

• 临床研究 •

IA 期非小细胞肺癌肺叶切除术与亚肺叶切除术预后结局比较

张三红, 左志超[△], 叶皎, 陈祖胜, 唐云波, 赵兰田, 唐武峰

410300 湖南 浏阳, 浏阳中医医院 影像科(张三红、赵兰田), 胸外科(唐武峰); 411000 湖南 湘潭, 湘潭市中心医院 放射科(左志超、叶皎、陈祖胜、唐云波)

[摘要] **目的:** 对比接受肺叶或亚肺叶切除术的 IA 期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者预后结局的差异, 建立针对 IA 期 NSCLC 术后总生存率(overall survival, OS)的 Nomogram 预测模型。**方法:** 对 SEER 数据库于 2008 ~ 2016 年期间记录的 IA 期 NSCLC 患者的资料进行分析; 以倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)平衡肺叶与亚肺叶切除组患者的基线资料, 通过 Kaplan-Meier (K-M)法对不同术式的生存资料进行描述, 采用 Log-rank 检验对生存曲线进行比较, 并对 PSM 后的 IA 期 NSCLC 患者可能影响术后 OS 的各临床病理因素进行 COX 单因素与多因素分析, 基于 COX 多因素回归结果, 建立量化评估预后的 Nomogram 预测模型。最后, 分别以 C-index 与时间依赖 ROC 曲线评估模型的区分度; 以校准曲线评估模型的校准度。**结果:** 共计收集到符合入组要求的 IA 期 NSCLC 患者 19 900 例, 经 PSM 对不同术式基线资料平衡后, 最终纳入肺叶切除组与亚肺叶切除组各 1 964 例。K-M 法示肺叶切除组 OS 优于亚肺叶切除组($P < 0.05$)。COX 多因素回归分析显示: 年龄、性别、种族、病理级别、病理类型、清扫淋巴结数、病灶大小以及手术方式是影响 IA 期 NSCLC 术后 OS 的独立预测因素; 基于多因素结果, 建立的 Nomogram 预后模型对各因子量化评分。区分度显示: C-index = 0.700 (95% CI: 0.694 ~ 0.705), 相应的 1、3、5 年曲线下面积分别为 0.707、0.714、0.716; 校准度显示: 校准曲线上模型 1、3、5 年预测值与实际观察值拟合较好。**结论:** 本研究基于 SEER 数据库分析 IA 期 NSCLC 发现, 肺叶切除术相较于亚肺叶切除组能够获得更长的生存时间; 研究建立了对于 IA 期 NSCLC 的预后模型; 经检验, 建立的 Nomogram 预后模型表现出较好的临床预测价值。

[关键词] IA 期非小细胞肺癌; 肺叶切除与亚肺叶切除; 倾向性评分匹配; 总生存率; Nomogram 预测模型

[中图分类号] R734.2; R730.56 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.08.004

引文格式: Zhang SH, Zuo ZC, Ye J, et al. Long-term results of clinical stage IA non-small cell lung cancer treated by lobectomy or sub-lobectomy[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(8):712-720. [张三红, 左志超, 叶皎, 等. IA 期非小细胞肺癌肺叶切除术与亚肺叶切除术预后结局比较[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(8):712-720.]

Long-Term Results of Clinical Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer Treated by Lobectomy or Sub-Lobectomy

Zhang Sanhong, Zuo Zhichao, Ye Jiao, Chen Zusheng, Tang Yunbo, Zhao Lantian, Tang Wufeng
Imaging Department, Liuyang Hospital of Chinese Medicine, Liuyang 410300, Hunan, China (Zhang Sanhong, Zhao Lantian); Department of Radiology, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan 411000, Hunan, China (Zuo Zhichao, Ye Jiao, Chen Zusheng, Tang Yunbo); Department of Thoracic Surgery, Liuyang Hospital of Chinese Medicine, Liuyang 410300, Hunan, China (Tang Wufeng)

Corresponding author: Zuo Zhichao, E-mail: zuozhichao1991@sina.com

[Abstract] **Objective:** To compare the prognosis of patients with stage IA non-small cell lung cancer (NSCLC) after lobectomy or sub-lobectomy, and establish a nomogram prediction model for overall survival (OS) of stage IA NSCLC. **Methods:** Stage IA NSCLC patients that received lobectomy or sub-lobectomy between 2008 and 2016 were selected from SEER database. Propensity score matching was performed to balance baseline covariates. OS was estimated using the Kaplan-Meier method and the log-rank test. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses were performed to identify independent prognostic factors. Then we incorporated

[收稿日期] 2020-12-14 **[修回日期]** 2021-04-22

[通讯作者] [△]左志超, E-mail: zuozhichao1991@sina.com

significant prognostic factors into construct a nomogram for patients with stage IA NSCLC to predict 1-, 3-, and 5-year OS. The discrimination and calibration of nomogram was assessed by C-index and time-dependent receiver operating curve, respectively. **Results:** Of the 19,900 cases collected, 1,964 cases were finally included in each group after propensity score matching. Kaplan-Meier estimator showed that lobectomy was associated with a significantly better OS ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that age, gender, race, pathological grade, pathological type, number of lymph node dissection, lesion size and way of surgery were independent prognostic factors of OS which were then incorporated into and quantified by the nomogram established. The nomogram had an intermediate discrimination (C-index = 0.700, 95% CI: 0.694 ~ 0.705); 1-, 3-, and 5-year AUC were 0.707, 0.714 and 0.716, respectively. Calibration curves demonstrated that the predicted 1-, 3-, and 5-year OS probabilities were consistent with the observed outcomes. **Conclusion:** Based on SEER database, this study has established a nomogram prognostic model of good clinical value for stage IA NSCLC, indicating that lobectomy can achieve a longer survival time.

[**Key words**] Stage IA NSCLC; Lobectomy and sub-lobectomy; Propensity score matching; Overall survival; Nomogram

依据纵隔淋巴结分期进行肺叶切除是对早期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的标准治疗方案,这一推荐主要是依据于 1995 年的肺癌研究组 (Lung Cancer Study Group, LCSG) 基于大样本量的随访调查^[1]。对于肺叶切除与亚肺叶切除而言,两组术式的队列随访术后总生存率 (overall survival, OS) 并无统计学差异,但是肺叶切除显著降低了肿瘤的局部复发率 (relapse-free rate, RFS)^[1]。然而,在目前的实际临床工作中,亚肺叶切除仍占有很大一部分的比例。亚肺叶切除包括肺段切除术以及楔形切除术:楔形切除术是针对病灶的局限性切除,而肺段切除是一种解剖性切除,切除范围更大,其切缘可以接近肺门淋巴结。针对 NCDB 以及 SEER 数据库对早期 NSCLC 的治疗术式进行的综述显示,约 17% ~ 31% 的患者接受了亚肺叶切除^[2-3]。此外,对于高风险患者,多合并有慢阻肺、心血管疾病,亚肺叶切除通常被认为是其适应术式^[4]。

目前,已有更多的研究结果与 LCSG 存在不一致,其主要原因在于:由于低剂量 CT 的推广,可以发现更早期、直径更小的肺癌,使得手术时间得到提前^[5]。研究表明:对于 IA 期 NSCLC,在瘤灶直径 ≤ 2 cm 时,肺叶切除与亚肺叶切除的 OS 表现出类似的预后结局^[6]。此外,在直径 2.1 ~ 3 cm 范围内的病灶,在考虑 RFS 的情况下,肺叶切除与亚肺叶切除对于 IA 期 NSCLC 的 5 年 OS 与 RFS 类似^[7-8]。由此可见,随着对 IA 期 NSCLC 研究的深入,逐渐对 LCSG 的推荐指南提出了挑战。由于有关 IA 期 NSCLC 肺叶切除与亚肺叶切除的预后获益情况,各文献报道不尽一致,仍需要更大样本量、更长随访时间的队列研究。

SEER 数据库记录了美国部分州县上百万名恶性肿瘤患者的发病率、死亡率以及临床病理学特征

等信息,其样本基数大,随访时间久,使得基于 SEER 数据库的研究具有较为可靠的稳定性以及较高的临床参考价值。本研究通过提取 SEER 数据库中 IA 期 NSCLC 的患者资料,通过倾向性评分 (propensity score matching, PSM) 平衡肺叶与亚肺叶切除组患者的基线资料,对比不同术式对患者预后 OS 的差异,此外就患者的预后因素建立了 Nomogram 预测模型,以期为 IA 期 NSCLC 手术方式的选择提供客观的参考依据,并为影响其预后的各临床病理特征进行量化预测评估。

1 资料与方法

1.1 病例数据获取

本研究通过获取 SEER 数据库 (<https://seer.cancer.gov/>) 2008 ~ 2016 年间记录的肺癌资料,并通过 SEER * stat (v8.3.6, <https://seer.cancer.gov/seerstat/>) 进行数据下载。获取的患者信息字段包括:年龄、性别、种族、病灶位置、病理级别、病理类型、病灶部位、清扫淋巴结数、病灶大小以及手术方式。纳入标准如下:1) 病理证实为 NSCLC,且临床分期为 IA 期 (T1N0M0, 肿瘤直径 ≤ 3 cm, TNM 第八版分期); 2) 患者接受肺叶切除或亚肺叶切除手术治疗; 3) 随访时间超过 1 个月。排除标准:1) 合并其他恶性肿瘤; 2) 患者信息字段不确切或缺失。

1.2 数据处理及统计学分析

将入组的 IA 期 NSCLC 依据手术方式的不同,分为肺叶切除组与亚肺叶切除组,统计学分析使用 R 3.5.3 软件包 (<http://www.r-project.org>)。使用 “MatchIt” 软件包对不同术式以 1:1 进行 PSM 分析 (倾向得分为 “nearest” 法, caliper 设置为 0.05)^[9], 以平衡肺叶与亚肺叶切除组患者的基线资料 (图 1)。通过 Kaplan-Meier (K-M) 法对不同术式的生存

资料进行描述,采用 Log-rank 检验对生存曲线进行比较。最后,使用单因素的 Cox 回归对预后因素初筛(变量筛选的检验水准设为 $\alpha = 0.1$),将单因素 Cox 回归分析 $P < 0.1$ 的因素纳入多因素 Cox 回归。基于 COX 多因素回归结果,使用“rms”软件包建立量化评估预后的 Nomogram 预测模型;对模型进行评估时,以 C-index 与时间依赖 ROC 曲线(time-dependent receiver operating curve, tROC)评估模型的区分度^[10],以校准曲线评估模型的校准度。

2 结果

2.1 患者基线资料的平衡

在 SEER 数据库(2008 ~ 2016 年)收集到 IA 期 NSCLC 共计 19 900 例,经入组标准筛选后,纳入患者 11 326 例(亚肺叶切除组,2 802 例;肺叶切除组,8 524 例);经过 PSM 后,最终纳入 3 928 例(亚肺叶切除组,1 964 例;肺叶切除组,1 964 例)(图 1、2)。不同术后患者基线资料经 PSM 法匹配后,组间资料达到均衡(表 1)。

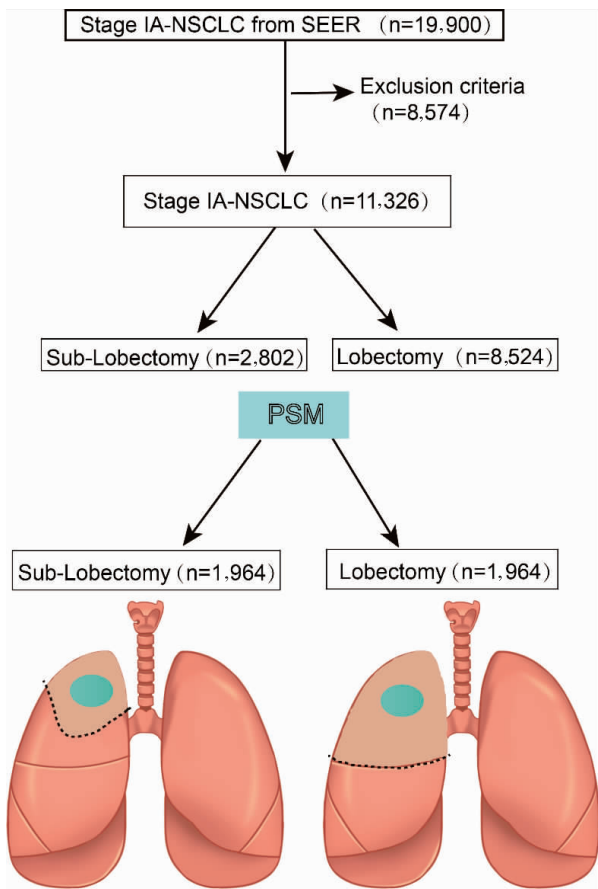


图 1 流程图分析
Figure 1. Flow of the Study

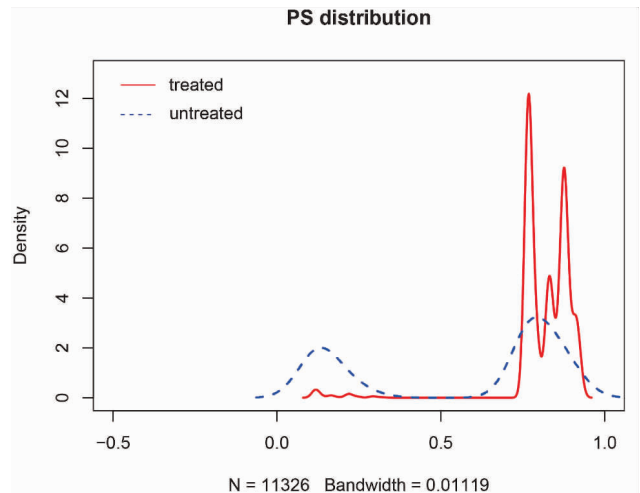


图 2 肺叶与亚肺叶切除术患者的基线资料平衡可视化
Figure 2. Density of Baseline Variables of Patients Undergoing Lobectomy or Sub-Lobectomy before and after PSM
PS: Propensity score; PSM: Propensity score matching.

2.2 肺叶切除与亚肺叶切除对 IA 期 NSCLC 预后影响的比较

在 PSM 前,肺叶切除组的预后优于亚肺叶切除组(Log-rank $\chi^2 = 99.6, P < 0.001$),1、3、5 年生存率分别为(93.1% vs 91.3%、82.9% vs 74.9%和 73.2% vs 62.0%) vs (91.3%、74.9%和 62.0%)。在 PSM 后,肺叶切除组的预后亦优于亚肺叶切除组(Log-rank $\chi^2 = 68.0, P < 0.001$),1、3、5 年生存率分别为(96.0% vs 94.1%、89.7% vs 80.8%和 82.1% vs 66.1%)。不同术式的生存曲线描述见图 3。

2.3 IA 期 NSCLC 预后因素的分析

对 IA 期 NSCLC 预后因素的单因素 Cox 分析中,显示年龄、种族、病灶位置、病理级别、病理类型、淋巴结清扫数、病灶大小以及手术方式与预后有关(均 $P < 0.05$);Cox 多因素分析显示,年龄、种族、病理级别、病理类型、淋巴结清扫数、病灶大小以及手术方式是影响 IA 期 NSCLC 预后的独立预测因素(均 $P < 0.05$)。PSM 前后的 Cox 单因素与多因素分析见表 2、3。

2.4 IA 期 NSCLC 不同病灶大小术后的亚组分析

根据病灶大小进行亚组分析,PSM 前:对于 < 2 cm 的病灶,肺叶切除组的预后优于亚肺叶切除组(Log-rank $\chi^2 = 57.1, P < 0.001$);对于 ≥ 2 cm 的病灶,肺叶切除组的预后亦优于亚肺叶切除组(Log-rank $\chi^2 = 97.8, P < 0.001$)。PSM 后:对于 < 2 cm 的病灶,肺叶切除组的预后优于亚肺叶切除组(Log-rank $\chi^2 = 22.8, P < 0.001$);对于 ≥ 2 cm 病灶,肺叶切除组

的预后亦优于亚肺叶切除组 (Log-rank $\chi^2 = 50.8$, $P < 0.001$) (图 4)。

表 1 肺叶与亚肺叶切除术患者的基线资料比较(PSM 前后)

Table 1. Characteristics of Patients before and after PSM

Characteristic	Before PSM (n = 11,326)			After PSM (n = 3,928)		
	Sub-lobectomy (n = 2,802) (%)	Lobectomy (n = 8,524) (%)	P	Sub-lobectomy (n = 1,964) (%)	Lobectomy (n = 1,964) (%)	P
Age						
≤60	566 (20.2)	2,289 (26.9)	<0.001	405 (20.6)	405 (20.6)	1.000
>60	2,236 (79.8)	6,235 (73.1)		1,559 (79.4)	1,559 (79.4)	
Sex						
Female	1,664 (59.4)	5,011 (58.8)	0.591	1,167 (59.4)	1,195 (60.8)	0.379
Male	1,138 (40.6)	3,513 (41.2)		797 (40.6)	769 (39.2)	
Race						
White	2,403 (85.8)	7,075 (83.0)	0.001	1,669 (85.0)	1,576 (80.2)	<0.001
Others	399 (14.2)	1,449 (17.0)		295 (15.0)	388 (19.8)	
Surgical lobe						
Lower	955 (34.1)	2,810 (33.0)	<0.001	664 (33.8)	708 (36.0)	0.421
Middle	136 (4.9)	591 (6.9)		80 (4.1)	117 (6.0)	
Upper	1,711 (61.1)	5,123 (60.1)		1,220 (62.1)	1,139 (58.0)	
Pathological grade						
Well-differentiated	910 (32.5)	2,542 (29.8)	0.008	608 (31.0)	1,529 (77.9)	0.185
Moderately-differentiated	1,207 (43.1)	3,940 (46.2)		862 (43.9)	315 (16.0)	
Poorly-differentiated	685 (24.4)	2,042 (24.0)		494 (25.2)	120 (6.1)	
Histological type						
Squamous carcinoma	618 (22.1)	1,656 (19.4)	<0.001	412 (21.0)	310 (15.8)	0.191
Adenocarcinoma	1,622 (57.9)	5,400 (63.4)		1,180 (60.1)	1,607 (81.8)	
Others	562 (20.1)	1,468 (17.2)		372 (18.9)	47 (2.4)	
Laterality						
Right	1,543 (55.1)	5,218 (61.2)	<0.001	1,069 (54.4)	1,221 (62.2)	0.921
Left	1,259 (44.9)	3,306 (38.8)		895 (45.6)	743 (37.8)	
Removed lymph nodes						
N = 0	1,024 (36.5)	186 (2.2)	<0.001	186 (9.5)	186 (9.5)	1.000
N ≥ 1	1,778 (63.5)	8,338 (97.8)		1,778 (90.5)	1,778 (90.5)	
Lesion size						
≤2 cm	2,171 (77.5)	5,144 (60.3)	<0.001	1,460 (74.3)	1,460 (74.3)	1.000
>2 cm	631 (22.5)	3,380 (39.7)		504 (25.7)	504 (25.7)	

Abbreviations as indicated in Figure 2.

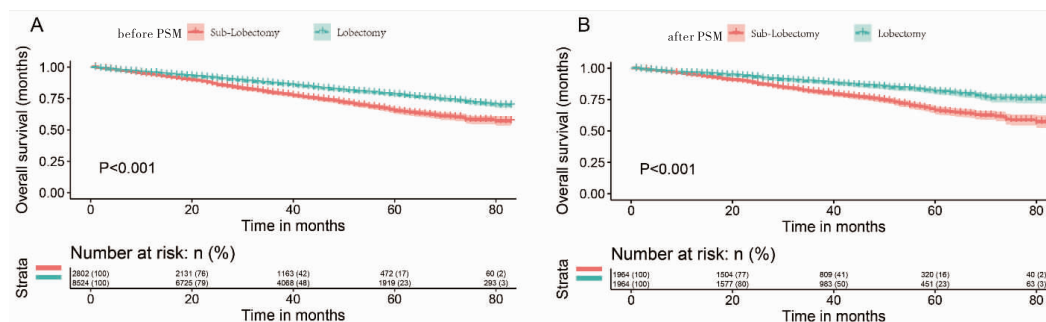


图 3 肺叶与亚肺叶切除患者总生存率的比较(PSM 前后)

Figure 3. Overall Survival of Patients Undergoing Sub-Lobectomy and Lobectomy before and after PSM

A. Before PSM; B. After PSM

Abbreviations as indicated in Figure 2.

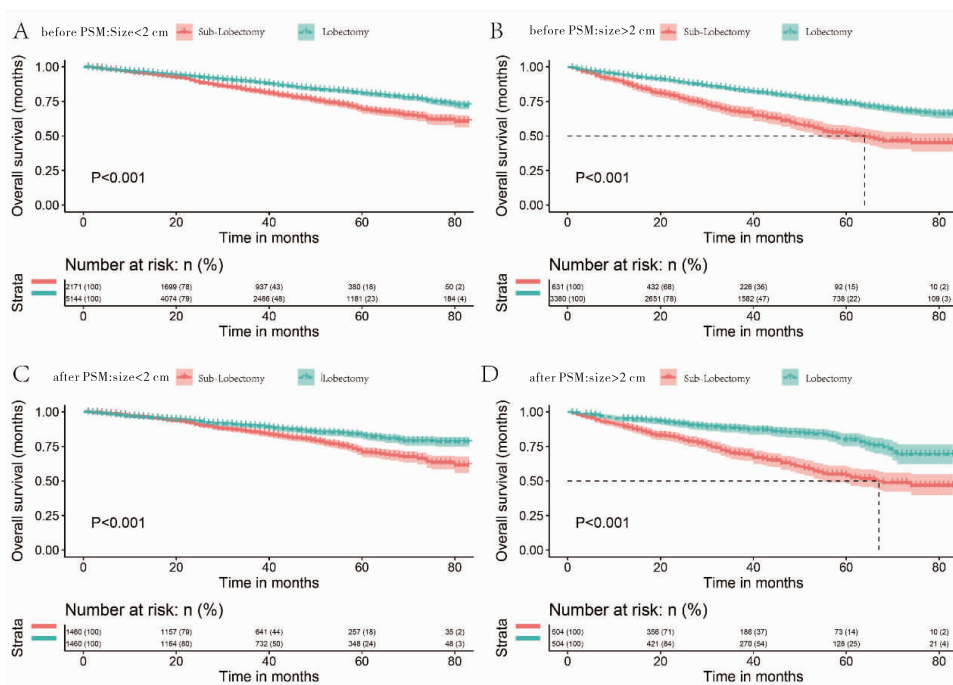


图 4 肺叶与亚肺叶切除患者总生存率比较亚组分析

Figure 4. Overall Survival of Patients Undergoing Sub-Lobectomy and Lobectomy

A. Before PSM, lesion size < 2 cm; B. Before PSM, lesion size ≥ 2 cm; C. After PSM, lesion size < 2 cm; D. After PSM, lesion size ≥ 2 cm.

Abbreviations as indicated in Figure 2.

表 2 PSM 前的单因素及多因素 Cox 分析

Table 2. Univariate and Multivariate Analyses of Overall Survival before PSM

Characteristic	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age				
≤60	Ref.		Ref.	
>60	1.936 (1.719 ~ 2.181)	<0.001	1.628 (1.443 ~ 1.837)	<0.001
Sex				
Female	Ref.		Ref.	
Male	1.720 (1.579 ~ 1.875)	<0.001	1.515 (1.389 ~ 1.652)	<0.001
Race				
White	Ref.		Ref.	
Others	0.761 (0.67 ~ 0.865)	<0.001	0.835 (0.734 ~ 0.95)	0.006
Surgical lobe				
Lower	Ref.			
Middle	0.793 (0.648 ~ 0.971)	0.025		
Upper	1.051 (0.958 ~ 1.153)	0.291		
Grade				
Well-differentiated	Ref.		Ref.	
Moderately-differentiated	2.306 (2.035 ~ 2.613)	<0.001	1.936 (1.701 ~ 2.205)	<0.001
Poorly-differentiated	3.306 (2.902 ~ 3.765)	<0.001	2.611 (2.276 ~ 2.995)	<0.001

(Table 2 continues on next page)

(Continued from previous page)

Characteristic	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Histological type				
Squamous carcinoma	Ref.		Ref.	
Adenocarcinoma	0.544 (0.495 ~ 0.598)	<0.001	0.788(0.714 ~ 0.871)	<0.001
Others	0.351 (0.302 ~ 0.408)	<0.001	0.582(0.506 ~ 0.694)	<0.001
Laterality				
Right	Ref.			
Left	1.041 (0.955 ~ 1.136)	1.041		
Removed lymph nodes				
N = 0	Ref.		Ref.	
N ≥ 1	0.591 (0.526 ~ 0.664)	<0.001	0.707(0.619 ~ 0.809)	<0.001
Lesion size				
≤ 2 cm	Ref.		Ref.	
> 2 cm	1.441 (1.322 ~ 1.571)	<0.001	1.431(1.309 ~ 1.564)	<0.001
Surgery				
Sub-lobectomy	Ref.		Ref.	
Lobectomy	0.63 (0.575 ~ 0.691)	<0.001	0.667(0.598 ~ 0.743)	<0.001

Abbreviations as indicated in Figure 2.

表 3 PSM 后的单因素及多因素 Cox 分析

Table 3. Univariate and Multivariate Analyses of Overall Survival after PSM

Characteristic	Univariate		Multivariate	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
Age				
≤ 60	Ref.		Ref.	
> 60	2.167 (1.707 ~ 2.749)	<0.001	1.845(1.447 ~ 2.352)	<0.001
Sex				
Female	Ref.		Ref.	
Male	1.546(1.333 ~ 1.793)	<0.001	1.325(1.141 ~ 1.539)	<0.001
Race				
White	Ref.		Ref.	
Others	0.705(0.567 ~ 0.877)	0.002	0.714(0.568 ~ 0.896)	0.004
Surgical lobe				
Lower	Ref.			
Middle	0.812(0.691 ~ 0.953)	0.110	0.902(0.767 ~ 10.6)	0.210
Upper	0.637(0.429 ~ 0.946)	0.025	0.828(0.552 ~ 1.241)	0.361
Grade				
Well-differentiated	Ref.			Ref.
Moderately-differentiated	2.503(2.1 ~ 2.983)	<0.001	1.696(1.374 ~ 2.094)	<0.001
Poorly-differentiated	3.451(2.852 ~ 4.175)	<0.001	2.294(1.821 ~ 2.889)	<0.001

(Table 3 continues on next page)

(Continued from previous page)

Characteristic	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Histological type				
Squamous carcinoma	Ref.		Ref.	
Adenocarcinoma	0.441 (0.375 ~ 0.519)	<0.001	0.691 (0.575 ~ 0.83)	<0.001
Others	0.445 (0.335 ~ 0.591)	<0.001	0.568 (0.422 ~ 0.766)	<0.001
Laterality				
Right	Ref.		Ref.	
Left	1.194 (1.029 ~ 1.385)	0.019	1.110 (0.954 ~ 1.292)	0.178
Removed lymph nodes				
N = 0	Ref.		Ref.	
N ≥ 1	0.575 (0.466 ~ 0.709)	<0.001	0.679 (0.548 ~ 0.843)	<0.001
Lesion size				
≤ 2 cm	Ref.		Ref.	
> 2 cm	1.736 (1.487 ~ 2.025)	<0.001	1.651 (1.406 ~ 1.938)	<0.001
Surgery				
Sub-lobectomy	Ref.		Ref.	
Lobectomy	0.546 (0.469 ~ 0.637)	<0.001	0.75 (0.628 ~ 0.895)	0.001

Abbreviations as indicated in Figure 2.

2.5 建立评估 IA 期 NSCLC 预后的 Nomogram 预测模型

基于多因素结果建立对 IA 期 NSCLC 预后的 Nomogram 模型,其量化预测因子分别为:年龄(≤60 岁,0 分; >60 岁,50 分)、性别(女性,0 分;男性,28 分)、种族(白种人,32 分;其他人种,0 分)、病理级别(高分化,0 分;中分化,50 分;低/未分化,100 分)、病理类型(鳞癌,73 分;腺癌,37 分;其他,0

分)、清扫淋巴结数($n = 0$, 41 分; $n \geq 1$, 0 分)、病灶大小(≤2 cm, 0 分; > 2 cm, 47 分)以及手术方式(亚肺叶切除, 27 分;肺叶切除, 0 分)(图 5)。

区分度显示: C-index 为 0.700 (95% CI: 0.694 ~ 0.705), 相应的 1、3、5 年曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.707、0.714、0.716 (图 6); 校准度显示: 校准曲线上模型 1、3、5 年预测值与实际观察值拟合较好 (图 7)。

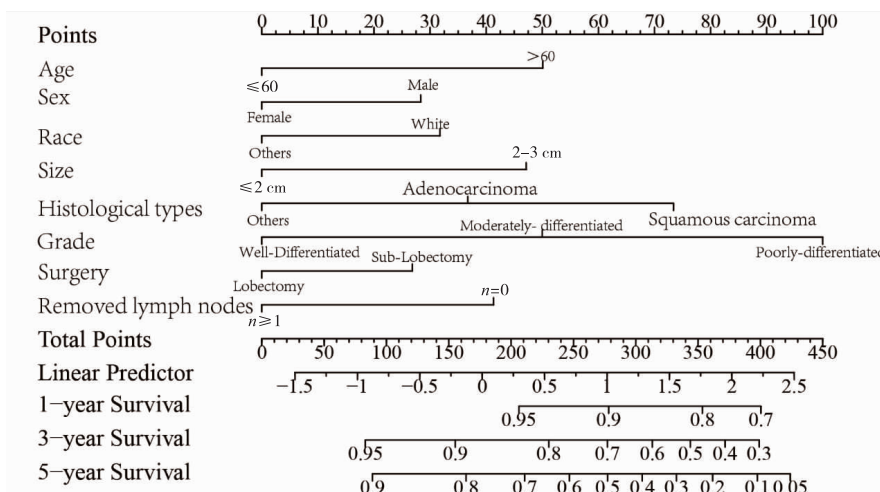


图 5 IA 期 NSCLC 预后的 Nomogram 预测模型

Figure 5. Nomogram Prognostic Model for Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer

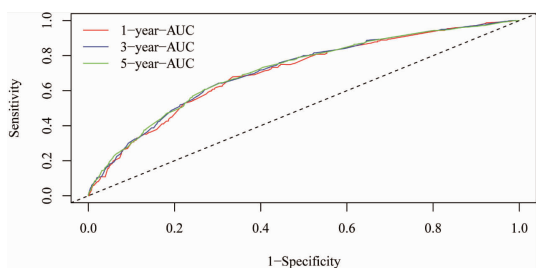


图 6 Nomogram 预测模型 1、3、5 年的 tROC 分析
Figure 6. 1-, 3-, and 5-Year AUC in tROC Curves Predicted by a Nomogram Model

AUC: Area under the curve; tROC: Time-dependent receiver operating curves.

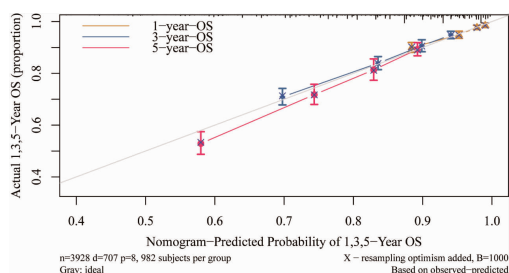


图 7 Nomogram 预测模型 1、3、5 年的校准曲线
Figure 7. Calibration Curves of 1-, 3-, and 5-Year OS Predicted by a Nomogram Model

OS: Overall survival.

3 讨论

1995 年的 LCSG 是针对 IA 期 NSCLC 不同手术方式预后评估的较具代表意义的随机对照实验, 该研究指出: 肺叶组与亚肺叶切除组的 OS 并无统计学差异, 但是肺叶切除显著降低了肿瘤的局部复发率^[1]。在随后的相关研究中, 对 LCSG 结果发出了挑战, 各文献报道结果亦不尽一致, 亟需大样本量、更长随访时间的队列研究, 以获取更客观、更具参考价值的研究结果。

在 PSM 前, 我们发现接受亚肺叶切除的 IA 期 NSCLC 患者约占总例数的 24.7% (2 806/11 326), 说明亚肺叶切除在实际临床应用中仍占有一定比例, 与既往研究一致^[2-3]。此外, 本研究发现在选择肺叶或亚肺叶切除术式时, 与患者的“风险预后”有关(如病理级别、病灶大小、淋巴结清扫等), 风险度越高的患者多接受肺叶切除, 故而本研究通过 PSM 平衡各基线资料的影响, 以进一步比较接受肺叶或亚肺叶切除术的 IA 期 NSCLC 患者的生存情况。在 PSM 前, 肺叶切除组病理级别更高、病灶更大, 可能

原因为肿瘤病灶大、病理分化差时, 手术医师为保证安全边界, 更倾向选择肺叶切除术以降低术后复发率; El-Sherif 等^[11]发现, 接受楔形切除手术时, 手术切缘低于 1 cm, 会导致术后复发率上升。手术切缘的扩大、更多的淋巴结清扫数目, 能够显著降低术后复发的风险^[6, 12]。本研究发现: 在 PSM 前与 PSM 后, 肺叶切除组的生存时间优于亚肺叶切除组 ($P < 0.001$), 与 LCSG 的结果存在差异; LCSG 发现肺叶切除组的 OS 优于亚肺叶切除组, 然而两者并无统计学差异^[1]。此外, 在进一步亚组分析中, 本研究发现: 对于病灶 < 2 cm 亦或病灶 ≥ 2 cm 的 IA 期 NSCLC, 肺叶切除的预后均优于亚肺叶切除; 这可能与本研究样本基数较大、随访时间较长, 且为全美国多州县多中心研究, 获得的研究结果更稳定有关。

为进一步评估 IA 期 NSCLC 的预后, 本研究基于多因素分析结果建立了 Nomogram 预测模型。研究结果显示: 年龄、种族、病理级别、病理类型、淋巴结清扫数、病灶大小以及手术方式是影响 IA 期 NSCLC 预后的独立预测因素。年龄越大的 IA 期 NSCLC 患者往往合并更多的慢性消耗性疾病, 故而预后更差^[13]。Grosu 等^[14]研究发现, IA 期 NSCLC 患者病理类型为鳞癌时, 生存率低于腺癌, 与本研究结果一致。此外, 淋巴结清扫以及肺叶切除是 IA 期 NSCLC 的保护因素, 与 Khullar 等^[12]研究结果接近。本研究在对 Nomogram 预测模型的区分度及校准度进行评估时, 发现 C-index 为 0.700 (95% CI: 0.694 ~ 0.705), 属于中等区分度; 校准曲线显示模型预测值与实际观察值拟合较好, 模型的校准度较优。

综上所述, 本研究基于 SEER 数据库大样本量, 采用 PSM 评估了肺叶与亚肺叶切除对 IA 期 NSCLC 预后的影响, 研究发现, 肺叶切除组的生存时间优于亚肺叶切除组; 此外, 本研究还对 IA 期 NSCLC 的预后构建了 Nomogram 预测模型, 为临床量化评估患者的预后提供了客观、适用的参考工具。本研究的局限性在于, 受制于 SEER 数据库资料的不足, 未能对不同术式组的复发情况进行分析; 此外, 本研究属于回顾性研究, 可能存在选择偏倚, 亦未能对 SEER 数据库的结果进行外部验证。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中

国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group [J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60(3):622-623.
- [2] Speicher PJ, Gu L, Gulack BC, *et al.* Sublobar resection for clinical stage IA non-small-cell lung cancer in the United States[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(1):47-55.
- [3] McMurry TL, Shah PM, Samson P, *et al.* Treatment of stage I non-small cell lung cancer: What's trending? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(3):1080-1087.
- [4] Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, *et al.* STS lung cancer resection risk model: Higher quality data and superior outcomes [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(2):370-377.
- [5] Wang Y, Liu S, Wang Z, *et al.* A machine learning-based investigation of gender-specific prognosis of lung cancers[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(2):99.
- [6] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, *et al.* Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017[J]. *Radiology*, 2017, 284(1):228-243.
- [7] Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, *et al.* Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: A propensity-matched analysis. [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23):2449-2455.
- [8] Kamigaichi A, Tsutani Y, Kagimoto A, *et al.* Comparing segmentectomy and lobectomy for clinical stage IA solid-dominant lung cancer measuring 2.1-3 cm[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(6):e528-e538.
- [9] Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples[J]. *Stat Med*, 2009, 28(25):3083-3107.
- [10] Martínez-Cambor P, Pardo-Fernández JC. Smooth time-dependent receiver operating characteristic curve estimators[J]. *Stat Methods Med Res*, 2018, 27(3):651-674.
- [11] El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, *et al.* Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(8):2400-2405.
- [12] Khullar OV, Liu Y, Gillespie T, *et al.* Survival after sublobar resection versus lobectomy for clinical stage IA lung cancer: An analysis from the National Cancer Data Base [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(11):1625-1633.
- [13] Eguchi T, Bains S, Lee MC, *et al.* Impact of increasing age on cause-specific mortality and morbidity in patients with stage I non-small-cell lung cancer: A competing risks analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(3):281-290.
- [14] Grosu HB, Manzanera A, Shivakumar S, *et al.* Survival disparities following surgery among patients with different histological types of non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2020, 140:55-58.