

Ⅲ A(N₂)期非小细胞肺癌根治术后辅助放疗研究进展

徐裕金, 陈 明

(浙江省肿瘤医院, 浙江省放射肿瘤学重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘 要:病理分期为 N₂ 的Ⅲ A 期非小细胞肺癌(NSCLC)异质性强,生存差异明显。术后放疗在其综合治疗中的地位仍不明确。二维时代的研究显示术后放疗对生存无获益,但随着放疗设备和技术不断改进,术后辅助放疗在Ⅲ A(N₂)期 NSCLC 中的价值需要重新评估。现有大规模的回溯性分析提示采用现代放疗技术和适当的放疗剂量对 pN₂ 患者有生存获益,但目前仍缺乏高级别证据的前瞻性研究。

关键词:癌,非小细胞肺;放射治疗;根治性切除

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)08-0617-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.08.A007

Advances in Postoperative Radiotherapy After Curative Resection with Pathological Stage III A(N₂) Non-small Cell Lung Cancer

XU Yu-jin, CHEN Ming

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Radiation Oncology, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Pathological stage III A(N₂) non-small cell lung cancer (NSCLC) have strong heterogeneity and significant survival differences. The role of postoperative radiotherapy (PORT) in its integrated treatment strategy is still unclear. Studies showed that PORT had no survival benefit in two-dimensional era of radiotherapy. However, with the improvement of radiotherapy equipment and technology, the value of PORT in III A(N₂) NSCLC patients is worthy to be reassessed. Large-scale retrospective studies have suggested that there is benefit on survival using modern radiation techniques and proper radiation dose for patients with pN₂, but still lacking of prospective studies of high-level evidence.

Key words: non-small cell lung cancer; postoperative radiotherapy; curative resection

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)经根治性手术后复发率较高,预后仍不理想。尤其对于病理分期为 N₂ 的Ⅲ A 期 NSCLC, 异质性很强, 5 年生存率在 5%~57%, 差异明显^[1-6]。术后辅助化疗在许多随机化研究中证实可提高生存而成为 pN₂ NSCLC 的标准治疗。然而, 即使接受辅助化疗, 其局部或区域复发率仍高达 23%~40%^[7-9]。基于此, 术后辅助放疗(post-operative radiotherapy, PORT)被寄予希望降低局部复发(locoregional relapse, LRR)并进一步提高总生存(overall survival, OS)。而上世纪 90

年代 PORT Meta 分析小组的研究报告显示 PORT 并不能提高 OS^[10]。但该研究因放疗设备落后、技术陈旧, 照射剂量、分割混杂等原因而饱受争议。随着放疗设备的不断改进及三维照射技术的广泛运用, 重新评价术后放疗在 NSCLC 治疗中的价值也逐渐被重视。本文将对近年 PORT 在 pN₂ NSCLC 中的研究进展作一综述。

1 Ⅲ A(N₂)期 NSCLC 根治术后辅助放疗对局部控制及总生存的影响

可切除Ⅲ A(N₂)期 NSCLC 是一组具有明显异质

收稿日期:2017-02-27;修回日期:2017-04-20

基金项目:浙江省医药科技项目(201480784、2016146486)

通讯作者:陈 明, E-mail: chenming@zjcc.org.cn

性的疾病。 N_2 的不同情况决定了其不同的治疗策略及预后。Ruekdeschel等^[11]早在1997年将 N_2 分为4个亚型:ⅢA1:术前常规检查和术中均未发现纵隔淋巴结转移,术后病理确诊为 N_2 ;ⅢA2:术前检查未发现,术中发现纵隔淋巴结转移且术后病例证实为 N_2 期,但淋巴结转移为单组;ⅢA3:术前分期检查为 N_2 ,有单组或多组转移,但转移的淋巴结无固定;ⅢA4: N_2 呈大块状或多组转移表现,转移的淋巴结固定。2003年进一步修订后将临床 N_2 分为巨块和非巨块型两类^[12],前者完全没有外科手术的适应症,而后者手术的价值亦有待商榷。

目前的研究表明可切除ⅢA(N_2)期NSCLC 5年生存率维持在30%左右^[13,14]。即使给予辅助化疗后,局部复发率仍高达23%~40%^[7-9]。对于该期患者,局部区域失败对患者的生存影响权重增加,术后放疗获得的局部控制增益可能超过放疗并发症的损害,从而提高生存率。肺癌研究组(The Lung Cancer Study Group, LSCG)在上世纪80年代报道了一项评价根治性切除Ⅱ、Ⅲ期NSCLC术后放疗作用的Ⅲ期临床试验结果^[15],共入组210例患者,随机分为单纯手术组和术后放疗组,其中术后病理为 N_2 病例共44例,术后放疗50Gy。结果显示两组间总生存率无显著统计学差异($P=0.678$)。分层分析显示对于 N_2 患者术后放疗明显降低了复发率(29% vs 57%, $P=0.03$),但两组间的总生存率并无显著统计学差异。术后辅助放疗荟萃分析研究组(PORT Meta-analysis Trialists Group)于1998年在Lancet发表当时关于NSCLC术后放疗最大规模的荟萃分析^[10],对9个随机对照研究共计2128例生存结果进行合并分析。结果显示术后放疗组较无放疗组死亡风险增加21%(95%CI: 1.08~1.34, $P=0.001$),2年生存率降低7%(55% vs 48%)。无复发死亡风险增加13%($P=0.018$)。对于完全切除的 N_0 、 N_1 患者该不良效应更加明显,但 pN_2 患者亚组术后放疗能显著提高肿瘤局部控制率,并且有提高总生存的趋势,但无显著统计学差异(3年生存率:21% vs 36%, $P=0.18$)。同时,各亚组分析包括性别、年龄、病理类型、临床分期、淋巴结状态等均显示术后辅助放疗并未能提高总生存。因此,根治性切除术后的ⅢA(N_2)期NSCLC是否需行辅助放疗仍不明确。基于此项研究,在临床实践中NSCLC常规不推荐行术后辅助放疗。但是该荟萃分析存在着诸多

缺陷,包括:①纳入分析的临床研究时间跨度过大,从上世纪60年代至90年代,这必然造成研究的入组标准、治疗方式及规范化、随访等方面存在较大的差异;②放疗设备相对较落后,绝大部分研究采用 ^{60}Co 照射或 ^{60}Co 与直线加速器混合照射,而 ^{60}Co 由于能量低,运用于胸部肿瘤可造成靶区剂量不均匀;③照射方式采用二维放射治疗前后野对穿照射及斜野照射,剂量限制性器官如肺、心脏、食管等照射体积及剂量均较大,而靶区剂量又极可能存在剂量不足或冷点;④放疗总剂量和分割剂量不统一,有半数以上采用了60Gy的照射剂量,而有些照射剂量仅30Gy,分次剂量1.8~3Gy/次不等。有学者认为该Meta分析纳入的研究异质性过大,其结果的真实性和可信度值得怀疑^[16,17]。但是,尽管存在着种种缺陷,该研究结果仍然使NSCLC术后治疗模式发生了很大变化。在此以后,术后辅助放疗的临床价值和实际使用显著降低^[18,19]。

进入新世纪后,由于放疗设备和技术的改进,三维适形、调强放疗得到广泛运用,靶区剂量均一性较二维时代得到明显的提高,同时正常组织受量也得到显著改善。在此基础上,对于可切除ⅢA(N_2)期NSCLC的术后辅助放疗价值再次得到研究者的关注。Lally等^[20]回顾性分析了SEER(Surveillance, Epidemiology and End Results Database)数据库中1988~2002年间NSCLC的治疗结果。其中Ⅰ期、Ⅳ期及分期不明者、 pN_3 期及 N 分期不明者、手术后4个月内死亡者均被排除,共有7465例患者被纳入分析,47%的患者术后接受辅助放疗。研究结果显示术后病理为 N_{0-1} 患者,术后放疗降低了总生存率,与既往研究结果类似。但对于 pN_2 患者,术后辅助放疗使5年生存率由20%提高到27%,死亡危险降低了14.5%,两组间具有显著统计学差异($P=0.007$)。ANITA(The Adjuvant Navelbine International Trialist Association)研究是评价ⅠB至ⅢA期NSCLC根治性切除术后予长春瑞滨联合顺铂辅助化疗相对于单纯手术的治疗价值的一项Ⅲ期随机对照研究^[21],由于在 N_2 患者术后放疗价值上存在争议,因此在执行ANITA这一评价术后辅助化疗临床价值的前瞻性研究设计中,何种病例需行术后放疗以及何时需要应用均未做强行规定。840例入组病例中共有224例ⅢA(N_2)期病例,其中接受辅助放疗者116例,未

行放疗者 108 例,所有接受术后放疗病例均采用直线加速器进行治疗,放疗剂量为 45~60Gy。结果显示ⅢA(N₂)亚组中术后放疗使 5 年生存率在术后化疗组从 34%提高到 47%,中位生存时间从 23.8 个月提高到 47.4 个月;观察组 5 年生存率从 16.6%提高到 21.3%,中位生存时间从 12.7 个月提高到 22.7 个月。提示对于ⅢA(N₂)期 NSCLC 患者,术后放疗可以提高生存,但对于术后病理为 N₀₋₁ 患者,结果仍显示术后放疗降低了生存。Lin 等^[22]比较了 167 例ⅢA 期 NSCLC 术后三维适形放疗和常规二维放疗的治疗结果,三维适形放疗组 5 年总生存率为 65.1%,常规放疗组为 43.1%,具有显著统计学差异($\chi^2=6.060$, $P=0.014$),三维适形放疗组非肿瘤相关死亡率较常规组明显降低(1.3% vs 12.2%, $P=0.045$)。一项来自中国的多中心回顾性研究对比 pN₂ 患者术后辅助化疗联合放疗(104 例)与单纯辅助化疗(79 例)^[23],结果显示联合治疗组在 DFS、OS 均显著优于辅助化疗组(5 年 OS:30.5% vs 22.2%, $P=0.007$),无局部复发生存率明显增高(73.2% vs 33.8%, $P=0.027$),无转移生存率虽然高于辅助化疗组,但无显著统计学差异(35.8% vs 18.9%, $P=0.394$)。Kim 等^[24]将 219 例 pN₂ NSCLC 根治术后病例进行配对分析,111 例者纳入无 PORT 组,38 例纳入 PORT 组。中位随访 48 个月,PORT 明显降低 LRR (43.2% vs 23.7%, $P=0.032$)及提高了局部控制率(5 年局控率 63.7% vs 48.6%, $P=0.036$),但在无远处转移生存(distant metastasis-free survival, DMFS)、无疾病进展生存(disease-free survival, DFS)和 OS 方面无显著差异。亚组分析显示 PORT 组多站纵隔淋巴结转移(5 年 DFS:43.2% vs 16.6%, $P=0.037$)、鳞状细胞癌(5 年 DFS:70.1% vs 23.3%, $P=0.011$)在 DFS 方面有潜在的获益。

耶鲁医学院肿瘤中心 Corso 等^[25]于 2015 年在 JTO 发表迄今为止最大规模的回顾性分析,收集美国国家癌症数据库(National Cancer Database, NCDB)在 1998~2006 年共 30 552 例Ⅱ~ⅢA 期 R0 切除的 NSCLC,其中腺癌 16 482 例,鳞癌 9847 例,大细胞癌 1715 例,其他 2562 例。共 3430 例(11.2%)接受 PORT,23.8%N₂ 接受 PORT。PORT 均采用高能 X 线三维适形或调强放疗技术。分析结果显示,对病理 N₀、N₁ 患者 5 年生存率术后放疗组均较未放疗组差,分别为 48.0% 和 37.7% ($P<0.001$),39.4% 和 34.8%

($P<0.001$);而对于 pN₂ 患者 5 年生存率有提高,27.8% vs 34.1% ($P<0.001$)。Mikell 等^[26]收集 2004~2006 年 NCDB 中术后病理明确为 N₂ 的 NSCLC,采用现代放疗技术,918 例(43.4%)接受 PORT,1197 例(56.6%)未接受 PORT。结果发现 PORT 组生存时间明显延长(中位生存时间 42 个月:38 个月, $P=0.048$)。Lei 等^[27]纳入 6 项对比ⅢA(N₂) NSCLC 根治术后单纯辅助化疗与辅助放化疗的临床研究进行荟萃分析,结果发现,与辅助化疗相比,辅助放化疗获得更好的总生存时间(HR=0.87, 95%CI:0.79~0.96, $P=0.006$)。可见,采用现代放疗技术和适当的放疗剂量对 pN₂ 患者有生存获益,在新的前瞻性研究结果出来之前应该成为该人群的标准治疗。

目前肺癌辅助放疗研究组(The Lung Adjuvant Radiotherapy Trial, Lung ART)^[28]正在进行一项针对 N₂ 期完全切除术后 NSCLC 的大规模的随机对照Ⅲ期临床研究,旨在比较术后三维适形放疗与无术后放疗组在无病生存率、总生存率、失败模式、局部失败率、第二肿瘤发生和治疗相关毒性反应发生方面的差异,研究设计样本量 700 例,期望观察到 3 年 DFS 提高 10%。其研究结果将有助于回答应用新的放疗技术 PORT 的价值,其研究结果将为评价非小细胞肺癌术后三维适形放疗的价值提供更有力的证据。

2 术后辅助放疗的合理靶区范围

目前针对术后放疗的靶区勾画并没有统一的定义,各中心存在较大的分歧。Spoelstra 等^[29]邀请 17 位国际肺癌联合会的肺癌放疗专家对 2 例肺癌术后患者先后 2 次勾画放疗靶区,首次按各自中心临床常规自行勾画,半月后再次勾画,但按 Lung ART 研究方案中的规定勾画。结果常规勾画的靶区 V₂₀ 差异较研究方案规定的勾画差异非常明显,分别为 12.7%~54.0% 和 20.6%~29.2%。提示前瞻性研究的靶区勾画能降低靶区勾画的差异。Feng 等^[30]通过分析 250 例 2005~2011 年 pT₁₋₃N₂,完全切除 NSCLC 但未接受 PORT,评价首次局部区域失败(local-regional failure, LRF)范围是否包含在设定的 CTV 内,通过分析 LRF 的发生率来评价术后放疗靶区的合理性。其设定的 CTV 定义为:原发左肺:CTV 包括支气管残端、2R、2L、4R、4L、5、6、7、10L、11L。原发右肺:

CTV 包括残端、2R、4R、7、10R、11R。结果 29 例 (16.8%) 患者出现首次单纯 LRF, 原发于左肺的患者 LRF 全部在设定靶区范围内, 而原发右肺的患者有 6 例靶区外出现 LRF。但此 6 例患者大多伴有远处转移、多站淋巴结复发等。作者认为按此设定的 CTV 可作为 pN₂ 术后放疗靶区的规范。Billiet 等^[31]分析术后复发模式对 PORT 的价值, 照射野包括同侧肺门及同侧纵隔, 结果发现左肺原发患者对侧纵隔野外复发几率明显增加, 进一步说明对于左侧原发病灶建议行双上纵隔淋巴结引流区照射。

Kepka 等^[32]在 2011 年绿皮杂志上报道了术后放疗对心肺功能的影响。共入组 291 例患者, 171 例 pN₂ 接受三维 PORT, 120 例 pN₁ 未放疗。术后 1 个月, 所有患者完成 EORTC QLQ C-30 调查、肺功能检测及 LENT-SOM 心肺功能评估, 2 年后无疾病复发的患者重复以上检查, 比较两组 (PORT vs non-PORT) 2 年前后在 QLQ、LENT-SOM 和 PFT 方面的变化差异。术后放疗 CTV 包括支气管残端、术后病理淋巴结转移区域。同时包括同侧肺门、隆突下、下气管旁 (4R、4L)、5 区 (左肺原发) 等复发高危区域。外放 1cm 生成 PTV。PTV 处方剂量: 54~56Gy, 最低 50Gy。正常组织限量: 脊髓 D_{max} ≤ 50Gy; MLD ≤ 15Gy, 全肺切除 MLD ≤ 10Gy; 心脏 V₄₀ ≤ 50%。结果显示两组 (PORT vs non-PORT) 2 年前后在 QLQ、LENT-SOM 和 PFT 方面均无明显差异, 提示了采用三维放疗技术以及合适的靶区、剂量并未明显增加心肺功能的毒性。作者在 2013 年再次报道该批术后放疗患者的局部控制情况^[33], 9 个中心 171 例 pN₂ 患者行 PORT, 中位年龄 61 岁 (40~78 岁), 63.3% 接受肺叶切除, 5.3% 行双叶切除, 31.3% 全肺切除; 鳞癌 42%, 腺癌 43%, 大细胞癌 4%, 其他 11%。5 年总生存率: 27.1%, 5 年局部区域累积失败率 19.4% (95% CI: 18.2%~20.5%), 包含 CTV 边缘或以外 2% 的局部失败。

3 术后辅助放疗的最佳剂量

目前关于术后辅助放疗的最佳剂量的研究数据很少, Corso 等^[25]研究发现, 术后放疗照射 45~54Gy 组较未术后放疗组生存优势 (5 年 OS: 38% vs 27.8%, $P < 0.001$), 而术后放疗剂量超过 54Gy 与未放疗组相

比无生存优势 (5 年 OS: 27.6% vs 27.8%, $P = 0.784$)。多因素分析同样提示 45~54Gy 的放疗剂量与 OS 的提高显著相关。

4 术后放疗的不良反应

术后辅助放疗的不良反应尤其是晚期反应也是我们需要关注的问题, 如果辅助放疗增加了根治术后患者的死亡率, 我们必须清楚毒性的原因和机制。基于等效生物剂量参数的研究表明, 术后放疗的副反应与剂量相关^[34]。宾夕法尼亚大学的研究人员回顾了术后采用现代放疗技术对长期生存的影响, 结果显示采用直线加速器、减少靶体积、三维照射计划及照射 55Gy 的放疗方式轻度增加并发症死亡率, 并无统计学意义 (13.5% vs 10%)^[16]。Kepka 等^[32]的前瞻性研究包含 151 例 pN₂ 期患者采用现代放疗技术, 放射治疗后与 pN₁ 患者行单纯手术作为对照组进行比较。结果显示两组间心肺毒性和生活质量均相似, 同时, 对心、肺临床症状和肺功能的评估也显示两组无显著差异。

5 小 结

对于完全切除术后 NSCLC, N₀、N₁ 患者术后放疗是有害的。对 pN₂ 患者采用现代三维调强放疗技术可提高局部控制和总生存, 在临床实践中推荐对 pN₂ 患者常规行术后辅助放疗, 但仍有待前瞻性研究的证实。术后放疗总剂量推荐 50~54Gy, 每次分割 1.8~2.0Gy, 每日一次。放疗靶区仍有争议, 目前推荐左肺癌: 残端、2R、2L、4R、4L、5、6、7 和 10~11L (不包括 3A、3P、8、9); 右肺癌: 残端、2R、4R、7 和 10~11R (不包括 3A、3P、8、9、1L、2L、4L)。

参考文献:

- [1] Vansteenkiste JF, DeLeyn PR, Deneffe GJ, et al. Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature[J]. Lung Cancer, 1998, 19(1): 3-13.
- [2] Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,

- 1999,118(1):145-153.
- [3] Kim KJ,Ahn YC,Lim DH,et al. Analyses on prognostic factors following tri-modality therapy for stage III a non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer,2007,55(3):329-336.
- [4] Casali C,Stefani A,Natali P,et al. Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer;the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases [J]. Eur J Cardiothorac Surg,2005,28(1):33-38.
- [5] Lorent N,De Leyn P,Lievens Y,et al. Long-term survival of surgically staged III A-N2 non-small-cell lung cancer treated with a surgical combined modality approach;analysis of a 7-year prospective experience[J]. Ann Oncol,2004,15(11):1645-1653.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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 randomized controlled trial[J]. Lancet Oncol,2006,7(9):719-727.
- [10] Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer; systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group [J]. Lancet,1998,352 (9124):257-263.
- [11] Ruckdeschel JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer [J]. Semin Oncol,1997,24(4):429-439.
- [12] Robinson LA,Wagner H,Ruckdeschel JC. Treatment of stage III A non-small-cell lung cancer [J]. Chest,2003,123(1S):202-220.
- [13] Mountain CF. Surgery for stage III a-N2 non-small cell lung cancer [J]. Cancer,1994,73(10):2589-2598.
- [14] Asamura H,Nakayama H,Kondo H,et al. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999,117(6):1102-1111.
- [15] Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung[J]. N Engl J Med,1986,315(22):1377-1381.
- [16] Machtay M, Lee JH, Shrager JB, et al. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma[J]. J Clin Oncol,2001,19(19):3912-3917.
- [17] Bonner JA. The role of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma;seeking to optimize local control and survival while minimizing toxicity[J]. Cancer,1999,86(2):195-196.
- [18] Uno T,Sumi M,Kihara A,et al. Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer;results of the 1999-2001 patterns of care study nationwide process survey in Japan [J]. Lung Cancer,2007,56(3):357-362.
- [19] Bekelman JE,Rosenzweig KE,Bach PB,et al. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006,66(2):492-499.
- [20] Lally BE,Zeltermann 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.
- [21] Douillard JY,Rosell R,DeLena M,et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage II or III A 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.
- [22] Lin Y,Liao Z,Komaki R,et al. Evaluation of conventional radiotherapy vs. conformal radiotherapy in the treatment of non-small-cell lung cancer after surgical resection [J]. Chin-Germ J Clin Oncol,2007,6(6):514-518.
- [23] Zou B,Xu Y,Li T,et al. A multicenter retrospective analysis of survival outcome following postoperative chemoradiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with N2 nodal disease[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010,77(2):321-328.
- [24] Kim BH,Kim HJ,Wu HG,et al. Role of postoperative radiotherapy after curative resection and adjuvant chemotherapy for patients with pathological stage N2 non-small-cell lung cancer;a propensity score matching analysis [J]. Clin Lung

- Cancer, 2014, 15(5):356-364.
- [25] Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, et al. Re-evaluation of the role of postoperative 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.
- [26] 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.
- [27] Lei T, Xu XL, Chen W, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is superior to chemotherapy following surgical treatment of stage III A N2 non-small-cell lung cancer [J]. Oncol Targets Ther, 2016, 9:921-928.
- [28] Dupic G, Belliere-Calandry A. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer: efficacy, target volume, dose[J]. Cancer Radiother, 2016, 20(2):151-159.
- [29] Spoelstra FO, Senan S, Le PC, 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Kepka L, Bujko K, Orłowski TM, et al. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2011, 98(2):238-243.
- [33] 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.
- [34] Munro AJ. What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? [J]. Lancet, 1998, 352(9124):250-251.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。

《中国肿瘤》编辑部