

放射肿瘤学专题

• 放射治疗 •

III-pN2 期非小细胞肺癌术后复发模式分析:对术后放疗临床靶区体积范围的建议*

周娇, 刘志刚[△], 朱苏雨[△], 罗晴, 符胜男, 刘丰鑫, 周继开, 夏成程

421000 湖南 衡阳, 南华大学 研究生院(周娇、刘丰鑫、周继开、夏成程); 519000 广东 珠海, 中山大学附属第五医院 肿瘤中心(刘志刚); 410006 长沙, 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 肿瘤放疗科(朱苏雨); 410013 长沙, 中南大学 湘雅医学院(罗晴、符胜男)

[摘要] 目的: 本研究旨在分析 III-pN2 期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者术后化疗后局部复发的高危因素, 并依据术后复发部位及频率为该类型肺癌术后放疗(postoperation radiotherapy, PORT)临床靶区体积(clinical target volume, CTV)范围提供参考。方法: 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 12 月我院 105 例术后病理证实为 III-pN2 期 NSCLC 患者的临床资料, 分析其局部复发的影响因素, 并分析以不同肺叶原发灶及病理证实不同阳性淋巴结区域(lymph node station, LNs)为基础术后化疗后的局部复发模式。结果: 多因素分析显示 pN2 站数($P=0.004$)、分化程度($P=0.012$)、LN 阳性率 $>1/3$ ($P=0.030$) 及年龄 >55 岁 ($P=0.049$) 是局部复发的独立预测因素。本研究中 50 例患者术后出现局部复发(首发或累积), 最常见的复发部位依次为同侧肺门(21.0%)、残端(20.0%)、LNs4R(19.0%)、LNs4L(18.1%)、LNs7(15.2%); 不同肺叶局部复发情况不同, 大部分右侧肿瘤以同侧复发为主, 而左侧肿瘤多累及对侧纵隔, 尤其是 LNs4R(15.8%)。大多数患者(76.0%)局部复发时伴远处转移。结论: 建议考虑 III-pN2 NSCLC 患者的 PORT CTV 时应根据原发肿瘤所处左、右侧不同肺叶来设计。除支气管残端、同侧肺门及阳性 LNs 外, 左肺 PORT CTV 常规包括 LNs4、LNs7、LNs5 及 LNs6, 右肺 PORT CTV 常规包括 LNs4R 及 LNs7。

[关键词] 局部晚期非小细胞肺癌; 局部复发; 术后放疗; 临床靶区体积

[中图分类号] R734.2; R815.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.002

引文格式: Zhou J, Liu ZG, Zhu SY, et al. Analysis of postoperative local recurrence patterns of stage III-pN2 non-small cell lung cancer: a reference for postoperative radiotherapy clinical target volume [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 5-14. [周娇, 刘志刚, 朱苏雨, 等. III-pN2 期非小细胞肺癌术后复发模式分析: 对术后放疗临床靶区体积范围的建议[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 5-14.]

Analysis of Postoperative Local Recurrence Patterns of Stage III-pN2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Reference for Postoperative Radiotherapy Clinical Target Volume

Zhou Jiao, Liu Zhigang, Zhu Suyu, Luo Qing, Fu Shengnan, Liu Fengxin, Zhou Jikai, Xia Chengcheng School of Postgraduate, University of South China, Hengyang 421000, Hunan, China (Zhou Jiao, Liu Fengxin, Zhou Jikai, Xia Chengcheng); Oncology Center, The Fifth Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong, China (Liu Zhigang); Department of Radiation Oncology, Hunan Cancer Hospital & Cancer Hospital Affiliated to Xiangya Medical School of Central South University, Changsha 410006, Hunan, China (Zhu Suyu); Xiangya Medical School, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China (Luo Qing, Fu Shengnan)

Corresponding author: Liu Zhigang, E-mail: zhigangliu1983@hotmail.com; Zhu Suyu, E-mail: zhusuyu@hnca.org.cn

[收稿日期] 2019-09-01 [修回日期] 2019-12-22

[基金项目] * 湖湘青年英才计划项目(编号:2016RS3036)

[通讯作者] [△]刘志刚, E-mail: zhigangliu1983@hotmail.com; 朱苏雨, E-mail: zhusuyu@hnca.org.cn

This study was supported by grants from Hunan Provincial Science & Technology Department (NO. 2016RS3036).

[Abstract] Objective: This study aims to analyze high risk factors for local recurrence after chemotherapy in stage III-pN2 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and provide a reference for postoperative radiotherapy (PORT) clinical target volume (CTV) for this type of lung cancer based on sites and frequency of postoperative recurrence. **Methods:** Clinical data of 105 patients with stage III-pN2 NSCLC from January 2013 to December 2016 were analyzed retrospectively. Factors affecting local recurrence were illustrated. Sites of local recurrence after chemotherapy on the basis of primary lesions of different lobes and different positive lymph node regions were described. **Results:** Multivariate analysis showed that short local recurrence-free survival was correlated with multiple-station pN2 ($P = 0.004$), poorly-differentiated tumors ($P = 0.012$), patients with a high positive lymph node ratio ($> 1/3, P = 0.030$) and old age ($55+, P = 0.049$). In this study, 50 patients had local recurrence (first or cumulative) after operation, the most common recurrence sites were the ipsilateral hilum (21.0%), the bronchial stump (20.0%), lymph node station (LNs) 4R (19.0%), LNs4L (18.1%) and LNs7 (15.2%). Locoregional recurrences were different in different pulmonary lobes. Most of ipsilateral recurrences occurred in right-sided tumors, especially LNs4R (15.8%), whereas left-sided tumors more often involved contralateral mediastinal lymph nodes. 76.0% of local recurrence accompanied distant metastasis. **Conclusion:** PORT CTV for stage III-pN2 NSCLC should be designed according to the lung lobe in which the tumor is located in. Besides the bronchial stump, the ipsilateral hilum and positive lymph node regions, LNs4, LNs7, LNs5 and LNs6 should be considered in CTV for left-side lung, and LNs4R and LNs7 for right-side lung.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Local recurrence; Postoperative radiotherapy; Clinical target volume

在可手术切除的 III-pN2 期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者中, 术后局部复发和远处转移频繁发生^[1]。研究表明术后化疗可减少远处转移^[2], 但即使是在根治切除术及辅助化疗后, 局部肿瘤复发的风险仍高达 20%~40%^[3]。有文献报道术后放疗 (postoperation radiotherapy, PORT) 可使 III-pN2 期 NSCLC 患者的局部复发率降低 20%^[4], 总生存期 (overall survival, OS) 延长 13%^[5], 但近期研究显示 PORT 无 OS 获益^[6]。因此 III-pN2 期 NSCLC 根治切除术后, 辅助放疗的地位并不明确, 期待 LUNG ART 研究^[7] 为 III-pN2 期 NSCLC PORT 提供明确指导。此外, 术后局部复发问题及寻找 PORT 获益人群日益重要, 已有相关研究显示阳性淋巴结数目、比值及状态、T 分期、分化程度、血小板与淋巴细胞比值等因素与生存预后相关^[6,8-13], 而目前大多数研究都尚未确定与局部复发相关的独立因素。

目前 III-pN2 期 NSCLC PORT 靶区勾画无统一共识^[14]。不同侧肺癌临床靶区体积 (clinical target volume, CTV) 范围需要基于外科手术、淋巴结受累分布以及纵隔淋巴引流的影像学证据来设置^[15-16]。2010 年 Spoelstra 等^[17] 总结到, 在术后不同阳性淋巴结术后靶区勾画所需包括的淋巴结区域 (lymph node station, LNs) 中, LNs4、LNs7 被包括在所有的推荐 CTV 内。但不同癌症中心 PORT CTV 勾画除在包括残端、同侧肺门、阳性淋巴结及隆突下淋巴结达成共识外, 是否包括其他高危淋巴结存在一定差异。因此, 本研究回顾性分析 III-pN2 期

NSCLC 患者术后复发的高危因素, 并依据 III-pN2 期 NSCLC 术后复发具体部位及频率为 PORT CTV 范围提供参考。

1 资料与方法

1.1 患者特征及入选标准

本研究回顾性纳入 2013 年 1 月至 2016 年 12 月我院术后病理证实为 III-pN2 期 [国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) TNM 第 8 版分期标准] 的 NSCLC 患者。收集患者的性别、年龄、临床分期、吸烟情况、手术、辅助治疗及预后情况等基本临床资料。纳入研究标准: 患者术前美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), 一般体力状态评分 ≤ 2 分; 脑 MRI、ECT、腹部超声等检查未发现远处转移; 术后病理证实为 III-pN2 期; 切缘阴性; 术后接受化疗; 第一次复发或转移时的影像学资料完善。排除标准: 不满足入选标准; 接受新辅助治疗 (化疗和/或放疗); 术后接受放疗; 术后仅辅助靶向治疗; 同时或相继出现第二原发肿瘤的患者。本研究已获得我院伦理机构审查委员会批准。

1.2 治疗

1.2.1 手术 外科手术采用肺癌根治术, 包括肺叶或全肺切除和系统性纵隔淋巴结清扫, 按照肺癌国际根治切除术定义为^[18]: 显微镜下所有切缘阴性, 系统淋巴结切除 (≥ 3 组肺内及肺门淋巴结, ≥ 3 组包括隆突下淋巴结在内的淋巴结), 无淋巴结结外侵犯, 纵隔最高淋巴结阴性。

1.2.2 术后化疗 术后 3~4 周常规接受以铂为基础的辅助化疗,中位化疗周期为 4 周期(1~6 周期)。

1.3 随访

患者术后 2 年内每 3 个月随访一次,2 年后每 6 至 12 个月随访一次。标准随访评估包括体格检查、生化检查、胸部 CT 扫描、头部 CT 扫描和腹部超声或 CT 扫描。局部复发评估包括临床评估、影像学检查和/或病理报告。通过查阅患者电子病历及电话调查取得跟进资料。随访截止日期为 2018 年 12 月 31 日。

1.4 评价指标

无局部复发生存期(local recurrence-free survival, LRFS)定义为手术至首次出现局部复发时间;OS 定义为手术至死亡时间或末次随访日期;局部复发定义为累及支气管残端、肺门、纵隔、锁骨下或锁骨上淋巴结的肿瘤复发;所有其他复发部位定义为远处转移;复发淋巴结定义考虑满足以下三点:1)当新发或肿大淋巴结在 CT 上短轴长度 ≥ 1 cm;2)肿大淋巴结进行性增大或抗肿瘤治疗后呈缩小趋势;3)PET-CT 示高代谢影或经病理证实,则无论其大小都定义为复发淋巴结。根据 2009 年国际肿瘤研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)淋巴结图谱评估纵隔或肺门肿瘤复发部位^[19],术后分期采用 UICC TNM 第 8 版分期标准^[20]。

1.5 统计分析

使用 IBM-SPSS 22.0 版本统计软件进行数据分析。采用 Log-rank 检验评价各协变量与 LRFS 的相关性,进一步行多变量 Cox 回归分析计算 HR 及 95% CI,其中单因素分析 $P < 0.1$ 者进入多因素分析, $P < 0.05$ 认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 临床资料

根据入排标准,本研究共纳入 III-pN2 期 NSCLC 患者 105 例。确诊时患者中位年龄为 55 岁(39~75 岁),中位随访时间为 38 个月(4~67 月)。回顾性分析患者的性别、年龄、吸烟情况、肿瘤分期、淋巴结状态、治疗详情、局部复发、生存情况等。105 例患者中 50 例(47.6%)、63 例(60.0%)、52 例(49.5%)分别出现局部复发、远处转移及死亡,中位 LRFS 及 OS 分别为 17 个月和 29 个月;2 年 LRFS 及 OS 率分别为 62.1% 和 78.3%(表 1)。

2.2 局部复发与远处转移

50 例(47.6%)患者术后出现局部复发(首次或累积复发),其中术后首次局部复发并伴有远处转移患者占 36.2%(38/105),见图 1;大多数局部复发患者诊断时即伴有远处转移,本研究中首次局部复发时伴远处转移患者占总局部复发患者比率为 76.0%(38/50)。所有患者均经 CT 证实局部复发,部分经病理检查或 PET-CT 证实。

表 1 患者一般临床资料

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristic	Total (n = 105)	Percentage (%)
Gender		
Male	66	62.9%
Female	39	37.1%
Age		
>55 years	60	57.1%
≤ 55 years	45	42.9%
Histology		
Squamous carcinoma	30	28.6%
Adenocarcinoma	65	61.9%
Others	10	9.5%
Smoking		
Yes	59	56.2%
No	46	43.8%
Laterality		
Left	38	36.2%
Right	67	63.8%
Operation		
Wedge resection	8	7.62%
Lobectomy	90	85.7%
Pneumonectomy	7	6.67%
Adjuvant chemotherapy		
Cycle <4	31	29.5%
Cycle ≥ 4	74	70.5%
Differentiation degree		
Well	10	9.5%
Moderately	61	58.1%
Poorly	34	32.4%
T stage		
T1	46	43.8%
T2	47	44.8%
T3	12	11.4%
N2		
Multiple station N2	57	54.3%
Single station N2	48	45.7%
Locoregional recurrence		
Yes	50	47.6%
No	55	52.4%
Distant metastasis		
Yes	63	60.0%
No	42	40.0%
Death		
Yes	52	49.5%
No	53	50.5%

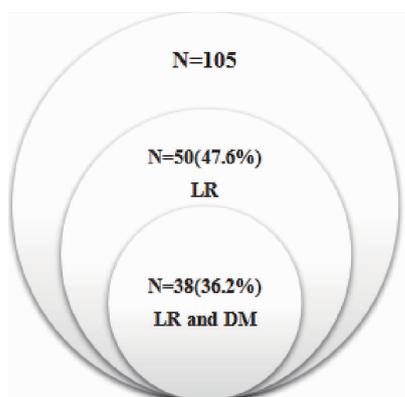


图 1 局部复发占比及局部复发同时远处转移占比图
Figure 1. Percentage of LR and Percentage of LR and DM
LR: Local recurrence; DM: Distant metastasis.

2.3 LRFS 单因素及多因素分析

影响患者术后局部复发的临床病理因素详见表 2。在单因素分析中, T 分期 ($P = 0.004$)、年龄 ($P = 0.049$)、原发肿瘤大小 ($P = 0.029$)、分化程度 ($P = 0.014$)、pN2 淋巴结站数 ($P < 0.001$)、阳性 pN2 数目 ($P = 0.001$) 及阳性 pN2 比值 ($P < 0.001$) 与局部复发显著相关。多因素分析显示多站 pN2 与 LRFS 显著相关 [$HR 2.020, (95\% CI, 1.245 \sim 3.278), P = 0.004$]; 此外, 阳性 pN2 的比率 [$HR 1.705, (95\% CI, 1.054 \sim 2.758), P = 0.030$]、分化程度 [$HR 1.610, (95\% CI, 1.112 \sim 2.329), P = 0.012$] 和年龄 [$HR 1.529, (95\% CI, 1.001 \sim 2.333), P = 0.049$] 也是 LRFS 的独立预测因素。

表 2 LRFS 单因素及多因素分析

Table 2. Univariate Analysis and Multivariate Analysis of LRFS

Characteristic	Total ($n = 105$)	Univariate analysis		Multivariate analysis		
		χ^2	P^α	HR	95% CI	P^β
Gender		0.564	0.452		ND	
Male	66 (62.9%)					
Female	39 (37.1%)					
Age		3.879	0.049	1.529	1.001 - 2.333	0.049
≤ 55 years	45 (42.9%)					
> 55 years	60 (57.1%)					
Histology		0.670	0.715		ND	
Squamous carcinoma	30 (28.6%)					
Adenocarcinoma	65 (61.9%)					
Others	10 (9.5%)					
Smoking		0.204	0.651		ND	
Yes	59 (56.2%)					
No	46 (43.8%)					
Operation		1.645	0.200		ND	
Open operation	65 (61.9%)					
Endoscopic surgery	40 (38.1%)					
Adjuvant chemotherapy		1.361	0.234		ND	
Cycle < 4	31 (29.5%)					
Cycle ≥ 4	74 (70.5%)					
Differentiation degree		8.477	0.014	1.610	1.112 - 2.329	0.012
Well	10 (9.5%)					
Moderately	61 (58.1%)					
Poorly	34 (32.4%)					
T stage		10.927	0.004	1.188	0.692 - 2.083	0.461
T1	46 (43.8%)					
T2	47 (44.8%)					
T3	12 (11.4%)					

(Table 2 continues on next page)

(Continued from previous page)

Characteristic	Total (n = 105)	Univariate analysis		Multivariate analysis		
		χ^2	P^α	HR	95% CI	P^β
T size		4.764	0.029	0.945	0.495 - 1.804	0.653
T ≤ 3cm	46(43.8%)					
T > 3cm	59(56.2%)					
N2		19.311	<0.001	2.020	1.245 - 3.278	0.004
Multiple station N2	57(54.3%)					
Single station N2	48(45.7%)					
Positive LNR		19.949	<0.001	1.705	1.054 - 2.758	0.030
≤ 1/3	52(49.5%)					
> 1/3	53(50.5%)					
Number of positive LN		10.263	0.001	1.056	0.558 - 1.999	0.966
Number ≤ 3	36(34.3%)					
Number > 3	69(65.7%)					
LN7		0.560	0.454		ND	
Yes	45(42.9%)					
No	60(57.1%)					
Vascular infiltration		0.501	0.479		ND	
Yes	6(5.7%)					
No	99(94.3%)					

^α Kaplan-Meier; ^β Cox regression analysis;

LRFS: Local recurrence-free survival; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval; LNR: Lymph node ratio, defined as the ratio of positive lymph nodes to the total number of lymph nodes removed; LN: Lymph nodes; ND: Not determined.

2.4 不同原发灶部位的局部复发模式

本研究中 50 例患者术后出现局部复发(首发或累积),总计 147 个局部复发部位(2.94 个/例)。最常见复发部位依次为同侧肺门(21.0%)、残端(20.0%)、LN_s4R(19.0%)、LN_s4L(18.1%)及 LN_s7(15.2%)。表 3 详细描述了局部复发在原发肿瘤不同部位的分布情况,结果如下:左上叶(n = 21):局部复发以同侧肺门及 LN_s4L 最常见(n = 6, 28.6%),其次为支气管残端、LN_s5、LN_s6、LN_s7、LN_s4R 及 LN_s1(图 2A)。左下叶(n = 17):最常累及局部复发部位为 LN_s4L 及同侧肺门(n = 5, 29.4%),其次为 LN_s5, LN_s4R, 支气管残端, LN_s7 及 LN_s6(图 2B)。右上叶(n = 33):局部复发以

LN_s4R 最常见(n = 7, 21.2%),在支气管残端、同侧肺门及 LN_s2R 也有较高复发率(图 2C);右中叶(n = 13):以支气管残端复发(n = 3, 23.1%)最为常见,其次为同侧肺门和 LN_s4R, LN_s7(图 2D);右下叶(n = 21):最常累及局部复发部位为 LN_s4R(n = 5, 23.8%),其次为同侧肺门、LN_s7、支气管残端、LN_s5 及 LN_s4L(图 2E);左肺(n = 38):较常见局部复发部位依次为:同侧肺门(28.9%)、LN_s4L(28.9%)、支气管残端(21.1%)、LN_s5(21.1%)、LN_s6(15.8%)、LN_s7(15.8%)及 LN_s4R(15.8%)。右肺(n = 67)较常见局部复发部位依次为:LN_s4R(20.9%)、支气管残端(19.4%)、同侧肺门(16.4%)及 LN_s7(14.9%)。

Table 3. Relationship between Primary Sites and Local Recurrence Patterns

Lobe	N	1	2L	2R	3	4L	4R	5	6	7	8	Hilum	Stump
LUL	21	3 (14.3%)	1	1	0	6 (28.6%)	3 (14.3%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0	6 (28.6%)	5 (23.8%)
LLL	17	1	2	2	1	5 (29.4%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)	1	5 (29.4%)	3 (17.6%)

(Table 3 continues on next page)

(Continued from previous page)

Lobe	N	1	2L	2R	3	4L	4R	5	6	7	8	Hilum	Stump
RUL	33	1	1	6 (18.2%)	1	4	7 (21.2%)	2	2	4	0	5 (15.2%)	6 (18.2%)
RML	13	1	0	1	0	1	2 (15.4%)	0	0	2 (15.4%)	0	2 (15.4%)	3 (23.1%)
RLL	21	2	0	2	1	3 (14.3%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	0	4 (19.0%)	0	4 (19.0%)	4 (19.0%)
LL	38	4	3	3	1	11 (28.9%)	6 (15.8%)	8 (21.1%)	6 (15.8%)	6 (15.8%)	1	11 (28.9%)	8 (21.1%)
RL	67	4	1	9	2	8	14 (20.9%)	5	2	10 (14.9%)	0	11 (16.4%)	13 (19.4%)
Total	105	8	4	12	3	19 (18.1%)	20 (19.0%)	13	8	16 (15.2%)	1	22 (21.0%)	21 (20.0%)

LUL: Left upper lobe; LLL: Left lower lobe; RUL: Right upper lobe; RML: Right middle lobe; RLL: Right lower lobe; LL: Left lung; RL: Right lung.

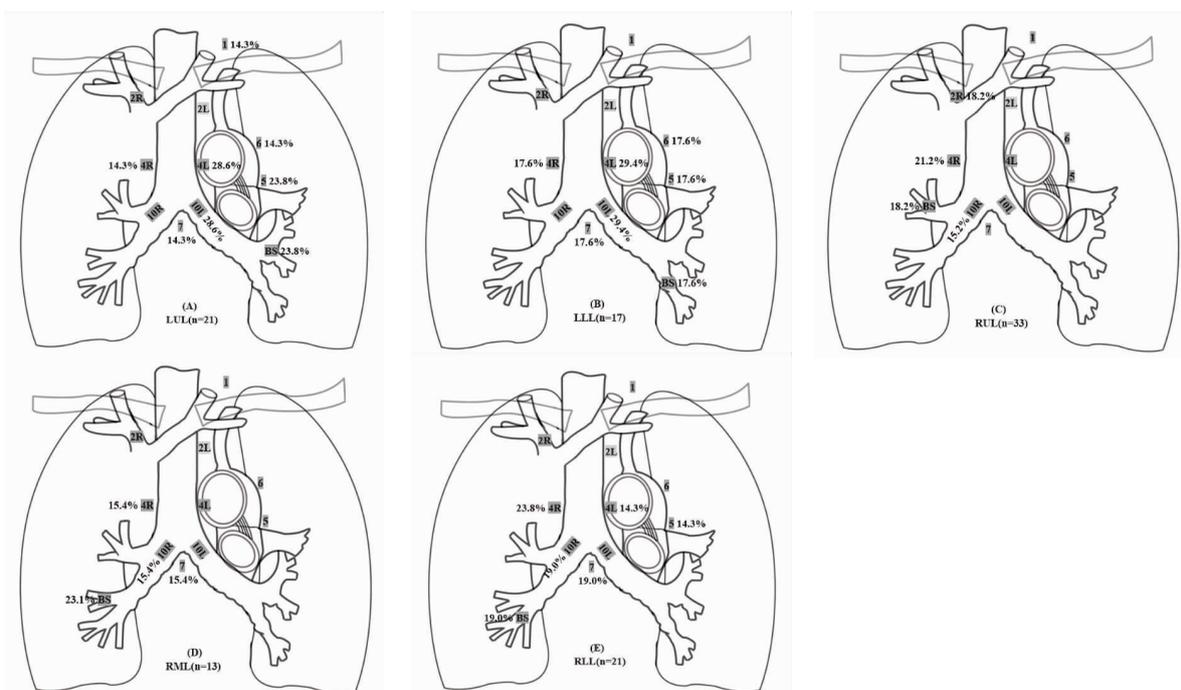


图 2 5 个不同肺叶肺癌术后局部复发图；

Figure 2. Locoregional Recurrence Patterns of 5 Lung Lobes after Operation for Lung Cancer

A: Locoregional recurrence pattern of left upper lobe after operation for lung cancer; B: Locoregional recurrence pattern of left lower lobe after operation for lung cancer; C: Locoregional recurrence pattern of right upper lobe after operation for lung cancer; D: Locoregional recurrence pattern of right middle lobe after operation for lung cancer; E: Locoregional recurrence pattern of right lower lobe after operation for lung cancer.

LUL: Left upper lobe; LLL: Left lower lobe; RUL: Right upper lobe; RML: Right middle lobe; RLL: Right lower lobe.

2.5 术后不同阳性淋巴结为基础的局部复发模式

我们以术后病理证实不同阳性淋巴结为基础,进一步描述局部复发区域与不同阳性淋巴结的关系(表4)。总体可以看出,术后病理证实阳性 LN_s4 患者比例最高(54.3%),其后依次为 LN_s7(42.9%)、LN_s2(30.5%)、LN_s8(29.5%)、LN_s6(14.3%)、LN_s5(11.4%)、LN_s9(10.5%)及 LN_s3(7.62%)。分析术后复发部位发现,无论阳性淋巴结所在何区

域,支气管残端、同侧肺门、LN_s4L、LN_s4R 及 LN_s7 局部复发率基本均较高。对于术后阳性 LN_s4 患者, LN_s2(14.0%)及 LN_s7(15.8%)复发率高;以阳性 LN_s2 为基础, LN_s4(28.1%)及 LN_s1(15.6%)复发率高,而 LN_s7 复发率较低(<10%);而以术后阳性 LN_s8/9 为基础, LN_s7 复发率分别为 16.1% 及 18.2%;若 LN_s5/6 病理证实为阳性淋巴结,则此 2 个区域淋巴结均易局部复发(复发率 >15%)。

表 4 术后不同阳性淋巴结为基础的局部复发模式

Table 4. Relationship between Positive Lymph Nodes and Local Recurrence Patterns after Operation

pLNs	N(%)	1	2L	2R	3	4L	4R	5	6	7	8	Stump	Hilum
2	32 (30.5%)	5 (15.6%)	0	1	1	5 (15.6%)	4 (12.5%)	2	2	2	0	7 (21.9%)	1
3	8 (7.62%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)
4	57 (54.3%)	6	1	7 (12.3%)	1	12 (21.1%)	12 (21.1%)	5	3	9 (15.7%)	0	12 (21.1%)	12 (21.1%)
5	12 (11.4%)	1	0	1	1	3 (25.0%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0	2 (16.7%)	4 (33.3%)
6	15 (14.3%)	1	0	1	0	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	4 (26.7%)	0	5 (33.3%)	5 (33.3%)
7	45 (42.9%)	3	0	4	0	7 (15.6%)	7 (15.6%)	1	2	7 (15.6%)	1	7 (15.6%)	7 (15.6%)
8	31 (29.5%)	3	0	1	0	6 (19.4%)	4 (12.9%)	0	2	5 (16.1%)	1	6 (19.4%)	6 (19.4%)
9	11 (10.5%)	1	0	0	0	4 (36.4%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	2 (18.2%)	0	0	0

pLNs: Positive lymph node station.

3 讨论

对于可手术切除的 III-pN2 期 NSCLC 患者, PORT 的影响仍存在争议。基于 SEER 数据库分析及 ANITA 研究^[21-22]显示,随着三维适形放疗及调强适形放射治疗的应用,III-pN2 期 NSCLC 患者生存获益显著。Herskovic 等^[23]通过研究 NCDB 数据库,发现 PORT 可延长患者生存期,这也在 Robinson 等^[24]的研究中进一步得到证实。若 PORT 有益,明确术后复发模式及复发高危人群能提高 PORT 准确性及针对性,故本研究基于局部失败模式及复发高危因素而展开分析。

实际上,III-pN2 期 NSCLC 患者是具有不同临床病理特征的异质性群体,因此分析其复发高危因素从而有选择性地筛选适宜患者来实施 PORT 是目前热点问题。IASLC 研究分析了不同 pN2 亚组患者的预后发现,跳跃单站 N2(N2a1)的患者较其他 pN2 亚组预后更好^[25]。本研究进一步证明 N2a1 患者局部复发风险相对较低,PORT 或许无法使此类患者进一步获益。Wang 等^[8]和 Yoo 等^[10]则认为 pN2 淋巴结数目是 III-pN2 期 NSCLC 患者独立预后因素;Urban 等^[11]研究建议阳性淋巴结比率作为 pN2 期 NSCLC 患者生存预测指标,类似结果也报道于其他研究^[26]。此外,相关研究表明手术切除范围、原发灶大小、包膜外侵、年龄等可能是 NSCLC 患者的独立预后因素^[8,10,27-28]。而大多数研究结果未确定与局部复发相关的独立因素^[29]。基于本研究结果,多站 pN2 NSCLC 患者局部复发风险高,可能

更适于 PORT 等积极处理,以降低局部复发风险从而转化为生存获益。另外,阳性 L 比率 > 1/3,低分化患者易于局部复发,建议此类患者积极予以 PORT。而对于高龄患者,可能由于化疗周期数较少或其自身易复发特性导致局部复发率较高,但由于研究人数较少,无法得出确切结论,之后将进一步扩大样本量分析。总之,N2 站数、阳性淋巴结比率及分化程度可能更益于预测 N2 患者局部复发。

虽然较多研究已经详细描述 III-pN2 期 NSCLC 患者术后生存及局部复发率,但其失败模式分析的相关证据不足,以至于 PORT 靶区无明确的统一共识。因此,我们尝试探索 pN2 期 NSCLC 患者术后局部复发模式为放疗靶区提供参考依据。本研究表明,不同肺叶局部复发情况不同,大部分右侧肿瘤以同侧复发为主,而左侧肿瘤易累及对侧纵隔,尤其是 LNs4R。这可能是由不同肺叶的淋巴引流途径决定的,右侧肿瘤淋巴结转移最常累及同侧气管旁,而左侧肺癌的转移途径较为复杂,血管前、主动脉旁、AP 窗转移多见^[29]。Kelsey 等^[30]根据原发灶所在不同肺叶分析术后局部复发位置分布,这与我们的结论基本一致。Feng 等^[14]研究发现,左侧肺癌最常见的 LNs 失败部位为 4R,其次为 7、4L、6、10L 和 5 区;右侧肺癌最常见的部位为 2R,其次为 10R、4R 和 7 区。Billiet 等^[4]研究显示局部复发多见于 LNs7 (18%)、4R(16%)及 10R(16%),右侧肿瘤以单侧 LNs 复发为主,左侧肿瘤以双侧局部复发多见。

根据术后局部复发模式特点,推测 PORT 靶区勾画应根据肿瘤所在不同肺叶而相应变化。也有研

究详细描述了基于术后不同阳性淋巴结 CTV 勾画需要包括哪些 LNs, 其中 LNs4、LNs7 基本存在每个 CTV 中^[17]。Kepka 等^[31]认为对于 pN2 患者, 由于术中淋巴结采样存在微小侵袭的风险, 临床医生应谨慎处理 pN2 患者靶体积的过度缩小。2018 年 ESTRO ACROP^[32]提出, PORT CTV 应包括切除累及纵隔解剖淋巴结区、支气管残端、同侧肺门及 LNs4/7。本研究回顾性分析 105 例患者局部复发模式表明, 除了支气管残端、同侧肺门和阳性 LNs 外, LNs4、LNs7 复发频繁, 建议 PORT CTV 常规包括上述区域。此外, 对于上肺叶, LNs2 易累及, 而对于左侧肺叶, 主肺动脉窗也常复发。

本文进一步根据术后病理证实阳性淋巴为基础研究不同阳性淋巴结的局部复发区域特点得出: 1)

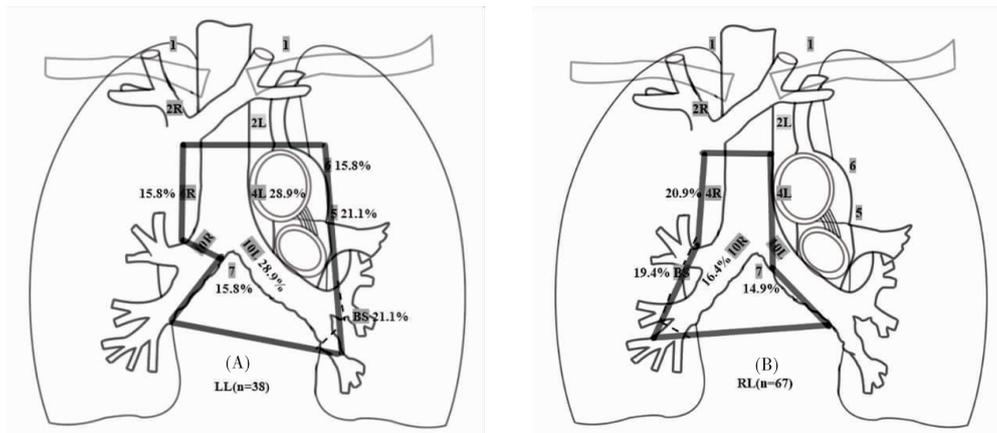


图 3 左右侧肺癌术后放疗设计野及复发模式图;

Figure 3. Locoregional Recurrence Patterns and Proposed PORT Fields for Lungs after Operation for Lung Cancer

A: Locoregional recurrence pattern and proposed PORT fields for the left lung after operation for lung cancer; B: Locoregional recurrence pattern and proposed PORT fields for the right lung after operation for lung cancer.

PORT: Postoperative radiotherapy; LL: Left lung; RL: Right lung.

间接证据显示 PORT 能杀死术后微小肿瘤细胞^[4], 从而减少远处转移。本研究中, 大多数局部复发患者诊断时即伴有远处转移, 首次局部复发时伴远处转移患者占总局部复发患者比率为 76.0%。这些患者倾向于具有较大原发病灶、较多淋巴结站、脉管癌栓等, 可能需要积极局部控制及全身治疗。由于患者样本有限, 我们没有继续探索。期待未来有更多典型研究来发现这类患者的共性, 从而找到最合理的治疗方案。

本研究存在一定局限性, 首先, 本研究是回顾性研究, 在随访间隔和复发时的影像学评估方面没有标准化; 此外, 病理和外科医生估计转移性淋巴结数量, 主观差异不可避免; 另外绝大部分复发的患者都是通过 CT 诊断的, 没有进行病理证实。

综上, III-pN2 期 NSCLC 患者是一组异质性较

无论阳性淋巴结所在纵隔 LNs, 支气管残端、同侧肺门、LNs4L、LNs4R 及 LNs7 局部复发频率均较高; 2) 局部复发频率符合解剖淋巴结引流途径规律, 无论 LNs5 及 LNs6 何者病理证实阳性淋巴结, 其两 LNs 的复发率均较高; 对于阳性 LNs4 患者, 其邻近 LNs、LNs2 及 LNs7 复发率高; 以阳性 LNs2 为基础, LNs4 及 LNs1 复发率高, 而 LNs7 复发率较低 (< 10%); 此结论也支持相关研究者高危淋巴结引流区域照射理论。因此, 我们基于 III-pN2 期 NSCLC 患者术后局部复发区域特点, 并根据不同肺叶肿瘤而设计 PORT CTV 勾画范围 (图 3), 可以看出 CTV 基本囊括高危复发区域。另外对于上肺叶, 由于 LNs2 易复发, 建议 PORT CTV 勾画包括 LNs2。

高的群体, 多站 pN2 组、阳性 LN 比率 > 1/3、分化程度差是局部复发的高危因素, 此类患者推荐积极予以 PORT。另外我们建议 III-pN2 NSCLC 患者的 PORT CTV 应根据原发肿瘤所处左、右侧不同肺叶来设计。除支气管残端、同侧肺门及阳性淋巴结区域外, 左肺 PORT CTV 常规包括 LNs4、LNs7、LNs5 及 LNs6; 右肺 PORT CTV 常规包括 LNs4R 及 LNs7。

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] Yano T, Okamoto T, Fukuyama S, et al. Therapeutic strategy for postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(5):1048-1054.
- [2] NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auferin 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.
- [3] Le Pécoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer; a reassessment based on new data [J]. *Oncologist*, 2011, 16(5):672-681.
- [4] Billiet C, De Ruyscher D, Peeters S, et al. Patterns of locoregional relapses in patients with contemporarily staged stage III-N2 NSCLC treated with induction chemotherapy and resection; implications for postoperative radiotherapy target volumes [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9):1538-1549.
- [5] 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.
- [6] Yuan C, Tao X, Zheng D, et al. The lymph node status and histologic subtypes influenced the effect of postoperative radiotherapy on patients with N2 positive IIIA non-small cell lung cancer [J]. *J Surg Oncol*. 2019, 119(3):379-387.
- [7] Le Pécoux C, Dunant A, Faivre-Finn C, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: Need for randomized evidence [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26):2930-2931.
- [8] Wang S, Ma Z, Yang X, et al. Choice of postoperative radiation for stage IIIA pathologic N2 non-small cell lung cancer; Impact of metastatic lymph node number [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1):207.
- [9] Masuda R, Kijima H, Nito M, et al. Lymphatic invasion is a significant indicator of poor patient prognosis in lung squamous cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):2067-2073.
- [10] Yoo C, Yoon S, Lee DH, et al. Prognostic significance of the number of metastatic pN2 lymph nodes in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after curative resection [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(6):e203-e212.
- [11] Urban D, Bar J, Solomon B, et al. Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(7):940-946.
- [12] Varlotto JM, Yao AN, Decamp MM, et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(4):765-773.
- [13] 刁鹏, 黄庆, 谭燕, 等. 术前 NLR、PLR 在非小细胞肺癌患者预后中的价值. [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(3):210-220.
- [14] Feng W, Fu XL, Cai XW, et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(5):1100-1107.
- [15] Slanina J, Laubenberger J, X000f, et al. CT-based study on potential mediastinal lymph node spread of patients with lung cancer [J]. *Strahlenther Onkol*, 2002, 178(4):199-208.
- [16] Giraud P, De Ruyck Y, Lavole A, et al. Probability of mediastinal involvement in non-small-cell lung cancer: a statistical definition of the clinical target volume for 3-dimensional conformal radiotherapy? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(1):127-135.
- [17] Spoelstra FO, Senan S, Le Pécoux C, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(4):1106-1113.
- [18] Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, et al. Complete resection in lung cancer surgery: Proposed definition [J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(1):25-33.
- [19] Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 10(4):568-577.
- [20] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1):39-51.
- [21] 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.
- [22] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant navelbine international trialist association (ANITA) randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(3):695-701.
- [23] Herskovic A, Mauer E, Christos P, et al. Role of Postoperative Radiotherapy in Pathologic Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer in a Prospective Nationwide Oncology Outcomes Database [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2):302-313.
- [24] Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the national cancer data base [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8):870-876.
- [25] Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project:

Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(12):1675-1684.

[26] Jonnalagadda S, Arcinega J, Smith C, et al. Validation of the lymph node ratio as a prognostic factor in patients with N1 non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2011, 117(20):4724-4731.

[27] Moretti L, Yu DS, Chen H, et al. Prognostic factors for resected non-small cell lung cancer with pN2 status; implications for use of postoperative radiotherapy[J]. Oncologist, 2009, 14(11):1106-1115.

[28] Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7):990-1003.

[29] Kelsey CR, Higgins KA, Peterson BL, et al. Local recurrence af-

ter surgery for non-small cell lung cancer: a recursive partitioning analysis of multi-institutional data[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 146(4):768-773.

[30] Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(4):1097-1105.

[31] Kepka L, Bujko K, Bujko M, et al. Target volume for postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: results from a prospective trial[J]. Radiother Oncol, 2013, 108(1):61-65.

[32] Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2018, 127(1):1-5.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》2020 年征订启事

《肿瘤预防与治疗》系《中国科技论文统计源期刊》(即《中国科技核心期刊》), CN51 - 1703/R, ISSN1674 - 0904, 大 16 开, 月刊, 每月 25 日出版。

本刊主要报道国内外肿瘤防治研究领域的新成果、新进展。开设栏目有专家述评、国际交流、应用基础研究、临床研究、临床经验与技术交流、肿瘤流行病学、综述与讲座、短篇与个案报道等。所征稿件内容: 肿瘤流行病学、基础研究、肿瘤病理、临床研究、临床诊治经验、病例报告、国外研究动态等。

敬请读者及作者踊跃投稿, 欢迎订阅, 每期定价 15.00 元, 全年订价 180.00 元。需订阅者请到当地邮局订阅, 邮发代号 62 - 142, 错过订阅时间可直接向编辑部订阅, 款汇至成都市武侯区人民南路四段 55 号《肿瘤预防与治疗》编辑部。

邮编: 610041; 电话: 028 - 85420233

E - mail: zlyfyzl@163.com; 网址: www.zlyfyzl.cn

欢迎订阅, 欢迎使用网上投稿。

本刊编辑部