进行外部验证。在后续的研究中,应纳入更多预测参数以逐步完善列线图模型的应用价值,同时也期待开展大样本、多中心的前瞻性研究,进一步优化模型的预测性能。

综上所述,本研究证实淋巴结转移、胸膜侵犯、脉管侵犯与血浆 D-二聚体水平是 NSCLC 术后早期复发转移的独立预测因素。基于以上变量构

建的列线图模型对预测 NSCLC 术后早期复发风险显示出良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] MILLER K D, NOGUEIRA L, MARIOTTO A B, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363-385.
- [3] TRAVIS W D, ASAMURA H, BANKIER A A, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(8): 1204-1223.
- [4] TSUTANI Y, SUZUKI K, KOIKE T, *et al.* High-risk factors for recurrence of stage I lung adenocarcinoma: follow-up data from JCOG0201 [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(5): 1484-1490.
- [5] ZHANG Z Y, XIE S H, CAI W J, *et al.* A nomogram to predict the recurrence-free survival and analyze the utility of chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(1): 75-86.
- [6] SUNG S Y, KWAK Y K, LEE S W, *et al.* Lymphovascular invasion increases the risk of nodal and distant recurrence in node-negative stage I-II A non-small-cell lung cancer [J]. *Oncology*, 2018, 95(3): 156-162.
- [7] ZENG D C, TANG X Q, NONG F, *et al.* Construction and validation of a recurrent risk nomogram model for non-small cell lung cancer within 1 year after radical resection [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 8967162.
- [8] MERRITT R E, ABDEL-RASOUL M, FITZGERALD M, *et al.* Nomograms for predicting overall and recurrence-free survival from pathologic stage IA and IB lung cancer after lobectomy [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(4): e574-e583.
- [9] CAO X, ZHENG Y Z, LIAO H Y, *et al.* A clinical nomogram and heat map for assessing survival in patients with stage I non-small cell lung cancer after complete resection [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920970063.
- [10] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, *et al.* The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243-1260.
- [11] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, *et al.* The eighth edition lung cancer stage classification [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203.
- [12] MIN K H, PARK S J, LEE K S, *et al.* Clinical usefulness of D2-40 in non-small cell lung cancer [J]. *Lung*, 2011, 189(1): 57-63.

- [13] 北京医学会输血医学分会, 北京医师协会输血专业专家委员会. 患者血液管理: 术前贫血诊疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(30): 2386-2392.
- [14] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, *et al.* Non-small cell lung cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.
- [15] LOU F R, HUANG J, SIMA C S, *et al.* Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(1): 75-82.
- [16] JEONG W G, CHOI H, CHAE K J, *et al.* Prognosis and recurrence patterns in patients with early stage lung cancer: a multi-state model approach [J]. Transl Lung Cancer Res, 2022, 11(7): 1279-1291.
- [17] URAMOTO H, TANAKA F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC [J]. Transl Lung Cancer Res, 2014, 3(4): 242-249.
- [18] BEL'SKAYA L V, SARF E A, KOSENOK V K. Survival rates of patients with non-small cell lung cancer depending on lymph node metastasis: a focus on saliva [J]. Diagnostics, 2021, 11(5): 912.
- [19] TSUKIOKA T, IZUMI N, KOMATSU H, *et al.* Tumor size and N₂ lymph node metastasis are significant risk factors for early recurrence in completely resected centrally located primary lung cancer patients [J]. Anticancer Res, 2021, 41(4): 2165-2169.
- [20] YANG J, PENG A M, WANG B, *et al.* The prognostic impact of lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer and distant organ metastasis [J]. Clin Exp Metastasis, 2019, 36(5): 457-466.
- [21] BECKER D J, LEVY B P, GOLD H T, *et al.* Influence of extent of lymph node evaluation on survival for pathologically lymph node negative non-small cell lung cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(8): 820-825.
- [22] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549-570.
- [23] WANG Y N, QIAN F F, HU M J, *et al.* Clinical significance of visceral pleural and lymphovascular invasion in surgically resected adenosquamous lung cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2021, 59(3): 617-623.
- [24] FIBLA J J, CASSIVI S D, BRUNELLI A, *et al.* Re-evaluation of the prognostic value of visceral pleura invasion in Stage IB non-small cell lung cancer using the prospective multicenter ACOSOG Z0030 trial data set [J]. Lung Cancer, 2012, 78(3): 259-262.
- [25] KUDO Y, SAJI H, SHIMADA Y, *et al.* Impact of visceral pleural invasion on the survival of patients with non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2012, 78(2): 153-160.
- [26] SUAITI L, SULLIVAN T B, RIEGER-CHRIST K M, *et al.* Vascular invasion predicts recurrence in stage I A2- I B lung adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma [J]. Clin Lung Cancer, 2023, 24(3): e126-e133.
- [27] SIDDIQUI N A, MALIK M, WIJERATNE FERNANDO R, *et al.* D-dimer: a potential solution to problems of cancer screening, surveillance, and prognosis assessment [J]. Cureus, 2021, 13(5): e15064.
- [28] LI X Y, LU D, ZHANG Z B, *et al.* Prognostic value of plasma D-dimer levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective study [J]. J Thorac Dis, 2022, 14(10): 4125-4135.
- [29] WANG J, LI H W, XU R, *et al.* The MLR, NLR, PLR and D-dimer are associated with clinical outcome in lung cancer patients treated with surgery [J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 104.
- [30] FUKUMOTO K, TANIGUCHI T, USAMI N, *et al.* Preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer [J]. Surg Today, 2015, 45(1): 63-67.
- [31] DENG H Y, ZHENG X, JIANG R, *et al.* Preoperative D-dimer level is an independent prognostic factor for non-small cell lung cancer after surgical resection: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(16): 366.
- [32] FALANGA A, MARCHETTI M, VIGNOLI A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects [J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(2): 223-233.
- [33] FALANGA A, PANOVA-NOEVA M, RUSSO L. Procoagulant mechanisms in tumour cells [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2009, 22(1): 49-60.
- [34] SHIINA Y, NAKAJIMA T, YAMAMOTO T, *et al.* The D-dimer level predicts the postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0222050.
- [35] GAO X L, WANG S S, CAO D B, *et al.* The role of plasma D-dimer levels for predicting lymph node and mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer [J]. Clin Respir J, 2018, 12(6): 2151-2156.
- [36] GUO J Q, GAO Y, GONG Z H, *et al.* Plasma D-dimer level correlates with age, metastasis, recurrence, tumor-node-metastasis classification (TNM), and treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9623571.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋)