

· 肺癌 ·

术后辅助化疗对早期非小细胞肺癌患者预后的影响研究

扫描二维码
查看原文王秋桐¹, 曹婷婷¹, 周玮玮², 王明³, 吴爽¹, 赵瑞⁴, 姜俊杰⁵

【摘要】 背景 手术切除是早期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的首选治疗手段,但患者术后预后差异较大,其是否接受术后辅助化疗也存在争议。目的 分析术后辅助化疗对早期NSCLC患者预后的影响。方法 选取2013—2018年沧州市中心医院肿瘤科收治的早期NSCLC患者1 460例为研究对象。收集患者一般资料,统计患者术后辅助化疗情况、术后危险因素评分、生存情况、中位生存时间(mST)和5年生存率。根据患者接受术后辅助化疗情况,将其分为术后辅助化疗组(251例)和未术后辅助化疗组(1 209例)。由于术后辅助化疗组与未术后辅助化疗组患者例数相差较大,本研究采用倾向性评分匹配来减少基线数据对最终结果的影响,最终两组均纳入237例患者。根据474例患者预后情况,将其分为死亡组(102例)和存活组(372例)。早期NSCLC患者预后影响因素分析采用多因素Cox回归分析;使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。结果 多因素Cox回归分析结果显示,年龄为>65岁[HR=3.386, 95%CI(1.216, 9.433)],性别[HR=1.689, 95%CI(1.154, 2.472)],肿瘤分化程度为中、低分化[中分化:HR=2.911, 95%CI(1.281, 6.614);低分化:HR=5.575, 95%CI(1.867, 16.645)]及术后辅助化疗[HR=1.575, 95%CI(1.070, 2.318)]是早期NSCLC患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。术后辅助化疗组患者mST为85个月,长于未术后辅助化疗组的74个月($P<0.05$)。术后辅助化疗组病理学分型为腺癌患者mST为86个月,长于未术后辅助化疗组的74个月($P<0.05$);术后辅助化疗组病理学分型为腺癌患者5年生存率为80.8%,高于未术后辅助化疗组的69.1%($P<0.05$)。术后辅助化疗组肿瘤直径为31~40 mm患者mST为76个月,长于未术后辅助化疗组的65个月($P<0.05$);术后辅助化疗组肿瘤直径为31~40 mm患者5年生存率为82.3%,高于未术后辅助化疗组的56.1%($P<0.05$)。术后辅助化疗组I B期患者mST为86个月,长于未术后辅助化疗组的74个月($P<0.05$);术后辅助化疗组I B期患者5年生存率为81.0%,高于未术后辅助化疗组的70.9%($P<0.05$)。术后辅助化疗组术后危险因素评分 ≥ 2 分患者mST为79个月,长于未术后辅助化疗组的60个月($P<0.05$);术后辅助化疗组术后危险因素评分 ≥ 2 分患者5年生存率为77.6%,高于未术后辅助化疗组的47.6%($P<0.05$)。结论 术后辅助化疗可以延长早期NSCLC患者的生存时间,尤其是病理学分型为腺癌、肿瘤直径为31~40 mm、I B期、术后危险因素评分 ≥ 2 分患者。

【关键词】 癌,非小细胞肺;非小细胞肺癌;放化疗,辅助;预后

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.053

王秋桐,曹婷婷,周玮玮,等.术后辅助化疗对早期非小细胞肺癌患者预后的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(4):29-36.[www.syxnf.net]

WANG Q T, CAO T T, ZHOU W W, et al. Effect of postoperative adjuvant chemotherapy on prognosis of patients with early non-small cell lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(4): 29-36.

Effect of Postoperative Adjuvant Chemotherapy on Prognosis of Patients with Early Non-small Cell Lung Cancer

WANG Qiutong¹, CAO Tingting¹, ZHOU Weiwei², WANG Ming³, WU Shuang¹, ZHAO Rui⁴, JIANG Junjie⁵

1. Cangzhou Medical College Hebei China, Cangzhou 061001, China

2. Department of Pathology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

3. Department of Oncology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

4. Department of Pharmacy, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

5. Department of Thyroid and Mammary Surgery, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

Corresponding author: JIANG Junjie, E-mail: 2577081120@qq.com

【Abstract】 **Background** Surgical resection is the first choice for patients with early non-small cell lung

1.061001河北省沧州市,沧州医学高等专科学校 2.061001河北省沧州市中心医院病理科

3.061001河北省沧州市中心医院肿瘤科 4.100020北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院药事部

5.061001河北省沧州市中心医院甲乳腺外一科

通信作者:姜俊杰, E-mail: 2577081120@qq.com

cancer (NSCLC), but the postoperative prognosis of patients varies greatly, and whether they receive postoperative adjuvant chemotherapy is also controversial. **Objective** To analyze the effect of postoperative adjuvant chemotherapy on prognosis of patients with NSCLC. **Methods** A total of 1 460 patients with early NSCLC treated in the Department of Oncology of Cangzhou Central Hospital from 2013 to 2018 were selected as the research objects. The general data of the patients were collected, and the postoperative adjuvant chemotherapy, postoperative risk factor scores, survival, median survival time (mST) and 5-year survival rate were counted. According to postoperative adjuvant chemotherapy, patients were divided into postoperative adjuvant chemotherapy group (251 cases) and non postoperative adjuvant chemotherapy group (1 209 cases). Due to the large difference in the number of patients between the postoperative adjuvant chemotherapy group and the non postoperative adjuvant chemotherapy group, propensity score matching was used in this study to reduce the influence of baseline data on the final results, and 237 patients were finally included in both groups. According to the prognosis of 474 patients, they were divided into death group (102 cases) and survival group (372 cases). Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the influencing factors of prognosis of patients with early stage NSCLC; survival curves were drawn using the Kaplan–Meier method. **Results** Multivariate Cox regression analysis showed that age of > 65 years old [$HR=3.386$, $95\%CI$ (1.216, 9.433)], gender [$HR=1.689$, $95\%CI$ (1.154, 2.472)], moderate and low degree of tumor differentiation [medium differentiation: $HR=2.911$, $95\%CI$ (1.281, 6.614); low differentiation: $HR=5.575$, $95\%CI$ (1.867, 16.645)], postoperative adjuvant chemotherapy [$HR=1.575$, $95\%CI$ (1.070, 2.318)] were independent influencing factors for the prognosis of early-stage NSCLC patients ($P < 0.05$). The mST in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 85 months, which was longer than 74 months in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$). The mST of patients with adenocarcinoma in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 86 months, which was longer than 74 months in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$); the 5-year survival rate of patients with adenocarcinoma in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 80.8%, which was higher than 69.1% in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$). The mST of patients with tumor diameter of 31–40 mm in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 76 months, which was longer than 65 months in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$); the 5-year survival rate of patients with tumor diameter of 31–40 mm in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 82.3%, which was higher than 56.1% in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$). The mST of stage I B patients in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 86 months, which was longer than 74 months in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$); the 5-year survival rate of stage I B patients in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 81.0%, which was higher than 70.9% in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$). The postoperative risk factor score ≥ 2 in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 79 months, which was longer than 60 months in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$); the 5-year survival rate of patients with postoperative risk factor score ≥ 2 in the postoperative adjuvant chemotherapy group was 77.6%, which was higher than 47.6% in the non postoperative adjuvant chemotherapy group ($P < 0.05$). **Conclusion** Postoperative adjuvant chemotherapy can prolong the survival time of patients with early NSCLC, especially those with pathological classification of adenocarcinoma, tumor diameter of 31–40 mm, stage I B and postoperative risk factor score ≥ 2 .

【 Key words 】 Carcinoma, non-small-cell lung; Non-small-cell lung carcinomas; Chemoradiotherapy, adjuvant; Prognosis

肺癌是全球死亡率最高的恶性肿瘤，2021年，全美新增189万例肺癌患者，死亡约60万例患者^[1]，中国肺癌患者死亡率也一直远高于其他肿瘤^[2]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者约占肺癌患者总例数的85%，手术切除是其主要治疗策略，而早期NSCLC患者术后的预后情况存在较大差异，仍然有肿瘤复发和转移的风险^[3]，且NSCLC患者术前也可能因肿瘤细胞微转移导致局部复发和远处转移^[4-6]。有研究指出，术后辅助化疗可明显延长II A~III A期NSCLC患者的总生存期（overall survival, OS），但不能使I A期和I B期NSCLC患者获益^[7-8]。《中华医学会儿肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南（2021版）》^[9]指出，对于有低分化肿瘤、胸膜浸润等高危因素的I B期NSCLC患者术后不推荐采用辅助化疗；而美国国家综合癌症网络（National

Comprehensive Cancer Network, NCCN）却指出，对于存在高危因素的I B期NSCLC患者术后推荐采用辅助化疗^[10]。此外，PARK等^[11]的研究结果显示，术后辅助化疗并不能给早期NSCLC患者带来生存获益；而ZHANG等^[12]的研究却指出，I B~II A期NSCLC患者术后接受辅助化疗可明显延长生存期。综上，早期NSCLC患者术后接受辅助化疗的疗效仍存在争议。本研究旨在分析术后辅助化疗对早期NSCLC患者预后的影响，以期对早期NSCLC患者术后是否接受辅助化疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2013—2018年沧州市中心医院肿瘤科收治的早期NSCLC患者1 460例为研究对象。纳入标准：

（1）接受楔形切除术、肺段切除术、肺叶切除术、全肺

切除术并行淋巴结清扫或采样; (2) 采用国际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) 第八版肺癌TNM分期标准^[13], 结合病理学和CT检查结果, 确诊为早期 (IA、IB期) NSCLC患者; (3) 年龄>18岁; (4) 病历信息、随访记录完整; (5) 术后生存时间>1个月; (6) 签署知情同意书。排除标准: (1) 肿瘤直径>4 cm患者; (2) 淋巴上皮癌、腺样囊性癌等不常见癌症类型患者; (3) 术后接受辅助化疗以外的其他治疗方式 (靶向治疗、放疗、免疫治疗) 患者; (4) 术前接受辅助化疗患者; (5) NSCLC不是第一原发肿瘤患者。本研究经沧州市中心医院伦理委员会审核通过。

1.2 临床资料收集 收集患者一般资料, 包括年龄、性别、肿瘤分化程度、病变侧别、病理学分型、肿瘤原发位置、手术类型、肿瘤直径、胸膜浸润情况、分期, 统计患者术后辅助化疗情况、术后危险因素评分、生存情况、中位生存时间 (median survival time, mST) 和5年生存率。根据《NCCN 2021版NSCLC指南》^[14] 提出的NSCLC患者复发高危因素 (肿瘤直径>4 cm、肿瘤低分化、神经内分泌肿瘤、脏器胸膜浸润、楔形切除术、血管浸润和淋巴结状态不明), 对患者进行术后危险因素评分, 1个危险因素记1分, ≥2分为复发高危患者。由于本研究不包含肿瘤直径>4 cm的患者, 所以这个高危因素已被排除。随访截止时间为2021-12-01, 主要通过电话联系或患者来本院进行病理学或影像学复查获取其肿瘤复发和生存情况。生存时间指患者从确诊开始至因肺癌或其并发症死亡或随访截止时间。根据患者接受术后辅助化疗情况, 将其分为术后辅助化疗组 (251例) 和未术后辅助化疗组 (1209例)。由于术后辅助化疗组与未术后辅助化疗组患者例数相差较大, 本研究采用倾向性评分匹配来减少基线数据对最终结果的影响, 采用邻近匹配算法, 比例为1:1, 卡钳值设为0.01, 数据完成匹配后变量绝对标准化平均差≤0.01被认为匹配平衡, 最终两组均纳入237例患者。根据474例患者预后情况, 将其分为死亡组 (102例) 和存活组 (372例)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0进行数据分析。计数资料以相对数或绝对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 早期NSCLC患者预后影响因素分析采用多因素Cox回归分析; 使用Graphpad Prism软件和Kaplan-Meier法绘制生存曲线, mST比较采用Log-rank检验, 5年生存率比较采用Z检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡组和存活组患者临床资料比较 死亡组和存活组患者年龄、病变侧别、肿瘤原发位置、手术类型、肿瘤直径、胸膜浸润情况、分期、术后辅助化疗情况比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 死亡组和存活组患者性别、肿瘤分化程度、病理学分型、术后危险因素评分比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表1。

2.2 早期NSCLC患者预后影响因素的多因素Cox回归分析 以年龄 (赋值: <50岁=1, 50~65岁=2, >65岁=3)、性别 (赋值: 男=1, 女=2)、肿瘤分化程度 (赋值: 高分化=1, 中分化=2, 低分化=3, 未分化=4)、病变侧别 (赋值: 左侧=1,

表1 死亡组和存活组患者临床资料比较 [n (%)]
Table 1 Comparison of clinical data between death group and survival group

项目	死亡组 (n=102)	存活组 (n=372)	χ^2 值	P值
年龄			4.587	0.101
<50岁	7 (6.9)	37 (9.9)		
50~65岁	38 (37.2)	171 (46.0)		
>65岁	57 (55.9)	164 (44.1)		
性别			6.431	0.011
男	58 (56.9)	159 (42.7)		
女	44 (43.1)	213 (57.3)		
肿瘤分化程度			11.192	0.011
高分化	11 (10.8)	62 (16.1)		
中分化	35 (34.3)	168 (45.2)		
低分化	49 (48.0)	132 (35.5)		
未分化	7 (6.9)	10 (3.2)		
病变侧别			0.294	0.588
左侧	40 (39.2)	135 (36.3)		
右侧	62 (60.8)	237 (63.7)		
病理学分型			12.707	0.002
腺癌	62 (60.8)	284 (76.3)		
鳞癌	23 (22.5)	38 (10.2)		
腺鳞癌	17 (16.7)	50 (13.5)		
肿瘤原发位置			3.625	0.163
肺上叶	60 (58.8)	209 (56.2)		
肺中叶	12 (11.8)	26 (7.0)		
肺下叶	30 (29.4)	137 (36.8)		
手术类型			3.498	0.321
楔形切除术	8 (7.8)	20 (5.4)		
肺段切除术	4 (3.9)	9 (2.4)		
肺叶切除术	88 (86.3)	323 (86.8)		
全肺切除术	2 (2.0)	20 (5.4)		
肿瘤直径			1.587	0.662
1~10 mm	23 (22.5)	89 (23.9)		
11~20 mm	24 (23.5)	102 (27.4)		
21~30 mm	29 (28.4)	106 (28.5)		
31~40 mm	26 (25.6)	75 (20.2)		
胸膜浸润	48 (47.1)	176 (47.3)	0.002	0.964
分期			0.143	0.705
IA期	24 (23.5)	81 (21.8)		
IB期	75 (73.5)	291 (78.2)		
术后辅助化疗	50 (49.0)	186 (50.0)	0.031	0.861
术后危险因素评分			6.062	0.014
<2分	56 (54.9)	253 (68.0)		
≥2分	46 (45.1)	119 (32.0)		

右侧=2)、病理学分型 (赋值: 腺癌=1, 鳞癌=2, 腺鳞癌=3)、肿瘤原发位置 (赋值: 肺上叶=1, 肺中叶=2, 肺下叶

=3)、手术类型(赋值:楔形切除术=1,肺段切除术=2,肺叶切除术=3,全肺切除术=4)、肿瘤直径(赋值:1~10 mm=1, 11~20 mm=2, 21~30 mm=3, 31~40 mm=4)、胸膜浸润情况(赋值:是=1,否=2)、分期(赋值:I A期=1, I B期=2)、术后辅助化疗情况(赋值:是=1,否=2)、术后危险因素评分(赋值:<2分=1, ≥2分=2)为自变量,早期NSCLC患者预后为因变量(赋值:死亡=1,存活=0),进行多因素Cox回归分析,结果显示,年龄为>65岁,性别,肿瘤分化程度为中、低分化及术后辅助化疗是早期NSCLC患者预后的独立影响因素($P<0.05$),见表2。

表2 早期NSCLC患者预后影响因素的多因素Cox回归分析

Table 2 Multivariate Cox regression analysis of influencing factors of prognosis of patients with early NSCLC

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	HR值	95%CI
年龄(以<50岁为参照)						
>65岁	1.220	0.523	5.445	0.020	3.386	(1.216, 9.433)
性别	0.524	0.194	7.289	0.007	1.689	(1.154, 2.472)
肿瘤分化程度(以未分化为参照)						
中分化	1.069	0.419	6.514	0.011	2.911	(1.281, 6.614)
低分化	1.718	0.558	9.478	0.002	5.575	(1.867, 16.645)
术后辅助化疗	0.454	0.197	5.293	0.021	1.575	(1.070, 2.318)

2.3 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组患者临床资料比较
术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组患者年龄、性别、肿瘤分化程度、病变侧别、病理学分型、肿瘤原发位置、手术类型、肿瘤直径、胸膜浸润情况、分期、术后危险因素评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组患者mST、5年生存率比较
术后辅助化疗组患者mST为85个月,长于未术后辅助化疗组的74个月,差异有统计学意义($\chi^2=8.828$, $P=0.003$);术后辅助化疗组患者5年生存率为74.3%,与未术后辅助化疗组的66.7%比较,差异无统计学意义($P=0.198$),见图1。

2.5 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同病理学分型、肿瘤直径、分期、术后危险因素评分患者mST、5年生存率比较

2.5.1 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同病理学分型患者mST、5年生存率比较
术后辅助化疗组病理学分型为腺癌患者mST为86个月,长于未术后辅助化疗组的74个月,差异有统计学意义($\chi^2=7.608$, $P=0.006$)。术后辅助化疗组病理学分型为腺癌患者5年生存率为80.8%,高于未术后辅助化疗组的69.1%,差异有统计学意义($P=0.023$),见图2A。

术后辅助化疗组病理学分型为鳞癌患者mST为81个月,与未术后辅助化疗组的68个月比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.974$, $P=0.324$)。术后辅助化疗组病理学分型为鳞癌患者5年生存率为63.6%,与未术后辅助化疗组的76.0%比较,差异无统计学意义($P=0.338$),见图2B。

术后辅助化疗组病理学分型为腺鳞癌患者mST为67个月,与未术后辅助化疗组的74个月比较,差异无统计学意义

表3 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组患者临床资料比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of clinical data between postoperative adjuvant chemotherapy group and non postoperative adjuvant chemotherapy group

项目	术后辅助化疗组 (n=237)	未术后辅助化疗组 (n=237)	χ^2 值	P值
年龄			0.728	0.695
<50岁	23 (9.7)	18 (7.6)		
50-65岁	103 (43.5)	108 (45.6)		
>65岁	111 (46.8)	111 (46.8)		
性别			0.034	0.854
男	108 (45.6)	110 (46.4)		
女	129 (54.4)	127 (53.6)		
肿瘤分化程度			0.642	0.887
高分化	32 (13.5)	38 (16.0)		
中分化	103 (43.5)	101 (42.6)		
低分化	93 (39.2)	90 (38.0)		
未分化	9 (3.8)	8 (3.4)		
病变侧别			1.314	0.252
左侧	92 (38.8)	80 (33.8)		
右侧	145 (61.2)	157 (66.2)		
病理学分型			0.216	0.898
腺癌	177 (74.7)	175 (73.8)		
鳞癌	22 (9.3)	25 (10.5)		
腺鳞癌	38 (16.0)	37 (15.6)		
肿瘤原发位置			1.302	0.521
肺上叶	139 (58.6)	130 (54.9)		
肺中叶	16 (6.8)	22 (9.3)		
肺下叶	82 (34.6)	85 (35.8)		
手术类型			1.981	0.576
楔形切除术	13 (5.5)	15 (6.3)		
肺段切除术	3 (1.3)	7 (3.0)		
肺叶切除术	210 (88.6)	206 (86.9)		
全肺切除术	11 (4.6)	9 (3.8)		
肿瘤直径			5.003	0.172
1~10 mm	51 (21.6)	61 (2.7)		
11~20 mm	56 (23.6)	70 (29.5)		
21~30 mm	74 (31.2)	58 (24.5)		
31~40 mm	56 (23.6)	48 (20.3)		
胸膜浸润	107 (45.1)	116 (48.9)	0.686	0.408
分期			1.215	0.270
I A期	48 (20.3)	58 (24.5)		
I B期	189 (79.7)	179 (75.5)		
术后危险因素评分			0.083	0.848
<2分	152 (64.1)	155 (64.1)		
≥2分	85 (35.9)	82 (35.9)		

($\chi^2=0.013$, $P=0.910$)。术后辅助化疗组病理学分型为腺鳞癌患者5年生存率为39.5%,与未术后辅助化疗组的37.8%比较,差异无统计学意义($P=0.387$),见图2C。

2.5.2 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同肿瘤直径患者mST、5年生存率比较 术后辅助化疗组肿瘤直径为1~10 mm患者mST为84个月,与未术后辅助化疗组的80个月比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.245$, $P=0.620$)。术后辅助化疗组肿瘤直径为1~10 mm患者5年生存率为68.6%,与未术后辅助化疗组的72.1%比较,差异无统计学意义($P=0.372$),见图3A。

术后辅助化疗组肿瘤直径为11~20 mm患者mST为79个月,与未术后辅助化疗组的74个月比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.999$, $P=0.155$)。术后辅助化疗组肿瘤直径为11~20 mm患者5年生存率为83.9%,与未术后辅助化疗组的71.4%比较,差异无统计学意义($P=0.168$),见图3B。

术后辅助化疗组肿瘤直径为21~30 mm患者mST为88个月,与未术后辅助化疗组的74个月比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.964$, $P=0.085$)。术后辅助化疗组肿瘤直径为21~30 mm患者5年生存率为87.8%,与未术后辅助化疗组的79.3%比较,差异无统计学意义($P=0.194$),见图3C。

术后辅助化疗组肿瘤直径为31~40 mm患者mST为76个月,长于未术后辅助化疗组的65个月,差异有统计学意义($\chi^2=10.010$, $P=0.002$)。术后辅助化疗组肿瘤直径为

31~40 mm患者5年生存率为82.3%,高于未术后辅助化疗组的56.1%,差异有统计学意义($P=0.022$),见图3D。

2.5.3 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同分期患者mST、5年生存率比较 术后辅助化疗组 I A期患者mST为68个月,与未术后辅助化疗组的62个月比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.421$, $P=0.516$)。术后辅助化疗组 I A期患者5年生存率为58.3%,与未术后辅助化疗组的65.5%比较,差异无统计学意义($P=0.374$),见图4A。

术后辅助化疗组 I B期患者mST为86个月,长于未术后辅助化疗组的74个月,差异有统计学意义($\chi^2=14.170$, $P<0.001$)。术后辅助化疗组 I B期患者5年生存率为81.0%,高于未术后辅助化疗组的70.9%,差异有统计学意义($P=0.084$),见图4B。

2.5.4 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同术后危险因素评分患者mST、5年生存率比较 术后辅助化疗组术后危险因素评分<2分患者mST为88个月,与未术后辅助化疗组的81个月比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.049$, $P=0.306$)。术后辅助化疗组术后危险因素评分<2分患者5年生存率为37.5%,与未术后辅助化疗组的38.1%比较,差异无统计学意义($P=0.090$),见图5A。

术后辅助化疗组术后危险因素评分 ≥ 2 分患者mST为79个月,长于未术后辅助化疗组的60个月,差异有统计学意义($\chi^2=11.870$, $P=0.001$)。术后辅助化疗组术后危险因素评分 ≥ 2 分患者5年生存率为77.6%,高于未术后辅助化疗组的47.6%,差异有统计学意义($P=0.002$),见图5B。

3 讨论

手术是NSCLC患者的首选治疗策略,但早期(I期)患者术后5年生存率约为72.7%, III A期患者术后5年生存率仅为23.6%^[15],所以术后化疗是NSCLC患者的重要辅助治疗手段^[16]。本研究结果显示,术后辅助化疗组患者mST长于未术后辅助化疗组,提示术后辅助化疗可以延长早期NSCLC患者的生存时间。术后辅助化疗组患者5年生存率与未术后辅助化疗组比较无统计学差异,这与蔡静静等^[17]的研究结果一致,但MORGENZTERN等^[18]的研究却指出,术后辅助化

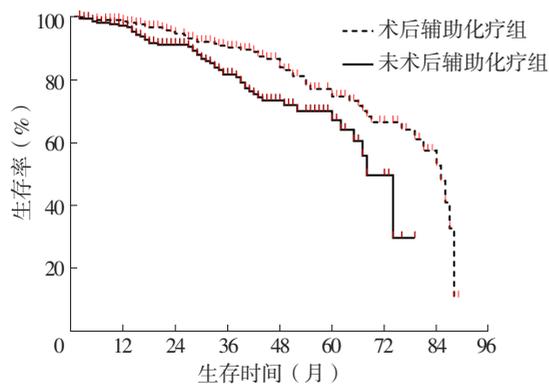
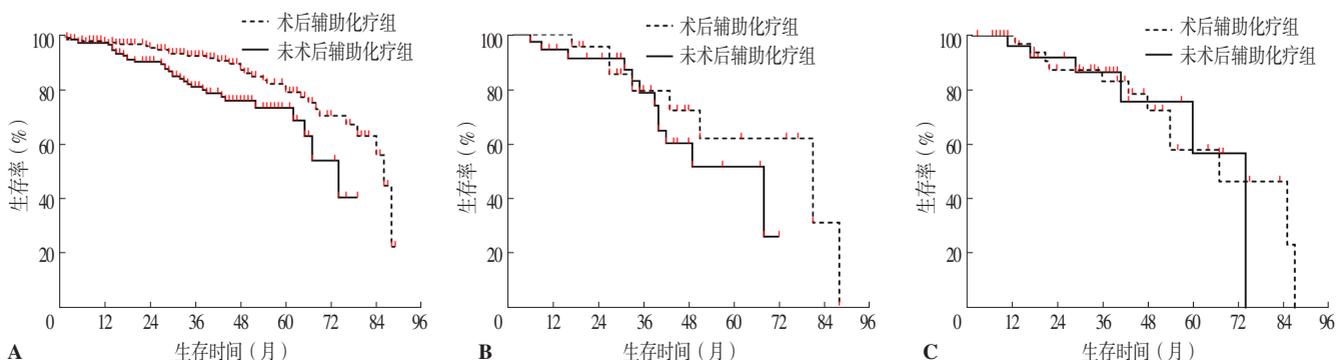


图1 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组患者生存曲线

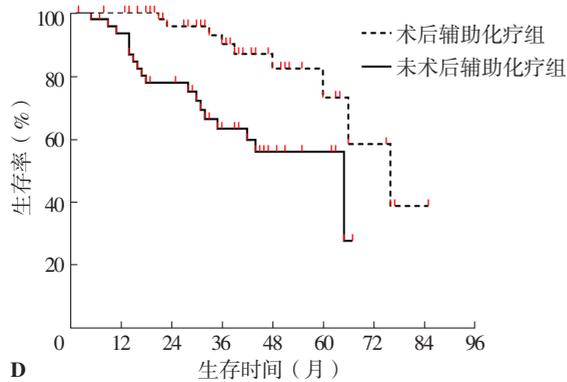
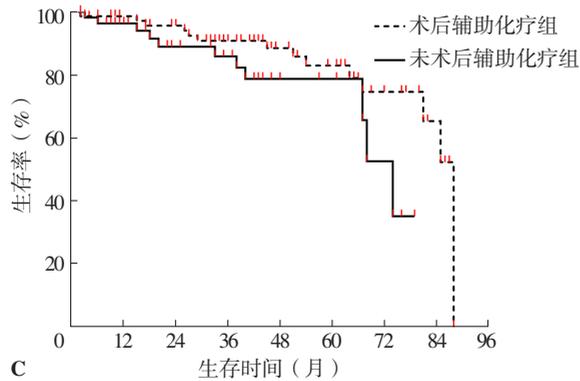
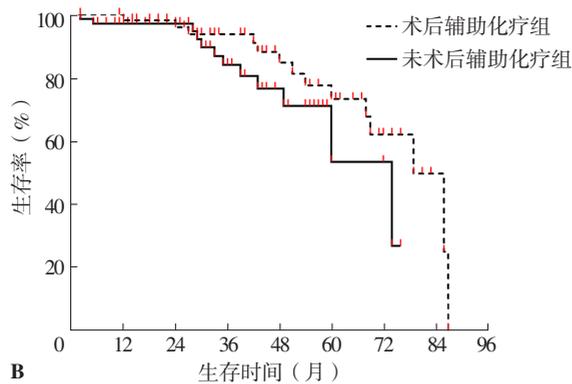
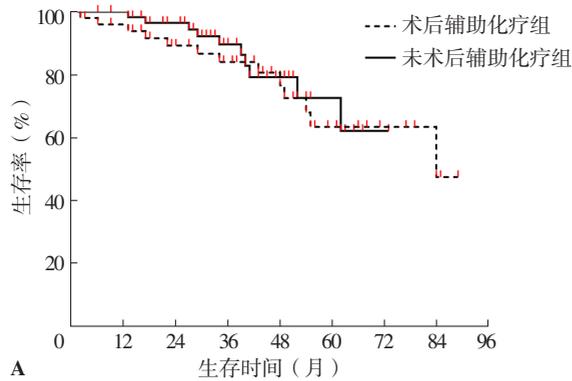
Figure 1 Survival curve of patients in postoperative adjuvant chemotherapy group and non postoperative adjuvant chemotherapy group



注: A为腺癌患者, B为鳞癌患者, C为腺鳞癌患者

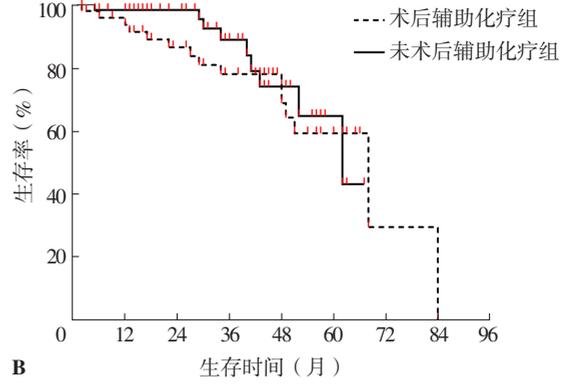
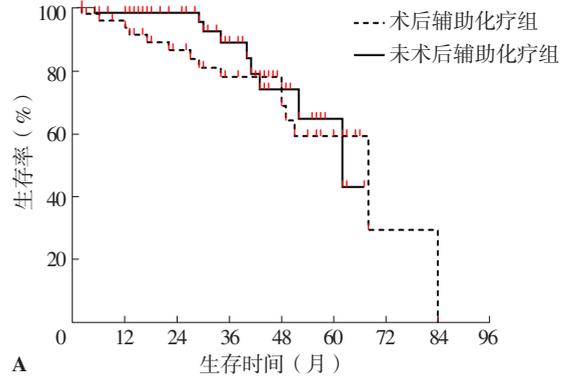
图2 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同病理学分型患者生存曲线

Figure 2 Survival curves of patients with different pathological grades in postoperative adjuvant chemotherapy group and non postoperative adjuvant chemotherapy group



注：A为肿瘤直径为1~10 mm患者，B为肿瘤直径为11~20 mm患者，C为肿瘤直径为21~30 mm患者，D为肿瘤直径为31~40 mm患者
图3 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同肿瘤直径患者生存曲线

Figure 3 Survival curves of patients with different tumor diameters in postoperative adjuvant chemotherapy group and non postoperative adjuvant chemotherapy group



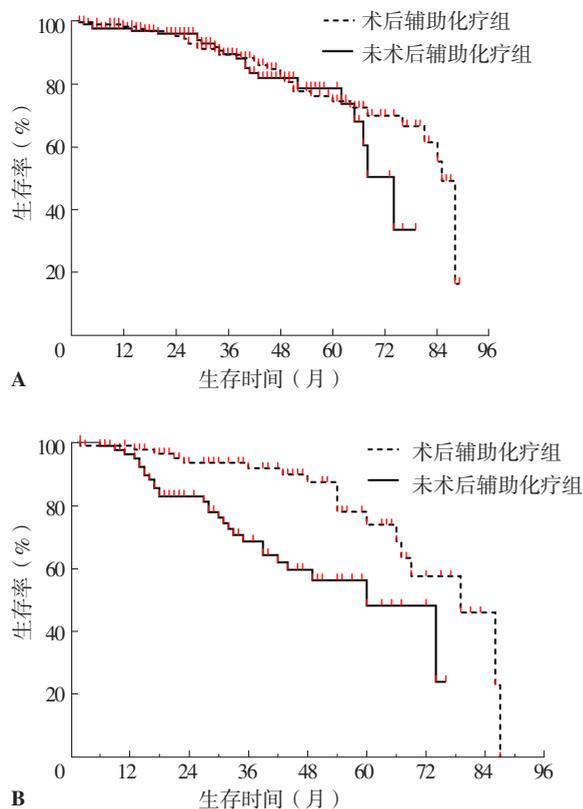
注：A为 I A期患者，B为 I B期患者

图4 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同分期患者生存曲线
Figure 4 Survival curves of patients at different stages in postoperative adjuvant chemotherapy group and non postoperative adjuvant chemotherapy group

疗可明显提高 I B期NSCLC患者的5年生存率（66%与51%， $P < 0.0001$ ），这可能与研究纳入患者的病理分期、数量及自身异质性有关。

既往研究结果显示，早期肺癌患者的复发率高于其他类型肺癌患者^[17]，但术后辅助化疗会明显改善患者OS^[18]。本研究结果亦显示，术后辅助化疗组病理学分型为腺癌患者mST长于未术后辅助化疗组，5年生存率高于未术后辅助化疗组。XU等^[19]的研究结果提示，肺鳞癌患者术后辅助化疗后有较好的OS和无进展生存期（progression-free survival, PFS）。但本研究结果显示，术后辅助化疗组病理学分型为鳞癌、腺鳞癌患者mST、5年生存率与未术后辅助化疗组比较无统计学差异，提示术后辅助化疗不会给早期鳞癌和腺鳞癌患者带来生存获益，分析原因可能与纳入患者所使用的分期标准不同及样本量差异有关。

肿瘤直径与NSCLC患者预后存在密切联系。本研究结果显示，术后辅助化疗组肿瘤直径为1~10、11~20、21~30 mm患者mST、5年生存率与未术后辅助化疗组比较无统计学差异；术后辅助化疗组肿瘤直径为31~40 mm患者mST长于未术后辅助化疗组，5年生存率高于未术后辅助化疗组；这与《美国临床肿瘤/癌症护理协会非小细胞肺癌临床实践指南》^[20]和TU等^[21]的研究结果一致，提示肿瘤直径为31~40 mm的早期NSCLC患者接受术后辅助化疗有助于延长其生存时间。



注: A为术后危险因素评分 $\lt; 2$ 分患者, B为术后危险因素评分 ≥ 2 分患者

图5 术后辅助化疗组和未术后辅助化疗组不同术后危险因素评分患者生存曲线

Figure 5 Survival curve of patients with different postoperative risk factor scores in postoperative adjuvant chemotherapy group and non postoperative adjuvant chemotherapy group

对于早期NSCLC患者, 是否采用术后辅助化疗目前仍存在较大争议, 尤其是I B期患者。BURDETT等^[22]和HE等^[23]的Meta分析结果显示, 术后辅助化疗可以延长早期NSCLC患者的生存时间, 而LI等^[24]并不推荐I B期NSCLC患者进行术后辅助化疗, 因为其通过Meta分析发现, 术后辅助化疗并未提高I B期NSCLC患者5年无病生存率($P=0.080$), 也未降低局部转移和复发的风险, 这可能与纳入患者数量和患者个体差异有关。PIGNON等^[5]的研究提出, 术后辅助化疗不会明显延长早期(I A期和I B期)NSCLC患者的OS。本研究结果显示, 术后辅助化疗组I A期患者mST、5年生存率与未术后辅助化疗组比较无统计学差异; 术后辅助化疗组I B期患者mST长于未术后辅助化疗组, 5年生存率高于未术后辅助化疗组; 提示术后辅助化疗可延长I B期NSCLC患者的生存时间, 但并不能延长I A期NSCLC患者的生存时间。目前国内外的诊疗指南均不推荐I A期患者接受术后辅助化疗^[9-10], 而I B期患者是否需要术后辅助化疗仍需要更多的随机对照试验来证明。

《NCCN 2021版NSCLC指南》^[14]提出, NSCLC患者术后复发的高危因素主要包括肿瘤直径 $\gt; 4$ cm、肿瘤低分化、神经内分泌肿瘤、脏器胸膜浸润、楔形切除术、血管浸润和淋

巴结状态不明。但本研究使用的是IASLC第八版肺癌TNM分期标准^[13], 所以本研究不包含肿瘤直径 $\gt; 4$ cm的患者。本研究按照包含危险因素个数对患者进行术后危险因素评分, 结果显示, 术后辅助化疗组术后危险因素评分 $\lt; 2$ 分患者mST、5年生存率与未术后辅助化疗组比较无统计学差异; 术后辅助化疗组术后危险因素评分 ≥ 2 分患者mST长于未术后辅助化疗组, 5年生存率高于未术后辅助化疗组; 提示术后辅助化疗可明显改善复发高危NSCLC患者的预后, 这与《I~III B期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南(2021版)》^[25]和《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)》^[9]推荐的治疗策略存在争议。但本研究接受术后辅助化疗的复发高危患者仅有85例, 研究结果还需要进一步验证。

综上所述, 术后辅助化疗可以延长早期NSCLC患者的生存时间, 尤其是病理学分型为腺癌、肿瘤直径为31~40 mm、I B期、术后危险因素评分 ≥ 2 分患者。但本研究尚存在一定局限性, 并未统计纳入研究的早期NSCLC患者的具体化疗方案及手术和化疗的间隔时间, 并未细化病理学分类, 且为单中心研究, 样本量较小, 以上因素可能会对研究结果造成一定影响。

作者贡献: 王秋桐、曹婷婷、周玮玮进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、统计学处理; 王秋桐撰写与修订论文; 王明、姜俊杰进行数据收集、整理; 王秋桐、吴爽、赵瑞进行结果的分析与解释; 王秋桐、姜俊杰负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [2] 赫捷, 李霓, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43 (3): 243-268. DOI: 10.3760/ema.j.cn112152-20210119-00060.
- [3] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94 (8): 1623-1640. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
- [4] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15 (4): 504-535. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0050.
- [5] PIGNON J P, TRIBODET H, SCAGLIOTTI G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (21): 3552-3559. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
- [6] 王秋桐, 周玮玮, 安跃震, 等. 基于年龄、远端转移情况、病理学分型分析非小细胞肺癌患者的预后 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (10): 70-76. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.214.
- [7] WINTON T, LIVINGSTON R, JOHNSON D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer

- 10.1056/NEJMoa043623.
- [8] DOUILLARD J Y, TRIBODET H, AUBERT D, et al.Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation [J] .J Thorac Oncol, 2010, 5 (2) : 220-228.DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181c814e7.
- [9] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社.中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版) [J] .中华肿瘤杂志, 2021, 43 (6) : 591-621.DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210207-00118.
- [10] CARLSON R W, LARSEN J K, MCCLURE J, et al.International adaptations of NCCN clinical practice guidelines in oncology [J] .J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12 (5) : 643-648.DOI: 10.6004/jncn.2014.0068.
- [11] PARK H J, PARK H S, CHA Y J, et al.Efficacy of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I B non-small cell lung cancer: a retrospective study [J] .J Thorac Dis, 2018, 10 (4) : 2279-2287.DOI: 10.21037/jtd.2018.03.184.
- [12] ZHANG P, DUAN J C, BAI H, et al.Influence of adjuvant chemotherapy on survival for patients with stage I B and II A non-small cell lung cancer [J] .Thorac Cancer, 2021, 12 (1) : 30-39.DOI: 10.1111/1759-7714.13685.
- [13] 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.DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [14] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al.NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021 [J] .J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19 (3) : 254-266. DOI: 10.6004/jncn.2021.0013.
- [15] NICHOLSON A G, CHANSKY K, CROWLEY J, et al.The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer [J] .J Thorac Oncol, 2016, 11 (3) : 300-311.DOI: 10.1016/j.jtho.2015.10.008.
- [16] 张潇, 任天舒, 党大胜, 等.不同化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床分析及药物经济学评价 [J] .临床军医杂志, 2017, 45 (7) : 701-705.DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.07.14.
- [17] 蔡静静, 肖寿勇, 吴茂芳, 等.辅助化疗在完全性切除 I B 期非小细胞肺癌患者中的倾向匹配分析 [J] .临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (7) : 601-608.DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.07.005.
- [18] MORGENSZTERN D, DU L, WAQAR S N, et al.Adjuvant chemotherapy for patients with T₂N₀M₀ NSCLC [J] .J Thorac Oncol, 2016, 11 (10) : 1729-1735.DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.022.
- [19] XU J L, WANG S Y, ZHONG H, et al.Adjuvant chemotherapy improves survival in surgically resected stage I B squamous lung cancer [J] .Ann Thorac Surg, 2019, 107 (6) : 1683-1689. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.10.020.
- [20] KRIS M G, GASPAR L E, CHAFT J E, et al.Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to III A completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice guideline update [J] .J Clin Oncol, 2017, 35 (25) : 2960-2974.DOI: 10.1200/JCO.2017.72.4401.
- [21] TU Z G, TIAN T, CHEN Q, et al.Overall survival analyses following adjuvant chemotherapy or nonadjuvant chemotherapy in patients with stage I B non-small-cell lung cancer [J] .J Oncol, 2021, 2021 : 8052752.DOI: 10.1155/2021/8052752.
- [22] BURDETT S, PIGNON J P, TIERNEY J, et al.Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer [J] .Cochrane Database Syst Rev, 2015 (3) : CD011430. DOI: 10.1002/14651858.CD011430.
- [23] HE J X, SHEN J F, YANG C L, et al.Adjuvant chemotherapy for the completely resected stage I B nonsmall cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J] .Medicine (Baltimore), 2015, 94 (22) : e903.DOI: 10.1097/MD.0000000000000903.
- [24] LI R H, YANG G X, TIAN Y, et al.Comparing the benefits of postoperative adjuvant chemotherapy vs.observation for stage I B non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J] .J Thorac Dis, 2019, 11 (7) : 3047-3054.DOI: 10.21037/jtd.2019.07.47.
- [25] 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 中国胸部肿瘤研究协作组. I ~ III B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南(2021版) [J] .中华医学杂志, 2021, 101 (16) : 1132-1142.DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210210-00406.

(收稿日期: 2021-12-19; 修回日期: 2022-01-27)

(本文编辑: 崔丽红)