

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003101

基于 SEER 数据库异时双原发肺癌预后模型的构建和验证

曾榆凯¹, 王光辉¹, 郑昊天¹, 赵小刚², 王亚东¹, 申洪昌¹, 杜贾军¹

(1. 山东大学附属省立医院胸外科, 济南 250000; 2. 山东大学齐鲁医学院附属第二医院胸外科, 济南 250000)

【摘要】目的:运用回顾性研究的分析方法,探究异时双原发肺癌(metachronous dual primary lung cancer, mDPLC)的独立预后因素,并建立列线图预后模型。**方法:**通过美国癌症监测、流行病学和结果(Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER)数据库获得 mDPLC 患者的临床数据。将数据分为训练集和验证集进行建模和验证。采用单因素和多因素 Cox 回归分析确定训练集患者的独立预后因素,并纳入列线图对患者生存时间进行预测。通过 C-指数、校准图、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、决策曲线分析(decision curve analyses, DCA)和综合鉴别改进(integrated discrimination improvement, IDI)评分对预后模型的准确性和可靠性进行评价。**结果:**共有 610 例 mDPLC 患者纳入训练集,260 例 mDPLC 患者纳入验证集。Cox 回归分析表明,年龄(59~76 岁:HR=1.453, 95%CI=1.007~2.096, $P=0.046$; ≥ 77 岁:HR=1.953, 95%CI=1.303~2.926, $P<0.001$)、性别(女性:HR=0.669, 95%CI=0.529~0.845, $P=0.001$)、病理类型(腺癌+鳞癌:HR=2.251, 95%CI=1.583~3.200, $P<0.001$)、TNM 分期(Ⅲ:HR=1.611, 95%CI=1.126~2.305, $P=0.009$; Ⅳ:HR=2.443, 95%CI=1.713~3.486, $P<0.001$)、淋巴结转移(是:HR=1.653, 95%CI=1.199~2.280, $P=0.002$)、手术(1 次:HR=1.431, 95%CI=1.110~1.844, $P=0.006$; 0 次:HR=1.845, 95%CI=1.183~2.878, $P=0.007$)和化疗(是/否:HR=0.603, 95%CI=0.433~0.842, $P=0.003$)是独立预后因素。训练集和验证集的 C-指数分别为 0.711(95%CI=0.696~0.726, $P<0.05$)、0.677(95%CI=0.655~0.699, $P<0.05$)。训练集中 ROC 曲线的 3 年生存率和 5 年生存率 AUC 值分别为 0.756(95%CI=0.713~0.800, $P<0.05$)和 0.785(95%CI=0.732~0.838, $P<0.05$)。验证集中 ROC 曲线的 3 年生存率和 5 年生存率 AUC 值分别是 0.695(95%CI=0.621~0.769, $P<0.05$)和 0.711(95%CI=0.618~0.804, $P<0.05$)。训练集中 3 年和 5 年的 IDI 值分别为 9.0%($P<0.001$)和 11.9%($P<0.001$)。验证集中 3 年和 5 年的 IDI 值分别为 6.6%($P<0.001$)和 7.8%($P<0.001$)。根据独立预后因素建立的模型经验证可准确预测患者预后,并且效果优于 TNM 分期。**结论:**本研究建立了一个 mDPLC 预后预测模型,内部验证表明该模型具有较好的效能,可为 mDPLC 患者提供准确和个性化的生存预测。

【关键词】异时双原发肺癌;预测模型;列线图;Cox 回归分析;美国癌症监测、流行病学和结果数据库

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-01-19

Development and internal validation of a prognostic model of metachronous dual primary lung cancer based on SEER database

Zeng Yukai¹, Wang Guanghui¹, Zheng Haotian¹, Zhao Xiaogang², Wang Yadong¹, Shen Hongchang¹, Du Jiajun¹

(1. Department of Thoracic Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong University; 2. Department of Thoracic Surgery, The Second Hospital of Shandong University)

【Abstract】Objective: To explore independent prognostic factors of metachronous dual primary lung cancer (mDPLC) by using retrospective analysis, and establish a prognostic nomogram model. **Methods:** Clinical information of mDPLC patients was collected from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. The dataset was divided into training and validation sets for modeling and validation. Univariate and multivariable Cox regression analyses were used to explore independent prognostic factors of training set, and the survival time of patients was predicted by nomogram. The accuracy and reliability of the prognostic model were evaluated by C-indexes, calibration plots, receiver operating characteristic (ROC) curves, decision curve analyses (DCA) and integrated discrimination improvement (IDI) scores. **Results:** A total of 610 mDPLC patients were included in the training set, and 260 mDPLC patients were

作者介绍: 曾榆凯, Email: 765244420@qq.com,

研究方向: 非小细胞肺癌的研究和治疗。

通信作者: 杜贾军, Email: dujiajun@sdu.edu.cn。

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(编号: ZR2019MH026); 济南市科技创新计划资助项目(编号: 202019058)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220921.1948.004.html>
(2022-09-23)

included in the validation set. Cox regression analysis showed that age (59~76: HR=1.453, 95%CI=1.007~2.096, $P=0.046$; ≥ 77 : HR=1.953, 95%CI=1.303~2.926, $P<0.001$), gender (female: HR=0.669, 95%CI=0.529~0.845, $P=0.001$), pathological type (adenocarcinoma + squamous carcinoma: HR=2.251, 95%CI=1.583~3.200, $P<0.001$), TNM staging (Ⅲ: HR=1.611, 95%CI=

1.126–2.305, $P=0.009$; IV: HR=2.443, 95%CI=1.713–3.486, $P<0.001$), lymph node metastasis (HR=1.653, 95%CI=1.199–2.280, $P=0.002$), surgery (once: HR=1.431, 95%CI=1.110–1.844, $P=0.006$; 0: HR=1.845, 95%CI=1.183–2.878, $P=0.007$) and chemotherapy (yes + no: HR=0.603, 95%CI=0.433–0.842, $P=0.003$) were independent prognostic factors. The C-index of training set and verification set were 0.711 (95%CI=0.696–0.726, $P<0.05$) and 0.677 (95%CI=0.655–0.699, $P<0.05$), respectively. The AUC values of 3-year survival rate and 5-year survival rate of ROC curve in training set were 0.756 (95%CI=0.713–0.800, $P<0.05$) and 0.785 (95%CI=0.732–0.838, $P<0.05$), respectively, and the AUC values of the 3-year survival rate and 5-year survival rate of the ROC curve in validation set were 0.695 (95%CI=0.621–0.769, $P<0.05$) and 0.711 (95%CI=0.618–0.804, $P<0.05$). IDI values of 3 and 5 years were 9.0% ($P<0.001$) and 11.9% ($P<0.001$) in the training set, and 6.6% ($P<0.001$) and 7.8% ($P<0.001$) in the validation set, respectively. The internal validation showed that the predictive effect of the novel prognostic model was accurate and reliable and was better than that of the model based on TNM system. **Conclusion:** This study has established a prognostic prediction model of mDPLC, and the internal validation has shown good efficiency, which could provide accurate and personalized survival prediction for mDPLC patients.

[Key words] metachronous dual primary lung cancer; prediction model; nomogram; Cox regression analysis; Surveillance, Epidemiology and End Results database

肺癌是全球死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。双原发肺癌 (dual primary lung cancer, DPLC) 是多原发肺癌 (multiple primary lung cancer, MPLC) 的一种, 发病率为 0.8%~14.5%^[2-4]。一般根据肺癌发生时间间隔 (6 个月) 将 DPLC 分为同时双原发癌 (synchronous double primary lung cancer, sDPLC) 和异时双原发肺癌 (metachronous double primary cancer, mDPLC)。由于缺乏相关的研究和报道, 临床医生对 mDPLC 患者的临床特征和预后情况缺乏系统认知。虽然 TNM 分期系统被广泛用于肺癌的预后评估, 但该标准更适用于单原发肺癌 (single primary lung cancer, SPLC)。由于 mDPLC 具有与 SPLC 不同的临床和病理特征, 使用 TNM 分期系统评估 mDPLC 存在一定的局限性, 因此探究 mDPLC 的独立预后因素并建立 mDPLC 临床预后模型十分必要。本研究的目的是基于监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) 数据库中 mDPLC 的临床信息进行回顾性分析, 以探究 mDPLC 的独立预后因素, 并建立一个准确可靠的 mDPLC 预后模型。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从 SEER 数据库中检索出 104 959 名 2004 年至 2015 年确诊的肺癌患者信息。纳入标准包括: ①确诊为异时双原发肺癌; ②肿瘤病理均为鳞癌或腺癌; ③具有相对完整的临床信息。纳入变量包括年龄、人种、性别、原发位置、病理类型、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、放疗、手术和化疗。筛选之后共有 870 名 mDPLC 患者被纳入研究。规定本研究中的

mDPLC 患者总生存时间 (overall survival, OS) 为第 2 个肿瘤的诊断时间到死亡时间, 并选择 2 次原发肺癌中较差的 TNM 分期和分化程度为最终 TNM 分期和分化程度, 同时将 SEER 数据库中 TNM 分期从第 6 版改为第 8 版^[5]。

1.2 统计学处理

数据整理: 首先使用 R 软件 (4.0.5) 将总数据按照 7:3 的比例进行简单随机抽样分组, 分为训练集和验证集。再使用 X-tile 软件 (3.6.1) 通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线计算训练集中年龄因素的截断值, 并以该截断值作为训练集中年龄因素的截断值。所有纳入因素整理为分类变量之后, 通过卡方检验对训练集和验证集纳入的各个因素进行基线比较。

预测模型构建: 根据 log-rank 检验分析, 在 SPSS 24.0 中对训练集中所有变量进行单因素和多因素 Cox 回归分析。正态计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 形式表达, 并绘制 Kaplan-Meier 曲线。使用 R 软件将 Cox 回归分析得出的独立危险因素纳入训练集中构建列线图模型。

模型验证: 在训练集和验证集中分别通过 R 软件 4.0.5 计算 C-指数、ROC 曲线, 并且运用 Bootstrap 法进行 1 000 次等量有放回重复采样来绘制校准图。通过 R 软件 4.0.5 中进行决策曲线分析 (decision curve analyses, DCA) 和综合鉴别改进 (integrated discrimination improvement, IDI) 评分来验证模型的准确性。

上述统计分析使用风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 对结果进行报告。所有 P 值均为双侧, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 建模组和验证组的特征

将 870 例 mDPLC 患者按照 7:3 随机分为训练集和验证

集。训练集和验证集患者的临床信息见表 1。其中训练集患者 610 人,验证集患者 260 人,卡方检验示:2 组纳入因素之间无统计学差异,训练集和验证集人群基线水平齐,可以进行下一步研究。

表 1 训练集和验证集患者的特征 (n, %)

变量	训练集 (n=610)	验证集 (n=260)	P 值
年龄/岁			0.161
0~	80(13.1)	23(8.8)	
59~	365(59.8)	169(65.0)	
77~	165(27.0)	68(26.2)	
人种			0.781
白人	519(85.1)	222(85.4)	
黑人	49(8.0)	23(8.8)	
其他	42(6.9)	15(5.8)	
性别			0.729
男性	287(47.0)	119(45.8)	
女性	323(53.0)	141(54.2)	
原发位置			0.885
同侧	186(30.5)	78(30.0)	
双侧	424(69.5)	182(70.0)	
病理类型			0.676
腺癌+腺癌	338(55.4)	138(53.1)	
腺癌+鳞癌	59(9.7)	21(8.1)	
鳞癌+鳞癌	163(26.7)	76(29.2)	
鳞癌+腺癌	50(8.2)	25(9.6)	
分化程度			0.311
高分化	37(6.1)	22(8.5)	
中分化	259(42.5)	100(38.5)	
低-未分化	314(51.5)	138(53.1)	
TNM 分期			0.497
I	270(44.3)	122(46.9)	
II	96(15.7)	44(16.9)	
III	154(25.2)	53(20.4)	
IV	90(14.8)	41(15.8)	
淋巴结转移			0.593
否	392(64.3)	172(66.2)	
是	218(35.7)	88(33.8)	
放疗			0.948
否+否	372(61.0)	163(62.7)	
是+是	53(8.7)	20(7.7)	
是+否	79(13.0)	32(12.3)	
否+是	106(17.4)	45(17.3)	
手术			0.396
2 次	365(59.8)	143(55.0)	
1 次	202(33.1)	98(37.7)	
0 次	43(7.0)	19(7.3)	
化疗			0.440
否+否	329(53.9)	149(57.3)	
是+是	53(8.7)	17(6.5)	
是+否	118(19.3)	55(21.2)	
否+是	110(18.0)	39(15.0)	

2.2 单因素和多因素 Cox 分析

将训练集患者的临床信息纳入单因素 Cox 分析,结果显示年龄、性别、病理类型、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况、手术情况和化疗情况都与 mDPLC 患者的 OS 相关。单因素 Cox 分析后,采用多因素 Cox 进一步分析上述 8 个因素对 OS 的影响(表 2)。Cox 回归分析表明年龄、性别、病理类型、TNM 分期、淋巴结转移、手术和化疗是独立预后因素。值得注意的是,男性患者预后比女性患者差,而病理类型都是腺癌的患者预后优于其他,且选择接受 2 次手术或者化疗方案为“是+否”的患者预后最好,详见表 2。为了更直观地反映独立预后因素与 OS 之间的关系,使用 Kaplan-Meier 曲线来显示不同预后因素对 mDPLC 患者生存时间的影响(图 1)。

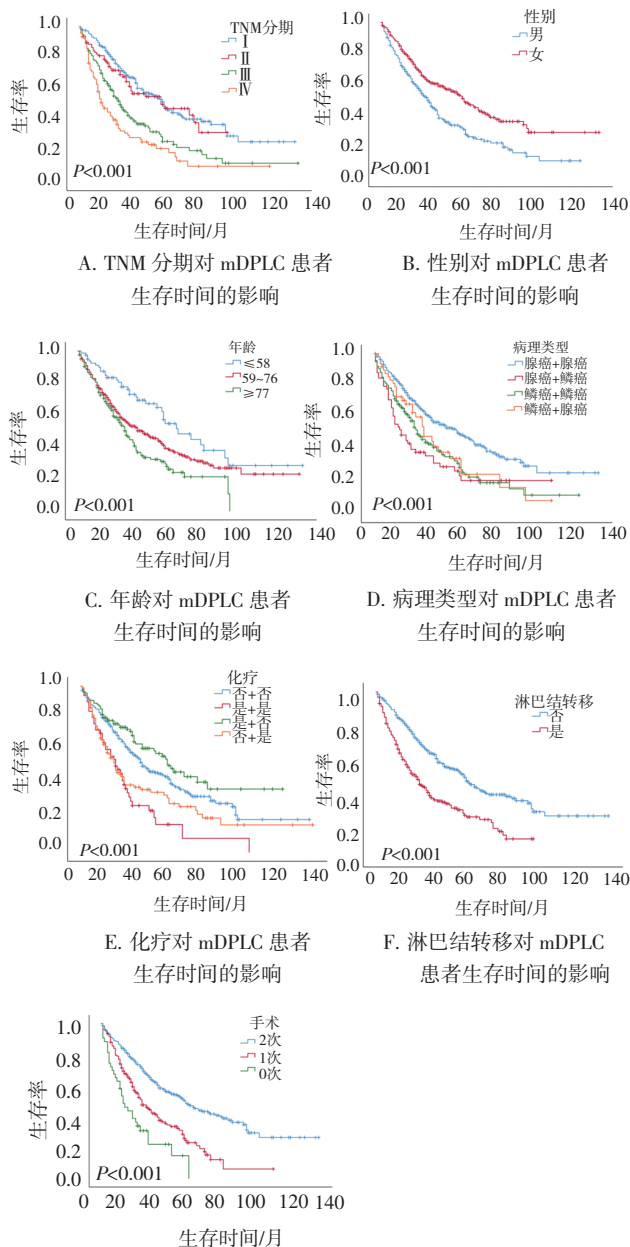


图 1 mDPLC 独立预后因素的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 mDPLC 患者预后的单因素及多因素 Cox 分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄		< 0.001		0.003
0~	1	—	1	—
59~	1.623(1.133~2.327)	0.008	1.453(1.007~2.096)	0.046
77~	2.155(1.463~3.174)	< 0.001	1.953(1.303~2.926)	< 0.001
人种		0.753		
白人	1	—		
黑人	0.966(0.642~1.453)	0.867		
其他	0.842(0.535~1.325)	0.456		
性别		< 0.001		0.001
男性	1	—	1	—
女性	0.604(0.487~0.750)	< 0.001	0.669(0.529~0.845)	0.001
原发位置		0.233		
同侧	1	—		
双侧	0.868(0.689~1.095)	0.233		
病理类型		< 0.001		< 0.001
腺癌+腺癌	1	—	1	—
腺癌+鳞癌	2.104(1.502~2.948)	< 0.001	2.251(1.583~3.200)	< 0.001
鳞癌+鳞癌	1.726(1.346~2.212)	< 0.001	1.317(0.998~1.738)	0.052
鳞癌+腺癌	1.525(1.032~2.254)	0.034	1.432(0.960~2.137)	0.079
分化程度		0.001		0.136
高分化	1	—	1	—
中分化	2.712(1.330~5.530)	0.006	2.095(1.013~4.331)	0.046
低-未分化	3.077(1.516~6.244)	0.002	2.060(0.991~4.283)	0.053
TNM 分期		< 0.001		< 0.001
I	1	—	1	—
II	1.127(0.796~1.596)	0.500	0.981(0.644~1.494)	0.929
III	1.980(1.521~2.578)	< 0.001	1.611(1.126~2.305)	0.009
IV	2.825(2.096~3.807)	< 0.001	2.443(1.713~3.486)	< 0.001
淋巴结转移		< 0.001		0.002
否	1	—	1	—
是	2.036(1.638~2.531)	< 0.001	1.653(1.199~2.280)	0.002
放疗		0.418		
否+否	1	—		
是+是	1.323(0.911~1.922)	0.141		
是+否	1.029(0.740~1.429)	0.867		
否+是	0.919(0.681~1.240)	0.579		
手术		< 0.001		0.004
2 次	1	—	1	—
1 次	1.952(1.546~2.465)	< 0.001	1.431(1.110~1.844)	0.006
0 次	3.356(2.297~4.903)	< 0.001	1.845(1.183~2.878)	0.007
化疗		< 0.001		0.007
否+否	1	—	1	—
是+是	2.008(1.421~2.837)	< 0.001	0.941(0.621~1.424)	0.773
是+否	0.739(0.538~1.014)	0.061	0.603(0.433~0.842)	0.003
否+是	1.527(1.160~2.011)	0.003	1.072(0.788~1.458)	0.657

注：“是 + 否”意味着患者第 1 个肿瘤接受治疗,第 2 个肿瘤没有接受治疗,其余以此类推

2.3 列线图预后模型的构建

为了预测 mDPLC 患者的生存时间,纳入训练集中的 7 个独立预后因素构建列线图预后模型(图 2)。列线图显示 TNM

分期对 mDPLC 患者 OS 的影响最大,其次是病理类型、年龄、手术、化疗、淋巴结转移情况和性别。每个因素的不同分类在量表中都对应一个得分,根据这些因素的得分计算出总分,

较高的评分对应较差的预后。

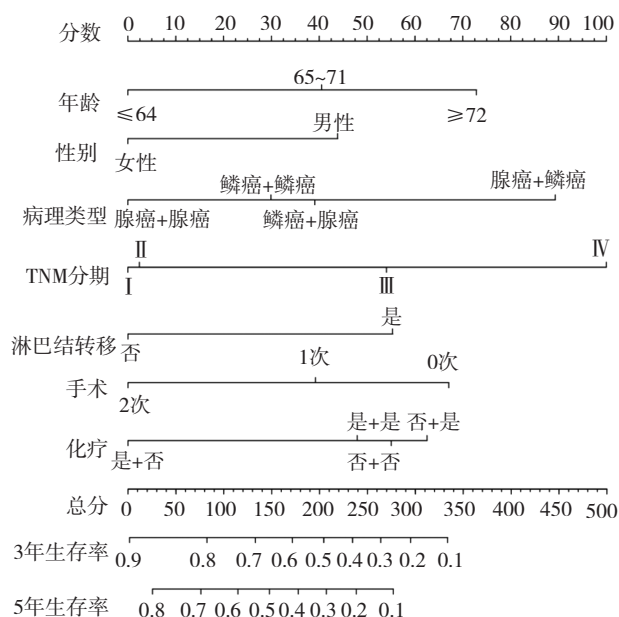
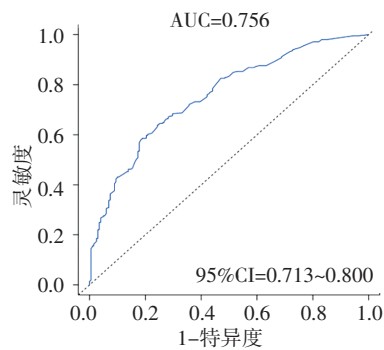
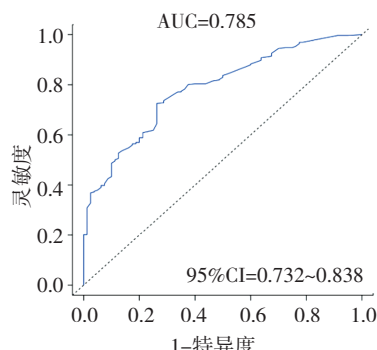


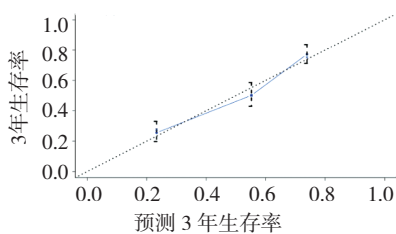
图2 基于训练集临床信息建立的预后列线图



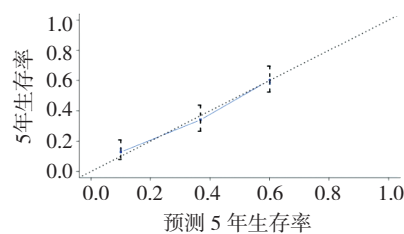
A. 3 年生存率 ROC 曲线



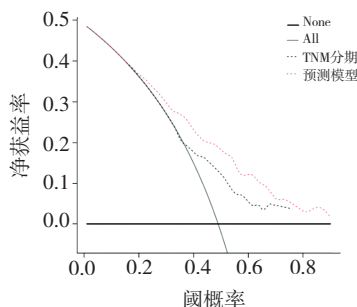
B. 5 年生存率 ROC 曲线



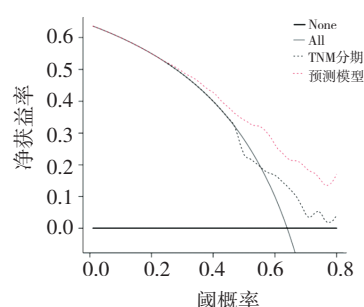
C. 3 年生存率校准图



D. 5 年生存率校准图



E. 3 年生存率 DCA 曲线



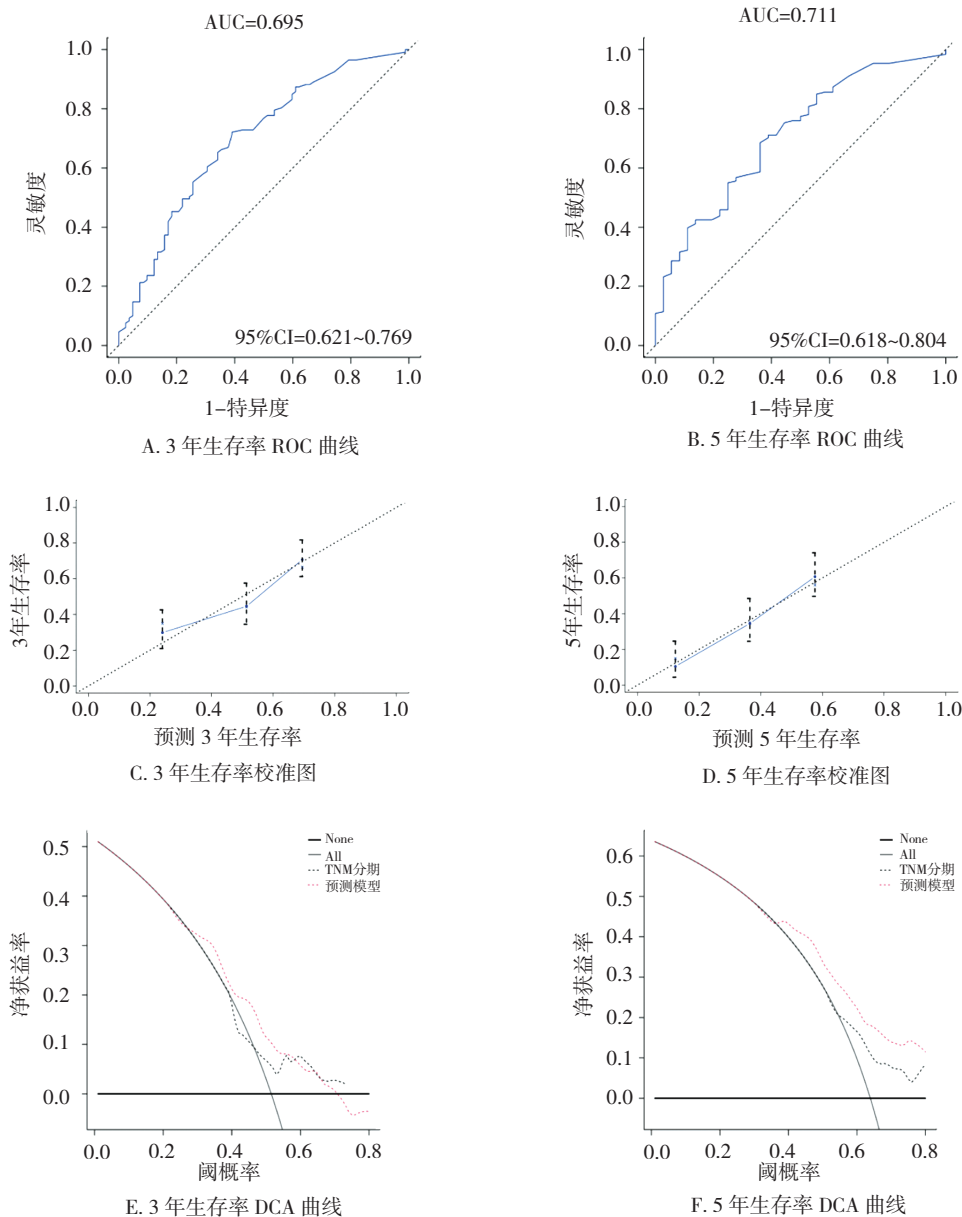
F. 5 年生存率 DCA 曲线

注:采用 ROC 曲线、校准图和 DCA 曲线检验训练集的列线图效能。校准图中横坐标为预测的事件发生率,纵坐标是观察到的实际事件发生率,对角虚线为参考线,即预测值=观察值,蓝色实线为曲线拟合线,2 条线贴合表示预测模型预测效果良好

图3 预测模型效能的验证

2.4 预测模型效能的验证

通过 C-指数、ROC 曲线、校准图来检验列线图的效能。训练集 C-指数为 0.711 (95%CI=0.696~0.726, $P<0.05$), 验证集 C-指数为 0.677 (95%CI=0.655~0.699, $P<0.05$)。训练集中 ROC 曲线的 3 年生存率和 5 年生存率 AUC 值分别为 0.756 (95%CI=0.713~0.800, $P<0.05$) 和 0.785 (95%CI=0.732~0.838, $P<0.05$) (图 3A、B), 验证集中 ROC 曲线的 3 年生存率和 5 年生存率 AUC 值分别为 0.695 (95%CI=0.621~0.769, $P<0.05$) 和 0.711 (95%CI=0.618~0.804, $P<0.05$) (图 4A、B)。这些结果表明列线图有很好的预测价值。训练集和验证集的校准图 (图 3C、D, 图 4C、D) 表明基于模型的预测结果与实际观测数据的结果具有良好的一致性。为了进一步验证列线图的预测能力,使用 DCA 曲线对预测模型和 TNM 系统进行比较。训练集和验证集的 3 年和 5 年 DCA 曲线如图 3E、F 和图 4E、F 所示。所有的 DCA 曲线均表明,新模型比 TNM 系统具有更准确的预测能力。训练集中 3 年和 5 年的 IDI 值分别为 9.0% ($P<0.001$) 和 11.9% ($P<0.001$), 而验证集中 3 年和 5 年的 IDI 值分别为 6.6% ($P<0.001$) 和 7.8% ($P<0.001$)。IDI 结果与 DCA 曲线一致。综上,列线图预测模型具有良好的准确度和区分度,对 mDPLC 患者的预测效能较好。



注:在验证集中采用 ROC 曲线、校准图和 DCA 曲线检验列线图效能。校准图中横坐标为预测的事件发生率,纵坐标是观察到的实际事件发生率,对角虚线为参考线,即预测值=观察值,蓝色实线为曲线拟合线,2 条线贴合表示预测模型预测效果良好

图 4 预测模型效能的验证

3 讨论

近几年,肺癌的发病率逐年上升^[6],但大量的研究集中在 SPLC 上,关于 DPLC 的研究很少,其中 mDPLC 患者的病情和预后情况更加复杂。目前还没有具体针对 mDPLC 的治疗指南,因此,建立一个可以指导 mDPLC 治疗并精确预测其生存时间的预测模型十分必要。

本研究回顾性分析了 SEER 数据库中 2004 年

至 2015 年确诊的 870 名 mDPLC 患者信息,并将患者随机分为训练集和验证集。研究发现年龄、性别、病理类型、TNM 分期、淋巴结转移、手术情况和化疗情况是 mDPLC 的独立预后因素,采用这些因素建立预后模型。C-指数、校准图和 ROC 曲线等分析证明该列线图具有良好的预测能力。

尽管有研究表明人种对 mDPLC 的预后有影响^[7],但是本研究发现其对 OS 的影响并不具有统计学意义。之前的研究认为手术切除是有利于延长大多数 mDPLC 患者 OS 的主要治疗方法^[8],本研究发现 2 次

原发肿瘤都实施手术治疗的,其预后优于单次手术或未手术的患者。Creach KM^[9]和 Nagasaka M^[10]等认为放化疗已成为不能手术患者的有效替代治疗方案,本研究却发现只有化疗才能延长 mDPLC 生存时间,放疗并不能改善 mDPLC 患者预后。也有研究表明对单原发肺癌而言,肺腺癌的预后优于肺鳞癌^[11],本研究发现 2 次肿瘤病理均为腺癌的患者预后优于其他病理类型组合,这表明腺癌和鳞癌尽管都属于非小细胞肺癌,但分别具有不同的生物学特性和临床预后。

本研究纳入上述独立预后因素来建立预测患者 OS 的预后模型。采用 C-指数、ROC 曲线和校准图评价其有效性,评价结果表明该预后模型具有良好的准确性和可预测性。临床上现多使用第 8 版 TNM 分期系统来评价癌症的进展情况^[12],该系统主要针对单原发肿瘤,缺乏对 mDPLC 患者预后的评估能力。本研究将患者的临床因素和治疗方法纳入列线图模型,弥补了 TNM 分期系统单纯依靠肿瘤评估预后的不足^[13]。DCA 曲线和 IDI 值都表明新模型在训练集和验证集中的可预测性都优于第 8 版 TNM 分期系统。

综上所述,本研究建立了预测 mDPLC 生存时间的列线图。本研究也有一些局限性。首先,缺乏多中心的临床数据,预测模型仅能通过内部验证进行检验,缺乏外部验证。其次,由于 SEER 数据库数据的缺乏,使得许多治疗方式在研究时被简化,如放化疗方案在研究中就被简化为是否放化疗,而手术情况被简化为 1 次、2 次和 0 次手术。相信随着 SEER 数据库的逐步健全,患者的临床数据会更加完善,上述问题也会得到解决。

4 结 论

本研究运用大型癌症数据库,绘制了具有使用价值的个性化 mDPLC 预测模型,这有助于临床医师针对不同患者采取更加合适的治疗手段来延长患者的生存时间。

参 考 文 献

[1] Qu JL, Wang L, Jiang M, et al. A review about pembrolizumab in

first-line treatment of advanced NSCLC: focus on KEYNOTE studies[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 6493–6509.

[2] Wang HJ, Hou JJ, Zhang GW, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of multiple primary malignant neoplasms in patients with lung cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2019, 26(11/12): 419–426.

[3] Surapaneni R, Singh P, Rajagopalan K, et al. Stage I lung cancer survivorship: risk of second malignancies and need for individualized care plan[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(8): 1252–1256.

[4] Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, et al. Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer after complete resection of non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(3): 683–690.

[5] 张 旻, 费 霞, 周 新. 第 8 版国际肺癌 TNM 分期标准修订稿解读[J]. 世界临床药物, 2016, 37(7): 441–445.

Zhang M, Fei X, Zhou X. Proposals for revisions of the TNM descriptors in the eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. World Clin Drugs, 2016, 37(7): 441–445.

[6] Wu FY, Wang L, Zhou CC. Lung cancer in China: current and prospect[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1): 40–46.

[7] Song CK, Guo ZX, Shen XY, et al. Prognostic factors analysis and nomogram construction of dual primary lung cancer: a population study[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7206591.

[8] Muranishi Y, Sonobe M, Hamaji M, et al. Surgery for metachronous second primary lung cancer versus surgery for primary lung cancer: a propensity score-matched comparison of postoperative complications and survival outcomes[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018, 26(4): 631–637.

[9] Creach KM, Bradley JD, Mahasittiwat P, et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of multiple primary lung cancers[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(1): 19–22.

[10] Nagasaka M, Gadgeel SM. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer[J]. Expert Rev Anti-cancer Ther, 2018, 18(1): 63–70.

[11] Wang BY, Huang JY, Chen HC, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(1): 43–52.

[12] 刘宝东, 支修益. 肺癌第 8 版 TNM 分期解读与展望[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(6): 753–757.

Liu BD, Zhi XY. Interpretation and prospect of the eighth edition of TNM staging for lung cancer[J]. J Capit Med Univ, 2016, 37(6): 753–757.

[13] 刘俊伦, 哈敏文. 第 7 版、第 8 版肺癌 TNM 分期对 NSCLC 患者预后判断的差异[J]. 医学与哲学(B), 2018, 39(4): 45–48.

Liu JL, Ha MW. To compare the difference between the seventh and eighth edition lung cancer TNM staging in patients with NSCLC and to explore the other prognostic factors[J]. Med Philos B, 2018, 39(4): 45–48.

(责任编辑: 冉明会)