

# 基于SEER数据库的年轻肺腺癌晚期患者预后预测及风险分层的模型构建

刘建<sup>1</sup>, 师金<sup>2</sup>, 田国<sup>3</sup>

<sup>1</sup>河北省卫生健康委综合监督服务中心, 河北石家庄 050061; <sup>2</sup>河北医科大学第四医院肿瘤研究所, 河北石家庄 050011; <sup>3</sup>河北医科大学第四医院病案室, 河北石家庄 050011

[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1133.2024.0327

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘建, 师金, 田国. 基于SEER数据库的年轻肺腺癌晚期患者预后预测及风险分层的模型构建[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(8): 889-896.

[收稿日期] 2023-08-24 [录用日期] 2023-10-12 [上线日期] 2024-03-27

**[摘要]** **目的** 基于美国SEER数据库相关数据, 探究年轻肺腺癌晚期患者的发病情况、流行病学特征、治疗方式、预后评估和风险分层。**方法** 利用SEER\*Stat软件收集2000—2020年美国<50岁人群的肺腺癌发病率, 采用Joinpoint软件计算年度百分比变化(APCs)。回顾性收集SEER数据库中2010—2018年4490例<50岁的肺腺癌晚期患者临床数据进行分析。采用Kaplan-Meier法计算总生存期, log-rank检验估计生存率, 采用Cox比例风险回归模型对研究队列进行单因素和多因素预后分析, 并建立列线图模型预测年轻肺腺癌晚期患者的生存情况。采用ROC曲线及校准曲线评估列线图的预测效能。采用X-Tile软件对年轻肺腺癌晚期患者的预后进行风险分层。**结果** 2000—2020年, 美国男、女年轻肺腺癌发病率由2.1/10万、2.2/10万分别下降到1.1/10万、1.5/10万, APCs分别为-2.16、-1.39( $P<0.05$ )。与40~50岁肺腺癌晚期患者比较, <40岁患者易发生骨转移、肝转移和肺转移, 接受化疗概率高, 肿瘤易发生在肺下叶或中叶, 但接受放疗的概率低, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Cox回归分析结果显示, 性别、年龄、种族、N分期、M分期、亚部位、肝转移及骨转移是年轻肺腺癌晚期患者预后的影响因素( $P<0.05$ ); 男性较女性预后差( $HR=1.17$ , 95%CI 1.09~1.25); 黑人预后较白人差( $HR=1.12$ , 95%CI 1.02~1.23), 其他种族预后优于白人( $HR=0.83$ , 95%CI 0.77~0.97); 40~50岁患者预后较<40岁患者差( $HR=1.34$ , 95%CI 1.21~1.48); 发生骨转移( $HR=1.29$ , 95%CI 1.19~1.40)和肝转移( $HR=1.40$ , 95%CI 1.28~1.54)者预后差, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。基于以上预后影响因素建立列线图模型, 预测年轻肺腺癌晚期患者1、3、5年的生存曲线下面积(AUC)分别为0.717、0.692和0.699, 校准曲线接近45°对角线。通过风险评分可将患者分为低风险组[1017例(22.7%)、中风险组[2871例(63.9%)]和高风险组[602例(13.4%)], 3组生存概念比较, 差异有统计学意义( $P<0.0001$ )。**结论** 性别、年龄、种族、N分期、M分期、亚部位、肝转移和骨转移是年轻肺腺癌晚期患者的预后影响因素, 据此建立的列线图模型预测效能较高。

**[关键词]** 年轻; 肺腺癌; 预后; 预测模型; 风险分层

## Construction of prognosis prediction and risk stratification model for young patients with advanced lung adenocarcinoma based on SEER database

Liu Jian<sup>1</sup>, Shi Jin<sup>2</sup>, Tian Guo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service Center of Comprehensive Supervision, Health Commission of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050061, China

<sup>2</sup>Cancer Research Institute, <sup>3</sup>Medical Records Room, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

**[Abstract]** **Objective** Based on data from the US SEER database, this study investigates the incidence, epidemiological characteristics, treatment modalities, prognosis assessment, and risk stratification of advanced-stage lung adenocarcinoma in young patients. **Methods** SEER\*Stat software was used to collect the incidence rates of lung adenocarcinoma among people under 50 in the US from 2000 to 2020, with annual percentage changes (APCs) calculated using Joinpoint software. Clinical data of 4490 advanced-stage lung adenocarcinoma patients under 50 years old from the SEER database (2010-2018) were retrospectively collected and analyzed.

**[作者简介]** 刘建, 医学硕士, 主管技师, 主要从事公共卫生方面的研究

Kaplan-Meier method was used to calculate overall survival, log-rank test to estimate survival rates, and Cox proportional hazards regression model to conduct univariate and multivariate prognostic analyses, and a nomogram model was established to predict the survival of young advanced lung adenocarcinoma patients. The predictive performance of the nomogram was evaluated using ROC curves and calibration curves. X-Tile software was used for risk stratification of the prognosis of young advanced lung adenocarcinoma patients. **Results** From 2000 to 2020, the incidence rates of young lung adenocarcinoma in men and women in the US decreased from 2.1/100 000 and 2.2/100 000 to 1.1/100 000 and 1.5/100 000 respectively, with APCs of  $-2.16$  and  $-1.39$  ( $P<0.05$ ). Compared to patients aged 40 to  $<50$  years, patients under 40 were more likely to develop bone metastasis, liver metastasis, and lung metastasis, had a higher probability of receiving chemotherapy, tumors were more likely to occur in the lower or middle lobes of the lung, but had a lower probability of receiving radiotherapy, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Cox regression analysis showed that gender, age, race, N stage, M stage, subsite, liver metastasis, and bone metastasis were prognostic factors for young advanced lung adenocarcinoma patients ( $P<0.05$ ); male patients had worse prognosis than female patients ( $HR=1.17$ , 95%CI 1.09-1.25); African American patients had worse prognosis than Caucasian patients ( $HR=1.12$ , 95%CI 1.02-1.23), other races had better prognosis than Caucasian patients ( $HR=0.83$ , 95%CI 0.77-0.97); patients aged 40 to  $<50$  had worse prognosis than those under 40 ( $HR=1.34$ , 95%CI 1.21-1.48); patients with bone metastasis ( $HR=1.29$ , 95%CI 1.19-1.40) and liver metastasis ( $HR=1.40$ , 95%CI 1.28-1.54) had worse prognosis, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Based on the above prognostic factors, a nomogram model was established to predict 1-year, 3-year, and 5-year survival with areas under the curve (AUC) of 0.717, 0.692, and 0.699 respectively, and the calibration curve was close to the 45° diagonal. According to the risk scores, patients were divided into low-risk group [1017 cases (22.7%)], medium-risk group [2871 cases (63.9%)], and high-risk group [602 cases (13.4%)]. The difference is statistically significant comparing the survival rates among three groups ( $P<0.0001$ ). **Conclusion** Gender, age, race, N stage, M stage, subsite, liver metastasis, and bone metastasis are prognostic factors for young advanced lung adenocarcinoma patients, and the nomogram model established based on these factors has high predictive performance.

[Key words] young; adenocarcinoma of lung; prognosis; prediction model; risk stratification

2020年全球癌症统计报告(GLOBOCAN2020)显示,肺癌依然是全球死亡原因居第一位的恶性肿瘤。据估计,2023年美国新发肺癌238 340例,肺癌导致的死亡达127 070例<sup>[1]</sup>。按组织学亚型,肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC),分别占所有肺癌的15%和85%;NSCLC可进一步分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌,其中腺癌更为常见,也是人群中最多见的肺癌类型<sup>[2-3]</sup>。NSCLC确诊时的中位年龄 $>60$ 岁,常被认为是老年人的疾病;约40%的NSCLC患者最初诊断为IV期<sup>[4]</sup>。近几十年来,随着民众健康意识的提高和低剂量CT筛查的开展,肺癌患者中年轻人占比有上升趋势<sup>[5-6]</sup>,但目前尚无公认的年轻肺癌的年龄定义。根据既往研究,本研究将 $<50$ 岁的肺癌患者定义为年轻肺癌<sup>[7-11]</sup>。有研究显示, $<40$ 岁的年轻肺癌患者预后较老年患者差<sup>[12]</sup>;但也有报道, $<40$ 岁的年轻肺癌患者总体生存率高于老年患者<sup>[13]</sup>。关于年轻肺腺癌近年的发病情况,年轻肺腺癌晚期患者的流行病学特征、治疗方式、预后评估及不同年龄组间生存比较等的研究仍比较欠缺。本研究基于美国国立癌症研究所的SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)数据库中美国肺癌患者的相关数据,探讨年轻肺腺癌晚期患者的临床特征及预后相关因素,并构建预后列线图,以期更好地预测其生存情况,及早识别高风险患者,并推荐分层治疗管理。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性收集SEER数据库中2010—2018年4490例根据病理确诊为年轻肺腺癌晚期的患者信息。纳入标准:(1)国际肿瘤疾病分类第3版(ICD-O-3)的组织学代码为C33.0-C34.9,形态学代码为8140-8384;(2)肿瘤分期为IV期;(3)年龄 $<50$ 岁。排除标准:(1)肿瘤非远端转移;(2)诊断年龄、放疗、分级、种族、生存状态、生存月等其他变量信息缺失或未知。本研究不包括与人类受试者的互动,也不使用SEER数据库中的个人识别信息,因此豁免机构审查委员会的批准和患者知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 计算年轻肺腺癌的发病率** 利用SEER\*Stat软件中的“Rate section”模块,计算2000—2020年美国每10万人口中年轻肺腺癌患者的发病率,并根据2000名美国标准人口进行年龄调整。使用Joinpoint软件计算年度百分比变化(APCs)。

**1.2.2 患者特征分析** 分析年轻肺腺癌晚期患者的年龄、性别、种族、诊断年份、组织学亚型、分期、放疗、化疗、生存时间、生存状态和死亡原因等。收集所有年轻肺腺癌晚期患者的死亡日期或最后接触日期。最后接触日期定义为2018年12月31日。总生存期定义为从诊断到因任何原因死亡的时间。随访终止时间为以下任何一种情况首先出现:失访、

死亡或2018年12月31日。种族分为白人、黑人和其他种族(美洲印第安人、阿拉斯加原住民、亚裔或太平洋岛民)。

**1.2.3 患者预后评估、列线图预测模型构建和风险分层** 采用Kaplan-Meier法计算总生存期,采用log-rank检验估计生存率;对各变量进行风险比例假设,采用Cox比例风险回归模型对研究队列进行单因素和多因素分析,探讨年轻肺腺癌晚期患者的预后影响因素。在Cox比例风险回归模型的基础上,采用列线图预测年轻肺腺癌晚期患者的生存情况。利用X-Tile软件对年轻肺腺癌晚期患者的预后进行风险分层,将其分为高、中、低风险组,并分析3组患者的生存概率差异。

**1.3 统计学处理** 采用R软件(R Core Team, 2020)进行统计分析及绘图。计数资料以例(%)表示,多组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,进一步两两

比较采用Scheffe法。采用ROC曲线及校准曲线评估列线图的预测效果。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义(双侧检验)。

**2 结 果**

**2.1 2000—2020年美国年轻肺腺癌的发病率** 根据SEER数据库中选取的<50岁肺腺癌患者数据,2000—2020年,美国男、女肺腺癌发病率由2.1/10万、2.2/10万分别下降到1.1/10万、1.5/10万,APCs分别为-2.16、-1.39( $P<0.05$ );其中40~50岁男、女肺腺癌发病率由8.5/10万、8.3/10万分别下降到3.8/10万、5.3/10万,APCs分别为-2.7、-1.5( $P<0.05$ ,图1)。近20年间,<40岁女性肺腺癌发病率的波动较男性更加明显。

**2.2 年轻肺腺癌晚期患者的基线特征** 与40~50岁肺腺癌晚期患者相比,<40岁患者易发生骨转移、

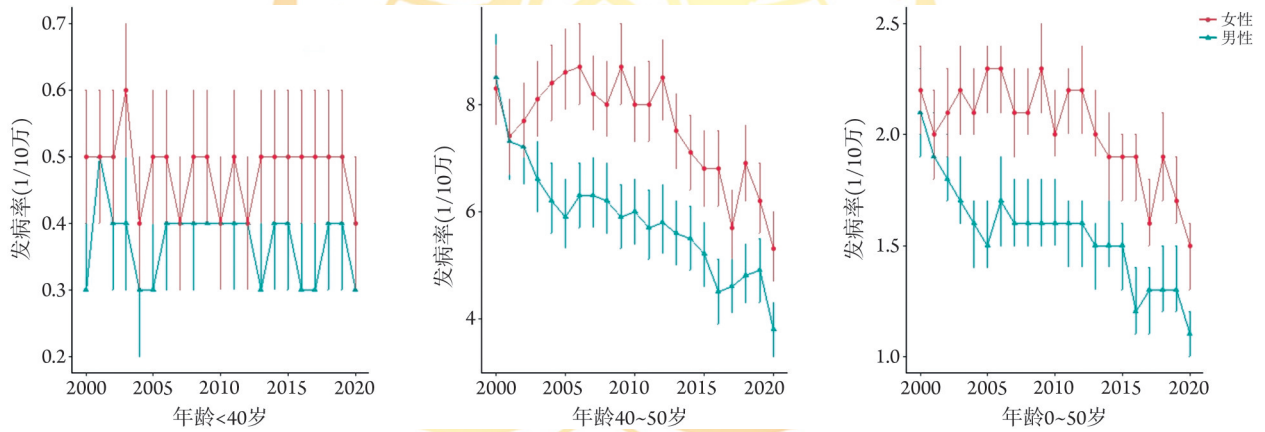


图1 2000—2020年美国年轻肺腺癌发病率

Fig.1 The incidence rate of young patients with adenocarcinoma of lung from 2000 to 2020 in USA

肝转移和肺转移,接受化疗的概率高,肿瘤容易发生在下叶或中叶,但接受放疗的概率低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,表1)。

**2.3 年轻肺腺癌晚期患者预后分析** 经Cox单因素回归分析及比例风险假设检验后,不同性别、年龄、种族、N分期、M分期、亚部位、肝转移及骨转移的年轻肺腺癌晚期患者生存率差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,图2)。Cox多因素分析结果显示,与女性年轻肺腺癌晚期患者比较,男性预后较差( $HR=1.17$ ,95%CI 1.09~1.25);不同种族患者比较,黑人预后较白人差( $HR=1.12$ ,95%CI 1.02~1.23),其他种族预后优于白人( $HR=0.83$ ,95%CI 0.77~0.97);与<40岁患者比较,40~50岁患者的预后较差( $HR=1.34$ ,95%CI 1.21~1.48)。与无区域淋巴结转移患者比较,同侧纵隔内及(或)隆突下淋巴结转移( $N_2$ 分期)的患者预后较差( $HR=1.15$ ,95%CI 1.05~1.26),对侧纵隔、肺门、同侧或对侧前斜角肌及锁骨上淋巴结转移( $N_3$ 分期)

表1 年轻肺腺癌晚期患者的基线信息[例(%)]  
Tab. 1 Basic data of young patients with advanced lung adenocarcinoma [n(%)]

项目	<40岁 (n=728)	40~50岁 (n=3762)	合计 (n=4490)	$\chi^2$	P
性别				0.212	0.645
女	394(54.1)	2001(53.2)	2395(53.3)		
男	334(45.9)	1761(46.8)	2095(46.7)		
种族				22.694	<0.001
黑人	101(13.9)	588(15.6)	689(15.3)		
白人	454(62.4)	2556(67.9)	3010(67.0)		
其他	173(23.8)	618(16.4)	791(17.6)		
T分期				15.248	0.002
T <sub>1</sub>	212(29.1)	945(25.1)	1157(25.8)		
T <sub>2</sub>	123(16.9)	803(21.3)	926(20.6)		
T <sub>3</sub>	132(18.1)	804(21.4)	936(20.8)		
T <sub>4</sub>	261(35.9)	1210(32.2)	1471(32.8)		

(续表)

项目	<40岁 (n=728)	40~50岁 (n=3762)	合计 (n=4490)	$\chi^2$	P
N分期				8.253	0.041
N <sub>0</sub>	177(24.3)	939(25.0)	1116(24.9)		
N <sub>1</sub>	61(8.4)	231(6.1)	292(6.5)		
N <sub>2</sub>	275(37.8)	1568(41.7)	1843(41.0)		
N <sub>3</sub>	215(29.5)	1024(27.2)	1239(27.6)		
M分期				0.282	0.595
M <sub>1A</sub>	220(30.2)	1100(29.2)	1320(29.4)		
M <sub>1B</sub>	508(69.8)	2662(70.8)	3170(70.6)		
放疗				3.621	0.057
否	354(48.6)	1685(44.8)	2039(45.4)		
是	374(51.4)	2077(55.2)	2451(54.6)		
化疗				22.497	<0.001
否	134(18.4)	1007(26.8)	1141(25.4)		
是	594(81.6)	2755(73.2)	3349(74.6)		
骨转移				4.561	0.033
否	378(51.9)	2115(56.2)	2493(55.5)		
是	350(48.1)	1647(43.8)	1997(44.5)		
肺转移				8.836	0.003
否	467(64.1)	2623(69.7)	3090(68.8)		
是	261(35.9)	1139(30.3)	1400(31.2)		
脑转移				0.410	0.522
否	461(63.3)	2335(62.1)	2796(62.3)		
是	267(36.7)	1427(37.9)	1694(37.7)		
肝转移				4.254	0.039
否	580(79.7)	3117(82.9)	3697(82.3)		
是	148(20.3)	645(17.1)	793(17.7)		
分级				2.494	0.287
高分化	21(2.9)	74(2.0)	95(2.1)		
中分化	77(10.6)	396(10.5)	473(10.5)		
低分化	630(86.5)	3292(87.5)	3922(87.3)		
患侧				1.483	0.476
双侧	61(8.4)	278(7.4)	339(7.6)		
左侧	285(39.1)	1431(38.0)	1716(38.2)		
右侧	382(52.5)	2053(54.6)	2435(54.2)		
亚部位				36.090	<0.001
下叶	200(27.5)	839(22.3)	1039(23.1)		
主支气管	26(3.6)	139(3.7)	165(3.7)		
中叶	44(6.0)	164(4.4)	208(4.6)		
交错跨越	7(1.0)	48(1.3)	55(1.2)		
未知	175(24.0)	714(19.0)	889(19.8)		
上叶	276(37.9)	1858(49.4)	2134(47.5)		

患者预后也更差( $HR=1.16$ , 95%CI 1.03~1.27)。与远处转移局限于胸腔内的患者比较, 远处转移在胸腔外(M<sub>1B</sub>分期)的患者预后较差( $HR=1.16$ , 95%CI 1.07~1.27)。对于晚期患者, 骨转移( $HR=1.29$ , 95%CI 1.19~1.40)和肝转移( $HR=1.40$ , 95%CI 1.28~1.54)患者的预后较无转移患者差, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

就亚部位而言, 与肺下叶的腺癌比较, 主支气管( $HR=1.37$ , 95%CI 1.13~1.65)和肺上叶( $HR=1.18$ , 95%CI 1.08~1.30)的腺癌预后较差( $P<0.01$ ), 而肺中叶的腺癌预后差异无统计学意义( $P>0.05$ , 图3)。

**2.4 年轻肺腺癌晚期患者预后列线图模型** 基于年轻肺腺癌晚期患者的预后危险因素构建列线图模型。根据列线图可得到每个因素对应的分值, 通过分值相加得到的总分定位在总分轴上即可确定患者1、3、5年总体生存的估计概率。在生存列线图中, 种族对预后的影响最为明显, 其次是亚部位、肝转移、年龄、性别等; 而远端转移(N<sub>3</sub>、M<sub>1B</sub>分期)对预后的影响较小(图4A)。ROC曲线显示, 预后列线图1、3、5年的曲线下面积(AUC)分别为0.717、0.692和0.699, 校准曲线接近45°对角线(图4B、C)。

**2.5 年轻肺腺癌晚期患者预后风险分层** 使用X-tile软件计算列线图总分与预后相关的最佳截断值, 将4490例年轻肺腺癌晚期患者分为低风险组1017例(22.7%, 总分<158.24分)、中风险组2871例(63.9%, 总分158.24~223.70分)和高风险组602例(13.4%, 总分223.75~288.99分), 3组生存概率比较差异有统计学意义( $P<0.0001$ , 图5)。

### 3 讨论

虽然相关文献报道, 美国SEER数据库中不到5%的肺癌患者在诊断时年龄<50岁<sup>[8]</sup>, 但是, 鉴于肺癌的高发病率和病死率, 对年轻肺癌患者的研究仍值得关注。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2022年版筛查指南建议>50岁且有高危因素的人群常规行低剂量CT筛查, 对年青群体则为“不推荐”<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示, 2000—2020年美国年轻肺腺癌患者的发病率逐年下降, 这与另一篇基于SEER数据库的2000—2019年0~54岁肺癌发病率数据基本一致<sup>[15]</sup>。需要注意的是, <40岁女性肺腺癌发病率的波动较男性更加明显。可能的原因为: (1)非吸烟肺癌在年轻女性中发病率较高, 在过去十年中, 非吸烟者的肺癌诊断率增高1倍, 而多种非吸烟危险因素与肺癌的发展有关, 包括肺癌致癌物、室内烹饪烟雾和二手烟等<sup>[16-17]</sup>; (2)青年女性表达胃泌素释放肽受体基因, 可提高女性对烟草等致癌物的敏感性, 仅需摄入少量致癌物就可能诱发肺癌的发生; (3)NSCLC可能有家族倾向, 相关研究显示, 一级女性亲属的患病风险往往高于一级男性亲属, 提示了肺癌家族史在无吸烟史家庭中的影响<sup>[18]</sup>。此外, 年轻时患肺癌通常与遗传风险有关。据报道, 女性携带易感性多态性和位点及关键驱动基因[如TP53和Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat

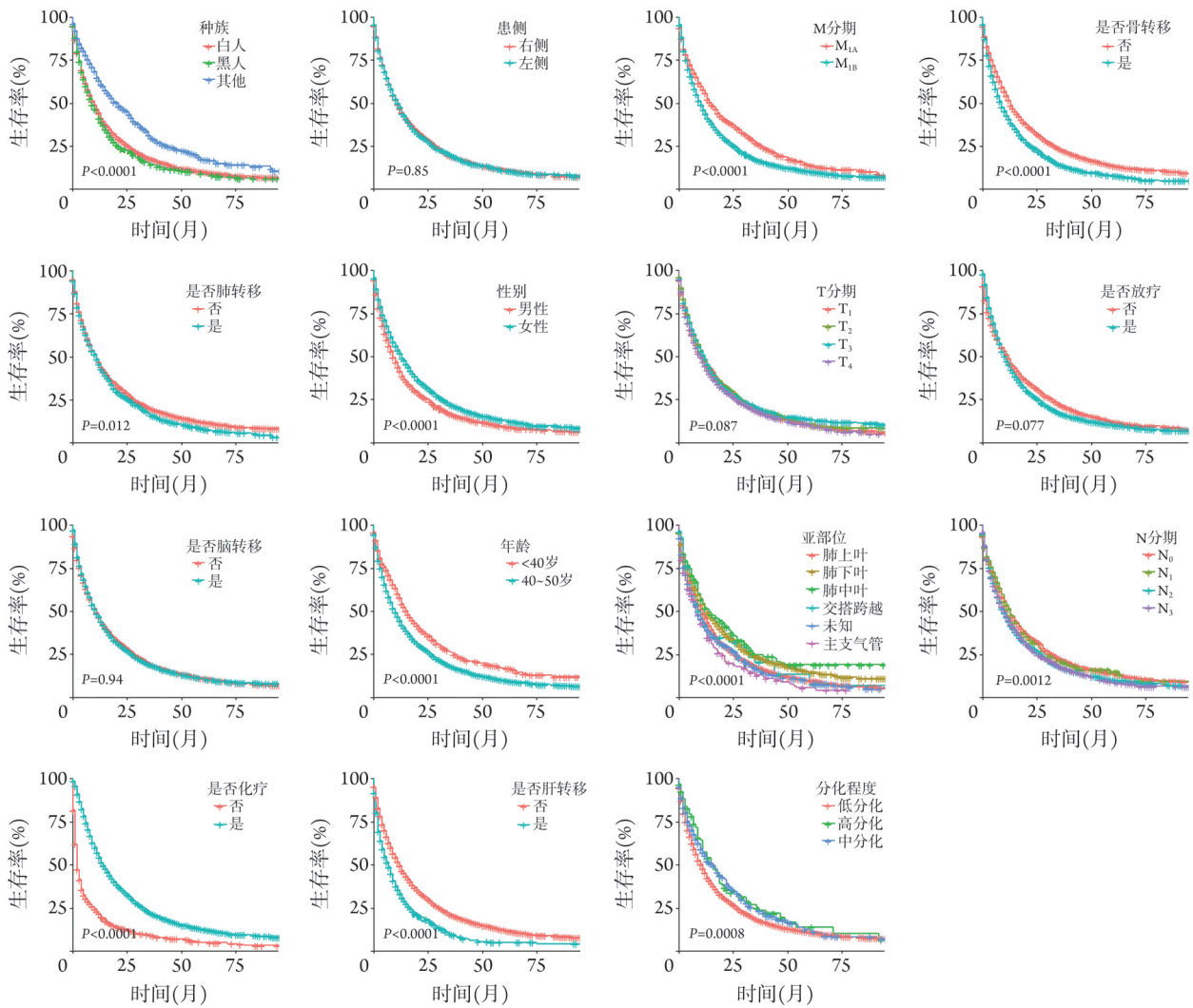


图2 年轻肺腺癌晚期患者各观测指标对应的生存情况

Fig.2 Observation indicators and survival probability in young patients with advanced lung adenocarcinoma

sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)]的突变频率更高<sup>[19-20]</sup>。

在年龄方面, 本研究结果显示, <40岁肺腺癌晚期患者的总体生存期优于40~50岁患者; 与以往部分研究一致, 这些研究显示年龄是肺腺癌患者生存的影响因素<sup>[21-23]</sup>。有研究显示, 与老年肺癌患者比较, 青年患者更易发生淋巴结转移, 但其5年生存率差异无统计学意义<sup>[24]</sup>; 另有报道年轻肺癌患者预后较老年患者差<sup>[25]</sup>。这可能是由于年轻肺癌患者较老年患者的肿瘤细胞分裂更活跃, 肿瘤倍增时间短, 易发生淋巴结转移, 且治疗效果和长期预后差, 也可能与年轻肺癌患者的年龄分组不同有关<sup>[26]</sup>。就性别而言, 年轻女性晚期肺癌生存率优于男性, 一项Meta分析结果也显示, 部分针对性治疗可能受性别的影响, 女性的生存结局更好, 这可能与不同激素和受体表达水平的差异、EGFR突变率高或对于治疗的敏感度高有关<sup>[27-29]</sup>。除了性别是年轻肺腺癌晚

期患者的独立预后因素外, 种族因素也不容忽视。本研究发现, 与其他种族人群相比, 黑人和白人的预后均较差。这与之前另一报道的SEER数据库中其他种族人群预后更好的结果一致<sup>[30]</sup>。

晚期肺癌患者常见的转移部位是脑、骨、肝及呼吸系统, 远端脏器转移可能是肺腺癌晚期患者独立的预后影响因素<sup>[31]</sup>。研究显示, 有远端器官转移的肺癌患者生存期普遍短于无器官转移者, 患者发生器官转移多提示肿瘤侵袭性较强, 预后较差<sup>[32]</sup>。肝转移是NSCLC患者常见且预后较差的转移类型, 晚期肝转移的发生率可达20%左右<sup>[23,33]</sup>。年轻患者发生肝转移的风险较高, 原因可能是其拥有较好的血管生成微环境, 由此可促进肿瘤生长和转移, 同时肿瘤需要更具侵袭性才能逃脱年轻个体的免疫监测<sup>[34]</sup>。本研究肝转移患者的总体生存率较低, 与以往的研究结果一致<sup>[35-36]</sup>。

肺腺癌患者早期一般无明显症状, 易发生转移

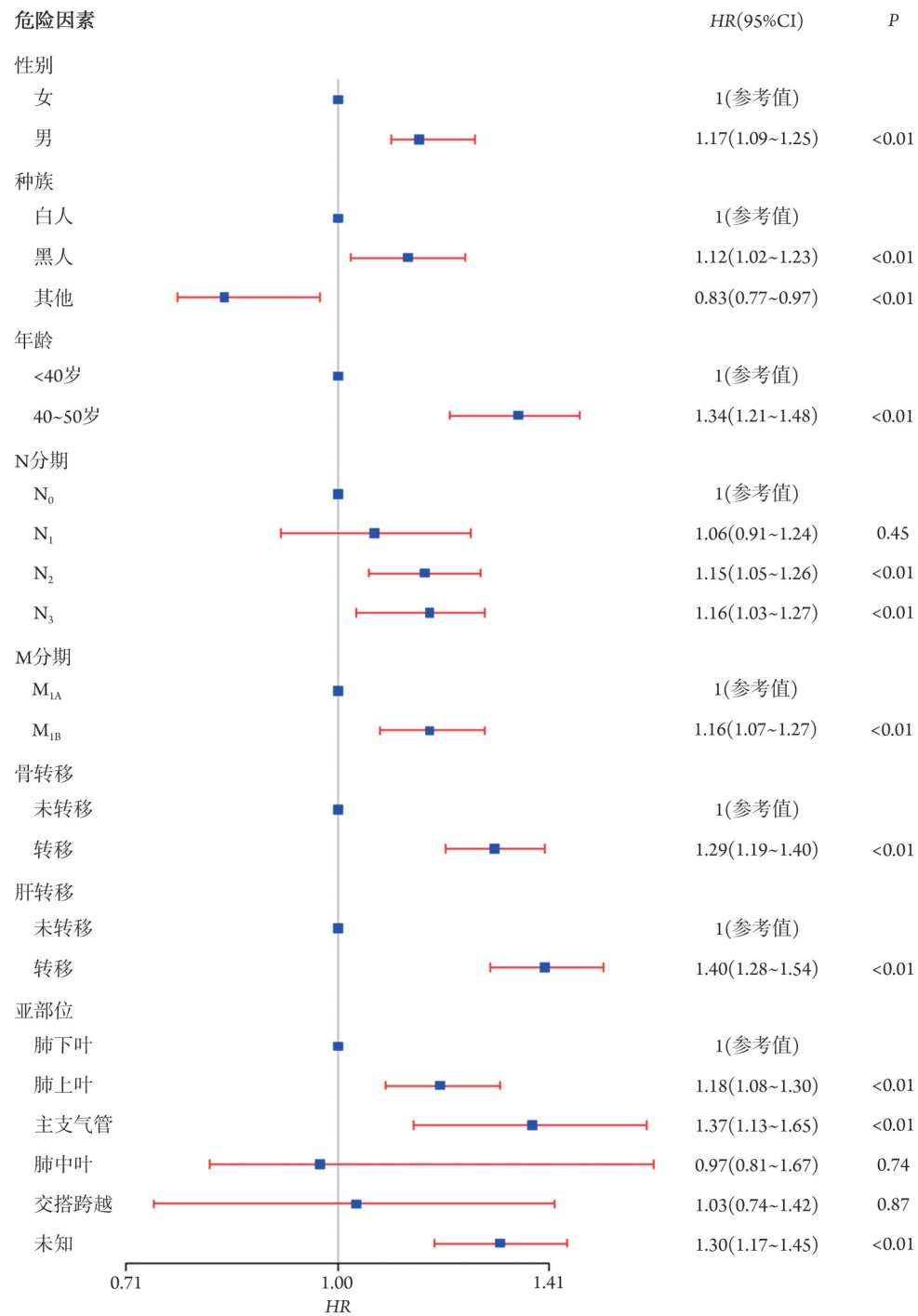


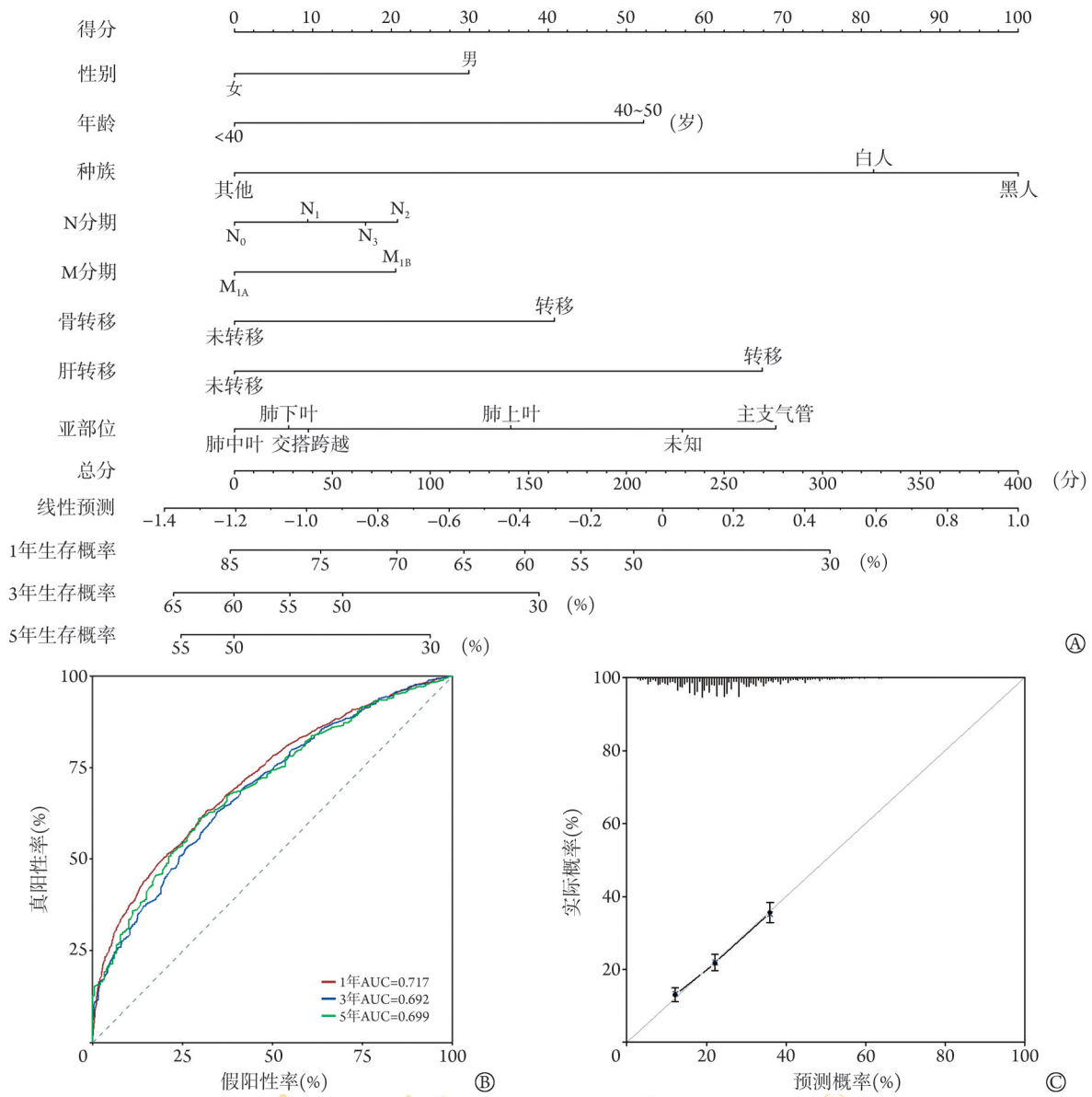
图3 年轻肺腺癌晚期患者Cox多因素分析结果

Fig.3 Cox multivariate analysis on young patients with advanced lung adenocarcinoma

而侵犯神经、淋巴管和血管等，预后较差<sup>[37]</sup>。因此，探究年轻肺腺癌晚期患者预后的相关危险因素并建立预测模型，可为临床医师实施个体化干预提供科学依据，以改善预后。与传统的统计分析相比，列线图更为直观简便，有利于临床医师安排个体化治疗和应对患者咨询。因此，本研究通过分析年轻肺腺癌晚期患者预后相关因素，构建列线图预后模型。本研究基于SEER数据库应用大样本量的年轻肺腺癌晚期患者临床数据；AUC曲线、校准曲线提示预测

模型判别准确性较高，模型的预测值与真实值的一致性较好；预测模型可根据风险评分将患者分为不同的风险亚组，可更好地预测肺腺癌患者的个体化生存情况。

本研究存在的局限性：(1)SEER数据库中未提供患者的吸烟史、恶性肿瘤家族史和基因突变情况；(2)SEER数据库对于晚期肺腺癌的治疗信息记录相对简单，无法获取化疗用药及频率、靶向治疗等情况；(3)本研究建立的预后预测模型未进行外部验



A. 列线图模型; B. 校准曲线; C. ROC曲线  
 图4 年轻肺腺癌晚期患者预后列线图模型、校准曲线及ROC曲线

Fig.4 The nomogram model, its calibration curve and ROC curve for prognosis of young patients with advanced lung adenocarcinoma

证, 模型的外推性尚待进一步确认。

综上所述, 年轻肺腺癌晚期患者总体预后较差, 性别、年龄、种族、N分期、M分期、亚部位、肝转移、骨转移、肺转移和化疗均是患者预后的独立危险因素, 本研究据此建立了年轻肺腺癌晚期患者的预后预测模型, 并依据风险评分将患者分为高中低3个风险亚组, 可为肺腺癌患者的个体化治疗提供参考。本研究基于美国SEER数据库中年轻肺腺癌晚期患者的数据, 我国此类人群的危险因素及预后将是未来研究的重要方向。此外, 国内外的肺癌筛查推荐年龄多为40岁甚至45岁以上, 探索适合中国年轻居民的肺癌筛查方案也是当前肺癌防治研究的重要任务之一。

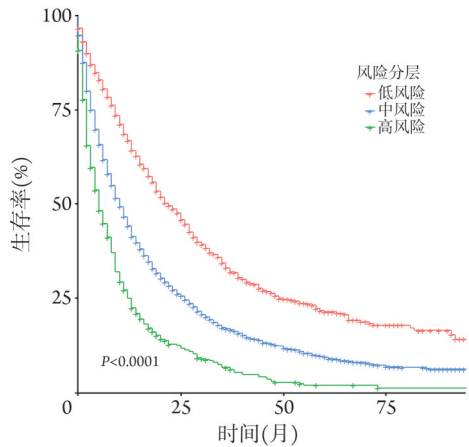


图5 年轻肺腺癌晚期患者风险分层生存曲线(n=4490)  
 Fig.5 Risk stratification survival curves of young patients with advanced lung adenocarcinoma (n=4490)

## 【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, *et al.* Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, *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.
- [3] Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, *et al.* Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing[J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1107-1120.
- [4] Nicolau JS, Lopez RVM, de Moraes Luizaga CT, *et al.* Survival analysis of young adults from a Brazilian cohort of non-small cell lung cancer patients[J]. *Ecancermedalscience*, 2021, 15: 1279.
- [5] 周思成, 沈诚, 车国卫. 青年型非小细胞肺癌治疗研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(12): 888-894.
- [6] 廖金花, 钱和生, 李晓琴, 等. ≤40岁肺癌患者109例临床病理特点及预后分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(15): 1096-1100.
- [7] Dell'Amore A, Monteverde M, Martucci N, *et al.* Surgery for non-small cell lung cancer in younger patients: what are the differences? [J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(1): 62-68.
- [8] Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, *et al.* Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(3): 313-320.
- [9] Igata F, Uchino J, Fujita M, *et al.* Clinical features of lung cancer in Japanese patients aged under 50[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(7): 3377-3380.
- [10] Dingillo G, Bassiri A, Badrinathan A, *et al.* Lung cancer in young patients is associated with more advanced disease but better overall survival[J]. *J Surg Res*, 2023, 292: 307-316.
- [11] Fritz I, Olsson H. Lung cancer in young women in Southern Sweden: a descriptive study[J]. *Clin Respir*, 2018, 12(4): 1565-1571.
- [12] Bratova M, Brat K, Hurdalkova K, *et al.* Lung cancer *versus* "young cancer": is non-small cell lung cancer in young patients a different entity? [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2022, 11(5): 451-458.
- [13] He CH, Shih JF, Lai SL, *et al.* Non-small cell lung cancer in the very young: higher EGFR/ALK mutation proportion than the elder[J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83(5): 461-465.
- [14] Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, *et al.* NCCN Guidelines® insights: lung cancer screening, version 1. 2022[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(7): 754-764.
- [15] Fu Y, Liu J, Chen Y, *et al.* Gender disparities in lung cancer incidence in the United States during 2001-2019[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12581.
- [16] Cufari ME, Proli C, de Sousa P, *et al.* Increasing frequency of non-smoking lung cancer: presentation of patients with early disease to a tertiary institution in the UK[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84: 55-59.
- [17] Lebrecht MB, Crosbie EJ, Smith MJ, *et al.* Targeting lung cancer screening to individuals at greatest risk: the role of genetic factors [J]. *J Med Genet*, 2021, 58(4): 217-226.
- [18] Lin H, Huang YS, Yan HH, *et al.* A family history of cancer and lung cancer risk in never-smokers: a clinic-based case-control study[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(2): 94-98.
- [19] Kim HR, Kim SY, Kim CH, *et al.* Sex-specific incidence of EGFR mutation and its association with age and obesity in lung adenocarcinomas: a retrospective analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(11): 2283-2290.
- [20] Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(9): 2376-2382.
- [21] Liao Y, Fan X, Wang X. Effects of different metastasis patterns, surgery and other factors on the prognosis of patients with stage IV non-small cell lung cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) linked database analysis[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 581-592.
- [22] Toffart AC, Duruisseaux M, Brichon PY, *et al.* Operation and chemotherapy: prognostic factors for lung cancer with one synchronous metastasis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(3): 957-965.
- [23] Campos-Balea B, de Castro Carpeño J, Massutí B, *et al.* Prognostic factors for survival in patients with metastatic lung adenocarcinoma: an analysis of the SEER database[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(11): 3357-3364.
- [24] Shi J, Li D, Liang D, *et al.* Epidemiology and prognosis in young lung cancer patients aged under 45 years old in Northern China[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6817.
- [25] 王卫谦, 刘宏旭, 石岱旺, 等. 青年与老年非小细胞肺癌的临床特征及预后比较[J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43(7): 661-663.
- [26] Maruyama R, Yoshino I, Yohena T, *et al.* Lung cancer in patients younger than 40 years of age[J]. *J Surg Oncol*, 2001, 77(3): 208-212.
- [27] Pinto JA, Vallejos CS, Raez LE, *et al.* Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? [J]. *ESMO Open*, 2018, 3(3): e000344.
- [28] Cheng TD, Darke AK, Redman MW, *et al.* Smoking, sex, and non-small cell lung cancer: steroid hormone receptors in tumor tissue (S0424)[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(7): 734-742.
- [29] Pitz MW, Musto G, Navaratnam S. Sex as an independent prognostic factor in a population-based non-small cell lung cancer cohort[J]. *Can Respir J*, 2013, 20(1): 30-34.
- [30] Zhao D, Zhang R, Yang L, *et al.* The independent prognostic effect of marital status on non-small cell lung cancer patients: a population-based study[J]. *Front Med*, 2023, 10: 1136877.
- [31] Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, *et al.* Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(1): 217-221.
- [32] 罗文卿, 李源奇, 叶飞, 等. 肺腺癌患者列线图预后模型的构建与验证[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(3): 197-204.
- [33] Fang Y, Su C. Research progress on the microenvironment and immunotherapy of advanced non-small cell lung cancer with liver metastases[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 893716.
- [34] 邓跃扬, 廖志晓, 朱津丽, 等. 非小细胞肺癌肝转移预后模型的列线图构建[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(7): 18-24.
- [35] Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, *et al.* Metastatic sites and survival in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(1): 78-84.
- [36] Gibson AJW, Li H, D'Silva A, *et al.* Impact of number *versus* location of metastases on survival in stage IV M1b non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2018, 35(9): 117.
- [37] 王高祥, 熊燃, 吴汉然, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值预测根治性切除肺腺癌患者预后分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(8): 588-593.

(责任编辑: 蒋铭敏)