

# 未行术后放疗ⅢA~N2期非小细胞肺癌首次局部复发模式及其相关因素

Patterns of First Local Recurrence Patterns and Related Factors of Stage III A~N2 Non-small Cell Lung Cancer Cases Without Postoperative Radiotherapy//WANG Chen-yu, FENG Zhuo, SUN Ya-nan, GE Hong

汪晨宇,冯卓,孙亚楠,葛红

(郑州大学附属肿瘤医院,河南 郑州 450000)

**摘要:** [目的] 探讨未行术后放疗的ⅢA~N2期非小细胞肺癌(NSCLC)首次局部复发模式及其影响因素,为高危淋巴引流区照射范围的设计提供依据。[方法] 回顾分析本院2012年至2015年初治的病例资料完整的ⅢA~N2期NSCLC患者75例,纳入条件为接受根治性手术,病理证实为ⅢA~N2期NSCLC,未行新辅助治疗或术后放疗,术后行辅助化疗,首次复发涉及局部区域,具有首次复发影像资料。[结果] 局部复发时间为3~45月,中位局部复发时间为11月,伴有远处转移37例,不伴远处转移38例。全组复发最高危部位为4R(44%)、7区(43%)、残端(27%)。左上叶肺癌多见复发部位(>10%)为7区、4R、同侧肺门、2R、2L、4L、5区和残端。左下叶肺癌多见复发部位(>10%)为4R、7区、4L、5区、同侧肺门和残端。右上中叶肺癌多见复发部位(>10%)为4R、7区、2R、3P、残端和同侧肺门。右下叶肺癌多见复发部位(>10%)为7区、残端和4R、同侧肺门。鳞癌和腺癌残端复发比例分别为56.3%(9/16)和18%(9/50)( $P=0.003$ )。肿瘤直径 $\geq 5$ cm和肿瘤直径 $< 5$ cm患者残端复发比例分别为44%(11/25)和18%(9/50)( $P=0.016$ )。N2跳跃转移和N2非跳跃转移的患者同侧肺门复发比例分别为7.5%(3/40)和31.4%(11/35)( $P=0.008$ )。[结论] 未行术后放疗的ⅢA~N2期NSCLC不同原发部位的高危复发区域不同,且首次局部复发模式受病理类型、肿瘤大小、N2跳跃转移影响,术后放疗靶区设计应考虑上述因素。

**关键词:** 肺癌;淋巴结复发;靶区勾画

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2019)07-0669-04

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B017

完全切除的ⅢA~N2期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者是一个异质性群体<sup>[1]</sup>,5年总生存率为10%~39%<sup>[2-3]</sup>。术后辅助化疗可以提高生存率并且已经成为常规治疗模式<sup>[4-7]</sup>,然而即使手术完全切除以及足疗程的术后辅助化疗依然有20%~40%的局部复发率<sup>[8]</sup>。目前几项大型回顾性研究显示三维放疗技术条件下术后放疗能降低ⅢA~N2期NSCLC患者的局部复发率并提高总生存率<sup>[9-11]</sup>。术后放疗的照射范围与放射性相关损伤呈正比<sup>[12]</sup>。本研究对未行术后放疗的ⅢA~N2期NSCLC根治术和辅助化疗后首次局部复发模式及其影响因素进行了分析,为设计合理的淋巴结区照射范围提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2012年1月至2015年12月在河南省肿瘤医院

**通信作者:** 葛红,科主任,主任医师,博士;郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)放疗科,河南省郑州市东明路127号(450000);E-mail:gehong666@126.com

**收稿日期:** 2018-09-13; **修回日期:** 2019-01-10

院初治的病例资料完整的非小细胞肺癌患者,共75例患者符合以下条件:(1)接受根治性手术;(2)术后病理证实ⅢA~N2期NSCLC;(3)未行新辅助治疗或术后放疗;(4)术后行辅助化疗;(5)首次复发涉及局部区域,具有可用的首次复发影像资料;(6)知情同意。男性44例,女性31例;年龄39~75岁,中位年龄62岁,年龄 $\geq 65$ 岁25例, $< 65$ 岁50例;肿瘤位于右上叶19例,右中叶6例,右下叶21例,左上叶13例,左下叶16例;肺叶切除61例,全肺切除14例;鳞癌16例,腺癌50例,其他病理类型9例;肿瘤直径 $\geq 5$ cm 25例, $< 5$ cm 50例;pT1 21例,pT2 44例,pT3 10例;N2跳跃转移40例,非N2跳跃35例。所有患者均接受以铂类为基础的两药联合辅助化疗,2个周期化疗9例,4个周期化疗66例。随访至2018年1月。

### 1.2 术后失败相关定义

失败部位及时间通过定期复查病例资料确定,包括影像报告、病理和细胞学报告。局部区域复发是指复发涉及支气管残端、同侧肺门淋巴结、纵隔淋巴结(锁骨上淋巴结除外)。远处转移指所有其他失败

的部位,包括锁骨上淋巴结、对肺侧门淋巴结和远处的器官。局部复发时间指根治术后到局部复发的时间。

### 1.3 术后淋巴结转移或复发诊断标准

颈部肿大淋巴结多数经细胞学或切除后病理证实;其余部位淋巴结 CT 诊断标准:(1)淋巴结轴面短径  $\geq 10\text{mm}$ ;(2)  $>3$  枚淋巴结聚集“成团”或“成簇”;(3)或淋巴结较小但形态不规则、中央出现低密度坏死灶;(4)淋巴结包膜受侵与周围脂肪间隙缺乏分界。影像资料由两位从事肺部肿瘤方向的影像科医师独立确定。复发淋巴结的影像分区参考 2009 年国际肺癌研究协会淋巴结图谱<sup>[13]</sup>。

### 1.4 分析指标

首先分析不同原发部位肺癌的高危复发淋巴结区域,其次比较各复发部位(残端、同侧肺门、纵隔、锁骨上、远处转移)在不同因素(性别、年龄、手术方式、病理类型、肿瘤大小、N2 跳跃转移状态)中的复发率差异。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,对各复发部位在不同因素下复发率行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 复发情况

全组出现首次局部复发时间为 3~45 个月,中位局部复发时间 11 个月,伴有远处转移 37 例,不伴远处转移 38 例。全组患者复发最高危部位为 4R (44%),7 区(43%),残端(27%)。左上叶肺癌多见复发部位( $>10\%$ )为 7 区、4R、同侧肺门、2R、2L、4L、5 区和残端。左下叶肺癌多见复发部位( $>10\%$ )为 4R、7 区、4L、5 区、同侧肺门和残端。右上中叶肺癌多见复发部位( $>10\%$ )为 4R、7 区、2R、3P、残端和同侧肺门。右下叶肺癌多见复发部位( $>10\%$ )为 7 区、残端、4R 和同侧肺门(Table 1)。

### 2.2 各复发部位复发率比较

各复发部位在不同性别、年龄、手术方式下复发率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但鳞癌患者残端复

**Table 1 Patterns of local failure based on the site of primary lesions[n(%)]**

Lymph node station	Left upper (n=13)	Left lower (n=16)	Right upper-middle(n=25)	Right lower (n=21)	Total (n=75)
2R	3(23%)	1(6%)	5(20%)	1(5%)	10(13%)
2L	3(23%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(4%)
3A	1(8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1%)
3P	0(0%)	0(0%)	5(20%)	1(5%)	6(8%)
4R	4(31%)	8(50%)	13(52%)	8(38%)	33(44%)
4L	3(23%)	5(31%)	2(8%)	2(9%)	12(16%)
5	3(23%)	3(19%)	0(0%)	0(0%)	6(8%)
6	1(8%)	0(0%)	1(4%)	0(0%)	2(3%)
7	5(38%)	7(44%)	8(32%)	12(57%)	32(43%)
Ipsilateral hilum	4(31%)	3(19%)	4(16%)	3(14%)	14(19%)
Stump	2(15%)	3(19%)	5(20%)	10(48%)	20(27%)

发率比腺癌高( $P=0.003$ );肿瘤直径  $\geq 5\text{cm}$  患者较肿瘤直径  $< 5\text{cm}$  患者残端复发率高( $P=0.016$ );N2 跳跃转移患者与 N2 非跳跃转移的患者相比,同侧肺门复发率低 ( $P=0.008$ )(Table 2)。

## 3 讨论

目前已有多项大型回顾性研究显示现代技术条件下术后放疗可以改善 III A~N2 期 NSCLC 患者的总生存<sup>[9-11]</sup>。但是,由于靶区勾画证据不统一,III A~N2 期 NSCLC 患者的术后放疗靶区范围仍没有达成共识。本研究对未行术后放疗 III A~N2 期 NSCLC 首次局部复发模式及其影响因素进行了分析,为放疗靶区的设计提供依据。

自肺部淋巴管被首次报道以来,已有多项研究报道了肺部淋巴引流的途径。Hata 等<sup>[14]</sup>用示踪剂注射 179 人健康志愿者的肺段,并使用淋巴闪烁成像绘制肺部淋巴引流图,结果显示右上叶淋巴引流至 4R 和 2R。左上叶淋巴主要引流至 5 区、6 区和 4L,也可至对侧上纵隔静脉角。左右下叶淋巴引流至同侧肺门和 7 区,并进一步至 4R 和 2R,左下叶也可至 4L 和 2L。林钢等<sup>[15]</sup>对 810 例可手术 NSCLC 患者的术后病理资料分析显示,无论原发肿瘤部位,肺门淋巴结转移率均最高,整体转移率为 41.2%,右上肺常转移至 2~4 区,右下肺常转移至 2~4 区和 7 区,左上肺常转移至 2~4 区,左下肺常转移至 5 区和 7 区。

Kelsey 等<sup>[16]</sup>对 61 例 NSCLC 患者的术后复发模式分析显示,最常见局部复发部位为手术残端(44%),左上肺癌常见复发部位为残端、10L、5 区和

**Table 2 Patterns of failure based on pathological features[n(%)]**

Item	N	Stump	Ipsilateral hilum	Mediastinum	Supraclavicular	Distant metastasis
<b>Gender</b>						
Female	31	7(22%)	7(22%)	26(83%)	2(6%)	18(58%)
Male	44	13(29%)	7(15%)	38(86%)	7(15%)	19(43%)
$\chi^2$		0.451	0.533	0.090	1.540	1.612
<i>P</i>		0.502	0.465	0.764	0.215	0.204
<b>Age(years-old)</b>						
≥65	25	7(28%)	4(16%)	22(88%)	2(8%)	11(44%)
<65	50	13(26%)	10(20%)	42(84%)	7(14%)	26(52%)
$\chi^2$		0.034	0.176	0.213	0.568	0.427
<i>P</i>		0.854	0.765	0.644	0.451	0.514
<b>Operation</b>						
Pneumonectomy	14	5(35%)	1(7%)	11(78%)	1(7%)	10(71%)
Lobectomy	61	15(24%)	13(21%)	53(86%)	8(13%)	27(44%)
$\chi^2$		0.721	1.506	0.629	0.385	3.362
<i>P</i>		0.396	0.220	0.428	0.535	0.067
<b>Pathological type</b>						
Squamous carcinoma	16	9(56%)	5(31%)	13(81%)	1(6%)	6(37%)
Adenocarcinoma	50	9(18%)	8(16%)	44(88%)	6(12%)	26(52%)
$\chi^2$		8.941	1.782	0.469	0.423	1.020
<i>P</i>		0.003	0.182	0.493	0.516	0.312
<b>Tumor size</b>						
≥5cm	25	11(44%)	5(20%)	21(84%)	2(8%)	10(40%)
<5cm	50	9(18%)	9(18%)	43(86%)	7(14%)	27(54%)
$\chi^2$		5.761	0.044	0.053	0.568	1.307
<i>P</i>		0.016	0.834	0.817	0.451	0.253
<b>Skip N2 metastasis</b>						
Yes	40	10(25%)	3(7%)	35(87%)	4(10%)	18(45%)
No	35	10(28%)	11(31%)	29(82%)	5(14%)	19(54%)
$\chi^2$		0.122	7.040	0.322	0.325	0.644
<i>P</i>		0.727	0.008	0.571	0.569	0.422

4R;左下肺癌常见复发部位为7区、4R;右上肺癌常见复发部位为4R,残端;右下肺癌常见复发部位为10R,4R。Feng等<sup>[17]</sup>对54例完全切除的pN2期NSCLC患者术后局部失败模式分析显示,左肺癌常见复发部位为4R、7、4L、10L、6、5,右肺癌常见复发部位为2R、4R、10R、7;并与该院常用靶区(左肺癌包括残端和2R、2L、4R、4L、5、6、7和10~11L;右肺癌包括残端和2R、4R、7和10~11R)比较,发现93%的局部复发部位均包括在靶区内,显示了该院靶区的合理性。术后放疗作为术后的预防治疗,靶区主要包括术后局部复发率高的危险区域,当淋巴结复发率大于10%时,鉴于其高复发率,相应的淋巴结区应包括在靶区内<sup>[18]</sup>。本组结果显示左上叶肺癌多见复发部位(>10%)为7区、4R、同侧肺门、2R、2L、4L、5区和残端。左下叶肺癌多见复发部位(>10%)为

4R、7区、4L、5区、同侧肺门和残端。右上中叶肺癌多见复发部位(>10%)为4R、7区、2R、3P、残端和同侧肺门。右下叶肺癌多见复发部位(>10%)为7区、残端、4R和同侧肺门。如果按照左右肺癌分类,左肺癌常见复发部位为4R、7区、4L、同侧肺门、5区,残端和2R。右肺癌常见复发部位为4R、7、残端、同侧肺门、2R和3P。本研究结果与Feng等<sup>[17]</sup>报道相似。本研究结果反映了不同肺叶肺癌常见复发部位不同,建议术后放疗应根据不同原发部位选择高危复发部位进行照射。

冯勤付等<sup>[19]</sup>认为NSCLC的术后放疗靶区不应包括肺门,只需要照射残端、同侧纵隔、隆突下及部分对侧纵隔。Kelsey等<sup>[16]</sup>认为NSCLC

术后复发主要在残端和纵隔,59%复发仅为纵隔复发而无肺门复发。本研究结果显示N2淋巴结跳跃转移的患者肺门失败率低于非N2跳跃转移的患者,这可能是由于肿瘤细胞跳跃转移没有经过肺门直接到纵隔的缘故。由此提示我们对于N2淋巴结跳跃转移的亚组患者,肺门或许不用在临床靶区内,但是还需前瞻性研究证实。Martini等<sup>[20]</sup>报道鳞癌易发生局部复发,局部复发与T分期相关。秦培艳等<sup>[21]</sup>报道鳞癌以及肿瘤直径大于3cm患者更易局部复发。本研究结果显示,鳞癌比腺癌更易残端复发,肿瘤直径≥5cm相比与肿瘤直径<5cm同样残端更易复发,可能原因是因为鳞癌多中心型,邻近气管及大血管;以及肿瘤体积较大时,易出现局部浸润和转移,所以残端更易复发。这提示我们对于鳞癌以及肿瘤直径较大的患者,应加强残端局部治疗。

本研究在分析结果时应该考虑到一些局限性。首先,这是一项单中心回顾性研究,复发的记录受到患者是否来院随访的影响;其次样本量偏小,可能会导致潜在的偏差;再次,影像学判断淋巴结复发有一定的假阳性率;最后,首次局部复发模式受到病理类型、肿瘤大小、N2 跳跃转移影响,所以 N2 患者不应是一种特定人群,而是几种人群,但由于样本量偏小,未能进行进一步分层分析。

综上所述,本研究对未行术后放疗的 III A~N2 期 NSCLC 首次局部复发模式及其影响因素进行了回顾性分析,不同原发部位的高危复发区域不同,且首次局部复发模式受病理类型、肿瘤大小、N2 跳跃转移影响,术后放疗靶区设计应考虑上述因素。

### 参考文献:

- [1] Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16): 2981-2989.
- [2] Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, et al. Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(3): 462-471.
- [3] Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(4): 379-392.
- [4] 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.
- [5] Francis S, Orton A, Stoddard G, et al. Sequencing of postoperative radiotherapy and chemotherapy for locally advanced or incompletely resected non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 333-341.
- [6] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage I B-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.
- [7] 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.
- [8] Wagner H Jr. Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer: still controversial after all these years[J]. *Chest*, 2000, 117(4 Suppl 1): 110S-118S.
- [9] Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, et al. Reevaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1): 148-155.
- [10] 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.
- [11] Herskovic A, Mauer E, Christos P, et al. Role of postoperative radiotherapy in pathologic stage III A (N2) non-small cell lung cancer in a prospective nationwide oncology outcomes database[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 302-313.
- [12] Miles EF, Kelsey CR, Kirkpatrick JP, et al. Estimating the magnitude and field-size dependence of radiotherapy-induced mortality and tumor control after postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: calculations from clinical trials[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4): 1047-1052.
- [13] 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, 4(5): 567-577.
- [14] Hata E, Hayakawa K, Miyamoto H, et al. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer[J]. *Theoretical Surgery*, 1990, 5(1-2): 19-25.
- [15] Lin G, Wang Z, Sun XJ, et al. Features of lymph node metastasis in resectable non-small cell lung cancer and their clinical significance[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2015, 42(18): 921-925. [林钢, 王准, 孙晓江, 等. 可手术非小细胞肺癌淋巴结转移特点及其临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(18): 921-925.]
- [16] 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.
- [17] Feng W, Fu XL, Cai XW, et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage III A (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.
- [18] Kiricuta IC. Selection and delineation of lymph node target volume for lung cancer conformal radiotherapy. proposal for standardizing terminology based on surgical experience[J]. *Strahlenther*, 2001, 177(8): 410-423.
- [19] Feng QF. The significance of postoperation radiotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Radiation Oncol*, 2008, 17(3): 188-191. [冯勤付. 非小细胞肺癌根治术后放疗的价值[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17(3): 188-191.]
- [20] Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109(1): 120-129.
- [21] Qin PY, Yuan ZY, Wang J, et al. Research on postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer of stage III A(N2) according to the failure patterns after pulmonary resection[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2009, 12(10): 1095-1100. [秦培艳, 袁智勇, 王军, 等. III A(N2)期非小细胞肺癌术后失败模式分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(10): 1095-1100.]