

· 临床研究 ·

术后放射治疗在PN2期非小细胞肺癌中的地位

杜芳芳 袁智勇 王军 赵路军 庞青松 宫立群 王长利 王平

【摘要】 背景与目的 术后放射治疗在PN2期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中的临床价值尚无肯定结论。本研究分析术后放疗在PN2期NSCLC各亚组中的疗效,为选择适合术后放疗患者提供依据。方法 回顾性分析2000年3月-2005年7月在我院接受手术治疗的PN2期NSCLC病人的临床资料。有符合条件的359例病人可供分析,其中术后放疗病人104例,术后化疗患者共207例。分析PN2期NSCLC总生存期(OS)的影响因素,将全组按肿瘤大小及淋巴结转移站数分组,分析术后放疗在各组中的疗效,以找出可从术后放疗中获益亚组患者。观察终点为OS和无局部复发生存率(LRFS)。统计分析采用Kaplan-Meier法计算生存率,采用Log-rank比较各组生存的差异。结果 全组存活病人中位随访时间2.3年,至随访之日224例病人死亡,全组病人中位生存期为1.5年,1、3、5年生存率分别为78%、38%和26%。单因素分析发现,肿瘤直径>3 cm ($P<0.001$)、多站淋巴结转移 ($P=0.004$)、术后放疗 ($P=0.047$)影响PN2期NSCLC的生存率。全组术后放疗与未放疗患者的5年生存率分别为29%、24% ($P=0.047$)。亚组中,肿瘤最大直径≤3 cm组放疗与未放疗患者的5年生存率及5年LRFS分别为42%、50% ($P=0.900$)和58%、40% ($P=0.085$);肿瘤最大直径>3 cm组分别为33%、15% ($P=0.002$)和62%、48% ($P=0.033$)。单站淋巴结转移组放疗与未放疗患者的5年生存率及5年LRFS分别为30%、40% ($P=0.557$)和50%、30% ($P=0.420$);多站转移组分别为36%、20% ($P=0.013$)和65%、48% ($P=0.006$)。结论 术后辅助放疗可提高PN2期NSCLC的生存率。在PN2组,肿瘤直径>3 cm、多站淋巴结转移的亚组患者可从术后放疗中获益。

【关键词】 肺肿瘤; 手术; 辅助放射治疗

【中图分类号】 R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.11.07

The Role of Postoperative Radiotherapy on Stage N2 Non-small Cell Lung Cancer

Fangfang DU¹, Zhiyong YUAN¹, Jun WANG¹, Lujun ZHAO¹, Qingsong PANG¹, Liqun GONG², Changli WANG², Ping WANG¹
¹Department of Radiation Oncology; ²Thoracic Department of Tianjin Cancer Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Zhiyong YUAN, Email: zhiyong0524@163.com

【Abstract】 Background and objective The clinical value of postoperative radiotherapy (PORT) in stage N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC) is controversy. The aim of this study is to analyze the efficacy of PORT in subgroup of stage N2 NSCLC, which can help clinicians to choose proper patients for PORT. **Methods** Clinical data of 359 patients with stage N2 NSCLC treated with radical surgery between Mar. 2000 and Jul. 2005 were retrospectively reviewed. Two hundred and seven patients received adjuvant chemotherapy and one hundred and four patients received adjuvant radiotherapy. First, the group of patients were analyzed to evaluate the factors affecting the overall survival. The all patients were divided based on tumor size and the number of lymph node metastasis station (single station or multiple station) so as to evaluate the role of PORT. The endpoint was overall survival (OS) and local recurrence-free survival (LRFS). *Kaplan-Meier* method was used to calculate the OS, LRFS and *Log-rank* was used to compare the difference in OS and LRFS between different groups. **Results** The median duration of follow-up was 2.3 years. 224 patients died. The median survival was 1.5 years and 1, 3, 5-year survival were 78%, 38% and 26%. Univariate analysis showed tumor size, the number of lymph node metastasis station and PORT were correlated with OS. Among patients, 5-year survival rates in PORT and non-PORT were 29% and 24% ($P=0.047$) respectively. In subgroups, PORT was related with high survival in patients with multiple station N2 compared to non-PORT: 36% vs 20% ($P=0.013$) and 33% vs 15% ($P=0.002$) in patients in patients with tumor size>3 cm. Also, it was related with low local recurrence compared to non-PORT: 65% vs 48% ($P=0.006$) and 62% vs 48% ($P=0.033$). **Conclusion** PORT can improve overall survival for N2 NSCLC, especially the patients with the factors as follows: tumor size>3 cm and multiple station N2 can benefit from PORT more or less.

【Key words】 Lung neoplasms; Surgery; Radiotherapy, adjuvant

作者单位: 300060 天津, 天津医科大学附属肿瘤医院, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市肺癌诊治中心放射治疗科(杜芳芳, 袁智勇, 王军, 赵路军, 庞青松, 王平); 天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤外科(宫立群, 王长利)(通讯作者: 袁智勇, E-mail: zhiyong0524@163.com)

肺癌发病率及死亡率在我国成逐渐上升趋势,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的75%^[1]。关于术后放疗能否改善PN2期NSCLC术后疗效一直存有争议。文献报道术后放疗可降低PN2期NSCLC的局部复发率或延长局部复发时间^[2,3],远期疗效不明显。另有报道,对于PN2者,术后放疗能提高患者总生存率^[4]。为确定辅助放射治疗在PN2期NSCLC术后治疗中的临床价值,回顾性分析天津医科大学肿瘤医院自2000年3月-2005年7月接受根治性术后治疗的PN2期NSCLC病例资料,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 将天津医科大学肿瘤医院2000年3月-2005年7月收治的行根治性手术治疗的PN2期NSCLC患者作为分析对象。排除姑息手术患者及因术后复发行放疗的患者。符合条件可供分析的病人共有359例。行术后辅助放疗患者104例,行术后辅助化疗207例,术前新辅助化疗55例。全组中共有35例患者经手术后病理证实手术切缘为阳性,其中13例患者行放疗。患者术前卡氏评分 ≥ 80 ,术前行脑MRI、ECT、腹部超声检查均未发现远处转移(表1)。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术治疗 全组肿块袖状切除10例,肺叶切除261例,扩大切除术5例,全肺切除83例。所有患者均行纵隔区域淋巴结清扫术,右侧开胸术中,3、4、7和10区为主要的淋巴结清扫区域。左侧开胸术中,主要的淋巴结清扫区域为5、6、7和10区。

1.2.2 放疗方法 单纯术后放疗开始于术后1个月-2个月。术后放化疗组放疗开始于化疗1个-2个周期后。放射源采用亿科达Precise医用直线加速器(剂量率400 Gy/分)6 MV-X线。全部采用普通外照射,常规模拟机下定位,多采用两野(1前垂直野和1后垂直野),野宽5 cm-7 cm,上肺叶及中肺叶病变的下界在隆突下3 cm-4 cm,下肺叶的病变的下界在隆突下5 cm,照射野包括支气管残端、同侧肺门区、同侧纵隔和部分对侧纵隔。采用常规分割,2 Gy/次,5次/周,照射至40 Gy时,改为斜野以躲避脊髓加量至50 Gy。对于残端阳性患者,按上述方法照射50 Gy后,改为小野加量至60 Gy-65 Gy。

1.2.3 化疗方法 207例患者接受化疗,其中均行术后辅助化疗,55例行术前新辅助化疗。化疗方案包括TP(紫杉醇60 mg/m², d1+卡铂500 mg/m², d1), NP(诺维苯25 mg/m² d1, d8+顺铂30 mg/m²×d1-d3或d4), EP(足叶乙甙100 mg/

d, d1-d5+顺铂30 mg/m²-40 mg/m²×d1-d3或d4)。术后辅助化疗开始于术后1周-1个月,术前化疗一般给予1个周期化疗,术后化疗给予2个-6个周期。

1.3 观察指标及统计方法 本研究观察终点为总生存期(OS)及无局部复发生存期(LRFS)。OS指从疾病确诊至患者死亡的时间;LRFS指从治疗结束到诊断为局部复发或进展的时间。应用SPSS 13.0 for Windows软件包建立数据库及进行统计分析。采用Kaplan-Meier法计算生存率,采用Log-rank比较各组生存的差异。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 全组病人治疗结果 截止随访日,其中27例失访,随访率92.5%,存活病例中位随访时间2.3年。全组病人中位生存期1.5年,1、3、5年生存率分别为78%、38%和26%。死亡224例中,178例(79.5%)因疾病进展死于肺癌,11例(4.9%)死于其它原因(4例死于肺栓塞,7例死于急性心肌梗死),35例(15.6%)原因不明。

2.2 临床特点与肿瘤预后的关系 单因素分析结果显示,性别、年龄、吸烟状态、病理分型、原发肿瘤位置、淋巴结清扫个数、术后化疗对患者生存无影响,肿瘤最大直径(>3 cm)(P<0.001)、多站淋巴结转移(P=0.004)、术后放疗(P=0.047)影响PN2期NSCLC的总生存。术后放疗与未放疗组的5年生存率分别为29%、24%(P=0.047),显示在PN2期患者中,辅助放疗与未行辅助放疗组的生存率差异有统计学意义(图1)。

2.3 术后放疗对各亚组生存率及无局部复发生存率的影响

2.3.1 肿瘤最大直径 ≤ 3 cm组放疗与未放疗患者的5年生存率及5年无局部复发生存率 分别为42%、50%(P=0.900)和58%、40%(P=0.085);肿瘤最大直径>3 cm组分别为33%、15%(P=0.002)和62%、48%(P=0.033)(图2)。

2.3.2 单站淋巴结转移组放疗与未放疗患者的5年生存率及5年无局部复发生存率 分别为30%、40%(P=0.557)和50%、30%(P=0.420);多站转移组分别为36%、20%(P=0.013)和65%、48%(P=0.006)(图3)。

2.4 不良反应 根据RTOG急性放射性损伤分级标准(1995年),放射治疗的急性毒性反应:放射性食管炎1级占59.8%(215例),2级占29%(104例),3级占8.2%(29例)。放射性肺损伤多为0级、1级急性反应,2级占12.5%(45例),3级占5.8%(21例)。

化疗毒副反应主要表现为骨髓抑制和胃肠道反应,

表1 全部患者的临床特征
Tab 1 Clinical characteristic of the patients

Characteristics	Non-PORT group	PORT group	P
Gender			0.002
Male	136 (53.3%)	74 (71.2%)	
Female	119 (46.7%)	30 (28.8%)	
Age			0.127
<60	138 (54.1%)	66 (63.5%)	
≥60	117 (45.9%)	38 (36.5%)	
Histology			0.016
Squamous cell carcinoma	104 (40.8%)	58 (55.8%)	
Adenocarcinoma	108 (42.4%)	28 (26.9%)	
Other	43 (16.9%)	18 (17.3%)	
The number of lymph node station resection			0.352
≤4	133 (52.2%)	48 (46.2%)	
>4	122 (47.8%)	56 (53.8%)	
Positive lymph node station			0.613
Single station	75 (29.4%)	34 (33.0%)	
Multiple stations	180 (70.6%)	70 (67.0%)	
Tumor diameter			0.694
≤3 cm	66 (25.9%)	29 (27.9%)	
>3 cm	89 (74.1%)	75 (72.1%)	
Laterality			0.534
Left	105 (41.2%)	43 (41.3%)	
Right	150 (58.8%)	61 (58.7%)	
Adjuvant chemotherapy			<0.001
Yes	131 (51.4%)	76 (73.1%)	
No	124 (48.6%)	28 (26.9%)	

Non-PORT group patients receiving surgery with or without adjuvant chemotherapy.

PORT group patients receiving surgery and adjuvant radiotherapy with or without adjuvant chemotherapy.

其中III度、IV度白细胞减少56例(15.5%),应用重组人粒细胞集落刺激因子治疗后,均恢复正常。胃肠道反应主要为I-II的厌食、恶心及呕吐。未见其它严重的化疗并发症。

2.5 随访中复发与转移情况 术后放疗组与未放疗组患者,出现远处转移患者分别占40%及31% ($P=0.087$),其中脑转移及骨转移较常见。出现局部复发患者分别占22%及44% ($P<0.001$)。

3 讨论

PN2期NSCLC经综合治疗后5年生存率为20%-30%^[5],总体疗效处于较低水平。治疗失败的主要原因:局部和区域复发率为23%-33%,远处转移高达50%以上^[6]。目前有证据显示术后化疗可提高患者生存疗效^[7],在此种情况下,局部控制失败对患者生存影响权重增加,术后放疗作

为一种局部治疗手段,理论上推测术后放疗有望在提高局部控制率下,可显著提高PN2患者的生存疗效。本组分析结果显示,术后放疗组较对照组局部复发率明显降低。远处转移率高于对照组,但两组差异无统计学意义,考虑术后放疗有可能通过降低局部复发率使远处转移率降低,由于对照组化疗患者较多,远处转移率略高于对照组。

有研究^[8]表明,同为PN2期NSCLC术后患者,其生存率却参差不齐,造成这种差异的因素包括手术方法、病理类型、原发肿瘤的范围、淋巴结转移情况等。术后放疗在此类患者中的应用价值未得以肯定,考虑能否在这些患者中找出从术后放疗中受益的亚组患者。本组将性别、年龄、吸烟状态、病理分型、原发肿瘤位置、原发肿瘤最大直径、淋巴结清扫站数、淋巴结阳性站数、术后放化疗纳入单因素分析中,以了解影响PN2期NSCLC预后的因素。本组分析结果显示,原发肿瘤最大直径、淋巴结阳性站数、

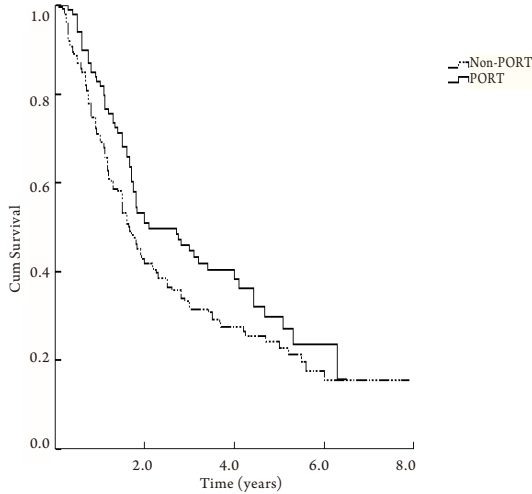


图1 全组患者接受术后放疗与未接受术后放疗组的生存曲线图

Fig 1 Overall survival curves according to PORT use

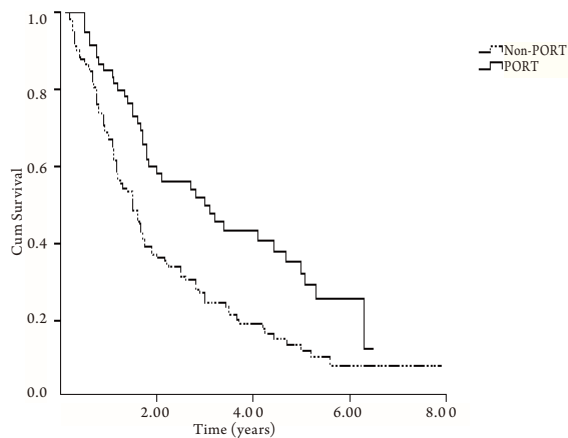
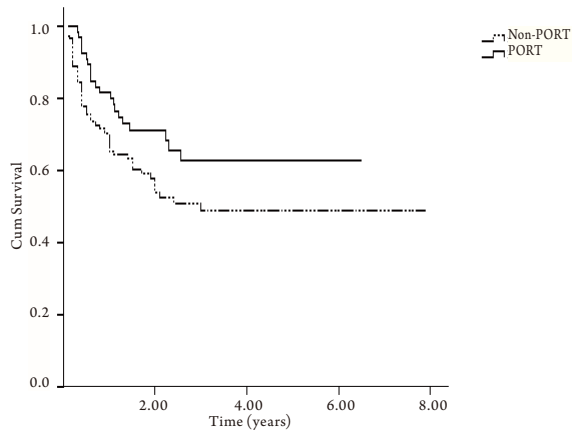


图2 术后放疗对肿瘤>3 cm组的疗效

A: 肿瘤直径>3 cm组接受放疗与未接受放疗PN2期非小细胞肺癌的无局部复发生存曲线图; B: 肿瘤直径>3 cm组接受放疗与未接受放疗PN2期非小细胞肺癌的总生存曲线图。

Fig 2 The efficacy of PORT on patients with tumor size>3 cm

A: Local recurrence free survival curve of PORT group and non-PORT in PN2 patients with tumor size>3 cm; B: Overall survival curve of PORT group and non-PORT in PN2 patients with tumor size>3 cm.

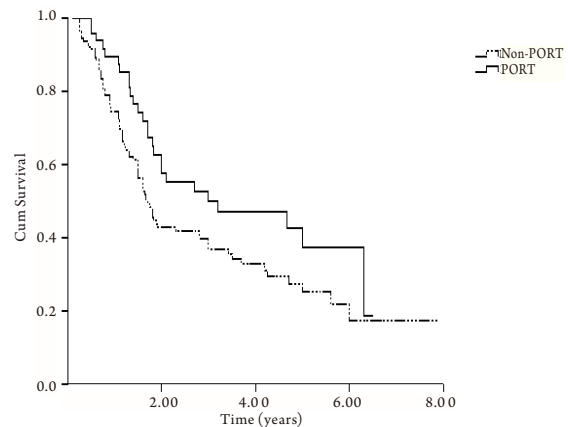
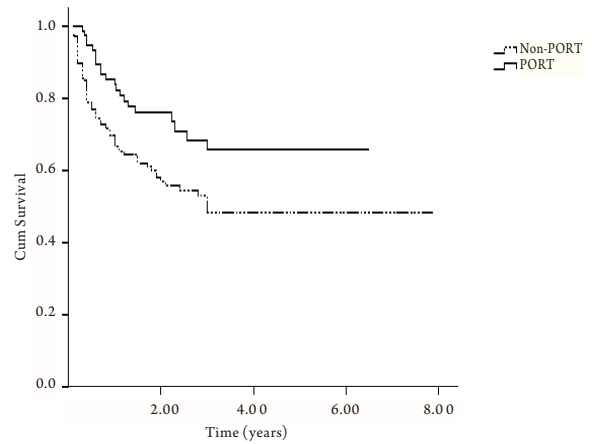


图3 术后放疗对多站淋巴结转移组的疗效

A: 多站淋巴结转移接受放疗与未接受放疗PN2期非小细胞肺癌的无局部复发生存曲线图; B: 多站淋巴结转移接受放疗与未接受放疗PN2期非小细胞肺癌的生存曲线图。

Fig 3 Overall survival curves according to PORT use

A: Local recurrence free survival curve of PORT group and non-PORT in patients with multiple station N2; B: Overall survival curve of PORT group and non-PORT in patients with multiple station N2.

术后放疗为PN2期NSCLC的预后影响因素。

本研究结果表明, 原发肿瘤最大直径≤3 cm的PN2期NSCLC较最大直径>3cm者生存率高(P=0.002)。国外亦有许多相关研究, Saito等^[9]报道肿瘤直径≤2 cm的PN2期NSCLC患者5年生存率(66%)明显高于直径>2 cm者(21%), 与Kim等^[10]报道相似。分析原因: 原发肿瘤完全切除者的长期生存率较高^[11], 后者预后较差可能与肿瘤侵及范围较广, 与周围组织关系密切手术切除不彻底有关, 另外, 还会增加肿瘤局部复发的机会^[12]。本组将全组患者分为原发肿瘤最大直径≤3 cm及>3 cm两个组, 术后放疗将后者5年生存率由15%提高到33%; 5年无局部复发生存率亦明显提高(P=0.033)。

淋巴结转移情况与PN2期NSCLC预后密切相关, 多

站淋巴结转移NSCLC预后较差, 尤其是有食道旁、肺下韧带和隆突下淋巴结转移者预后最差^[13]。单站淋巴结转移PN2期NSCLC患者及多站转移者5年生存率分别为29.6%、20.5%, 两者差异具有统计学意义($P=0.008$)^[14]。Lee等^[15]报道PN2期单站淋巴结转移者5年生存率(33.8%)高于多站淋巴结转移患者(20.4%)($P=0.016$)。可能因单站淋巴结转移患者局部复发率较多站淋巴结转移患者低^[16]。Sawyer^[17]和Matsuguma^[16]认为, 术后放疗在多站淋巴结转移的PN2期NSCLC中更能显现出较大的临床价值, 考虑术后放疗通过降低局部复发进而提高总生存期。本组结果亦表明, 有多站淋巴结阳性者可从术后放疗中获益, 5年生存率及无局部复发生存率均较未放疗患者高。

综上所述, 本研究支持术后放疗可提高PN2期NSCLC生存率。鉴于PN2期NSCLC生存差异较大, 有必要进一步分析术后放疗在PN2期患者亚组中的远期疗效。我们认为, 肿瘤直径大于3 cm或者多站淋巴结转移的PN2期NSCLC可从术后放疗中获益。本研究为回顾性分析且病例资料组间均衡性差(术后放疗组年龄相对较小, 有更多的病人接受了术后化疗, 接受术后放疗组的放疗方案也不尽相同)均影响本研究的可靠性, 因此还需要前瞻性、大样本进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Wang J, Zhou DA. The treatment state of non-small cell lung cancer based on surgery. *Chin J Radiat Oncol*, 2000, 9(4): 274-277. [王军, 周道安. 非小细胞肺癌以手术为基础的综合治疗现状. *中华放射肿瘤学杂志*, 2000, 9(4): 274-277.]
- 2 Feng Q, Wang M, Wang L, *et al.* A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(4): 925-929.
- 3 Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D, *et al.* Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest*, 1997, 112(4): 954-959.
- 4 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 Clin Oncol*, 2006, 24(19): 2998-3006.
- 5 Melek H, Gunluoglu M, Demir A, *et al.* Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(2): 294-299.
- 6 Spira A, Ettinger D. Multidisciplinary management of lung cancer. *N*

- 7 Engl J Med, 2004, 350(4): 379-392.
- 7 Douillard J, Rosell R, Delena M, *et al.* ANITA: Phase III adjuvant Vinorelbine plus cisplatin vs observation in completely resected (stage I-III) non-small cell lung cancer patients: Final result after 70-month media follow-up, On behalf of adjuvant Navelbine International Trialists Association. *J Clin Oncol*, 2005, 23(3): 624.
- 8 Andre F, Grunenwald D, Pignon J, *et al.* Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16): 2981-2989.
- 9 Saito M, Kato H. Prognostic factors in patients with pathological and N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 14(1): 1-2.
- 10 Kim K, Ahn Y, Lim H, *et al.* Analyses on prognostic factors following tri-modality therapy for stage IIIa non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2007, 55(5): 329-336.
- 11 Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, *et al.* Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol*, 2001, 19(5): 1336-1343.
- 12 Hsu HC, Wang CJ, Huang EY, *et al.* Post-operative adjuvant thoracic radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung cancer with nodal involvement: outcome and prognostic factors. *Br J Radiol*, 2004, 77(913): 43-48.
- 13 Liao ML, Huang OL, Wu SF, *et al.* The analysis on overall survival of stage IIIA lung cancer treated with surgery. *Pract J Cancer*, 1993, 8(1): 10-13. [廖美琳, 黄偶麟, 吴善芳, 等. IIIA期肺癌手术治疗生存率的分析. *实用肿瘤杂志*, 1993, 8(1): 10-13.]
- 14 Vansteenkiste JF, DeLeyn PR, Deneffe GJ, *et al.* Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63(5): 1441-1450.
- 15 Lee JG, Lee CY, Park IK, *et al.* The prognostic significance of multiple station N2 in patients with surgically resected stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(4): 604-608.
- 16 Matsuguma H, Nakahara R, Ishikawa Y, *et al.* Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008, 7(4): 573-577.
- 17 Sawyer T, Bonner J, Gould P M, *et al.* Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg*, 1997, 64(5): 1402-1407.

(收稿: 2009-06-25 修回: 2009-09-03)
(本文编辑 李博)