

87例非小细胞肺癌根治术后局部复发预后因素分析

孙晓江¹, 季永领¹, 郑远达¹, 江皓², 许亚萍¹

(1.浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室, 浙江 杭州 310022; 2.浙江医院, 浙江 杭州 310013)

摘要: [目的] 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)根治术后局部复发患者的预后影响因素。[方法] 回顾性分析 87 例 NSCLC 根治术后局部复发患者的临床资料, 分析局部复发部位的差异及生存情况。[结果] 原发病灶同侧肺残端、肺门、纵隔复发(78.2%)比例远高于对侧肺门、纵隔及双侧锁骨上区(21.8%)($\chi^2=131.713$, $P=0.000$)。全组患者复发后中位生存时间 21.0 个月, 1、2、4 年累积生存率分别为 68.1%、44.5%和 12.4%。单因素分析显示: 复发间隔时间长、复发后再分期早、放化疗联合治疗以及复发后放疗剂量大于 60Gy 为预后有利因素, COX 模型多因素分析显示仅复发后再分期为独立预后因素。[结论] NSCLC 根治术后辅助放疗应以同侧肺门及纵隔为主; 对于一般情况较好、复发后再分期早的患者建议放化疗联合治疗并尽可能提高放疗剂量以进一步提高疗效。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 复发; 预后; 外科手术; 放射疗法

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)11-0811-04

An Analysis of Prognostic Factors of Local Recurrence Following Radical Surgery in 87 Cases with Non-small Cell Lung Cancer

SUN Xiao-jiang, JI Yong-ling, ZHENG Yuan-da, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis & Treatment Technology on Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the prognostic factors of local recurrence following radical surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. [Methods] Clinical features of 87 cases with NSCLC with local recurrence after radical resection were analyzed retrospectively, local recurrence sites and survival were analyzed. [Results] The recurrent rate of the ipsilateral lung stump, hilar and mediastinum lymph nodes was 78.2%, which was higher than that of the contralateral hilar, mediastinum lymph nodes and bilateral supraclavicular lymph nodes (4.6%)($\chi^2=131.713$, $P=0.000$). The median survival after recurrence was 21.0 months, with 1-, 2-, 4-year cumulative survival rate 68.1%, 44.5% and 12.4% respectively. Univariate analysis showed longer recurrence free interval, early re-stage after recurrence, combined chemotherapy and radiation treatment, and radiotherapy with dose ≥ 60 Gy were favorable prognostic factors. COX multivariate regression analysis showed that late re-stage after relapse was independent prognostic factor. [Conclusion] It suggests that the main region of postoperative radiotherapy include the ipsilateral hilar and mediastinum. Combined treatment of radiotherapy and chemotherapy, and elevated radiation dose were recommended to patients with good physical condition and early re-stage after recurrence.

Subject words: carcinoma, non-small cell lung; recurrence; prognosis; surgery; radiotherapy

手术是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的根治性治疗手段, 但绝大部分患者最终仍死于肿瘤复发, 其中大部分复发方式为局部复发伴远处转移, 仅 10%~35%的患者为单纯局部复发。关于 NSCLC 术后单纯局部复发患者的预后及放化疗疗效目前报道相对较少。本研究对浙江省肿瘤

医院自 2001 年 12 月至 2008 年 9 月收治的 87 例 NSCLC 根治术后单纯局部复发患者行回顾性分析, 并探讨其预后因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

自 2001 年 12 月至 2008 年 9 月, 共 87 例 NSCLC 根治术后(R_0)局部复发患者入组本研究。年

通讯作者: 许亚萍, 主任医师, 硕士; 浙江省肿瘤医院放疗科, 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号(310022); E-mail: xuyaping1207@gmail.com。

收稿日期: 2012-06-28; **修回日期:** 2012-08-22

龄 37~80 岁,中位年龄 55 岁;男性 69 例,女性 18 例;鳞状细胞癌 51 例,腺癌 29 例,鳞腺未分型 7 例。术后分期:肿瘤原发灶(T):T₁ 17 例,T₂ 57 例,T₃ 12 例,T₄ 1 例。淋巴结(N):N₀ 35 例,N₁ 33 例,N₂ 19 例。术后辅助治疗:放疗 1 例,化疗 55 例,放化疗 11 例,未治疗 20 例。复发后治疗:放化疗联合治疗 32 例,单纯放疗 20 例,单纯化疗 35 例。复发后行放疗的患者,剂量<60Gy 19 例,≥60Gy 33 例。

1.2 治疗方案

①单纯放疗 20 例:6 或 10MV X 线或 ⁶⁰Co γ 线转移灶局部放疗 40Gy/20F 以上,常规照射(1.8~2.0Gy/F, 5F/周),肿瘤总量为 40~66Gy。②单纯化疗 35 例:化疗方案分别为 GP 5 例、TP 10 例、PC 8 例、NP 4 例,其他 8 例。2~6 个周期不等。③放疗联合化疗 32 例:放疗方案同单纯放疗,同时,序贯或同步化疗 2~6 个周期,化疗方案分别为 GP 3 例、TP 9 例、PC 7 例、NP 4 例,其他 9 例。

1.3 随访及生存期定义

随访至 2009 年 12 月,随访时间 15~96 个月,随访率 91.0%。生存期为从确诊肿瘤局部复发至死亡时间。失访按截尾算。

1.4 统计学处理

用 SPSS 13.0 软件行 Chi-Square Test 法比较局部复发部位的差异性。Kaplan-Meier 法统计生存情况并 Log-Rank 法检验,用 COX 回归模型进行多因素分析。α 值取 0.05。

2 结果

2.1 复发部位

原发病灶同侧肺残端、肺门、纵隔复发 68 例(78.2%);对侧肺门、纵隔复发 4 例(4.6%);同侧锁骨上淋巴结复发 9 例(10.3%);对侧锁骨上淋巴结复发 6 例(6.9%)。原发病灶同侧肺残端、肺门、纵隔复发(78.2%)比例远高于对侧肺门、纵隔及双侧锁骨上区(21.8%),差异有统计学意义($\chi^2=131.713, P=0.000$)。

2.2 生存结果

全组患者复发后中位生存时间为 21.0 个月(95% CI:15.8~26.2),1、2、4 年累积生存率分别为 68.1%、44.5%和 12.4%。单因素分析显示:复发间隔时间($\chi^2=4.052, P=0.044$)、复发后再分期($\chi^2=9.186,$

$P=0.002$)、复发后治疗方式($\chi^2=6.609, P=0.037$)及复发后放疗剂量($\chi^2=7.082, P=0.008$)与复发后生存相关,复发间隔时间长、复发后再分期早、放化疗联合治疗者以及复发后放疗剂量≥60Gy 为预后有利因素,见图 1~4。年龄、性别、病理类型、初治肿瘤分期、术后辅助治疗情况均不影响预后(表 1)。

COX 模型多因素回归分析显示仅复发后再分期为独立预后因素,见表 2。

表 1 87 例 NSCLC 根治术后局部复发患者预后单因素分析

因素	例数	复发后 中位生存 时间(月)	2 年 生存率 (%)	χ^2	P
年龄(岁)					
>65	24	19.0	20.1	0.280	0.597
≤65	63	25.5	53.9		
性别					
男性	68	21.0	39.8	1.279	0.258
女性	18	27.0	63.2		
病理类型					
鳞状细胞癌	51	20.0	40.8	1.095	0.578
腺癌	29	25.0	57.0		
未分型	7	21.0	0.00		
T 分期					
T ₁	17	47.0	64.0	3.070	0.381
T ₂	57	21.0	43.8		
T ₃	12	11.0	28.1		
T ₄	1	24.0	0.00		
N 分期					
N ₀	35	21.0	55.2	0.962	0.918
N ₁	33	25.0	50.8		
N ₂	19	11.0	37.6		
术后辅助治疗					
放疗	1	19.0	0.0	0.683	0.877
化疗	55	21.0	65.8		
放化疗	11	29.0	63.6		
未辅助	20	21.0	41.3		
复发后再分期					
rT ₀₋₃ N ₁₋₂ M ₀	68	26.0	50.3	9.186	0.002
rT ₄ N ₃ M ₀	19	13.0	23.4		
术后复发间隔时间(月)					
>12	39	27.0	65.6	4.052	0.044
≤12	48	19.0	31.4		
复发后治疗方式					
放化疗	32	27.0	65.6	6.609	0.037
放疗	20	20.0	35.9		
化疗	35	24.0	28.1		
放疗剂量(Gy)					
<60	19	13.0	30.5	7.082	0.008
≥60	33	19.0	43.3		

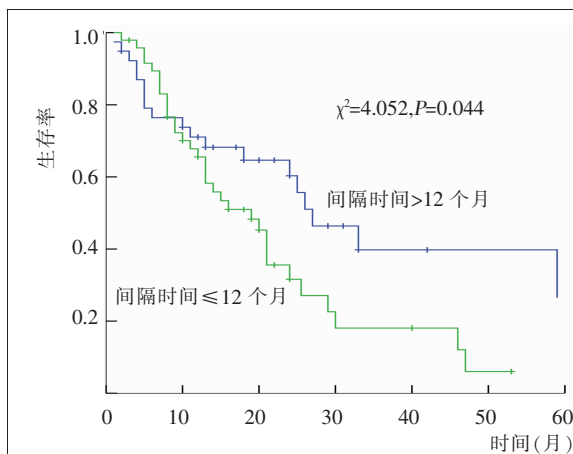


图1 87例 NSCLC 根治术后局部复发患者不同复发间隔时间生存曲线比较

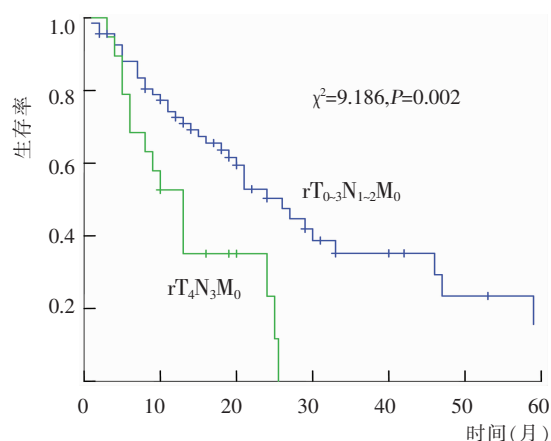


图2 87例 NSCLC 根治术后局部复发患者不同再分期生存曲线比较

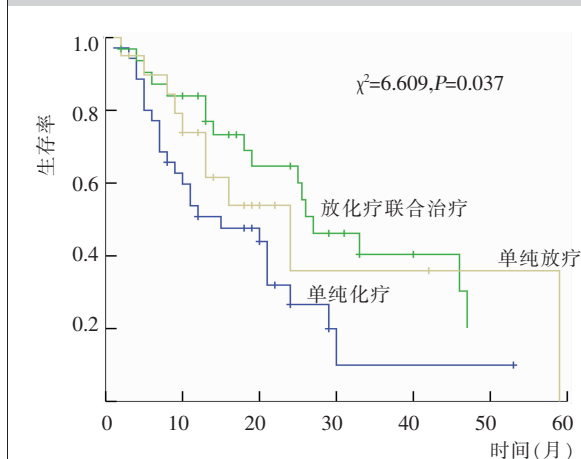


图3 87例 NSCLC 根治术后局部复发不同治疗方式生存曲线比较

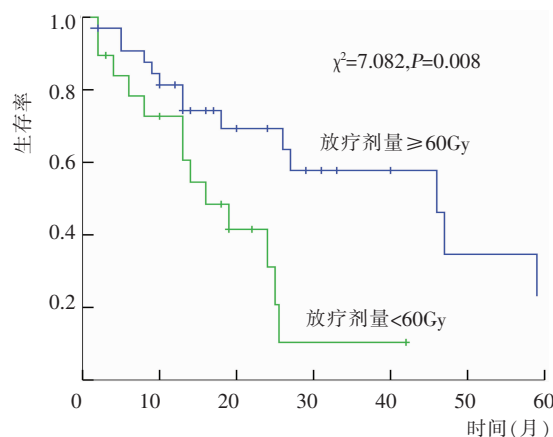


图4 52例 NSCLC 根治术后局部复发患者不同放疗剂量生存曲线比较

表2 87例非小细胞肺癌根治术后局部复发患者 COX 回归分析

因素	β	标准误	χ^2	P
复发间隔时间	0.548	0.304	1.730	0.071
复发后再分期	0.896	0.328	2.449	0.006
复发后治疗方式	0.004	0.219	1.004	0.984
复发后放疗剂量	0.693	0.241	1.983	0.053

3 讨论

手术是早、中期非小细胞肺癌的主要治疗手段。然而,即使是病理学证实为早期的 NSCLC 接受完全性手术切除后,5 年生存率仍不理想。非小细胞肺癌术后 5 年生存率 I 期为 60%~70%, II 期仅 30%~40%。局部复发是 NSCLC 完全切除术后主要的失败原因之一。Kelsey 等^[1]报道 I、II 期 NSCLC 术后局部复发率约为 25%。Le Pécoux 等^[2]报道的 PORT

Meta 分析提示手术患者局部复发率为 20%~60%,亚组分析显示对术后 IIIa(N₂)期非小细胞肺癌术后放射治疗可提高生存率。杜芳芳等^[3]报道 359 例 N₂ 患者手术后 5 年生存率辅助放射治疗组为 29%,未放射治疗组为 24% (P=0.047)。目前大多数的报道提示术后辅助放射治疗可提高 IIIa(N₂)期 NSCLC 的远期生存。在本组研究中,术后辅助放射治疗组未明显延长生存,可能与本组患者手术治疗以早期患者为主,术后病理分期为 N₂ 期的患者仅 19 例,接受术后辅助放射治疗患者很少相关。本研究还发现原发病灶同侧肺残端、肺门、纵隔复发(78.2%)比例远高于对侧纵隔及双侧锁骨上区(21.8%)(P=0.000),提示术后辅助放疗应以同侧肺门及纵隔为主。

对于 NSCLC 根治术后局部复发的治疗,目前国内普遍的观点多倾向于以放疗为主的多学科综合

治疗。但所见报道病例数均较少。Kagami 等^[4]对 32 例术后局部复发患者行放疗, 8 例完全缓解, 13 例部分缓解, 1 年生存率 56.2%, 5 年生存率 12.5%。日本 Tada 等^[5]报道 31 例 NSCLC 根治术后局部复发患者行放射治疗, 1、2、4 年生存率为 61%、30%、15%, 中位生存时间 14 个月。本研究共入组 87 例 NSCLC 根治术后局部复发患者, 全组患者复发后中位生存时间 21.0 个月, 1、2、4 年累积生存率分别为 68.1%、44.5% 和 12.4%, 生存时间略长于既往报道, 可能与在本组患者中绝大部分患者再分期较早有关, 同侧肺门及纵隔复发占了 78.2% (68/87)。

有较少的报道评价复发 NSCLC 的预后影响因素, Kagami 等^[4]的研究提示复发患者的生存与治疗术后肿瘤的缓解情况相关, 完全缓解者 3 年和 5 年生存率均为 50%, 而未完全缓解者 3 年和 5 年生存率分别为 12.5% 和 0 ($P < 0.05$)。Jeremic 等^[6]对 61 例根治术后复发患者仅行单纯放疗的研究提示, 复发患者的生存与放射治疗强度相关, 高剂量放疗 (55~60 Gy/26~30 F) 与低剂量放疗 (30 Gy/10 F) 的中位生存时间分别为 18 个月和 7 个月, 1~5 年生存率分别为 74%、36%、24%、14%、14% 和 32%、11%、0、0、0 ($P = 0.000$)。Leung 等^[7]对 45 例局部复发患者进行分析, 总的中位生存时间为 10 个月, 而 17 例复发后放疗剂量达 60 Gy 的患者中位生存时间为 16 个月; 行姑息性放疗 (20 Gy/5 F; 30 Gy/10 F; 36 Gy/12 F) 的 28 例患者中位生存时间为 4 个月, 两组有显著统计学差异 ($P = 0.02$)。Kagami 等^[4]的研究也提示放疗剂量与放疗疗效显著相关, 放疗剂量 < 60 Gy 患者的完全缓解率为 14.3% (1/7); 而放疗剂量 ≥ 60 Gy 患者的完全缓解率为 28.0% (25/60)。我们的结果也提示, 在复发后行放射治疗的患者中, 剂量 < 60 Gy 和 ≥ 60 Gy 的中位生存时间分别为 16 个月和 46 个月 ($P = 0.008$)。本组资料单因素分析还显示: 复发后治疗方式与患者生存显著相关, 放化疗联合治疗、单纯放疗和单纯化疗的中位生存时间分别为 27 个月、24 个月和 15 个月 ($P = 0.037$)。提示复发后的治疗强度影响预后, 对于一般情况较好、复发部位较局限的患者建议放化疗联合治疗及高剂量放疗以进一步提高疗效。外科根治性手术与术后肿瘤局部复发的间隔时间是否影响预后, 在 NSCLC 术后复发的研究中报道较少, 肝细胞癌^[8]、乳腺癌^[9]术后复发研究显示复发间隔时间是

预后的独立影响因素。在 Jeremic 等^[6]的研究中提示术后复发间隔时间不影响 NSCLC 预后, 而在本组中, 术后复发间隔时间 > 1 年和 ≤ 1 年者的中位生存时间分别为 27 个月和 19 个月, 差异有显著统计学意义 ($P = 0.044$)。在本组病例中, 单因素及多因素分析均显示复发后再分期是预后独立影响因素, 复发后再分期早 (N_{1-2}) 和再分期晚 (N_3) 的患者中位生存时间分别为 26 个月和 13 个月, 差异有显著统计学意义 ($P = 0.002$)。再分期 N_{1-2} 的患者, 复发部位最远淋巴结转移区域为同侧肺门或纵隔, 因病灶较局限, 行放疗或放化疗局部治疗可能性较大, 照射野小, 放疗不良反应也减少, 均有可能使患者长期生存延长。

综上所述, 本组回顾性研究提示: NSCLC 根治术后局部复发以原发病灶同侧肺残端、肺门及纵隔复发为主, 建议术后辅助放疗应以同侧肺门及纵隔为主; 术后局部复发患者予积极治疗仍可取得较好疗效; 建议术后定期复查, 早期发现疾病复发并及时治疗; 对于一般情况较好、复发后再分期早的患者建议放化疗联合治疗并尽可能提高放疗剂量以进一步提高疗效。

参考文献:

- [1] Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al. Local recurrence following surgery for early-stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients [J]. *Cancer*, 2009, 115 (22): 5218-5227.
- [2] 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.
- [3] 杜芳芳, 袁智勇, 王军, 等. 术后放射治疗在 PN_2 期非小细胞肺癌中的地位 [J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12 (11): 1164-1168.
- [4] Kagami Y, Nishio M, Narimatsu N, et al. Radiotherapy for locoregional recurrent tumors after resection of non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 1998, 20(1): 31-35.
- [5] Tada T, Fukuda H, Nakagawa K, et al. Non-small cell lung cancer: radiation therapy for locoregional recurrence after complete resection [J]. *Int J Clin Oncol*, 2005, 10(6): 425-428.
- [6] Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. External beam radiation therapy alone for loco-regional recurrence of non-small-cell lung cancer after complete resection [J]. *Lung Cancer*, 1999, 23(2): 135-142.
- [7] Leung J, Ball D, Worotniuk T, et al. Survival following radiotherapy for post-surgical locoregional recurrence of non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 1995, 13(2): 121-127.
- [8] 陈小菁, 周凯, 李斌奎, 等. 48 例复发性肝细胞癌再次切除术后的疗效及预后因素分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(2): 96-100.
- [9] 卢晓红. 乳腺癌根治术后胸壁和/或区域淋巴结复发放疗 102 例分析 [J]. *肿瘤防治杂志*, 2000, 4(17): 64-65.