

# 喉鳞状细胞癌术后患者预后列线图的构建和验证<sup>\*</sup>

徐娟<sup>1</sup> 张立庆<sup>1</sup> 董伟达<sup>1</sup> 陈曦<sup>1</sup> 周涵<sup>1</sup> 殷敏<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨术前血液功能指标、临床病理特征与喉鳞状细胞癌(LSCC)术后患者预后的关系,建立LSCC患者术后生存和复发时间的预测列线图。方法:回顾性分析接受初次手术治疗的530例LSCC患者的病例资料。将患者按7:3的比例随机分为训练组(371例)和验证组(159例),基于Cox回归模型构建总生存期(OS)和无复发生存期(RFS)列线图,对列线图进行验证,并与肿瘤TNM分期进行比较。结果:多因素分析结果显示年龄、手术方式、肿瘤直径、TNM分期、颈部淋巴结转移、纤维蛋白原水平和系统免疫炎症指数与OS显著相关,手术方式、肿瘤直径、TNM分期、颈部淋巴结转移、国际标准化比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值与RFS显著相关。基于上述因素构建列线图,训练组OS及RFS列线图的C-index分别为0.755和0.687,均高于TNM分期(0.657和0.582);验证组OS及RFS列线图的C-index分别为0.717和0.646,均高于TNM分期(0.599和0.528)。本列线图的受试者工作特征曲线下面积也均高于TNM分期。校准曲线显示模型具有较好的一致性。决策曲线分析显示本列线图比TNM分期具有更高的临床获益。结论:基于独立预后因素构建的LSCC术后患者的1、3、5年OS和RFS的预测列线图,该模型对指导LSCC个体化诊疗有一定的临床意义。

**[关键词]** 喉肿瘤;癌,鳞状细胞;总生存期;无复发生存期;预后;列线图

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2022.12.003

**[中图分类号]** R739.65 **[文献标志码]** A

## Development and validation of nomogram for predicting prognosis of patients with laryngeal squamous cell carcinoma after surgery

XU Juan ZHANG Liqing DONG Weida CHEN Xi ZHOU Han YIN Min

(Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: YIN Min, E-mail: simisodo@126.com

**Abstract Objective:** To explore the relationship between preoperative blood indexes, clinicopathological characteristics and prognosis of patients with laryngeal squamous cell carcinoma(LSCC), and to establish a nomogram for predicting survival and recurrence time of LSCC patients. **Methods:** The clinical data of 530 patients with LSCC who received primary surgical treatment were analyzed retrospectively. The patients were randomly divided into training group and testing group according to the ratio of 7:3. The nomograms of overall survival(OS) and recurrence-free survival(RFS) were constructed based on Cox regression model, and the nomograms were verified and compared with TNM stage. **Results:** The results of multivariate analysis showed that age, operation mode, tumor diameter, TNM stage, cervical lymph node metastasis, fibrinogen level and systemic immune inflammation index were significantly correlated with OS, while operation mode, tumor diameter, TNM stage, cervical lymph node metastasis, international normalized ratio, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio were significantly correlated with RFS. The nomograms were constructed based on the above factors. The C-indexes of the nomograms of OS and RFS in the training group were 0.755 and 0.687, respectively, which were higher than those of TNM stage(0.657 and 0.582). In the testing group, the C-indexes of OS and RFS nomograms were 0.717 and 0.646, respectively, which were higher than those of TNM stage(0.599 and 0.528). The area under the receiver operating characteristic curves of these nomograms were also higher than TNM stage. The calibration curves showed that the models had good consistency. Decision curve analysis(DCA) showed that these nomograms had higher clinical benefit than TNM stage. **Conclusion:** Based on the independent prognostic factors, the predictive nomograms of OS and RFS at 1, 3 and 5 years after LSCC were constructed, which have certain clinical significance in guiding the individualized diagnosis and treatment of LSCC.

**Key words** laryngeal neoplasms; carcinoma, squamous cell; overall survival; recurrence-free survival; prognosis; nomogram

<sup>\*</sup>基金项目:江苏省卫生健康委面上项目(No:H2019001)

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科(南京,210029)

通信作者:殷敏,E-mail:simisodo@126.com

喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)是发病率较高的上呼吸道肿瘤,约占所有头颈部恶性肿瘤的 20%<sup>[1]</sup>, 占所有喉癌的 98%<sup>[2]</sup>。2020 年全球癌症统计报告显示喉癌新发病例约 18 万例,新增死亡病例约 10 万例<sup>[3]</sup>。目前喉癌患者的长期预后仍不理想,若能早期发现哪些喉癌患者存在不良生存和复发的风险,将对其治疗效果的测评和后续治疗的选择起到关键性的作用,因此寻找全面、使用便捷的临床指标和模型来预测喉癌术后患者的预后,是临床实践中迫切需要解决的问题。列线图是近年来兴起的一种预测统计模型的可视化工具,具有精准、个性化及使用便捷等特点,已被应用于预测恶性肿瘤的预后<sup>[4]</sup>。大量研究表明,肿瘤患者的预后除了与其肿瘤特征密切相关外,还受患者自身机体反应的影响,其中凝血功能、炎症指标和营养状态都在不同程度上影响肿瘤的治疗反应及后续发展<sup>[5-7]</sup>。因此,本研究针对初次接受手术治疗的 LSCC 患者,将其临床病理特征与术前血液功能指标结合起来分析,并尝试构建列线图,用于预测 LSCC 术后患者的预后,帮助临床医生做出更好的决策,为患者提供后续个性化的诊疗方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2009 年 1 月—2018 年 12 月在南京医科大学第一附属医院接受手术治疗的 LSCC 患者的病例资料。经筛选后共有 530 例患者符合标准进入研究,按 7:3 比例随机分为训练组和验证组。训练组 371 例,其中男 362 例,女 9 例;验证组 159 例,其中男 152 例,女 7 例。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①初次行喉癌手术;②术前未行放疗;③病理组织学证实为 LSCC;④年龄>18 岁。排除标准:①已手术、放疗或复发及转移的 LSCC 患者;②合并其他恶性肿瘤或血液系统疾病;③随访资料不完整。

### 1.3 数据收集

采用本科室数据库收集患者的相关资料,主要包括姓名、年龄、性别、手术方式、肿瘤原发部位、肿瘤最大直径、TNM 分期、病理分化程度、颈部淋巴结转移、术后咽瘘、白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平等。计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR),衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值(derived neutrophil-lymphocyte ratio, dNLR),血小板与淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR),单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte-lymphocyte ra-

tio, MLR),系统免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII),预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)。所有检查均在术前 3 d 内完成。

### 1.4 术后随访

本研究的研究终点为总生存期(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS),OS 定义为从初次手术到患者死亡的时间。RFS 定义为从初次手术到疾病首次复发的时间。通过门诊复查和电话联系进行定期随访,术后 2 年内每 3 个月复查 1 次,此后 3~5 年每 6 个月复查 1 次。随访时间截至 2021 年 12 月 31 日。该研究方案已得到本院伦理委员会批准。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件和 R 4.2.0 软件进行统计学分析。使用 SPSS 绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)计算最佳截断值。连续变量选择中位数进行描述,成组 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验进行组间比较,分类变量选择频数(百分比)进行描述, $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法进行组间比较,生存数据用 Kaplan-Meier(KM)和 log-rank 检验进行分析。使用 Cox 比例风险模型进行单因素、多因素分析,得到独立预后因素。基于独立预后因素用 R 中 rms 包构建列线图,采用 bootstrap 法采样(次数=1000)进行内部验证,计算一致性指数(C-index, C 指数)和时间依赖的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)评价模型的区分度,绘制校准曲线评价模型的一致性,用 rmda 包绘制决策曲线(decision curve analysis, DCA)评估列线图模型在临床应用中的价值与获益。此外,通过 C 指数、AUC 和 DCA 将列线图与 2017 年美国癌症联合会(American Joint Commission for Cancer, AJCC)第 8 版喉癌 TNM 分期系统进行比较。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

在患者的病理特征中,训练组和验证组的组间差异无统计学意义(表 1)。患者的中位年龄为 64 岁。两组 OS 和 RFS 的中位随访时间均为 60 个月。1 年、3 年和 5 年的 OS 率分别为 95.4%、82.1%和 71.5%,1 年、3 年和 5 年的 RFS 率为 84.0%、69.0%和 62.1%。

### 2.2 术前血液标志物截断值的确定

分别以 OS 和 RFS 为终点,绘制血液标志物的 ROC 曲线并计算 AUC。在 OS 中,截断值分别为:INR 为 1.065(灵敏性 23.8%,特异性 89.3%,AUC 0.577),FIB 为 3.115 g/L(灵敏性 58.0%,特异性 73.6%,AUC 0.673),NLR 为 2.39(灵敏性 45.5%,特异性 76.9%,AUC 0.607),dNLR 为

1.467 (敏感性 32.2%, 特异性 80.4%, AUC 0.563), PLR 为 122.937 (敏感性 40.6%, 特异性 78.2%, AUC 0.585), MLR 为 0.287 (敏感性 44.8%, 特异性 75.5%, AUC 0.607), SII 为 415.692 (敏感性 54.5%, 特异性 70.8%, AUC 0.621), PNI 为 55.2 (敏感性 20.3%, 特异性 81.3%, AUC 0.437), 由于 INR、NLR、dNLR、PLR、MLR 和 PNI 的灵敏度过低, 遂予以排除。根据截断值分别将 FIB 和 SII 分为高低风险组, 予以 KM 分析并行 log-rank 检验, 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。在 RFS 中, 截断值分别为: INR 为 0.995 (敏感性 56.7%, 特异性 55.1%, AUC 0.558), FIB 为 3.345 g/L (敏感性 39.6%,

特异性 78.5%, AUC 0.611), NLR 为 2.154 (敏感性 51.3%, 特异性 71.7%, AUC 0.63), dNLR 为 1.344 (敏感性 58.3%, 特异性 58.3%, AUC 0.599), PLR 为 105.091 (敏感性 56.1%, 特异性 67.6%, AUC 0.626), MLR 为 0.234 (敏感性 58.3%, 特异性 60.7%, AUC 0.616), SII 为 405.968 (敏感性 55.1%, 特异性 71.1%, AUC 0.653), 由于 FIB 的灵敏度过低, PNI 的 AUC 为 0.462, 遂予以排除。根据截断值将 INR、NLR、dNLR、PLR、MLR 和 SII 分为高低风险组, 予以 KM 分析并行 log-rank 检验, 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 1 LSCC 患者的临床特征

项目	总例数 (n=530)	训练组 (n=371)	验证组 (n=159)	例 (%)	P 值
年龄/岁					1.000
≤64	287(54.2)	195(52.6)	92(57.9)		
>64	243(45.8)	176(47.4)	67(42.1)		
性别					1.000
男	514(97.0)	362(97.6)	152(95.6)		
女	16(3.0)	9(2.4)	7(4.4)		
手术方式					1.000
部分喉 <sup>a)</sup>	394(74.3)	275(74.1)	119(74.8)		
全喉 <sup>b)</sup>	136(25.7)	96(25.9)	40(25.2)		
肿瘤部位					1.000
声门型	414(78.1)	286(77.1)	128(80.5)		
非声门型	116(21.9)	85(22.9)	31(19.5)		
肿瘤最大直径/cm					1.000
≤1	274(51.7)	191(51.5)	83(52.2)		
>1	256(48.3)	180(48.5)	76(47.8)		
TNM 分期					1.000
I + II	381(71.9)	268(72.2)	113(71.1)		
III + IV	149(28.1)	103(27.8)	46(28.9)		
病理分化程度					1.000
高+中	461(87.0)	326(87.9)	135(84.9)		
低	69(13.0)	45(12.1)	24(15.1)		
颈部淋巴结转移					0.931
否	464(87.5)	324(87.3)	140(88.1)		
是	66(12.5)	47(12.7)	19(11.9)		
咽瘘					0.750
否	506(95.5)	353(95.1)	153(96.2)		
是	24(4.5)	18(4.9)	6(3.8)		

注: <sup>a)</sup> 部分喉包括各种形式的经口支撑喉镜下手术及开放式喉部分切除术; <sup>b)</sup> 全喉即全喉切除术。

2.3 影响 LSCC 术后患者预后的 Cox 回归分析结果

以 OS 为终点, 单因素分析结果显示年龄、手术方式、肿瘤部位、肿瘤直径、TNM 分期、病理分化程度、淋巴结转移、术后咽瘘、FIB 和 SII 是 OS 的

相关因素, 多变量分析后, 年龄、手术方式、肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移、FIB、SII 是 OS 的独立预后因素(表 2)。以 RFS 为终点, 单因素分析结果显示手术方式、肿瘤部位、肿瘤直径、TNM 分期、病

理分化程度、淋巴结转移、INR、NLR、dNLR、PLR、MLR 和 SII 是 DFS 的相关因素,多变量分析后,手

术方式、肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移、INR、NLR 和 PLR 是 RFS 的独立预后因素(表 3)。

表 2 训练组中 OS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

项目	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄/岁( $\leq 64$ vs. $>64$ )	1.716(1.161~2.537)	0.007	1.695(1.135~2.532)	0.010
性别(男 vs. 女)	0.415(0.058~2.972)	0.381		
手术方式(部分喉 vs. 全喉)	2.776(1.887~4.084)	$<0.001$	0.445(0.219~0.907)	0.026
肿瘤部位(声门型 vs. 非声门型)	2.571(1.736~3.807)	$<0.001$		
肿瘤直径/cm( $\leq 1$ vs. $>1$ )	2.830(1.873~4.274)	$<0.001$	1.691(1.010~2.831)	0.046
TNM 分期(I + II vs. III + IV)	3.677(2.505~5.396)	$<0.001$	2.429(1.212~4.867)	0.012
病理分化程度(高+中 vs. 低)	2.539(1.598~4.034)	$<0.001$		
颈部淋巴结转移(否 vs. 是)	3.909(2.544~6.005)	$<0.001$	2.069(1.143~3.745)	0.016
咽瘘(否 vs. 是)	2.356(1.189~4.668)	0.014		
FIB( $\leq 3.115$ vs. $>3.115$ )	3.178(2.146~4.705)	$<0.001$	1.967(1.290~3.000)	0.002
SII( $\leq 415.692$ vs. $>415.692$ )	2.649(1.802~3.895)	$<0.001$	1.913(1.270~2.881)	0.002

表 3 训练组中 RFS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

项目	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄/岁( $\leq 64$ vs. $>64$ )	1.227(0.872~1.726)	0.242		
性别(男 vs. 女)	0.826(0.263~2.596)	0.744		
手术方式(部分喉 vs. 全喉)	1.584(1.100~2.280)	0.014	0.285(0.139~0.584)	$<0.001$
肿瘤部位(声门型 vs. 非声门型)	1.910(1.327~2.751)	$<0.001$		
肿瘤直径/cm( $\leq 1$ vs. $>1$ )	1.991(1.404~2.824)	$<0.001$	1.591(1.030~2.456)	0.036
TNM 分期(I + II vs. III + IV)	2.064(1.454~2.929)	$<0.001$	2.035(1.003~4.128)	0.049
病理分化程度(高+中 vs. 低)	1.784(1.128~2.821)	0.013		
颈部淋巴结转移(否 vs. 是)	2.631(1.740~3.977)	$<0.001$	2.072(1.124~3.822)	0.020
咽瘘(否 vs. 是)	1.899(0.996~3.620)	0.052		
INR( $\leq 0.995$ vs. $>0.995$ )	1.550(1.097~2.189)	0.013	1.450(1.018~2.065)	0.039
NLR( $\leq 2.154$ vs. $>2.154$ )	2.378(1.689~3.349)	$<0.001$	1.627(1.005~2.636)	0.048
dNLR( $\leq 1.344$ vs. $>1.344$ )	1.728(1.223~2.442)	0.002		
PLR( $\leq 105.091$ vs. $>105.091$ )	2.376(1.682~3.357)	$<0.001$	1.524(1.005~2.312)	0.048
MLR( $\leq 0.234$ vs. $>0.234$ )	2.058(1.452~2.917)	$<0.001$		
SII( $\leq 405.968$ vs. $>405.968$ )	2.491(1.765~3.515)	$<0.001$		

## 2.4 列线图的构建

在训练组中,根据 Cox 回归分析确定的年龄、手术方式、肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移、FIB 和 SII 建立了 1、3 和 5 年 OS 的列线图(图 1a),根据手术方式、肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移、INR、NLR 和 PLR 建立了 1、3 和 5 年 RFS 的列线图(图 1b)。在列线图中,每个预测变量的线的长度表示其对生存结果的影响程度。分别计算入组的每例患者 OS 和 RFS 对应的总分,绘制 ROC 曲线,计算 OS 的 AUC 为 0.784,截断值为 219.02(灵敏性 75.2%,特异性 74.1%),RFS 的 AUC 为 0.711,截断值为 203.51(灵敏性 51.5%,特异性 87.1%),根据截断值进行风险分层,将患者分为高、低风险组,予以 KM 分析并行 log-rank 检验,

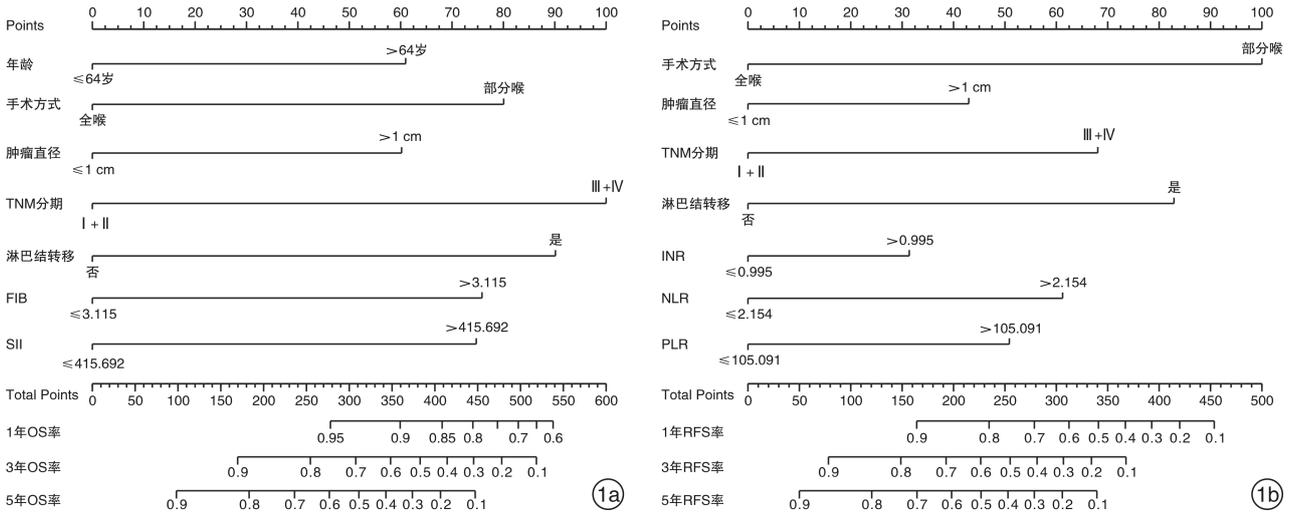
组间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

## 2.5 列线图的验证与比较

在训练组中,OS 列线图和 TNM 分期 C 指数分别为 0.755(95%CI: 0.712~0.798)和 0.657(95%CI: 0.612~0.702),RFS 列线图和 TNM 分期 C 指数分别为 0.687(95%CI: 0.64~0.734)和 0.582(95%CI: 0.541~0.623)。在验证组中,OS 列线图和 TNM 分期 C 指数分别为 0.717(95%CI: 0.641~0.793)和 0.599(95%CI: 0.519~0.679),RFS 列线图和 TNM 分期 C 指数分别为 0.646(95%CI: 0.573~0.719)和 0.528(95%CI: 0.465~0.591)。计算 AUC,在训练组中,OS 列线图的 1、3 和 5 年 AUC 分别为 0.870、0.817 和 0.782,TNM 分期的 1、3 和 5 年 AUC 分别为

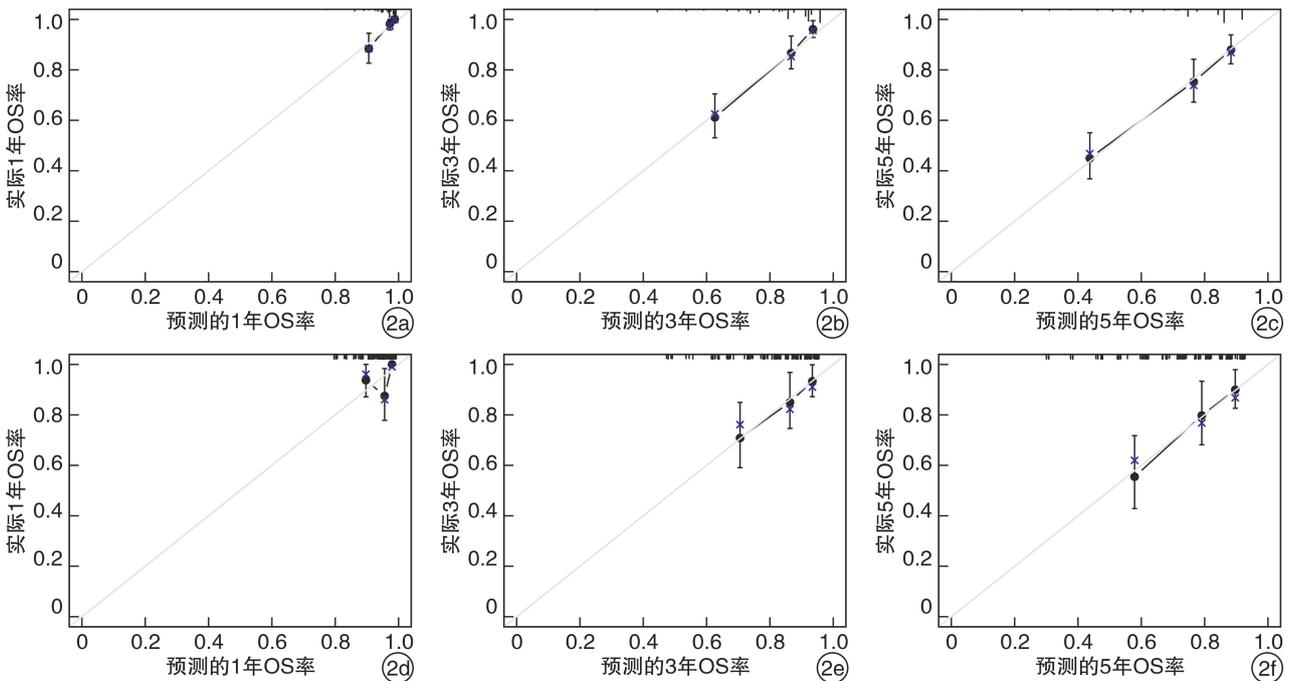
0.780、0.724 和 0.647；RFS 列线图的 1、3 和 5 年 AUC 分别为 0.659、0.742 和 0.724，TNM 分期的 1、3 和 5 年 AUC 分别为 0.561、0.618 和 0.577。在验证组中，OS 列线图的 1、3 和 5 年 AUC 分别为 0.702、0.701 和 0.751，TNM 分期的 1、3 和 5 年 AUC 分别为 0.614、0.588 和 0.612；RFS 列线图的 1、3 和 5 年 AUC 分别为 0.672、0.642 和 0.662，TNM 分期的 1、3 和 5 年 AUC 分别为

0.545、0.547 和 0.531。在训练组和验证组中，OS 和 RFS 列线图的 C 指数和 AUC 均高于 TNM 分期，表明列线图与 TNM 分期相比具有更好的区分能力。分别绘制两组预后 1、3 和 5 年的校准曲线（图 2、3），表明所建模型具有较好的区分度。此外，与 TNM 分期相比，DCA 曲线显示在两组中列线图也均具有更高的临床获益（图 4、5）。



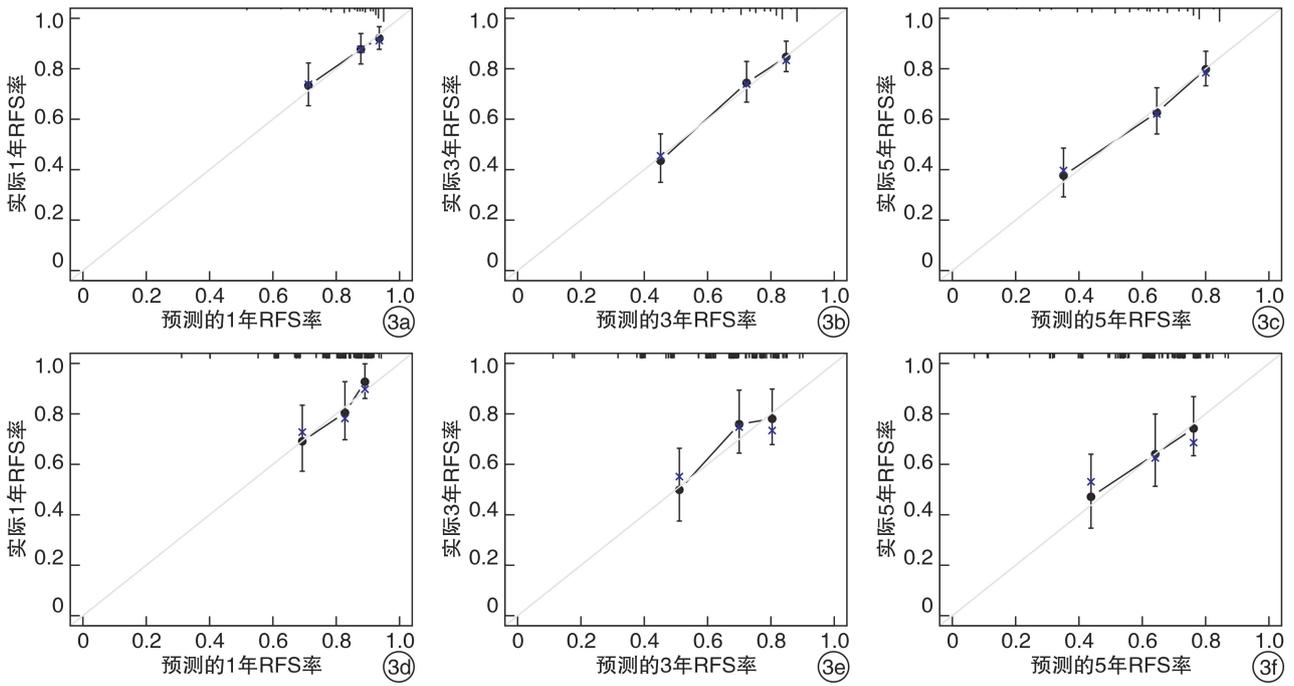
列线图使用方法：根据每个预测变量对应至上方位尺得到该变量的得分，通过对各项变量得分的相加获得总分，从总分向下对应，可得到患者相对应的 1 年、3 年和 5 年的 OS 率(RFS 率)。

图 1 预测 LSCC 患者 1、3 和 5 年 OS(1a)和 RFS(1b)的列线图



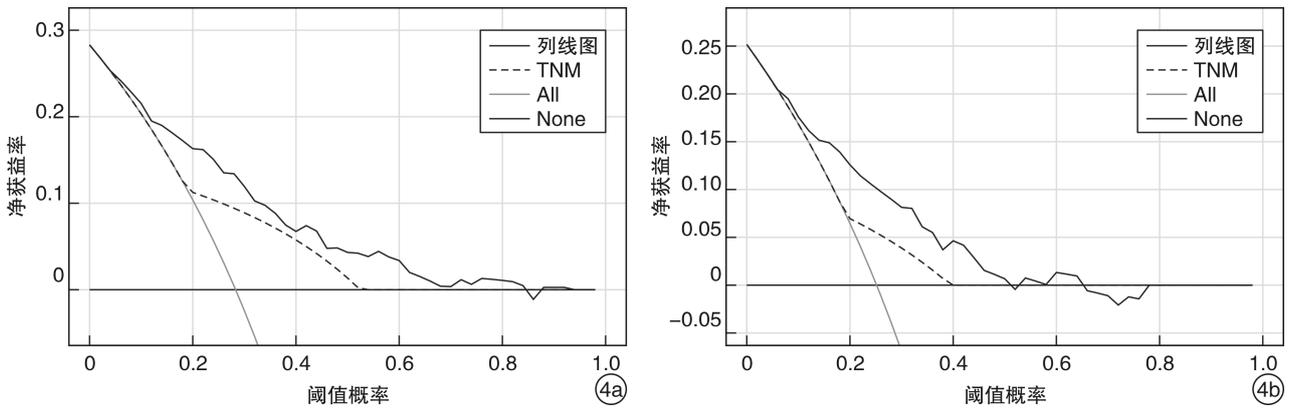
2a:训练组预测 1 年 OS 率;2b:训练组预测 3 年 OS 率;2c:训练组预测 5 年 OS 率;2d:验证组预测 1 年 OS 率;2e:验证组预测 3 年 OS 率;2f:验证组预测 5 年 OS 率。

图 2 两组预测 1、3 和 5 年 OS 列线图校准曲线



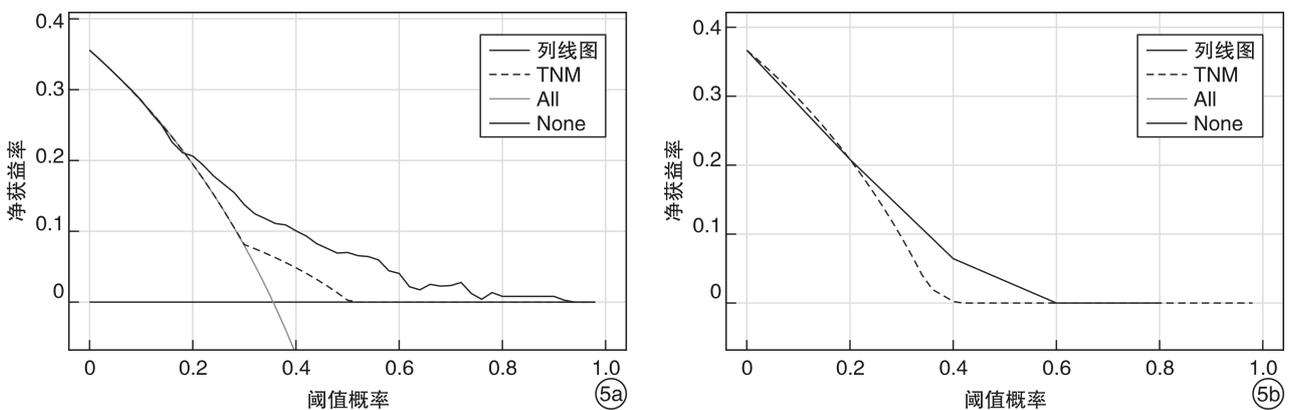
3a:训练组预测 1 年 RFS 率;3b:训练组预测 3 年 RFS 率;3c:训练组预测 5 年 RFS 率;3d:验证组预测 1 年 RFS 率;3e:验证组预测 3 年 RFS 率;3f:验证组预测 5 年 RFS 率。

图 3 两组预测 1、3 和 5 年 RFS 列线图校准曲线



4a:训练组;4b:验证组。

图 4 2 组预测 OS 列线图决策曲线



4a:训练组;4b:验证组。

图 5 2 组预测 RFS 列线图决策曲线

### 3 讨论

国内外研究表明,恶性肿瘤是影响身体多系统的疾病,其发生发展和宿主的保护性免疫是相互关联的一个动态过程,因此近年来一些血液功能指标与肿瘤患者预后的相关性研究也成为肿瘤诊疗领域的热点之一。其中肿瘤的生物行为学和机体凝血机制存在着复杂的联系,一些研究发现凝血功能紊乱通常是恶性肿瘤的首发迹象,肿瘤细胞可激活凝血和纤溶系统,有助于其侵袭和转移,高凝状态和高纤维蛋白溶解常引起血栓形成,而血栓形成和肿瘤微环境之间也有着密切的联系<sup>[5]</sup>。凝血标志物已越来越多地被用于预测某些癌症的结局,通常包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间活性、凝血酶原时间(PT)、INR、FIB和凝血酶时间(TT)<sup>[8]</sup>。此外,血小板除了参与凝血和血栓的形成,还与肿瘤细胞功能密切相关。血小板有助于释放促血管生成蛋白和血管内皮生长因子诱导血管生成,加快肿瘤细胞的生长和转移;其次血小板还与肿瘤细胞形成复合体,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统并扩散;同时,肿瘤细胞可诱导血小板的活化和聚集,从而加快肿瘤进展<sup>[9]</sup>。

恶性肿瘤与炎症微环境的密切相关已得到较多研究的证实,全身性炎症反应生物标志物,如NLR、dNLR、PLR、LMR和SII等与不同类型的肿瘤预后存在着不同程度的关联<sup>[10-11]</sup>。各种免疫细胞(包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核巨噬细胞等)在肿瘤微环境中的含量十分丰富,其中中性粒细胞在肿瘤发展中的作用是多方面的。首先,中性粒细胞可以通过释放活性氧、活性氮或蛋白酶等损伤DNA而加快肿瘤的发生;其次中性粒细胞能够产生血管内皮生长因子,促进肿瘤血管生成并加快肿瘤进展;此外,中性粒细胞还可以通过产生一氧化氮合酶和精氨酸酶来抑制免疫系统而促使肿瘤增殖<sup>[12]</sup>。除了机体的炎症状态以外,营养不良也可能导致免疫抑制、对肿瘤的抵抗力降低和术后伤口愈合延迟,因此,营养状态也是恶性肿瘤患者预后的重要因素。常见的营养标志物包括白蛋白、球蛋白、白蛋白与球蛋白比值、血红蛋白及PNI等<sup>[13-14]</sup>。

本研究拟纳入上述血液标志物进入研究,其中凝血标志物中的PT、TT和APTT,以及营养标志物中的白蛋白、球蛋白、白球比和血红蛋白的AUC均约等于0.5,故未进入单因素研究和描述。最终将INR、FIB、NLR、dNLR、PLR、MLR、SII和PNI纳入本研究,结果显示FIB水平和SII是OS的独立预后因素,INR、NLR和PLR是RFS的独立预后因素,这与既往研究中高凝、炎症反应、免疫力降低及营养不良状态有利于肿瘤发生发展的结论相一致。既往LSCC研究结果也证实高风险组FIB、SII、NLR和PLR是LSCC的不良预后因素<sup>[15-17]</sup>。

陈玉莲等<sup>[18]</sup>研究表明INR是影响其他少数类型恶性肿瘤预后的独立危险因素,但至目前为止,尚未有INR与LSCC预后相关的报道。本研究显示INR是影响LSCC患者RFS的独立预后因素,值得深入探讨,并在未来研究中进一步验证。

目前AJCC TNM分期系统被广泛用于预测喉癌的预后<sup>[19]</sup>,然而TNM分期系统主要关注肿瘤特征而忽略了患者机体特征,在一定程度上限制了其指导个体临床决策的能力。因此临床工作中需要一个更加可靠全面的系统来衡量LSCC患者的多种预后影响因素,以便准确预测患者的预后并制定个性化治疗方案。列线图作为一种便捷、全面的预测工具,能够将多种类型变量和疾病相关的预后因素纳入分析,在估计疾病预后方面显著优于临床医生的主观判断<sup>[20]</sup>。目前关于LSCC建立的预后列线图大多基于临床病理学特征和基因学特征<sup>[21-22]</sup>,部分研究仅纳入极个别血液生物标志物<sup>[23]</sup>。本研究首次尝试采用比较全面的术前血液功能指标结合临床病理学特征来评估接受初次手术的LSCC患者预后,并基于独立危险因素建立预后列线图。本研究构建了LSCC患者1、3、5年OS和RFS的列线图,计算得到的C指数均较理想,并绘制了令人信服的校准曲线。此外,与TNM分期系统相比,列线图模型在C指数、AUC和DCA评估系统方面均更有优势,证明其具有较好的统计学效力及临床效用。

列线图中的每个变量均按一定比例被赋予不同的分值,根据每例患者的具体情况,将每个预测变量垂直对应至标尺得到该变量的得分,通过对各项变量得分的相加获得总分,从总分向下对应,可得到患者相对应的1年、3年和5年OS率和RFS率。使用列线图计算出的得分高者预示着不良的预后,患者更容易复发和死亡,并可根据相应截断值将患者分为高风险组和低风险组。针对高风险组患者则需要督促其完成术后的综合治疗,根据相应的分型、分期制定合理的放、化疗方案,对于其中不适宜使用顺铂的局部晚期LSCC患者,可考虑行靶向或免疫治疗。另外高风险组患者需要提高定期随访的频率,随访时在常规电子喉镜检查的基础上加做增强喉部MRI、胸部CT等检查;有条件的患者,在疗程结束3~6个月可复查PET-CT,对早期发现复发转移病灶具有很重要的意义。对于低风险组患者,仅按照喉癌的诊疗常规进行后续治疗及随访即可。该模型不但为临床医师制定LSCC患者术后诊疗计划提供了直观的、个体化的预后判断工具,而且患者及其家属也可以根据此模型对自身病情有一个大致评估,有助于其配合临床后续的诊疗。本研究中,列线图所需要的参数均可从常规检查及治疗中获取,检测方便且不增加患者

额外负担。今后随着样本量的增加和预后因素的细化,本模型将会得到进一步的优化以增加其准确性,预计在 LSCC 患者预后评估中具有一定的应用前景。

本研究尚存在一定的局限性:①研究使用回顾性数据进行分析,存在一定的偏倚;②采用单中心数据,样本量较小且时间跨度较大;③内部验证;④所纳入的因素仍不够全面。故本次建立的列线图模型只是初步尝试,未来仍需在多中心、大样本数据中进行前瞻性研究以进一步完善研究结果。

本研究基于独立预后因素,构建了 LSCC 术后患者的 1 年、3 年、5 年 OS 和 RFS 的预测列线图,该模型临床预测效能优于 TNM 分期系统,对指导喉癌个体化诊疗具有一定的临床意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Yang Z, Jin J, Chang T. CircPTK2(hsa\_circ\_0003221) Contributes to Laryngeal Squamous Cell Carcinoma by the miR-1278/YAP1 Axis [J]. *J Oncol*, 2021, 2021:2408384.
- [2] 龚洪立,周梁,陶磊,等.局部晚期声门型喉癌的肿瘤体积对患者生存率的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(4):316-320.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.
- [4] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1364-1370.
- [5] Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(10):380.
- [6] Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer [J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3):121-126.
- [7] Gundog M, Basaran H. Pretreatment low prognostic nutritional index and low albumin-globulin ratio are predictive for overall survival in nasopharyngeal cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(11):3221-3230.
- [8] Zhang L, Ye J, Luo Q, et al. Prediction of Poor Outcomes in Patients with Colorectal Cancer: Elevated Preoperative Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:5373-5384.
- [9] López JA. Introduction to a review series on platelets and cancer [J]. *Blood*, 2021, 137(23):3151-3152.
- [10] Bauckneht M, Rebuzzi SE, Signori A, et al. The prognostic power of inflammatory indices and clinical factors in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223 (BIO-Ra study) [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(3):1063-1074.
- [11] Cho U, Park HS, Im SY, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0200936.
- [12] Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):173.
- [13] Liu C, Wang W, Meng X, et al. Albumin/globulin ratio is negatively correlated with PD-1 and CD25 mRNA levels in breast cancer patients [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:2131-2139.
- [14] Okadome K, Baba Y, Yagi T, et al. Prognostic Nutritional Index, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(4):693-700.
- [15] Cai H, Zhang ZH, Zhou YJ, et al. The Prognostic Value of Preoperative Plasma Fibrinogen and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Laryngeal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100(10):731-736.
- [16] Woodley N, Rogers ADG, Turnbull K, et al. Prognostic scores in laryngeal cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(7):3705-3715.
- [17] Li Z, Qu Y, Yang Y, et al. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Otolaryngol*, 2021, 46(2):395-405.
- [18] 陈玉莲,李运明,秦杨,等.晚期非小细胞肺癌患者凝血功能异常的相关因素与预后的分析 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(3):41-45.
- [19] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93-99.
- [20] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):e173-80.
- [21] 胡晨,薛继尧,龚洪立,等.喉鳞状细胞癌局部复发影响因素及预后分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(9):773-776.
- [22] Cui J, Wen Q, Tan X, et al. A Genomic-Clinicopathologic Nomogram Predicts Survival for Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:5980567.
- [23] Cui J, Wang L, Zhong W, et al. Development and validation of nomogram to predict risk of survival in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8).

(收稿日期:2022-08-22)