

·临床研究·

术前临床因素预测 pⅢA-N2 非小细胞肺癌术后放疗获益人群的研究

邓垒 惠周光 门玉 王文卿 肖泽芬 冯勤付 梁军 吕继马 周宗玫 王绿化
100021, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科(邓垒、王文卿、肖泽芬、冯勤付、梁军、吕继马、周宗玫、王绿化), 特需医疗部(惠周光、门玉)

通信作者: 惠周光, Email: drhuizg@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.006

【摘要】目的 分析病理分期为ⅢA-N2(pⅢA-N2)的非小细胞肺癌(NSCLC)患者行手术+辅助化疗后, 加或不加术后放疗(PORT)的疗效, 从术前临床因素中筛选能从 PORT 中获益的亚组人群。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月至 2015 年 12 月行根治性手术的 pⅢA-N2 NSCLC 患者 804 例。其中, PORT 组患者 276 例, 单纯化疗组 528 例。通过增强 CT 或者 PET/CT 获取准确的临床淋巴结分期。CT 上淋巴结短径 ≥ 10 mm 或者 PET/CT 上淋巴结 SUV >2.5 定义为转移淋巴结。PORT 使用三维适形或调强放疗技术, 计划靶体积的设计处方剂量为 50~60 Gy, 剂量分割为 1.8~2.2 Gy/次。采用 Log Rank 法进行单因素预后分析, Cox 回归进行多因素预后分析及亚组分析, 通过 Kaplan-Meier 法和 Log Rank 检验评估 PORT 对总生存(OS)、无病生存(DFS)、无局部区域复发生存(LRFS)和无远处转移生存(DMFS)的影响, 并进行亚组分析。**结果** 全组患者的中位随访时间为 32.07 个月。2 年、5 年 OS 分别为 82.1%、54.5%, 中位 DFS 为 19.84 个月, 中位 LRFS 为 120.31 个月, 中位 DMFS 为 30.52 个月。行 PORT 显著改善了 OS($\chi^2=5.253, P=0.022$)、DFS($\chi^2=18.397, P<0.001$)、LRFS($\chi^2=15.358, P<0.001$)和 DMFS ($\chi^2=6.434, P=0.011$), 且差异均有统计学意义。单因素分析结果显示, 男性、年龄 ≥ 60 岁、术前 T 分期增加、术前 N 分期为 N1~N2、病理类型为鳞癌非腺癌、化疗周期为 1~2、未行 PORT 是显著影响 OS 的不良预后因素。多因素分析结果显示性别、年龄、术前 N 分期、病理类型、是否 PORT 为 OS 相关的独立预后因素; 行 PORT 有 OS 获益的亚组分别为男性(HR: 0.697, 95%CI: 0.513~0.947, $P=0.021$)、吸烟(HR: 0.648, 95%CI: 0.464~0.905, $P=0.011$)、术前 N 分期为 N1~N2(HR: 0.640, 95%CI: 0.465~0.881, $P=0.006$)、临床分期为Ⅲ期(HR: 0.688, 95%CI: 0.484~0.980, $P=0.038$)以及病理类型为腺癌(HR: 0.726, 95%CI: 0.527~0.999, $P=0.049$)的患者。**结论** PORT 能改善全组患者的 OS、DFS、LRFS 和 DMFS。部分术前临床因素具有预测 PORT 后有 OS 获益的亚组人群的价值, 包括男性、吸烟、术前 N 分期为 N1~N2、临床分期为Ⅲ期以及病理类型为腺癌的患者。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 放射疗法; 化学疗法; 疗效评价

基金项目: 国家重大研发计划(2016YFC0904600、2017YFC1311000); 首都临床特色应用研究(Z171100001017114); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-011); 北京希望马拉松专项基金联合攻关课题(LC2016L03)

Preoperative clinical risk factors in selecting patients with pathological ⅢA-N2 non-small-cell lung cancer benefiting from postoperative radiotherapy Deng Lei, Hui Zhouguang, Men Yu, Wang Wenqing, Xiao Zefen, Feng QinFu, Liang Jun, Lyu Jima, Zhou Zongmei, Wang Lyuhua

Department of Radiation Oncology, National Cancer Center, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China(Deng L, Wang WQ, Xiao ZF, Feng QF, Liang J, Lyu JM, Zhou ZM, Wang LH); Department of VIP Medical Services, National Cancer Center, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China(Hui ZG, Men Y)

Corresponding author: Hui Zhouguang, Email: drhuizg@163.com

【Abstract】 Objective Pathological III A-N2 non-small-cell lung cancer (p III A-N2 NSCLC) is a heterogeneous population, and the role of postoperative radiotherapy(PORT) after the adjuvant chemotherapy (ACT) in p III A-N2 NSCLC remains ambiguous. Not all p III A-N2 patients can benefit from PORT. This study was performed to identify the subgroup that can benefit from PORT after ACT. **Methods** This study included 804 p III A-N2 NSCLC patients completing radical resection and ACT from January 2006 to December 2015. The patients were divided into two groups: PORT group, patients who underwent PORT after radical resection and ACT; and NON-PORT group, control group of patients who only underwent radical resection and ACT. The PORT and NON-PORT groups consisted of 276 and 528 patients, respectively. Accurate clinical lymph node staging was obtained through contrast-enhanced CT and/or PET/CT. Lymph nodes measured in the short axis ≥ 10 mm on CT or $SUV > 2.5$ on PET/CT were considered as metastases. Using 3-dimensional conformal radiation therapy or intensity modulated radiation therapy techniques, PORT was administered at 1.8–2.2 Gy per fraction to a prescription dose to the planning target volume of 50–60 Gy. Outcome measures included overall survival(OS), disease-free survival(DFS), locoregional recurrence-free survival(LRFS), and distant metastasis-free survival(DMFS). Kaplan-Meier, Log Rank test, and Cox regression were used to analyze survival data and identify prognostic factors. Statistically significant difference was set to $P < 0.05$. **Results** Median follow-up time was 32.07 months. The 2-year and 5-year OS of the patients in the entire cohort were 82.1% and 54.5%, respectively. The median values of the DFS, LRFS, and DMFS were 19.84, 120.31, and 30.52 months, respectively. In the overall study cohort, the median values of the OS (97.31 months *vs.* 64.10 months, $\chi^2=5.253$, $P=0.022$), DFS (25.76 months *vs.* 17.97 months, $\chi^2=18.397$, $P < 0.001$), LRFS(120.31 months *vs.* 101.03 months, $\chi^2=15.358$, $P < 0.001$) and DMFS(36.83 months *vs.* 28.49 months, $\chi^2=6.434$, $P=0.011$) were significantly higher in the PORT group than in the NON-PORT group. Univariate analysis showed that the adverse prognostic factors which significantly affected OS were: male, age ≥ 60 years, advanced preoperative T staging, preoperative N1–N2, non-squamous carcinoma and non-adenocarcinoma, 1–2 chemotherapy cycles and NON-PORT. Multivariate Cox analyses revealed that factors independently associated with longer OS were PORT(HR=0.754, 95%CI=0.584–0.973, $P=0.03$), female, age < 60 years, preoperative clinical N0, clinic stage I – II, adenocarcinoma, or squamous carcinoma. Subgroup analysis indicated that several preoperative clinical factors could predict the population that would benefit from PORT after ACT. These factors included male(HR=0.697, 95%CI=0.513–0.947, $P=0.021$), smoking patient(HR=0.648, 95%CI=0.464–0.905, $P=0.011$), preoperative clinical N1–N2(HR=0.640, 95%CI=0.465–0.881, $P=0.006$), clinic stage III (HR=0.688, 95%CI=0.484–0.980, $P=0.038$), and adenocarcinoma(HR=0.726, 95%CI=0.527–0.999, $P=0.049$). **Conclusions** PORT after ACT could significantly improve the 5-year OS, DFS, LRFS, and DMFS in p III A-N2 NSCLC patients. Moreover, PORT could improve the 5-year OS of the subgroups with the following characteristics: male, smoking patient, preoperative clinical N1–N2, clinic stage III, and adenocarcinoma.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Radiotherapy; Chemotherapy; Therapeutic evaluation

Fund programs: National Key Projects of Research and Development of China(2016YFC0904600, 2017YFC1311000); Clinical Application Project of Beijing Municipal Commission of Science and Technology(Z171100001017114); Chinese Academy of Medical Sciences Initiative for Innovation Fund (2016-I2M-1-011); Beijing Hope Run Special Fund of Cancer Foundation of China (LC2016L03)

非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC) 占全部肺癌的 80%，通过手术、放疗和药物的综合治疗，患者生存已得到明显改善^[1]。对于行根治性切除术后病理分期为 III A-N2 (p III A-N2) 的 NSCLC 患者，术后辅助化疗可显著提高生存期^[2-3]，但局部区域复发率仍高达 20%~40%^[4-5]。在多种实体瘤的治疗中，术后放疗均可有效地杀灭潜在的亚临床病

灶，提高局部控制率进而进一步改善生存^[6-7]。对于 p III A-N2 NSCLC 患者，相关研究结果显示术后放疗 (postoperative radiotherapy, PORT) 虽能明显降低局部区域复发率，但对生存的影响仍不确定^[8-13]。其原因可能是胸部放疗相关的心肺毒性降低了生存获益，这些不良反应可通过放疗技术的进步逐渐改善。此外，p III A-N2 NSCLC 患者的异质性很大，

可通过亚组分析确定能从 PORT 获益的亚组人群, 达到精准治疗的目的, 同时避免无生存获益的患者接受过度治疗。笔者回顾性分析 804 例 III A-N2 NSCLC 患者的临床资料, 依据简单的术前临床资料, 筛选能从 PORT 获益的亚组人群。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①肺部肿瘤经细胞学或病理学证实为 NSCLC; ②治疗前均有完善的头部 MRI、颈部和腹部 B 超或 CT、胸部 CT 或 PET/CT、全身骨扫描分期检查资料, 无远处转移病灶; ③患者在我院接受肺部肿瘤根治切除手术, 依据 2009 年第 7 版美国癌症联合委员会分期, 术后病理分期为 III A-N2; ④患者术后接受含铂类方案的化疗。

1.2 排除标准

①术前行新辅助化疗的患者; ②镜下切缘阳性 (R1) 或术后肿瘤残存 (R2) 的患者; ③其他部位恶性肿瘤病史 (既往或同时), 不包括可治愈的非黑色素瘤性皮肤癌和子宫颈原位癌; ④未控的心脏疾病或者近 6 个月内发生心肌梗死; ⑤有精神疾病史; ⑥处于妊娠、哺乳期; ⑦间质性肺炎或活动期肺纤维化; ⑧活动性感染。

1.3 一般资料

我院 2006 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 NSCLC 根治术后 p III A-N2 患者中, 符合入组标准的患者 804 例, 其中男性 475 例、女性 329 例, 年龄 25~80 岁, 中位年龄 56 岁。通过增强 CT 或者 PET/CT 获取准确的临床淋巴结分期。CT 上淋巴结短径 ≥ 10 mm 或者 PET/CT 上淋巴结 SUV >2.5 定义为转移淋巴结。根据化疗后是否行 PORT, 将 804 例入组患者分为 PORT 组和单纯化疗组, 其中 PORT 组 276 例, 单纯化疗组 528 例。所有患者或其家属均于治疗前签署了知情同意书。

1.4 手术和术后化疗

手术方式包括肺叶切除、楔形切除、袖状切除、双叶切除、全肺切除+纵隔淋巴结清扫或系统纵隔淋巴结取样术。术后化疗采用基于铂类的双药方案, 另一种药物包括紫杉醇(百时美施贵宝(中国)投资有限公司)、多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司)、培美曲塞、吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司)、长春瑞滨(齐鲁制药有限公司)。

1.5 PORT

患者取仰卧位, 面罩或体膜固定身体, 模拟定位 CT(西门子, Somatom Definition AS, 德国)扫描范围为颅底至腰 2 椎体水平, 扫描层距 5 mm。采用 Pinnacle TPS 软件(飞利浦, pinnacle 7.4f, 荷兰)进行放疗靶区勾画及计划设计。靶区勾画综合手术前、后的影像学资料, 临床靶体积主要包括手术残端、同侧肺门、同侧纵隔和隆凸下淋巴结区域。计划靶体积为临床靶体积外扩 5 mm 形成。计划靶体积的设计处方剂量为 50~60 Gy, 剂量分割为 1.8~2.2 Gy/次, 1 次/d, 5 次/周。处方剂量至少覆盖 95% 的计划靶体积, 且热点最高剂量限制在处方剂量的 107% 以内, 脊髓最大剂量限制为 ≤ 45 Gy。使用三维适形或调强放疗技术进行计划设计。射线选择 6 MV X 射线, 通过 Pinnacle TPS 软件获得剂量体积直方图等相关物理学参数。采用直线加速器(医科达, Agility, 瑞典)进行放射治疗。

1.6 随访

首程治疗结束后, 2 年内每 3 个月检查 1 次颈部和腹部 B 超或 CT、胸部 CT, 2 年后每 6 个月检查 1 次, 5 年后每年检查 1 次。每半年检查 1 次头部 MRI, 每年检查 1 次全身骨扫描。804 例患者, 失访 66 例, 随访率为 91.8%。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料比较采用卡方检验, 采用 Log Rank 法进行单因素预后分析, Cox 回归进行多因素预后分析及亚组分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 组间生存率比较采用 Log Rank 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

PORT 组和单纯化疗组患者的中位年龄分别为 54.5 岁和 57.0 岁, PORT 组 < 60 岁的患者更多 ($\chi^2 = 15.48, P < 0.001$); 化疗周期数为 3~4 个的患者亦更多 ($\chi^2 = 18.42, P < 0.001$), 差异均有统计学意义。其余一般临床资料两组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.48 \sim 4.28$, 均 $P > 0.05$)。两组患者的一般临床资料见表 1。

全组患者化疗周期数中位数为 4 周期。化疗开始日期距离手术日期的中位值为 1.1 个月, 放疗开

始日期距化疗开始日期的中位值为 3.5 个月。计划靶体积的处方剂量中位值为 50 Gy(30~64 Gy)，单次剂量中位值为 2 Gy/次(1.8~2.2 Gy/次)。

2.2 生存及预后因素分析结果

截至 2017 年 6 月 30 日，全组患者中位随访时间为 32.07 个月(2.50~133.98 个月)，中位生存时间为 68.67 个月，2 年、5 年总生存(overall survival, OS)分别为 82.1%、54.5%，中位无病生存(disease-free survival, DFS)为 19.84 个月，中位无局部区域复发生存(locregional recurrence-free survival, LRFS)为

表 1 PORT 组和单纯化疗组 804 例 NSCLC 患者的一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data between non-postoperative radiotherapy group and postoperative radiotherapy group of 804 non-small-cell lung cancer patients

临床因素	总例数(%)	单纯化疗组(%)	PORT组(%)	χ^2 值	P 值
性别					
男性	475(59.1)	300(56.8)	175(63.4)	2.99	0.084
女性	329(40.9)	228(43.2)	101(36.6)		
年龄/岁					
<60	519(64.6)	315(59.7)	204(73.9)	15.48	<0.001
≥60	285(35.4)	213(40.3)	72(26.1)		
吸烟					
否	394(49.0)	269(50.9)	125(45.3)	2.10	0.147
是	410(51.0)	259(49.1)	151(54.7)		
术前 T 分期					
T1	257(32.0)	167(31.6)	90(32.6)	4.28	0.369
T2	431(53.5)	288(54.5)	143(51.9)		
T3	74(9.2)	51(9.7)	23(8.3)		
T4	7(0.9)	3(0.6)	4(1.4)		
Tx	35(4.4)	19(3.6)	16(5.8)		
术前 N 分期					
N0	340(42.3)	221(41.9)	119(43.1)	0.48	0.924
N1	73(9.1)	49(9.3)	24(8.7)		
N2	379(47.1)	251(47.5)	128(46.4)		
Nx	12(1.5)	7(1.3)	5(1.8)		
病理类型					
鳞癌	197(24.5)	129(24.4)	68(24.6)	1.36	0.508
腺癌	554(68.9)	368(69.7)	186(67.4)		
其他	53(6.6)	31(5.9)	22(8.0)		
化疗周期数					
1~2	64(8.0)	56(10.6)	8(2.9)	18.42	<0.001
3~4	658(81.8)	412(78.0)	246(89.1)		
≥5	40(5.0)	30(5.7)	10(3.6)		
不详	42(5.2)	30(5.7)	12(4.3)		

注：表中，PORT：术后放疗；NSCLC：非小细胞肺癌。

120.31个月，中位无远处转移生存(distant metastasis-free survival, DMFS)为 30.52 个月。

对与 OS 相关的多项临床因素(包括性别、年龄、吸烟状态、术前 T 分期、术前 N 分期、病理类型、化疗周期数、是否 PORT)进行单因素分析，结果显示男性、年龄 ≥60 岁、术前 T 分期增加、术前 N 分期为 N1~N2、病理类型为非鳞癌非腺癌、化疗周期数为 1~2、未行 PORT 是显著影响 OS 的不良预后因素(表 2)。

表 2 804 例 pIII A-N2 NSCLC 患者单因素预后分析结果

Table 2 Univariate analysis for overall survival of 804 pIII A-N2 non-small-cell lung cancer patients

临床因素	例数(%)	中位生存时间/月	5 年 OS/%	χ^2 值	P 值
性别					
男性	475(59.1)	64.10	50.6	7.238	0.007
女性	329(40.9)	74.35	60.0		
年龄/岁					
<60	519(64.6)	85.29	58.7	9.131	0.003
≥60	285(35.4)	55.29	46.7		
吸烟					
否	394(49.0)	68.67	55.9	2.720	0.099
是	410(51.0)	65.71	52.8		
术前 T 分期					
T1	257(32.0)	92.09	61.7	23.323	<0.001
T2	431(53.6)	65.68	53.0		
T3	74(9.2)	34.14	36.4		
T4	7(0.9)	-	-		
Tx	35(4.4)	72.64	55.1		
术前 N 分期					
N0	340(42.3)	97.31	61.9	21.039	<0.001
N1	73(9.1)	47.54	39.9		
N2	379(47.1)	60.03	50.3		
Nx	12(1.5)	68.67	58.3		
病理类型					
鳞癌	197(24.5)	91.14	55.7	18.024	<0.001
腺癌	554(68.9)	68.67	54.9		
其他	53(6.6)	34.04	38.0		
化疗周期数					
1~2	64(8.0)	33.68	33.4	21.134	<0.001
3~4	658(81.8)	70.77	55.2		
≥5	40(5.0)	-	63.9		
不详	42(5.2)	-	64.5		
PORT					
否	528(65.7)	64.10	50.8	5.253	0.022
是	276(34.3)	97.31	60.6		

注：表中，pIII A-N2：病理分期为 III A-N2；NSCLC：非小细胞肺癌；OS：总生存；PORT：术后放疗；“-”：无相关统计结果。

多因素分析结果显示性别、年龄、术前 N 分期、病理类型、是否 PORT 为 OS 相关的独立预后因素(表 3)。

表 3 804 例 pⅢA-N2 NSCLC 患者 Cox 模型多因素预后分析结果

Table 3 Multivariate analysis for overall survival of 804 pⅢA-N2 non-small-cell lung cancer patients

影响因素	偏回归系数	偏回归系数标准误	Wald	P 值	OR 值	OR 值 95%CI
性别	-0.418	0.183	5.196	0.023	0.658	0.460~0.943
年龄	0.312	0.123	6.423	0.011	1.367	1.073~1.740
吸烟	-0.061	0.180	0.114	0.735	0.941	0.661~1.339
术前 T 分期	0.114	0.059	3.719	0.054	1.121	0.998~1.259
术前 N 分期	0.141	0.059	5.789	0.016	1.151	1.026~1.292
病理类型	0.288	0.120	5.774	0.016	1.333	1.054~1.686
化疗周期数	-0.191	0.098	3.816	0.051	0.826	0.681~1.001
PORT	-0.283	0.130	4.694	0.030	0.754	0.584~0.973

注:表中, pⅢA-N2:病理分期为ⅢA-N2; NSCLC:非小细胞肺癌; PORT:术后放疗。

2.3 PORT 对生存的影响

PORT 组和单纯化疗组的中位 OS、中位 DFS、中位 LRFS、中位 DMFS 分别为 97.31 和 64.10 个月($\chi^2=5.253, P=0.022$)、25.76 和 17.97 个月($\chi^2=18.397, P<0.001$)、120.31 和 101.03 个月($\chi^2=15.358, P<0.001$)、36.83 和 28.49 个月($\chi^2=6.434, P=0.011$)。PORT 组的各生存参数均显著优于单纯化疗组,且差异有统计学意义(表 4)。

2.4 术前临床因素对生存影响的亚组分析

根据以下术前临床因素(包括性别、年龄、吸烟状态、肿瘤位置、术前 T 分期、术前 N 分期、术前分期、病理类型)进行预后因素的亚组分析,结果显示以下亚组行 PORT 能有 OS 获益(图 1),分别是:男性患者(HR: 0.697, 95%CI: 0.513~0.947, $P=0.021$)(图 2),吸烟的患者(HR: 0.648, 95%

CI: 0.464~0.905, $P=0.011$)(图 3),术前 N 分期为 N1~N2 的患者(HR: 0.640, 95%CI: 0.465~0.881, $P=0.006$)(图 4),术前分期为Ⅲ期的患者(HR: 0.688, 95%CI: 0.484~0.980, $P=0.038$),以及病理类型为腺癌的患者(HR: 0.726, 95%CI: 0.527~0.999, $P=0.049$)。

3 讨论

pⅢA-N2 NSCLC 患者的术后化疗能明确改善生存,已成为此类患者术后的标准疗法。大量研究结果证实,PORT 能显著提高局部控制率,但是否能提高生存期仍无明确结论。对 9 项行 PORT 的随机临床研究进行的荟萃分析^[8]结果显示,PORT 组($n=1056$)和单纯手术组($n=1072$)的 2 年 OS 分别为 48%和 55%,PORT 组的生存率显著降低($P=0.001$);进一步的亚组分析结果表明,对于 I~II 期和 N0~N1 期的患者,PORT 会导致全组 OS 显著降低,但能轻度改善Ⅲ期和 pN2 期亚组患者的生存(差异无统计学意义)。上述研究中,使用落后的二维放疗技术导致了心肺毒性引起的病死率增高,抵消了放疗可能带来的生存获益。随着新放疗技术的逐渐普及,放疗的不良反应显著减少,PORT 的价值再次引起关注。Lally 等^[9]基于监测(Surveillance)、流行病学(Epidemiology)与最终结果(End results)数据库(1988~2000 年)的回顾性研究结果显示,PORT 可显著改善 N2 期患者 OS,5 年 OS 由 20%提高至 27%。Douillard 等^[10]按照术后淋巴结转移状态进行分层的亚组分析结果也显示,术后放疗能显著改善 pN2 患者的生存,观察组的 5 年 OS 由 17%提高至 21%,术后化疗组由 34%提高至 47%。2011 年 Dai 等^[11]的回顾性研究包括了 2003 年 1 月至 2005 年 12 月我院收治的 221 例手术完全切除的 pⅢA-N2 NSCLC 患者,96

表 4 804 例 pⅢA-N2 NSCLC 患者 PORT 与生存相关性的单因素分析结果

Table 4 Stratified analysis for survive of 804 pⅢA-N2 non-small-cell lung cancer patients according to postoperative radiotherapy

组别	OS			DFS			LRFS			DMFS		
	中位值/月	2 年/%	5 年/%	中位值/月	2 年/%	5 年/%	中位值/月	2 年/%	5 年/%	中位值/月	2 年/%	5 年/%
非 PORT 组	64.10	80.0	50.8	17.97	42.1	21.5	101.03	71.9	59.0	28.49	54.3	30.6
PORT 组	97.31	86.1	60.6	25.76	53.1	36.7	120.31	83.2	73.6	36.83	60.1	42.8
χ^2 值		5.253			18.397			15.358			6.434	
P 值		0.022			<0.001			<0.001			0.011	

注:表中, pⅢA-N2:病理分期为ⅢA-N2; NSCLC:非小细胞肺癌; PORT:术后放疗; OS:总生存; DFS:无病生存; LRFS:无局部区域复发生存; DMFS:无远处转移生存。

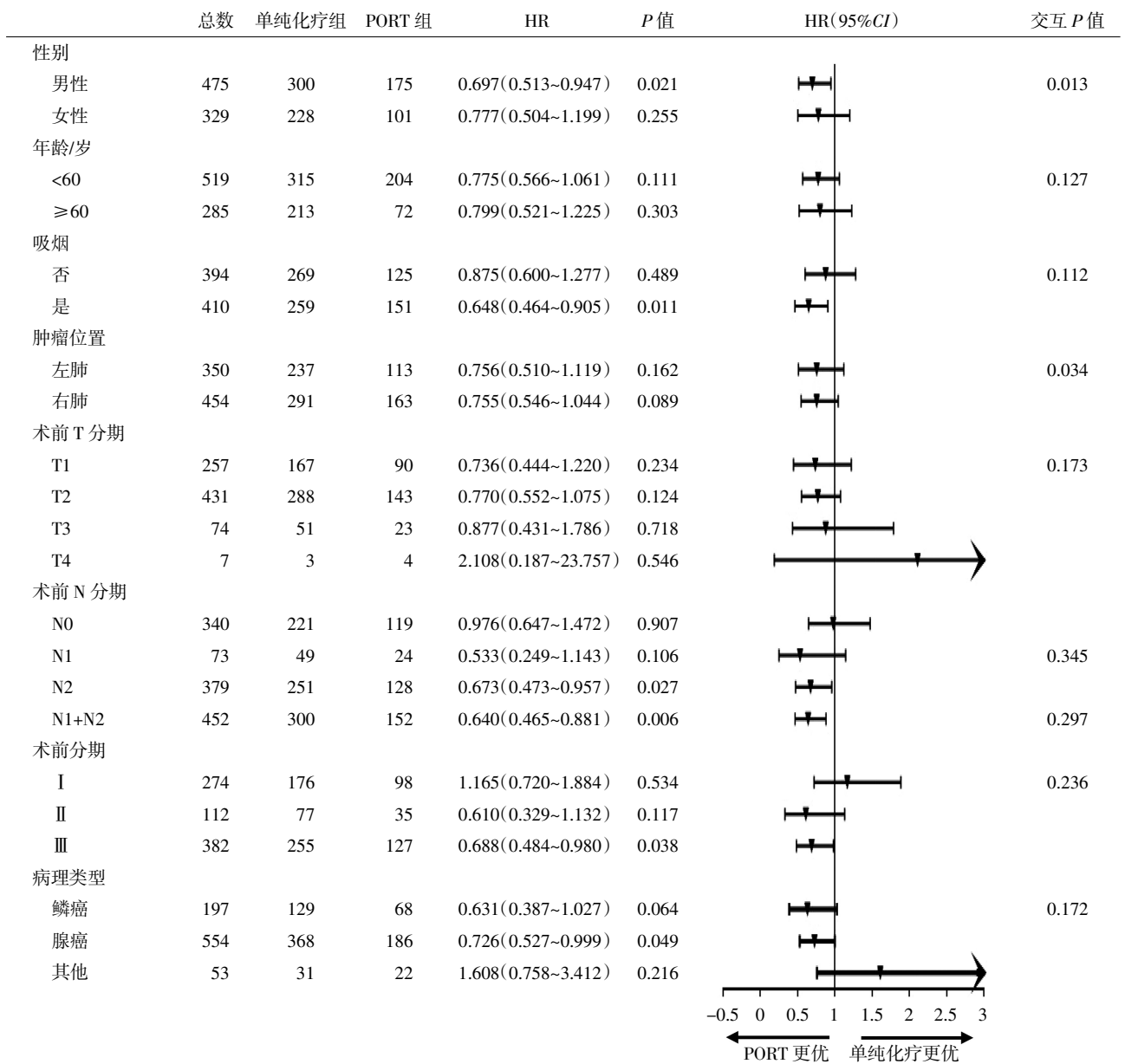


图 1 804 例 p III A-N2 非小细胞肺癌患者 PORT 与生存相关性：术前临床因素亚组分析 图中，p III A-N2：病理分期为 III A-N2；PORT：术后放疗。

Fig.1 Correlation between postoperative radiotherapy and survival in 804 p III A-N2 NSCLC patients—subgroup analysis of preoperative clinical factors

例接受 PORT 的患者中有 41 例采用适形放疗，结果显示 PORT 能显著改善 OS ($P=0.046$)、DFS ($P=0.009$)、LRFS ($P=0.025$) 和 DMFS ($P=0.001$)，单因素和多因素分析结果均证实 PORT 能显著改善患者预后。但 2007 年 Perry 等^[12]的随机对照研究结果显示，对于根治术后的 p III A-N2 NSCLC 患者，PORT 不能显著提高无失败生存和 OS。虽然此研究因入组太慢而提前结束，但其仍是至今发表的针对术后化疗后 PORT 是否能提高生存的唯一随机

研究。此外，欧洲开展的类似的 Lung ART 随机研究和由我院牵头的 CNCI 随机研究均尚在进行中。因此，针对 p III A-N2 NSCLC 患者的术后治疗，美国国立综合癌症网络并未把辅助化疗后的 PORT 作为 I 类证据。2014 年 Patel 等^[13]发表的一项荟萃研究结果显示，将使用 Co-60 二维放疗技术的患者排除后，PORT 能改善 p III A-N2 NSCLC 患者的局部控制和 OS。Billiet 等^[14]发表的荟萃分析也得到了相同的结果。本研究所有患者均使用三维或者调

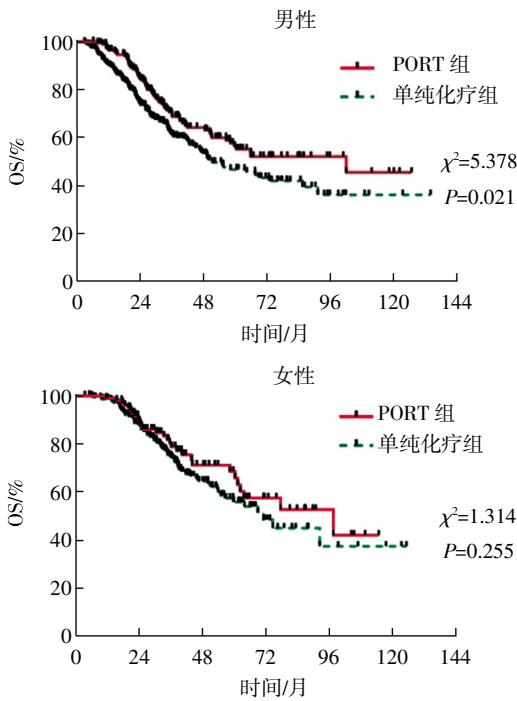


图2 PORT组和单纯化疗组 pⅢ A-N2 非小细胞肺癌患者的 OS 曲线: 不同性别的亚组分析 图中, OS: 总生存; PORT: 术后放疗; pⅢ A-N2: 病理分期为Ⅲ A-N2。

Fig.2 Overall survival curve for the postoperative radiotherapy and non-postoperative radiotherapy: subgroup analysis of different gender

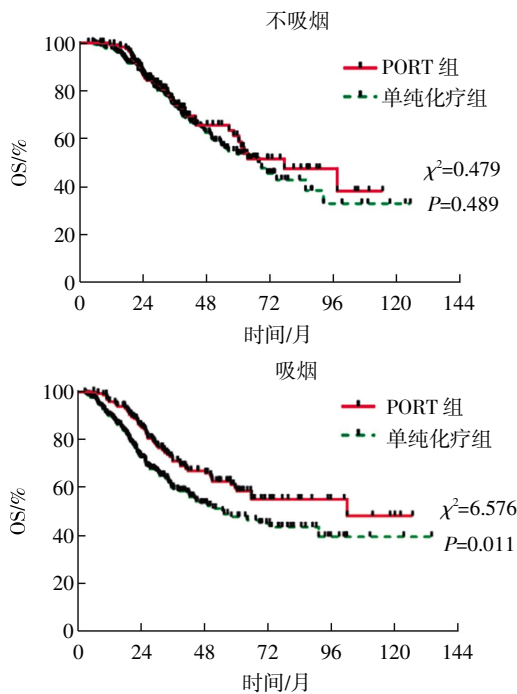


图3 PORT组和单纯化疗组 pⅢ A-N2 非小细胞肺癌患者的 OS 曲线: 不同吸烟状态的亚组分析 图中, OS: 总生存; PORT: 术后放疗; pⅢ A-N2: 病理分期为Ⅲ A-N2。

Fig.3 Overall survival curve for postoperative radiotherapy and non-postoperative radiotherapy: subgroup analysis of different smoking status

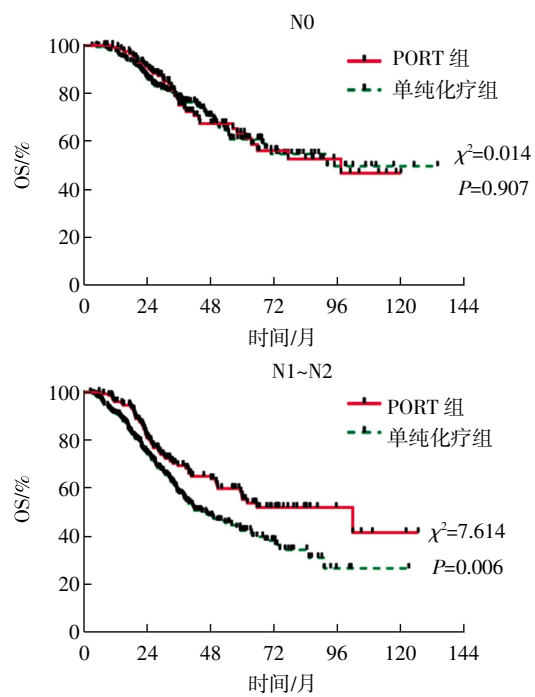


图4 PORT组和单纯化疗组 pⅢ A-N2 非小细胞肺癌患者的 OS 曲线: 不同术前 N 分期亚组分析 图中, OS: 总生存; PORT: 术后放疗; pⅢ A-N2: 病理分期为Ⅲ A-N2。

Fig.4 Overall survival curve for postoperative radiotherapy and non-postoperative radiotherapy: subgroup analysis of different preoperative N staging

强放疗技术, PORT 组的 OS、DFS、LRFS、DMFS 均显著优于单纯化疗组, 多因素分析结果显示 PORT 是与 OS 相关的独立预后因素, 这与大多数荟萃研究的结果一致。

pⅢ A-N2 NSCLC 是一组异质性较大的疾病, 并非所有患者都能从 PORT 中获益, 需要进一步筛选可获益的亚组人群以达到精确治疗的目的。多项回顾性研究分析了 PORT 对不同亚组患者的作用, 进一步完善了这类患者的个体化治疗的相关信息。Sawyer 等^[15]回顾性分析发现, PORT 能提高局部复发高危患者的局部控制率和生存; Matsuguma 等^[16]分析发现, 多站 N2 的患者行 PORT 可以提高生存, 而单站 N2 的患者无明显改善。Hui 等^[17]回顾性分析了 2003 年 1 月至 2005 年 12 月我院收治的 221 例术后 pⅢ A-N2 NSCLC 患者, 依据 5 种预后不良因素(吸烟指数≤400、术前 N 分期为 N2、病理 T 分期为 T3、病理类型为鳞癌、阳性淋巴结≥4)建立了一项预后指数(PORT-I), 每个不良因素计 1 分, 0~1 分为低危, 2 分为中危, 3~5 分为高危, 高危患者行 PORT 能显著改善 OS (P=0.000)、

DFS($P=0.000$)和 LRFS($P=0.006$), 因此, 对于高危患者强烈推荐 PORT。

本研究中的亚组分析结果显示男性、吸烟、术前 N 分期为 N1~N2、术前分期为 III 期、病理类型为腺癌的患者行 PORT 可有 OS 获益, 与 Hui 等^[17]发表的回顾性分析结果有部分不同。究其原因在于 Hui 等^[17]的研究纳入的 2003 年 1 月至 2005 年 12 月手术的 221 例患者中, 包含了 55 例采用二维放疗技术的患者, 而本研究纳入了 2006 年 1 月至 2015 年 12 月的 804 例患者, 均采用三维或调强放疗技术, 病例数以及放疗技术的差异, 均可能导致结果不完全一致。McGovern 等^[18]分析了 831 例 I~III 期 NSCLC 患者的性别对放疗疗效的影响, 结果显示女性的 5 年 OS、无进展生存率和 DMFS 均明显高于男性, 而本研究中男性患者行 PORT 能获益, 可能与术后男性患者的恢复及放疗耐受性较女性更好有关。Vogelius 等^[19]发表的一项基于文献的荟萃分析结果显示, 吸烟可减少放射性肺炎的发生($P=0.008$), 肺炎的发生率降低可能转化为一部分行放疗患者的生存获益, 这可能是本研究中吸烟的患者 PORT 获益的原因之一。1997 年 Ruckdeschel 等^[20]根据纵隔镜下淋巴结转移数目提出将未手术的 III A-N2 细分为 4 类, 即 III A1~III A4, 2003 年进一步修订为美国胸科医师学会的分类标准^[21]。其中 III A1 为术后病理发现的淋巴结转移; III A2 为术中发现单站淋巴结转移; III A3 为术前检查发现的单站或多站淋巴结转移, 检查手段包括纵隔镜淋巴结活检、淋巴结活检或 PET/CT; III A4 为纵隔大块或固定的多站淋巴结转移, 不能行手术切除。本研究中术前 N0 的患者包括 III A1~III A2, 术前 N1~N2 等同于 III A3。与术前 III A1~III A2 相比, III A3 和临床 III 期的患者具有更高的肿瘤负荷和远处转移趋势, 即使肿瘤完全切除后, 这部分患者仍具有较高的治疗失败率, 预后更差^[22], 因此这部分患者行 PORT 可通过局部控制的增加转化为生存获益。Asamura 等^[23]报道了一项包括 13 010 例可切除肺癌患者的预后研究, 其中部分腺癌患者进行了 PORT, 结果发现腺癌患者的预后更好; 本研究结果显示腺癌患者行 PORT 有生存获益, 再次佐证了这一结论。

综上所述, 辅助化疗后行 PORT 能改善根治术后 pIII A-N2 NSCLC 患者的 OS、DFS、LRFS 和 DMFS。亚组分析结果发现部分术前临床因素具有预测

PORT 后有 OS 获益的亚组人群的价值, 包括男性、吸烟、术前 N 分期为 N1~N2、术前分期为 III 期以及病理类型为腺癌的患者。基于本研究的结果, 我们可以依据相关的术前临床资料, 通过最简单有效的方法筛选出能通过 PORT 获益的亚组人群, 有助于这类患者在术前的多学科讨论中明确综合治疗的模式, 指导患者的下一步治疗。因本研究为回顾性研究, 组间存在选择性偏倚等不平衡因素, 需扩大样本量的前瞻性随机研究进一步证实。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 邓垒负责资料的整理、统计分析和撰写论文; 惠周光负责研究命题的提出、设计和论文的最终修订; 门玉、王文卿负责资料的整理; 肖泽芬、冯勤付、梁军、吕继马、周宗玫、王绿化负责提供病例资料和分析方法、修订论文。

参 考 文 献

- [1] Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments[J]. Lancet, 2013, 382(9893): 709-719. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61502-0.
- [2] Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(1): 35-42. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2272.
- [3] NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data[J]. Lancet, 2010, 375(9722): 1267-1277. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60059-1.
- [4] Le PC. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data[J]. Oncologist, 2011, 16(5): 672-681. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0150.
- [5] Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 352(25): 2589-2597. DOI: 10.1056/NEJMoa043623.
- [6] Belkacémi Y, Azria D. New tools in adjuvant breast cancer radiotherapy[J]. Bull Cancer, 2007, 94(4): 389-397. DOI: 10.1684/bdc.2007.0230.
- [7] Ramsey S, Tepper JE. Rectal cancer radiotherapy[J]. Cancer J, 2007, 13(3): 204-209. DOI: 10.1097/PPO.0b013e318074def2.
- [8] PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials[J]. Lancet, 1998, 352(9124): 257-263. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06341-7.
- [9] Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the

- surveillance, epidemiology, and end results database[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19): 2998–3006. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.6110.
- [10] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(9): 719–727. DOI: 10.1016/S1470–2045(06)70804–X.
- [11] Dai H, Hui Z, Ji W, et al. Postoperative radiotherapy for resected pathological stage III A-N2 non-small cell lung cancer: a retrospective study of 221 cases from a single institution[J]. Oncologist, 2011, 16(5): 641–650. DOI: 10.1634/theoncologist.2010–0343.
- [12] Perry MC, Kohman LJ, Bonner JA, et al. A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or without adjuvant radiation therapy for resected stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734 [J]. Clin Lung Cancer, 2007, 8 (4): 268–272. DOI: 10.3816/CLC.2007.n.005.
- [13] Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy(PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer[J]. Lung Cancer, 2014, 84(2): 156–160. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.02.016.
- [14] Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(1): 3–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
- [15] Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage III A non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks[J]. Ann Thorac Surg, 1997, 64(5): 1402–1407. DOI: 10.1016/S0003–4975(97)00908–9.
- [16] Matsuguma H, Nakahara R, Ishikawa Y, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage III A-N2 non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(4): 573–577. DOI: 10.1510/ievt.2007.174342.
- [17] Hui Z, Dai H, Liang J, et al. Selection of proper candidates with resected pathological stage III A-N2 non-small cell lung cancer for postoperative radiotherapy[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(3): 346–353. DOI: 10.1111/1759–7714.12186.
- [18] McGovern SL, Liao Z, Bucci MK, et al. Is sex associated with the outcome of patients treated with radiation for non-small cell lung cancer? [J]. Cancer, 2009, 115(14): 3233–3242. DOI: 10.1002/cncr.24361.
- [19] Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis[J]. Acta Oncol, 2012, 51(8): 975–983. DOI: 10.3109/0284186X.2012.718093.
- [20] Ruckdeschel JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer[J]. Semin Oncol, 1997, 24(4): 429–439.
- [21] Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage III A non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2003, 123(1 Suppl): 202S–220S. DOI: 10.1378/chest.123.1_suppl.2023.
- [22] Yoshino I, Yoshida S, Miyaoka E, et al. Surgical outcome of stage III A-cN2/pN2 non-small-cell lung cancer patients in Japanese lung cancer registry study in 2004[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(5): 850–855. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824e945b.
- [23] Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(1): 46–52. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31815e8577.

(收稿日期: 2018-03-27)

·读者·作者·编者·

本刊医学名词中常见错误及正确写法

名称: 错误(正确)	中风(卒中)	机率、几率(概率)
甲状腺机能(甲状腺功能)	生理机能(生理功能)	脱腊(脱蜡)
X光片(X线片)	机能(功能)	纵膈(纵隔)
帕金森症(帕金森病)	药动学(药代动力学)	红血球(红细胞)
食道(食管)	机理(机制)	白血球(白细胞)
适应征、适应症(适应证)	脑溢血(脑出血)	二磷酸腺苷(腺苷二磷酸)
禁忌征、禁忌症(禁忌证)	粘附(黏附)	四乙铵(四乙胺)
毒副反应(不良反应)	粘液(黏液)	酒精(乙醇)
肌肉注射(肌肉注射)	粘膜(黏膜)	
心率失常(心律失常)	层黏联蛋白(层黏连蛋白)	

本刊编辑部