

I B 期 NSCLC 术后辅助化疗争议及病理预后因素

宋 朋,高树庚

(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

摘 要: I B 期非小细胞肺癌(NSCLC)为早期肺癌,目前最有效的治疗手段为手术治疗。然而,肿瘤的复发仍严重影响 I B 期非小细胞肺癌患者的术后长期生存。I B 期 NSCLC 患者能否从辅助化疗中获益仍存在争议,本文就 I B 期 NSCLC 患者术后辅助化疗存在的争议及影响预后的病理学特征做一综述。

关键词: 非小细胞肺癌;辅助化疗;预后因素

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2017)04-0286-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.04.A009

Adjuvant Chemotherapy and Pathological Prognostic Factors in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Stage I B

SONG Peng, GAO Shu-geng

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: Non-small cell lung cancer stage I B is early-stage lung cancer and surgery is regarded as the best possible treatment for patients with NSCLC stage I B. However, postoperative long-term survival remains unsatisfactory due to high frequency of recurrence. The benefit of adjuvant chemotherapy in patients with NSCLC stage I B is controversial. This review focuses on the controversy regarding the adjuvant chemotherapy and pathological prognostic factors of NSCLC stage I B.

Key words: non-small cell lung cancer; adjuvant chemotherapy; prognostic factor

肺癌是全球范围内对人类健康与生命威胁最大的恶性肿瘤之一,其中 NSCLC 是最常见的一种类型,占肺癌的 80%~85%。对于 I B 期 NSCLC 患者,目前仍以手术治疗为主,但 I B 期 NSCLC 患者的 5 年生存率仅约 60%~70%^[1],肿瘤复发是影响患者术后长期生存的主要障碍^[2]。而该期患者术后是否需要辅助化疗一直存在争议^[3]。因此探讨影响 I B 期 NSCLC 患者预后的病理学特征,从而指导术后辅助化疗的选择具有重要价值。

1 I B 期 NSCLC 的定义

对于肺癌患者,肺癌 TNM 分期系统是临床工作

者制定治疗方案和判断预后的重要工具。1973 年,第 1 版肺癌 TNM 分期系统基于美国 M.D.Anderson 癌症中心 2155 例肺癌患者的数据制定而成。此后,一些组织和研究人员对此不断修改、完善。于 1997 年由 UICC 及 AJCC 联合提出第 5 版肺癌分期系统,该版分期系统首次提出 I B 期 NSCLC 的概念,即 T₂N₀M₀,至少符合下述条件之一:①肿瘤最大直径超过 3cm;②累及主支气管但距隆突 2cm 以上;③累及脏层胸膜;④肺不张/阻塞性肺炎蔓延至肺门但未累及全肺。2002 年提出的第 6 版肺癌分期系统沿用了第 5 版的标准。2009 年第 13 届 WCLC 会议上公布了第 7 版肺癌分期系统,该版分期系统对 I B 期的定义做出了修改,将 I B 期定义为 T_{2a}N₀M₀,肿瘤直径限定为>3cm 但≤5cm,其余不变^[4]。

第 8 版肺癌 TNM 分期系统的修订稿已于 2015

收稿日期:2016-10-11;修回日期:2016-12-24

通讯作者:高树庚,E-mail:gaoshugeng@sina.vip.com

年发表,新标准所采纳的数据来自于16个国家的35个数据库。包含了1999~2010年间94 708例肺癌病例。其对IB期($T_2N_0M_0$)又重新做出了定义,至少符合下述条件之一:①肿瘤直径 $>3\text{cm}$ 但 $\leq 4\text{cm}$;②侵犯主支气管但未累及隆突;③侵犯脏层胸膜;④部分或全肺的不张或阻塞性肺炎^[1]。

2 IB期NSCLC术后辅助化疗的争议

对于IB期NSCLC患者,即使完整手术切除,仍然有很大一部分患者术后肿瘤复发,严重影响患者生存率。于是人们寄希望于辅助化疗来降低术后复发率,提高术后生存率。因此全世界范围内多个机构进行了一大批临床试验来验证IB期NSCLC患者能否从术后辅助化疗中获益。

2.1 IB期NSCLC术后辅助化疗不能获益

2004年国际肺癌辅助化疗研究(International Adjuvant Lung Cancer Trial, IALT)是迄今为止最大的前瞻性术后辅助化疗随机对照研究。该研究共纳入1867例I~III期行完全切除的NSCLC患者,其中化疗组IB期患者为237例(25.4%),观察组261例(27.9%),中位随访56个月,研究结果显示,术后化疗组对比观察组5年生存率提高4.1%(44.5% vs 40.4%, $HR=0.86$, 95%CI:0.76~0.98, $P<0.03$)^[5]。然而,中位随访7.5年的随访结果显示辅助化疗组的生存优势不明显($HR=0.91$, 95%CI:0.81~1.02, $P=0.10$)。本试验结果提示术后辅助化疗能够改善5年的生存情况,而5年以后对生存的延长作用越来越小^[6]。该实验是人们在辅助治疗领域收获的开端,为以后术后辅助化疗的发展与成熟奠定了不可或缺的基础,也激发人们进行更多与IB期NSCLC能否从术后辅助化疗中获益的相关研究。

同时,加拿大进行了JBR-10临床研究,该实验共入组482例IB期(T_2N_0)和II期(T_1N_1 或 T_2N_1)术后NSCLC患者,分别占45%和55%。中位随访5.1年的数据显示,与观察组相比,术后长春瑞滨联合顺铂辅助化疗组的OS明显改善(94个月 vs 73个月, $HR=0.69$, 95%CI:0.52~0.91, $P=0.04$),5年生存率提高15%(69% vs 54%, $P=0.03$),但亚组分析显示,化疗组IB期NSCLC患者的总生存率无明显改善($P=0.79$)^[7]。

ANITA(Adjuvant Navelbine International Trialist Association)临床试验是与JBR-10相似的一项试验,该实验共纳入IB~III A术后NSCLC患者840例,其中IB期占36%,II期占24%,III A期占39%。患者被随机分配到长春瑞滨加顺铂化疗组和观察组。中位随访76个月,两组的中位生存时间分别为65.7个月和43.7个月,化疗组有明显生存获益($HR=0.80$, 95%CI:0.66~0.96, $P=0.017$)。化疗组的5年生存率提高8.6%,7年生存率提高8.4%,但是亚组分析表明,这种获益仅限于II期和III A期,对IB期患者,化疗组和观察组5年生存率分别为62%和64%($HR=1.10$, 95%CI:0.76~1.57),该期患者并不获益^[8]。

LACE(The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation)荟萃分析整合了5项试验的患者数据共4584例,分析结果显示,辅助化疗可使死亡风险下降5.4%($HR=0.89$, 95%CI:0.82~0.96, $P=0.005$)。生存获益根据肿瘤分期而异:II期($HR=0.83$, 95%CI:0.73~0.95)和III A期($HR=0.83$, 95%CI:0.72~0.94)获益明显,IB期获益不明显($HR=0.93$, 95%CI:0.78~1.10),I A期不获益($HR=1.40$, 95%CI:0.95~2.06)^[9]。

2.2 IB期NSCLC术后辅助化疗不完全获益

JBR-10临床研究长期随访结果显示,中位随访9.3年时化疗组仍存在生存获益($HR=0.78$, 95%CI:0.61~0.99, $P=0.04$),但亚组分析表明,II期患者可从术后辅助化疗中明显获益($HR=0.68$; 95%CI:0.50~0.92, $P=0.01$);IB期肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$ 与获益相关($P=0.022$),直径 $<4\text{cm}$ 者不获益($HR=1.73$, $P=0.06$)^[10]。

美国癌症和白血病B组(Cancer and Leukemia Group B)的CALGB9633临床试验专门针对IB期NSCLC患者能否从术后辅助化疗中获益做了进一步研究。共入组344例IB期患者,随机分为紫杉醇联合卡铂化疗组和观察组,该实验是唯一一项使用卡铂而非顺铂的大型辅助化疗试验,中位随访34个月,化疗组的4年生存率改善达12%($P=0.028$);中位随访74个月时生存差异不具有统计学差异,化疗组和观察组的5年生存率分别为60%和58%($HR=0.83$, 90%CI:0.64~1.08, $P=0.125$),然而,探索性亚组分析表明肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$ 接受辅助化疗的患者相对于观察组存在有统计学意义的生存优势($HR=0.69$, 90%CI:0.48~0.99, $P=0.043$),而肿瘤直径 $<4\text{cm}$ 的患者无生存获益($HR=1.12$, 90%CI:0.75~1.67, $P=0.32$)^[11]。

2.3 I B 期 NSCLC 术后辅助化疗完全获益

优福定(UFT)是日本研制的由替加氟和尿嘧啶按 1:4 的比例混合制成的一种口服化疗药物。而一项有关术后 NSCLC 患者 UFT 辅助化疗的荟萃分析,最终纳入 6 项试验共计 2003 例患者,分为术后 UFT 辅助化疗组和术后观察组,中位随访 6.44 年,与单纯手术组比较,辅助化疗组的 5 年生存率提高 4.3%(81.5% vs 77.2%, $P=0.11$),7 年生存率提高 7%(76.5% vs 69.5%, $P=0.001$)。对于 I B 期 NSCLC 患者,口服 UFT 能显著提高生存率^[12]。Morgensztern 等^[13]回顾了 25 267 例病理分期为 $T_2N_0M_0$ 的非小细胞肺癌患者,按照肿瘤大小将患者分为 4 组:3.1~3.9cm、4~4.9cm、5~5.9cm 和 6~7cm,结果表明各组患者均可从术后辅助化疗中获益。

I B 期 NSCLC 患者术后辅助化疗存在较大争议的主要原因在于该期肿瘤的病理学特征异质性较大,不同病理学特征对 I B 期 NSCLC 患者预后的影响也各不相同。

3 I B 期 NSCLC 病理学特征与预后

3.1 肿瘤大小

目前第 7 版的肺癌 TNM 分期将 T_2 细分为 T_{2a} (3cm< T ≤5cm)和 T_{2b} (5cm< T ≤7cm)。有研究表明,按照目前的 TNM 分期对 1998~2003 年间 325 例手术完整切除的 I 期 NSCLC 患者预后重新进行评价,肿瘤直径≤2cm、2~3cm、3~5cm 和>7cm 的患者 5 年生存率分别为 75.49%、74.58%、60.87%、55.63%、46.15%($P=0.025$)^[14],肿瘤大小是影响 NSCLC 预后的因素。2015 年发表的第 8 版肺癌分期修订稿中指出肿瘤直径从≤1cm 到>7cm,每增加 1cm,其生存率均会有相应下降^[1],也证明肿瘤大小是 NSCLC 的预后因素。对于 I B 期 NSCLC 而言,有研究对 1989~2003 年间 19 702 例 I 期肺癌患者进行预后因素研究,发现肿瘤直径≥4cm(vs <4cm;HR=1.23,95%CI: 1.15~1.30),增加 I B 期患者的死亡危险度^[15]。然而,也有研究发现以 4cm 分界的 I B 期 NSCLC 亚组患者预后差异无统计学意义($P=0.885$)^[16]。因此,肿瘤直径>4cm 对 I B 期患者预后的影响有待进一步研究。

3.2 肿瘤的病理学类型

由于不同病理学类型 NSCLC 发生远处转移的

概率不同,故会影响 I B 期 NSCLC 患者的预后。相比其他组织病理学类型而言,鳞癌发生转移相对较晚,而腺癌的肿瘤细胞更容易通过血液及淋巴结向其余器官进行扩散^[17]。有研究回顾性分析了 508 例行完整切除的 I~II 期 NSCLC 患者,结果显示手术预后与组织病理学类型有关,腺癌患者更易复发($P=0.025$),预后较差^[18]。

3.3 肿瘤的分化程度

患者预后也受组织分化程度的影响,Liu 等^[19]回顾了 149 例 I 期 NSCLC 患者临床病理学因素与预后的关系,发现低分化是 I 期 NSCLC 患者独立的不良预后因素。也有研究认为分化程度差提示着 I B 期 NSCLC 恶性程度高,是术后复发的危险因素,是降低总生存率的独立预后因素^[20],低分化 I 期 NSCLC 患者容易早期出现血管及淋巴转移,辅助化疗可以降低术后复发风险^[21]。

3.4 淋巴血管受侵

虽然淋巴血管受侵未被写入肺癌 TNM 分期系统,但较多研究认为淋巴血管受侵是 I B 期 NSCLC 患者的不良预后因素,明显降低患者生存率。Kudo 等^[22]回顾了 694 例术后临床分期为 I 期 NSCLC 患者,其中 $T_{2a}N_0M_0$ (I B 期 NSCLC)患者无血管受侵与有血管受侵患者 5 年生存率分别为 90.9%和 61.8%($P<0.0001$),提示血管受侵明显降低患者 5 年生存率,是 I B 期 NSCLC 患者独立的不良预后因素。Yanagawa 等^[23]对 433 例术后 I 期 NSCLC 患者做了回顾性分析,对 I 期患者有或无淋巴血管受侵的生存情况进行比较,发现淋巴血管受侵可以明显降低患者无复发生存率和总生存率,增加患者术后复发风险。淋巴血管受侵可作为 NSCLC 转移的早期表现,术后辅助化疗可以减少这种早期微转移灶。

3.5 脏层胸膜受累

脏层胸膜受侵一直被认为是 NSCLC 明显的不良预后因素,使 T 分期由 T_1 期增加为 T_2 期,即使直径≤3cm 的肿瘤也会从 I A 期变为 I B 期,术后局部复发风险明显增加,是独立的不良预后因素,这部分患者可以从术后辅助化疗中获益^[24]。但一些研究认为脏层胸膜受累对预后的影响与肿瘤直径大小密切相关。有研究对 445 例 I 期 NSCLC 患者做了回顾性分析,认为胸膜侵犯对直径≤3cm 的 I 期 NSCLC 患者的总生存率(OS)及无病生存率(DFS)并无影响,

应将直径 $\leq 3\text{cm}$ 并有胸膜侵犯归为 T_1 期而非 T_2 期^[25],更有研究认为脏层胸膜受累对肿瘤直径 $\leq 5\text{cm}$ 的I期NSCLC患者总生存率(OS)及无病生存率(DFS)无明显影响^[26]。另外,Hattori等^[27]认为脏层胸膜受累在部分实性结节或肺部磨玻璃结节(ground-glass opacity,GGO)的I期NSCLC患者中并非明显的不良预后因素($P<0.590$),脏层胸膜受累适合用于评估实性小结节肺癌患者的术后生存情况。

3.6 肺不张/阻塞性肺炎和主支气管受累

肺不张或阻塞性肺炎是由于肿瘤引起的支气管完全或不完全堵塞,并导致支气管引流不畅,多合并感染。中性粒细胞计数、LDH等反映感染严重程度的炎症指标的升高是肺癌预后的不良因素^[28,29]。肺不张或阻塞性肺炎早已被认为是NSCLC患者独立的不良预后因素并写入TNM分期系统。然而,即将颁布的第8版肺癌TNM分期建议:将部分性肺不张或阻塞性肺炎和完全性肺不张或阻塞性肺炎均列入 T_2 ^[30],近年临床研究认为该因素对NSCLC患者预后的影响减小。

主支气管受累也一直被认为是NSCLC患者独立的不良预后因素,然而,Ou等^[31]回顾性分析了10 545例IB期NSCLC患者和9157例IA期NSCLC患者,对于有主支气管受累,但距隆突 $\geq 2\text{cm}$ 的NSCLC患者,不论肿瘤直径 $>3\text{cm}$ 还是 $\leq 3\text{cm}$,其死亡率无明显差异($HR=0.97,95\%CI:0.82\sim 1.14$; $HR=0.90,95\%CI:0.75\sim 1.09$),说明距隆突 $\geq 2\text{cm}$ 的主支气管受累并非影响IB期NSCLC患者预后的因素。即将颁布的第8版肺癌TNM分期建议:将未侵犯及隆突的主支气管受累均列为 T_2 。

目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南推荐对于完整切除的IB期NSCLC患者具有下列高危因素的可行术后辅助化疗:分化差(包括神经内分泌癌)、脉管受侵、楔形切除、肿瘤直径 $>4\text{cm}$,脏层胸膜侵犯及局部淋巴结无法评估(N_x)等。

4 展 望

虽然肺癌TNM分期系统在不断修改、完善,其对不同分期NSCLC患者预后的判断也更加准确,但在实际临床工作中,即使相同TNM分期的肺癌患

者,术后生存率仍存在很大差异,并且一些TNM分期较早的患者术后生存期很短,而另一些TNM分期较晚的患者也不乏较长期生存的情况。这就说明了目前的肺癌TNM分期并不能完全反映肺癌的生物学本质行为:临床上不仅仅需要考虑TNM分期,还要考虑患者自身的病理特征。目前,虽然在IB期NSCLC患者的预后因素以及术后辅助化疗方面已有较多的临床研究,但仍有诸多争议之处。仍需要进一步研究探讨与IB期死亡率有关的临床病理学特征等预后因素从而指导术后辅助化疗的选择。

参考文献:

- [1] Rami-Porta R,Boilejack 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.
- [2] Choi PJ,Jeong SS,Yoon SS. Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg,2013,46(6):449-456.
- [3] Dediu M,Ion O,Ion R,et al. Impact of adjuvant chemotherapy in stage IB non-small-cell lung cancer:an analysis of 112 consecutively treated patients[J]. J Buon,2012,17(2):317-322.
- [4] Detterbeck FC,Boffa DJ,Tanoue LT. The new lung cancer staging system[J]. Chest,2009,136(1):260-271.
- [5] Arriagada R,Bergman B,Dunant A,et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med,2004,350(4):351-360.
- [6] 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,2010,1(28):35-42.
- [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] 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.

- [9] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the lace collaborative group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3552–3559.
- [10] Charles AB, Keyue D, Lesley S, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage I B and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of jbr-10 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 1(28): 29–34.
- [11] Gary MS, James EH, Michael AM, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage I B non-small-cell lung cancer: calgb 9633 with the cancer and leukemia group b, radiation therapy oncology group, and north central cancer treatment group study groups[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(31): 5043–5051.
- [12] Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 4999–5006.
- [13] Morgensztern D, Du L, Waqar SN, et al. Adjuvant Chemotherapy for Patients with T2N0M0 NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1729–1735.
- [14] Li Z, Yu Y, Lu J, et al. Analysis of the T descriptors and other prognosis factors in pathologic stage I non-small cell lung cancer in china [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(6): 702–709.
- [15] Ou SH, Zell JA, Ziogas A, et al. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients: a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the california cancer registry from 1989 to 2003 [J]. *Cancer*, 2007, 110(7): 1532–1541.
- [16] Dai XL, Shen TY. Analysis of prognostic factors for patients with stage I B non-small cell lung cancer after operation[J]. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2009, 16(5): 353–356. [代学利, 申屠阳. I B 期非小细胞肺癌患者手术预后因素分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2009, 16(5): 353–356.]
- [17] Rhimaki M, Hemmink A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(1): 78–84.
- [18] Koo HK, Jin SM, Lee CH, et al. Factors associated with recurrence in patients with curatively resected stage I – II lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2011, 73(2): 222–229.
- [19] Liu CH, Peng YJ, Wang HH, et al. Heterogeneous prognosis and adjuvant chemotherapy in pathological stage I non-small cell lung cancer patients [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(5): 620–628.
- [20] Jones DR, Daniel TM, Denlinger CE, et al. Stage I B nonsmall cell lung cancers: are they all the same? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6): 1958–1962.
- [21] Maeda R, Yoshida J, Ishii G, et al. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer[J]. *Chest*, 2011, 140(6): 1494–1502.
- [22] Kudo Y, Saji H, Shimada Y, et al. Proposal on incorporating blood vessel invasion into the t classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(2): 187–193.
- [23] Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. Prognostic impact and initial recurrence site of lymphovascular and visceral pleural invasion in surgically resected stage I non-small-cell lung carcinoma [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(3): 200–206.
- [24] Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(1): 160–165.
- [25] Hung JJ, Wang CY, Huang MH, et al. Prognostic factors in resected stage I non-small cell lung cancer with a diameter of 3 cm or less: visceral pleural invasion did not influence overall and disease-free survival [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(3): 638–643.
- [26] David E, Thall PF, Kalhor N, et al. Visceral pleural invasion is not predictive of survival in patients with lung cancer and smaller tumor size [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(6): 1872–1877.
- [27] Hattori A, Suzuki K, Matsunaga T, et al. Visceral pleural invasion is not a significant prognostic factor in patients with a part-solid lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(2): 433–438.
- [28] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Lactate dehydrogenase-5 (ldh-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(5): 877–885.
- [29] Tibaldi C, Vasile E, Bernardini I, et al. Baseline elevated leukocyte count in peripheral blood is associated with poor survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a prognostic model [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(10): 1143–1149.
- [30] 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.
- [31] Ou SH, Zell JA, Ziogas A, et al. Prognostic significance of the non-size-based ajcc T2 descriptors: visceral pleura invasion, hilar atelectasis, or obstructive pneumonitis in stage I B non-small cell lung cancer is dependent on tumor size[J]. *Chest*, 2008, 133(3): 662–669.