

· 短篇论著 ·

晚期非小细胞肺癌预后因素的回顾性研究

于晨 孙秀华 赵金波 李曼 吴涛 张阳

【摘要】 目的 研究157例晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗后6个月、12个月和24个月的生存率,分析影响晚期NSCLC预后的相关因素。**方法** 采用回顾性调查研究方法,收集2006年1月至2008年1月大连医科大学附属第二医院收治的经组织病理学或细胞学证实的晚期NSCLC患者的临床和生存资料,应用SPSS生存分析的Kaplan-Meier法绘制生存曲线。用对数秩和检验(Log-rank)法分析各因素在生存时间上是否有统计学意义。采用Cox比例风险模型对以上预后因素进行分析。**结果** 本组病例总的中位生存期为13个月,6个月生存率为80.3%,12个月生存率为58.0%,24个月生存率为25.5%。单因素分析显示患者的性别、年龄、临床分期、胸水和多发转移灶对患者预后的影响均无统计学意义($P > 0.05$);病理类型对生存时间6个月的患者各组间有统计学意义($P < 0.05$);生存时间在12个月内的治疗方式各组间有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析建立的Cox比例风险模型显示患者的性别、临床分期、治疗方式对患者的预后均有影响。**结论** 治疗方式是影响晚期NSCLC患者生存的独立预后因素;病理类型、性别、临床分期对晚期NSCLC患者预后均有一定的影响,但不能作为独立预后因素。

【关键词】 癌,非小细胞肺; 预后; 无病生存

肺癌是常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占70%~80%。晚期NSCLC以综合治疗为主。近年来,由于多学科综合治疗模式的应用,晚期NSCLC的生存期有所延长。如果在治疗前能够准确预测患者的预后,制定相应的个体化治疗方案可能会改善预后。本课题回顾性研究了157例晚期NSCLC患者的资料,希望能找出影响预后的因素,为临床治疗提供一定的参考。

一、资料与方法

1. 一般资料:通过查询病历、电话随访相结合的方法收集2006年1月至2008年1月大连医科大学附属第二医院收治的经组织病理学或细胞学证实的晚期NSCLC患者的资料。

2. 入选标准和排除标准:入选标准:具有细胞学或病理学证据;有完整病历的Ⅲb和Ⅳ期患者;术后复发转移的患者;能随访的患者。排除标准:不符合入选标准;失访。

3. 随访:采用查询完整病历及电话随访相结合的形式。存活时间以月为单位。

按以上标准,157例符合条件的NSCLC患者作为研究对象。具体情况见表1。

4. 化疗:本组病例中91.7%的患者接受过化疗,以铂类与第三代细胞毒药物的联合为一线方案,4~6个周期,首个化疗方案失败后部分患者进行二线、三线化疗或靶向治疗。一线化疗失败后有29例患者口服小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗,79例患者接受二线化疗,50例患者进行局部放疗。其余患者进行中药治疗。

5. 放疗:本组病例中31.8%的患者接受过放疗,所有放疗患者均是化疗失败后进行的姑息放疗。多数为骨转移、脑转移的患者进行姑息放疗。

6. 靶向治疗:本组病例中30.6%的患者接受过靶向治疗,主要是口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。

7. 介入治疗:本研究中接受介入治疗的患者仅5例,且均用于出现肺癌肝转移的患者。因样本量较少,故归入单纯化疗组。

8. 对症支持治疗:针对晚期患者的临床症状给予相应的治疗。如止痛、止咳化痰、平喘、退热等。恶性体腔积液予以体腔引流,待排尽水后予以体腔内注射香菇多糖等免疫治疗。对不能进食的患者予以白蛋白、脂肪乳等支持治疗。

9. 统计学分析:应用SPSS 18.0统计软件包进行统计分析。采用SPSS生存分析的Kaplan-Meier法绘制生存曲线;对数秩和检验(Log-rank)法分析各因素在生存时间上是否有统计学意义;再采用Cox比例风险模型分析哪些因素影响生存时间,并分析其危险程度大小。所有分析结果均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.09.041

作者单位:116027 大连医科大学附属第二医院肿瘤内科

通讯作者:孙秀华,Email:xiuhuasun@cscso.org.cn

表1 157例晚期NSCLC患者的临床特征

项目		例数	百分比(%)
年龄			
	≤65岁	76	48.4
	>65岁	81	51.6
性别	男	104	66.2
	女	53	33.8
病理类型	腺癌	99	63.1
	鳞癌	46	29.3
	其他	12	7.6
临床分期	Ⅲb	60	38.2
	Ⅳ	97	61.8
胸水	有	85	54.1
	无	72	45.9
多发转移	有	53	33.8
	无	104	66.2
治疗方式	单纯化疗	68	43.3
	化疗+放疗	28	17.8
	化疗+靶向	26	16.6
	化疗+放疗+靶向	22	14.0
	对症支持治疗	13	8.3

二、结果

1. 随访情况:采用查询完整病历、电话随访相结合的形式,随访时间24~48个月,平均随访时间36个月,中位随访时间35个月。对于末次随访时间仍然存活的病例,统计学分析时均按截尾数据处理。

2. 生存情况:全组157例晚期非小细胞肺癌患者中位生存期13个月,6个月生存率为80.3%,12个月生存率为58.0%,24个月生存率为25.5%。全组总的生存曲线见图1。

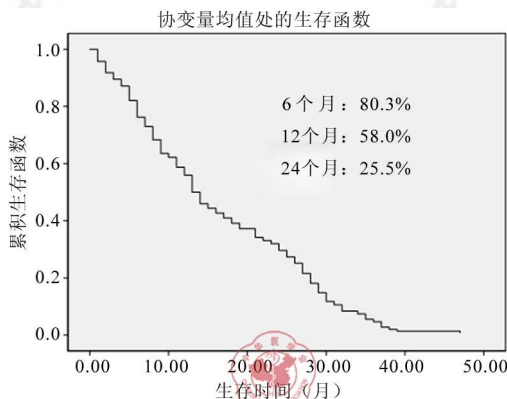


图1 157例晚期NSCLC的生存曲线

3. 影响预后的单因素分析:(1)临床特点与预后的关系:性别、年龄、病理类型、临床分期、胸水和多发转移灶对预后的影响见表2;(2)治疗方式与预后的关系:本组患者的治疗方式分为单纯化疗、化疗联合放疗、化疗联合靶向治疗、化疗联合放疗、靶向治疗和对症支持治疗5组,单因素分析显示其治疗方式对生存期在12个月内的患者的生存时间差异有统计学意义($P <$

0.05),见表3。

4. 影响预后的多因素分析:应用Cox模型向前逐步法分析患者的性别、年龄、临床分期、胸水、多发转移灶、病理类型、治疗方式多个因素对晚期NSCLC生存时间的影响,并分析其危险程度(*RR*)大小。结果显示,性别、临床分期和治疗方式进入了方程。说明通过性别、分期、治疗方式我们可以预测患者的生存时间。其中,治疗方式是影响晚期NSCLC的独立预后因素。见表4。以对症支持治疗作为对比,单纯化疗的死亡风险是对症支持治疗的0.422倍;化疗联合放疗的死亡风险是对症支持治疗的0.206倍;化疗联合靶向治疗的死亡风险是对症支持治疗的0.234倍;化疗联合放疗、靶向治疗的死亡风险是对症支持治疗的0.105倍。表4中带“-”号的是保护因素。可见性别、化疗、化疗+放疗、化疗+靶向治疗、化疗+放疗+靶向治疗是保护因素,而临床分期则是危险因素。故还可以得出经化疗联合放疗、靶向治疗的患者生存时间最长,其次为接受化疗联合放疗的患者,再次是接受化疗联合靶向治疗的患者,然后是接受单纯化学治疗的患者,而只接受晚期对症支持治疗的患者生存时间最短。女性患者较男性患者接受治疗后获益更大。Ⅲb较Ⅳ期患者接受治疗后获益更大。

表2 晚期NSCLC患者临床特点与预后的关系

项目	例数	6个月			12个月			24个月			
		生存率(%)	Log-rank值	<i>P</i> 值	生存率(%)	Log-rank值	<i>P</i> 值	生存率(%)	Log-rank值	<i>P</i> 值	
性别	男	104	76.0	0.611	0.434	51.0	0.009	0.753	24.0	0.559	0.455
	女	53	87.0			70.0			28.3		
年龄	≤65岁	76	86.8	1.356	0.244	64.5	1.132	0.287	35.5	0.007	0.933
	>65岁	81	74.1			51.6			16.0		
临床分期	Ⅲb	60	86.7	1.154	0.283	68.3	0.237	0.626	35.0	1.010	0.315
	Ⅳ	97	76.3			51.5			19.6		
胸水	有	85	81.2	0.083	0.773	58.8	0.236	0.627	22.4	0.040	0.841
	无	72	79.2			56.9			29.2		
多发转移	有	53	90.6	0.429	0.513	67.9	0.048	0.827	20.8	0.242	0.622
	无	104	75.0			52.9			27.9		
病理类型	腺癌	99	74.7	9.733	0.008	59.6	3.374	0.185	27.3	2.398	0.301
	鳞癌	46	87.0			47.8			19.6		
	其他	12	100.0			83.3			33.3		

表3 晚期NSCLC患者治疗方式与预后的关系

组别	例数	6个月生存率(%)	12个月生存率(%)	24个月生存率(%)
单纯化疗组	68	72.1	44.1	8.8
化疗+放疗组	28	92.9	64.3	35.7
化疗+靶向治疗组	26	96.2	80.8	26.9
化疗+放疗+靶向治疗组	22	100.0	86.4	72.7
对症支持治疗组	13	30.8	23.1	7.7

注:6个月、12个月、24个月Log-rank值分别为:13.759、10.415、1.014,*P*值分别为0.008、0.034、0.908

表4 晚期NSCLC患者预后的多因素Cox回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald统计量	自由度	<i>P</i> 值	<i>RR</i> 值	<i>RR</i> 95%置信区间	
							下限	上限
性别	-0.569	0.208	7.479	1	0.006	0.566	0.376	0.851
分期	0.570	0.221	6.635	1	0.010	1.768	1.146	2.727
化疗	-0.864	0.330	6.840	1	0.009	0.422	0.221	0.805
化疗+放疗	-1.581	0.392	16.236	1	0.000	0.206	0.095	0.444
化疗+靶向治疗	-1.452	0.386	14.119	1	0.000	0.234	0.110	0.499
化疗+放疗+靶向治疗	-2.252	0.420	28.741	1	0.000	0.105	0.046	0.240

三、讨论

肺癌是目前对人类健康及生命危害最大的恶性肿瘤之一。据 WHO 统计,全世界每年新增恶性肿瘤患者约 900 万例,其中约 104 万是肺癌患者,占发病率的 11.6%^[1]。肺癌最常见的组织学类型是 NSCLC,大约占全部肺癌的 80%,确诊时 70% 为局部晚期(Ⅲb)及Ⅳ期病变^[2]。在现有的医疗技术条件下,这部分患者完全治愈的可能性极小。临床治疗的主要目的是改善患者生活质量,减轻痛苦,尽可能地延长患者生存期。而 NSCLC 患者预后受多种因素的影响,这些因素大致可分为患者个体相关因素、肿瘤相关因素和治疗相关因素^[3]。个体相关因素包括:患者性别、年龄、卡氏评分等;肿瘤相关因素包括:肿瘤分期、病理类型、分化程度、肿瘤标记物及分子生物学指标;治疗相关因素包括以化疗为主的综合治疗。目前国内外对晚期 NSCLC 的预后相关因素仍存在不同的意见。所以长时间的对大样本病例进行临床跟踪随访、综合分析其临床预后因素,对进一步指导制定符合晚期 NSCLC 病情的、合理的治疗方案具有重要的临床实用价值。本研究通过回顾性调查,统计 157 例晚期 NSCLC 患者综合治疗后的 6 个月、12 个月和 24 个月的生存率,并对性别、年龄、病理类型、临床分期、有无多发转移、胸水和治疗方式进行了单因素和多因素 Cox 回归模型生存分析,其目的在于探讨影响 NSCLC 预后的相关因素,以便为临床综合治疗提供一定的参考。

1. 生理因素对 NSCLC 预后的影响:(1)性别因素对 NSCLC 预后的影响:性别是否为 NSCLC 的预后因素,有不同意见的报道。Hanagiri 等^[4]对 713 例手术切除的患者进行相关分析,发现性别不是肿瘤特异性生存的显著预后因素。但是,很多研究显示女性具有较好的预后生存期,而且病情改善率也比较高。Vargus 等^[5]报道女性 NSCLC 患者的生存率优于男性,并且是独立的预后因素,其原因可能与女性激素有关。随后,Okada 等^[6]、Båtevik 等^[7]报道多因素生存预后分析男性、老年的生存率低于女性和年轻患者,有统计学意义($P < 0.05$)。本研究显示女性 6 个月、12 个月、24 个月生存率均高于男性患者。但是,单因素分析两组间的生存时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。而进一步行多因素分析结果显示两组间对生存时间的影响差异有统计学意义($P < 0.05$)。这是因为单因素分析时,是仅以性别为自变量分析生存率是否有差异,而多因素分析时,是通过多个自变量不同水平的变化分析哪些自变量对生存时间的影响,自变量之间可能存在着相互影响(例如性别可能与分型之间存在着某种联系),从而导致性别变量成为影响生存时间的因素之一。根据本研究数据,我们认为男性患者和女性患者生存情况有差异,但还是不能认为是性别导致的这种生存差异,需要进行进一步的分层分析,因此性别因素还不能作为判断晚期 NSCLC 预后的独立指标。

(2)年龄因素对 NSCLC 预后的影响:有关文献总结报道,单个的年龄因素并不能成为治疗结果和耐受性的预后标准^[8]。另一项临床研究表明根据老年患者的具体情况行合理的放疗及化疗可以达到与非老年肺癌化疗类似的疗效,毒副作用也可耐受^[9-10]。美国加州大学 1997~2003 年针对 6407 例肺癌患者的生存率进行分析后认为^[11],年轻患者最显著的特点是诊断时肿瘤分期晚、分化程度高,老年患者则是接受治疗的机会减少和诊断后死亡风险增加。Nesbitt 等^[12]认为在早期 NSCLC 中老年患者和年轻患者的预后相仿,但仍存在争议。本研究显示年龄 ≤ 65 岁和 > 65 岁两组 NSCLC 的 6 个月、12 个月、24 个月生存率分别为 86.8%、64.5%、35.5% 和 74.1%、51.6%、16.0%,单因素分析显示两组患者在以上 3 个时间段上的生存差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。研究结果与廖美琳等^[13]报道一致。结合本研究结果,我们认为年龄因素还不能完全作为判断预后的独立指标。

2. 肿瘤因素对 NSCLC 预后的影响:(1)临床分期对 NSCLC 预后的影响:目前几乎所有研究都认为临床分期是 NSCLC 强有力的预后因素,临床分期越晚,患者的预后也越差。蒋峰等^[14]对 1560 例大样本 NSCLC 预后行多因素生存分析显示临床分期是独立的影响预后因素。熊丽纹等^[15]的报道结果亦说明 TNM 分期对 NSCLC 患者的预后有重大影响。且有进一步的研究^[16]发现 T 分期、N 分期、M 分期亦作为独立因素影响预后。对 T 分期因素而言,肿块直径(多以 3 cm 为界)与预后密切相关;对 N 分期因素而言,N 受累的站点、站数及总数目均与预后密切相关;对 M 分期而言,受累的脏器越多,越提示预后不良。

因为本研究病历来自 2006 年 1 月至 2008 年 1 月的住院患者,所有患者都是按照第六版 AJCC/UICC 指南 TNM 系统进行分期,住院病历的肺癌分期已经不能更改,如果本论文将所有患者进行重新分期然后再重新统计分析,将来论文发表后查找原始资料时就会有麻烦,如不在病历上做特殊说明,就有造假的嫌疑。所以本研究没有按照 IASLC 推荐的 TNM 新分期标准重新进行统计。按照第六版 AJCC/UICC 指南 TNM 系统进行分期,本组晚期 NSCLC 资料分为Ⅲb、Ⅳ期的 6 个月、12 个月、24 个月生存率单因素分析显示两组患者在以上 3 个时间段上的生存差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与样本量较小有关。但进一步进行多因素分析显示两组间对生存时间的影响差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,Ⅲb 期患者预后明显好于Ⅳ期患者。提示我们即使是晚期肺癌,也要尽可能地早发现、早治疗才能延长生存期。

(2)病理类型对 NSCLC 预后的影响:目前,关于病理组织类型与预后关系的研究中,大多数学者认为腺癌以女性多见,鳞癌多与吸烟有较密切相关;腺癌以浸润性生长为主,易出现血行转移,预后较差;鳞癌以膨胀性生长为主,症状多较隐匿,癌灶往往较大时才被发现,以淋巴转移为主。本研究数据显示腺癌、鳞癌和其他病理类型患者 6 个月、12 个月、24 个月生存率单因素分析显示病理类型对预后无影响,但对生存期 6 个月的患者各组间有统计学意义($P < 0.05$)。且鳞癌的预后(87.0%)明显优于腺癌(74.7%)。可能与样本含量较小或样本中各种类型肺癌的分期构成比不同有关,有待于进一步探讨。

(3)转移灶对预后的影响:以往 TNM 分期认为,初次诊断时单个和多个脏器出现转移都是Ⅳ期,但是孤立的单发转移灶往往是可以控制的,其对生存的影响相对较小^[17],而广泛多发转移则意味着很难控制,生存期相对较短。首发转移出现孤立

的单个病灶,治疗后控制率较高,而广泛的多发转移则意味着机体免疫力的低下,治疗和控制难度很大,对生存期影响很大。Ando等^[18]提出转移脏器数目小于3个,生存期相对较长。但特别要指出的是,仍有资料报道患病期间的脏器转移由于影响因素众多,对生存期影响相对较小^[19]。

本组病例研究数据显示有多发转移灶和无多发转移灶的患者6个月、12个月、24个月生存率单因素分析显示两组患者在以上3个时间段上的生存差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与一些干扰因素或样本量较小有关。但本研究数据仍然显示生存期在24个月的癌灶单发者预后明显好于多发癌灶者。

(4)胸水对预后的影响:非小细胞肺癌合并胸水是病程晚期的一种表现,目前,非小细胞肺癌分期系统将伴胸膜结节或恶性胸膜播散的肿瘤由T4期更新为M1期,中位生存期7~36周,尚无根治手段。治疗以减轻症状、改善生存质量、延长生存时间为主,其中控制胸水为主要目标。刘喆等^[20]报道的无恶性胸腔积液的Ⅲb期患者的生存期与有恶性胸腔积液的Ⅲb及Ⅳ期肺癌患者生存期比较差异有统计学意义,而后两者间无显著差异结果。提示有恶性胸腔积液的Ⅲb患者预后与Ⅳ期患者相当。本组资料中显示有恶性胸腔积液和无恶性胸腔积液的患者6个月、12个月、24个月生存率单因素分析显示两组患者在以上3个时间段上的生存差异无统计学意义($P > 0.05$)。与上述文献报道不一致。可能是由于恶性胸腔积液的患者大部分行胸腔闭式引流同时行胸腔灌注化疗延长了生存期。结合本研究结果,我们认为胸水还不能完全作为判断预后的独立指标。

3. 治疗因素对NSCLC预后的影响:本文通过回顾性调查,观察157例晚期NSCLC患者的各种因素,并经统计学资料分析后发现,无论是单因素分析还是多因素回归分析中,治疗方式均是晚期NSCLC的独立的预后因素($P < 0.05$)。其中单纯化疗组、化疗联合放疗组、化疗联合靶向治疗组、化疗联合放疗、靶向治疗组与对症支持治疗比较能延长生存期。从样本看来,经化疗联合放疗、靶向治疗患者疗效较其他治疗组疗效稍好。

目前,化疗对晚期NSCLC的治疗作用仍有争议,因为这个阶段的患者是无法治愈的,其治疗目的主要是减轻症状和延长生存时间。单纯的反应率不是衡量联合化疗有效性的适当方法。晚期NSCLC化疗的成功标志是使一部分比例的患者生存期延长1年或者更长的时间。使用最新的药物和联合化疗,至少35%~40%的患者生存时间可达1年。肿物在缩小到50%之前大多数患者可有症状的改善。以铂类与第三代细胞毒药物的联合化疗方案是治疗晚期NSCLC的主要手段。我们的回顾性研究提示了含铂类药物的化疗方案是影响NSCLC患者预后的保护性因素,以对症支持治疗作为对比,单纯化疗的死亡风险是对症支持治疗的0.422倍;单纯化疗及对症支持治疗的患者6个月、12个月、24个月生存率分别为72.1%、44.1%、8.8%和30.8%、23.1%、7.7%,单因素分析显示两组生存期6个月、12个月的患者生存差异有统计学意义($P < 0.05$),研究结果与文献报道一致^[21]。

随着化疗新药的出现,放、化疗综合成为不能手术的晚期NSCLC治疗主流。放疗用于原发灶的局部控制,而化疗用于预防可能发生的亚临床远处转移灶,将两种治疗方法结合在一起,较单一的治疗方法更为有效。因为使用联合手段除了能增加对肿瘤细胞的杀伤外,还有如下好处:(1)改变放射治疗的剂量-效应曲线的斜度。(2)减少可能存在的致死或亚致死性放射损伤。(3)减少从损伤中恢复的时间。(4)扰乱细胞周期动力学,使对化疗敏感时相和增殖中的细胞比例增加。(5)由于改进的供血和增加了对放疗化疗的敏感性,减少了肿瘤负荷和缺氧状态。(6)增加了药物的运转和摄取^[22]。显然,放化疗的联合使用具有一定的理论意义和实践价值。本组研究数据显示化疗联合放疗方案同样是影响NSCLC患者预后的保护性因素,但本研究组部分患者是在一线化疗之后进行的姑息放疗,而不是放化疗同步进行。放疗主要集中在脑转移、骨转移的患者。以对症支持治疗作为对比,接受化疗联合放射治疗患者的死亡风险是接受对症支持治疗者的0.206倍;化疗联合放疗和对症支持治疗的患者6个月、12个月、24个月生存率单因素分析结果与文献报道一致^[23]。由此提示,由于化疗和放疗的联合应用,特别是铂类药物的进行,增加了放疗的敏感性,提高了肺癌的生存率。

多年来的临床经验告诉我们,细胞毒药物的治疗似乎已经达到一个平台,无论医师如何改变药物剂量及治疗方案,进一步地提高疗效和改变生存率似乎已经是很难的问题。靶向治疗在NSCLC的治疗中对于提高疗效提供了很好的开端。靶向治疗不同于常规化疗,它具有靶向性和调节、稳定细胞的作用,极低剂量可以发挥作用,限制性毒性和最大耐受剂量不易达到,与化学治疗联合可以极大地提高化疗的疗效^[24]。但是,多项Ⅱ、Ⅲ期随机临床试验(INTACT1、INTACT2、TALENT和TRIB-UTE)对一线标准含铂方案联合分子靶向治疗进行研究,结果均提示:一线联合化疗与EGFR-TKI的联合应用并不能提高患者的生存率。

本组研究数据显示两组靶向治疗参与的方案均是影响NSCLC患者预后的保护性因素。以对症支持治疗作为对比,接受化疗联合靶向治疗患者的死亡风险是接受对症支持治疗者的0.234倍;接受化疗联合放疗、靶向治疗患者的死亡风险是接受对症支持治疗者的0.105倍;化疗联合放疗和化疗联合放疗、靶向治疗的患者6个月、12个月、24个月生存率单因素分析结果与相关文献报道一致^[24]。从样本看来,经化疗联合放疗、靶向治疗的患者疗效较其他治疗组疗效稍好,但仍需要更大样本的资料再深入探讨。

总之,靶向治疗作为本世纪肿瘤治疗中最具潜力、最有希望带来突破的新疗法,将为肿瘤的传统治疗模式带来新的突破。随着更多更有希望的靶向药物的出现,肺癌的治疗必将进入一个全新的时代。

参 考 文 献

[1] 苏雷,支修益,张毅,等.非小细胞肺癌的靶向治疗[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2008,2:16-18.

- [2] Walker S. Updates in non-small cell lung cancer. *Clinical J Oncology*, 2008, 12:587-596.
- [3] Jazich AR, Hussain M, Howington JA, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70:1168-1171.
- [4] Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, et al. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer. *Surgical Today*, 2007, 37:546-551.
- [5] Vargus SO, Leslie K, Vacek PM, et al. Receptor related protein p29 in primary non small cell lung carcinoma; pathologic and prognostic correlations. *Cancer*, 1998, 82:1495-1500.
- [6] Okada M, Nishio W, Skamata T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129:87-93.
- [7] Båtevik R, Grong K, Segadal L, et al. The female gender has a positive effect on survival in dependent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer a study of absolute of relative over 15 years. *Lung Cancer*, 2005, 47:173-181.
- [8] Weinmann M, Jeremic B, Bamberg M, et al. Treatment of lung cancer in elderly part II: small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003, 40:1-16.
- [9] Birim O, Kappetein AP, Van Klaveren RJ, et al. Prognostic Factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surgical Oncol*, 2006, 32:12-23.
- [10] 刘树库, 许绍发, 刘志东, 等. 不同年龄段非小细胞肺癌的外科临床特点及预后. *中国肺癌杂志*, 2007, 10:418-421.
- [11] 张进华, 曹利娟, 任迎春, 等. 临床肿瘤治疗程序丛书: 肺癌. 北京: 军事医学科学出版社, 2007: 9.
- [12] Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, et al. Survival in early stage non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60:466-472.
- [13] 廖美琳, 周允中, 丁嘉安, 等. 围手术期化疗在非小细胞肺癌中的应用探讨. *中华医学杂志*, 2003, 83:962-966.
- [14] 蒋峰, 胡振东, 冯冬杰, 等. 1560例非小细胞肺癌患者多因素预后分析. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14:908-911.
- [15] 熊丽纹, 廖美玲, 周允中. 可手术非小细胞肺癌多学科治疗对预后因素的影响. *中国癌症杂志*, 2006, 16:193-197.
- [16] Tsai CH, Lin CM, Hsieh CC, et al. Tumor volume is a better prognostic factor than greatest tumor diameter in stage Ia non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 54:537-543.
- [17] Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62:246-250.
- [18] Ando M, Ando Y, Sugiura S, et al. Prognostic factors for short-term survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res*, 1999, 90:249-253.
- [19] 吴一龙, 蒋国梁, 廖美琳, 等. 非小细胞肺癌孤立性转移处理共识. *循证医学*, 2007, 7:109-111.
- [20] 刘喆, 朱允中, 游永红, 等. 恶性胸腔积液对晚期非小细胞肺癌预后的影响. *北京医学*, 2000, 22:142-145.
- [21] 罗扬, 冯奉仪, 要洁, 等. 231例非小细胞肺癌术后生存与预后分析. *中国肿瘤临床*, 2005, 32:92-94.
- [22] Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, et al. Concurrent Versus sequential chemo-radiotherapy with Cisplatin and Vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer; a randomized study. *Lung Cancer*, 2004, 46:87-98.
- [23] 蔡春梅, 于永清, 段长民, 等. 放疗同时化疗治疗不能手术的N1期非小细胞肺癌的临床研究. *肿瘤研究与临床*, 2003, 1:261-262.
- [24] Hoang T, Schiller JH. Advanced NSCLC: from cytotoxic systemic chemotherapy to molecularly targeted therapy. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2002, 2:393-401.

(收稿日期:2010-12-06)

(本文编辑: 巨娟梅)