

放疗专题 • 综述 •

IIIA-N2 期非小细胞肺癌术后辅助化疗放疗研究进展*

李秀娟, 张静 综述, 姚文秀[△] 审校

610500 成都, 成都医学院(李秀娟, 张静); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心; 电子科技大学医学院 胸部肿瘤内科(姚文秀)

[摘要] 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是一种恶性程度极高的肿瘤,患者预后较差。其中,IIIA-N2期约占NSCLC的20%。对于可手术的IIIA-N2期NSCLC,目前指南建议推荐完全手术切除原发病灶并行纵隔淋巴结清扫,而对术后PS评分好的患者推荐行铂类为基础的辅助化疗,综合评估可选择术后放疗。IIIA-N2期NSCLC患者的生存差异较大,术后辅助治疗后5年生存率约为7%~34%。局部复发和远处转移是其治疗失败的主要原因,术后辅助治疗仍存在争议,包括放化疗的时机、化疗方案、放疗剂量及范围、放化疗的顺序等。本文就近年来IIIA-N2期NSCLC术后辅助放化疗的研究进展作一综述。

[关键词] 非小细胞肺癌;IIIA-N2;化疗;放疗

[中图分类号] R734.2, R730.5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.01.014

引文格式:Li XJ, Zhang J, Yao WX. Advances in postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(1):93-98. [李秀娟, 张静, 姚文秀. IIIA-N2期非小细胞肺癌术后辅助化疗放疗研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(1):93-98.]

Advances in Postoperative Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer

Li Xiujuan, Zhang Jing, Yao Wenxiu

Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China (Li Xiujuan, Zhang Jing); Department of Thoracic Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, Cancer Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Yao Wenxiu)

Corresponding author: Yao Wenxiu, E-mail: ywxhlx@sina.com

This study was supported by Clinical Research Project of Wu Jieping Medical Foundation (NO. 320.6750.12670).

[Abstract] Non-small cell lung cancer is extremely malignant, 20% of which were IIIA-N2 NSCLC. For operable stage IIIA-N2 NSCLC, current guidelines recommend full surgical resection of primary lesions and mediastinal lymph node dissection. Platinum-based adjuvant chemotherapy is recommended for patients with good postoperative PS scores. Postoperative radiotherapy can be selected for comprehensive evaluation. As a heterogeneous group of non-small cell lung cancer (NSCLC), the five-year overall survival (OS) for stage IIIA-N2 NSCLC after surgery and adjuvant treatment is from 7% to 34%. Local recurrence and distant metastasis are main reasons for its treatment failure. Postoperative adjuvant therapy is still controversial, including the timing of radiotherapy and chemotherapy, chemotherapy regimen, radiation dose and range, and the sequence of radiotherapy and chemotherapy, and so on. This article reviews recent advances in postoperative adjuvant radiochemotherapy for stage IIIA-N2 NSCLC.

[Key words] Non small cell lung cancer; IIIA-N2; Chemotherapy; Radiotherapy

[收稿日期] 2018-07-14 [修回日期] 2018-08-24

[基金项目] * 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金课题(编号:320.6750.12670)

[通讯作者] [△]姚文秀, E-mail: ywxhlx@sina.com

肺癌死亡率高居恶性肿瘤首位, 非小细胞肺癌

(non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 80%~85%, IIIA-N2 期约占 NSCLC 的 20%。手术是 NSCLC 的首选治疗方式,根治术后易局部复发和远处转移,局部复发率高达 40%,远处转移率约为 50%,5 年生存率约为 7%~34%,异质性强。术后化疗(postoperative chemotherapy, POCT)能杀灭可能存在的局部残存病灶和微转移病灶,改善患者的无病生存时间(disease free survival, DFS)和总生存时间(Overall survival, OS),是术后病理为 N2(pN2) NSCLC 的标准治疗手段。而术后放疗(Postoperative radiotherapy, PORT)则可杀死手术野残存肿瘤细胞及亚临床病灶,明显地降低 IIIA-N2 期 NSCLC 局部复发率。然而,由于目前专门针对于 IIIA-N2 期 NSCLC 患者的研究较少,故 PORT 能否为患者带来 OS 方面的收益目前仍存有争议^[1]。此外,目前学界内对这类患者术后辅助化疗/放疗的时机、周期、剂量等问题也尚未达成一致。本文将探讨 IIIA-N2 期 NSCLC 术后化疗的价值、时机、周期、方案和基因预测,以及放疗的价值、时机、剂量和应用。

1 IIIA-N2 期 NSCLC 术后化疗研究进展

1.1 IIIA-N2 期 NSCLC 术后化疗的价值、时机及周期

IALT 试验是肺癌 POCT 研究中规模最大的 III 期随机临床试验,研究首次明确了术后行顺铂为基础的双药联合方案与术后仅观察相比,可以提高 IIIA-N2 期 NSCLC 患者的生存率^[2]。ANITA 试验亚组分析显示,ⅢA 期 NSCLC 患者行根治性切除术后行长春瑞滨联合顺铂方案辅助化疗组与术后仅观察组的 5 年生存率分别为 42% 和 26%;而在分期为ⅢA-N2 的患者中,化疗组与观察组的 5 年生存率分别为 40% 和 19%^[3]。关于顺铂辅助治疗的荟萃分析^[4]也显示,II 期和 III 期的 NSCLC 患者均能从以顺铂为基础的术后化疗中获益。另一篇 meta 分析显示,NSCLC 术后辅助化疗可使ⅢA 患者的 5 年生存率有 4%~5% 的绝对增长,N1 和 N2 淋巴结受累者均有生存获益^[5]。Bradbury 等^[6]研究显示,以顺铂为基础的化疗能够显著改善手术后 II-III 期 NSCLC 患者的总生存时间,是辅助治疗的标准方案。POCT 在 NSCLC 中的客观缓解率约 20%~30%,可改善患者的生存^[7]。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)及美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议,对于完成手术切除的 IIA-III 期患者,常规行以顺铂为基础的化疗,其中

也包括 IIIA-N2 期患者。

IIIA-N2 期 NSCLC 患者的最佳 POCT 应包括 4 个疗程,并根据患者的身体状况及疗效调整,但化疗时机尚无明确推荐。Zhu 等^[8]将 409 例 IIIA 期 NSCLC 患者分为 2 组,一组术后开始化疗的时间小于 45 天,另一组术后开始化疗的时间为 46~208 天,结果显示两组患者间并无生存差异。Salazar 等^[9]研究显示,POCT 在 IIIA-N2 期 NSCLC 切除后 7 至 18 周时开始有效,术后恢复缓慢的患者也可从术后 4 个月开始的辅助化疗中获益。然而,这些结论受限于研究的性质为回顾性,需进一步开展前瞻性试验加以验证。

1.2 化疗方案在 IIIA-N2 期 NSCLC 中的研究进展

NSCLC 行 POCT 的最佳方案尚不清楚,普遍得到认同的是顺铂联合三代化疗药物,NCCN 指南推荐顺铂及长春瑞滨(NP),也可选择顺铂联合依托泊苷(EP)、吉西他滨(GP)、多西紫杉醇(DP)和培美曲塞(PP,只用于腺癌)。Kenmotsu 等^[10]研究提示,NSCLC 术后化疗采用 NP 方案的预后与以往的 NSCLC 辅助化疗生存相比可能有所改善。Wada 等^[11]随机将 323 例 I~III 期 NSCLC 患者分为术后 UFT 单药、长春地辛联合顺铂化疗后序贯 UFT 或临床观察组,结果显示 UFT 单药化疗组的生存最佳,而ⅢA-N2 期患者也可获益。Toyooka 等^[12]比较了紫杉醇联合卡铂(PC)和口服尿嘧啶替加氟作为辅助化疗治疗 NSCLC 的生存益处,结果显示 IB-III 期的 NSCLC 患者行 PC 和 UFT 方案化疗的 5 年生存率分别为 70% 和 73%,无复发生存率分别为 56% 和 57%,均无显著差异,但 PC 组的不良反应显著高于 UFT 组,但该研究并未对 IIIA-N2 期患者行亚组分析。Chang 等^[13]研究显示,IIIA-N2 期 NSCLC 患者行 PC 和 NP 方案化疗的疗效相当。Saji 等^[14]研究显示,IB~IIIA 期 NSCLC 患者术后行蛋白结合紫杉醇(100mg/m²,d1 和 d8)与卡铂(AUC=6,d1)方案,3 周一次。研究结果显示,该方案较为安全且所有患者都耐受良好,初步提示ⅢA-N2 期患者或许也可受益于该方案。JIPANG 研究^[15]是一项随机对照研究,旨在比较 PP 方案和 NP 方案在 NSCLC 术后辅助化疗中的疗效,目前该研究的生物标志物正在分析中。

1.3 预测 IIIA-N2 期 NSCLC 患者化疗效果的生物标志物

目前临床医师在制定 NSCLC 术后化疗方案时,主要是根据患者的临床病理特征经验性地选择药

物。然而,这种方式存在一定的盲目性,不能对个体的用药选择进行有效预测,故检测肿瘤易感基因应运而生,但其对化疗药物选择的指导作用有待进一步明确。目前研究较多的生物标志物主要包括切除修复交叉互补 1 (ERCC1)、乳腺癌敏感蛋白 1 (BRCA1)、III 类 β -微管蛋白、核糖核苷酸还原酶 M1 (RRM1) 和胸苷酸合酶 (TYMS),表皮生长因子受体 (EGFR)。Sun 等^[16]分析既往接受或未曾接受过 PC 或 NC 方案辅助化疗的 150 例 IIIA-N2 期 NSCLC 患者的肿瘤标本,结果显示 EGFR 的突变状态与 IIIA-N2 期 NSCLC 患者的不同临床结局相关,但仍需进一步研究证实患者的辅助治疗是否可以根据其 EGFR 突变状态定制。Liu 等^[17]研究了基于生物标志物的辅助化疗对完全切除的 I 期、II ~ N1 期和 IIIA-N2 期 NSCLC 患者的疗效,对免疫组化显示 ERCC1 和微管蛋白为阴性者予以铂类加多西他赛,微管蛋白阳性、ERCC1 阴性、TYMS 阴性的腺癌患者予以铂类和培美曲塞,微管蛋白阳性、ERCC1 阴性、TYMS 阴性的鳞癌患者予以铂类和替吉奥胶囊。结果显示,IIIA-N2 期 NSCLC 患者的 5 年生存率为 46.2%,全组患者实际选择的化疗方案(多西他赛或培美曲塞联合铂类)同生物标志物检查结果推荐方案匹配,较不匹配者($n = 53$)的 5 年生存率显著改善(100% vs 71%, $P = 0.001$)。因此,这些生物标志物或可用于 IIIA-N2 期患者。

1.4 IIIA-N2 期老年 NSCLC 患者的化疗

近年来研究显示,老年 IIIA-N2 期 NSCLC 患者有从 POCT 中获益的趋势。Gomez 等^[18]回顾性分析了 287 例接受完全切除术后病理分期为 IIIA-N2 的患者,发现 70 岁以下鳞癌患者从辅助治疗中获益最大。Zhai 等^[19]分析了 1 095 例术后分期为 IB ~ IIIA 期且术后接受辅助化疗的单中心患者,发现无论 NSCLC 患者的年龄如何,术后辅助化疗对 DFS 的益处都是相似的。Yamanashi 等^[20]回顾性分析了 2001 年 1 月至 2015 年 12 月接受标准肺癌手术的 246 例 75 岁以上的 IB ~ IIIA 期非小细胞肺癌患者,将其分为辅助化疗组($n = 102$)和无辅助化疗组($n = 144$),发现辅助化疗能改善 IIIA-N2 患者的预后。因此我们推测,老年 IIIA-N2 期患者或许也可受益于 POCT。

2 IIIA-N2 期 NSCLC 术后放疗研究进展

2.1 IIIA-N2 期 NSCLC 术后放疗的价值

目前 IIIA-N2 期 NSCLC 行 PORT 仍存在争议。

术后辅助放疗荟萃分析研究组开展的最大规模 NSCLC 术后放疗荟萃分析显示,PORT 对 IIIA-N2 患者的效果不明确^[21]。Lally 等^[22]研究显示,PORT 使 pN2 患者的 5 年生存率由 20% 提高到 27%,并使死亡风险降低了 14.5%。ANITA 研究^[23]显示,PORT 使 IIIA-N2 期 NSCLC 的 5 年生存率从 34% 提高到 47%。基于此项研究,2014 版 NCCN 指南推荐对 pN2 的 NSCLC 患者行 PORT。美国放射学会肺癌专家组建议,对于仅在术中发现的 IIIA-N2 期 NSCLC 患者,辅助化疗后行放疗是一种适当的治疗。2015 ESMO 共识指出,对于仅在术中发现的 IIIA-N2 病变,在完全切除的情况下不常规推荐附加行术后放疗。日本临床肿瘤学肺癌外科研究组则认为,术后发现 N2 淋巴结受累可考虑加用 PORT。2017 版 NCCN 指南推荐,对于分散肺结节、完全切除术后、pN2,辅助治疗为化疗或序贯化疗 + 放疗。2017 版 ASCO 指南不建议将辅助放疗常规用于 IIIA-N2 期患者,而是建议术后多方面评估每位 N2 患者行辅助放疗的益处和风险。

2.2 IIIA-N2 期 NSCLC 放疗的时机、剂量及方式

目前 IIIA-N2 期 NSCLC 术后放疗的时机、剂量没有统一的标准。术后过早放疗可能会因患者的免疫功能尚未恢复而降低生存率,过晚放疗则可能因术后残留的肿瘤发生加速再增殖或者手术瘢痕形成而降低疗效;因此,王绿化等学者^[24]建议放疗开始时间一般不超过手术后 2 ~ 4 周。美国全美放射治疗协作组建议,PORT 的时间应在术后 9 周内。Wang 等^[25]将放疗同时行 2 周期化疗或放疗先于化疗定义为早期放疗,2 周期化疗后行放疗定义为晚期放疗;研究显示,早期 PORT 能改善 IIIA-N2 期 NSCLC 患者的预后。Sura 等^[26]研究显示术后开始放疗的时间 ≥ 8 周,同时行序贯化疗可改善术后病理为 N2 患者的生存。Lee 等^[27]研究了 PORT 后是否行序贯化疗对患者生存的影响,结果显示术后先行放疗的策略似乎不会影响 IIIA-N2 期 NSCLC 患者的临床结局,但需进一步研究 PORT 和 POCT 的顺序。美国全美放射治疗协作组建议预防性区域放疗剂量为 50.4 Gy/28 次/(5 ~ 6 周),对有淋巴结包膜外侵或有残留者处局部补充 10.8 Gy/6 次。2017 版 NCCN 建议 NSCLC 完全切除术后行放疗的剂量是 50 ~ 54 Gy,1.8 ~ 2 Gy/f,对高危区域包括淋巴结囊外扩散区域或镜下切缘阳性区域可予推量。Corso 等^[28]研究发现术后放疗剂量为 45 ~ 54 Gy 组较术后未放疗组生存优势,而术后放疗剂量超过 54 Gy 与

未放疗组相比无生存优势。术后放疗的方式主要有术后单纯放疗(PORT)、序贯放化疗(Sequential radiochemotherapy, SCRT)、同步放化疗(Concurrent chemoradiotherapy, CCRT), SCRT 及 CCRT 的疗效优于 PORT。Lee 等^[29]研究显示, IIIA-N2 期 NSCLC 行 PORT 或 CCRT 均是安全可行的治疗方式, 66 岁以下的患者中可见 OS 增加, 且 CCRT 较 PORT 有更好的局部控制和改善无病生存的倾向。Francis 等^[30]研究显示 SCRT 较 CCRT 能改善完全切除术后 pN2 的 NSCLC 患者的生存。Moreno 等^[31]研究也得出了类似的结论, 但 SCRT 中先化疗或者先放疗对患者生存的影响无明显的差异。SCRT 是否优于 CCRT, SCRT 中优先放疗或化疗能使患者获益需行前瞻性研究明确。

2.3 放疗在 IIIA-N2 期 NSCLC 中的研究进展

随着放疗技术的提高和新术后放疗模式的应用, 大量证据表明 PORT 能显著提高 III-N2 期 NSCLC 的局部控制率(local regional control, LRC), 降低死亡风险; 虽可见 OS 延长的趋势, 但患者是否能从中获得 OS 方面的益处仍存有争议。Breen 等^[32]研究显示, 根治术切除后的 IIIA-N2 期 NSCLC 患者接受 PORT 具有较高的 LRC 和 OS, 但这些差异无统计学意义。Sakib 等研究^[33]显示, 无论是否进行化疗, PORT 均能显著改善可切除 IIIA-N2 期 NSCLC 患者的局部控制和生存。Herskovic 等^[34]研究也表明 PORT 可以改善 IIIA-N2 期 NSCLC 患者生存期, 且淋巴结跳跃患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)和局部无进展生存期(local recurrence-free survival, LRFS)可能比淋巴结无跳跃的患者获益更多。Xu 等^[35]研究显示 PORT 可改善 pN2 NSCLC 患者的 LRFS 和 OS, 且支气管受累和 ≥ 2 个 N2 淋巴结转移的患者可从 PORT 获益更多。Lei 等^[36]研究显示, 与 POCT 相比, 术后放化疗对 IIIA-N2 期 NSCLC 患者 OS 有益, 但对 DFS 无益。Sun 等^[37]的研究显示对于术前分期为 N0 和 N1、而完全切除术后为 N2 的 NSCLC 患者, CCRT 与单独使用铂类化疗相比并无生存获益。目前大部分研究显示, 完全切除术后发现 N2 的 NSCLC 行 CCRT 或者 SCRT 在患者的无病生存、局部控制方面有积极作用, 然而几乎相同数量的研究显示 PORT 和无 PORT 之间没有差异; 另有一项研究显示, 行放疗和化疗时显著增加了放疗的不良反应^[38]。胸部放射治疗多采用三维适形放疗, 该方法能提高靶区剂量, 降低靶区周围正常组织的受照射剂量, 降低并发症的发生

率。Feng 等^[39]研究显示, 使用 3D-CRT 行 PORT 对 IIIA-2 期 NSCLC 生存有获益。肺癌辅助放疗研究组正在开展一项大规模的随机对照 III 期临床研究, 拟纳入 700 例完全切除术后 pN2 的 NSCLC 患者, 比较术后 3D-CRT 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等方面的差异, 为评价 NSCLC 术后行 3D-CRT 的价值提供更有力的证据^[40]。

3 展望

IIIA-N2 期 NSCLC 异质性强, 患者生存差异大, 术后易局部复发和远处转移, 需行术后辅助治疗。完全切除术后行含铂双药化疗可以改善患者生存, 是其标准治疗手段, 老年患者也可能从 POCT 中获益, 但是需权衡化疗毒性与延长生存期之间的利弊。另外, 精准医学时代, 化疗基因预测能在一定程度上协助制定个体化的化疗方案, 但其有效性和准确性需进一步探索。PORT 虽然尚未成为常规临床治疗手段, 但大量研究显示其可显著提高局部控制率, 并有延长生存的趋势。IIIA-N2 期 NSCLC 术后放疗联合化疗也存在亟待解决的问题, 比如 SCRT 疗效是否优于 CCRT、SCRT 中放疗和化疗的顺序, 目前仍然存在争议, 期待前瞻性研究提供临床证据。在综合治疗时代, 对患者的病情行 MDT 讨论, 综合制定精准治疗策略, 给予个体化治疗使患者获益最优是临床工作的重要研究方向。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update [J]. Clin Oncol, 2017, 35(25): 2960-2974.
- [2] 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(3) : 51-60.
- [3] Douillard JY, Rosell R, De LM, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]) : a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(9) : 719.
- [4] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group [J]. Clin Oncol, 2008, 26(3) : 2-9.
- [5] Artal CA, Calera UL, Hernando CJ. Adjuvant chemotherapy in non small cell lung cancer : state-of-the-art [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(2) : 191-197.
- [6] Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al. Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer : a systematic review[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(3) : 259-273.
- [7] 姚文秀, 李秀娟, 黄欢. EML4-ALK 融合基因重排对晚期非小细胞肺癌诊断及治疗价值[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(5) : 390-395.
- [8] Zhu Y, Zhai X, Chen S, et al. Exploration of optimal time for initiating adjuvant chemotherapy after surgical resection : a retrospective study in Chinese patients with stage IIIa non-small cell lung cancer in a single center [J]. Thorac Cancer, 2016, 7(4) : 399-405.
- [9] Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, et al. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(5) : 610-619.
- [10] Kenmotsu H, Ohde Y, Wakuda K, et al. Survival data for postoperative adjuvant chemotherapy comprising cisplatin plus vinorelbine after complete resection of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(3) : 609-614.
- [11] Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non small cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery [J]. Clin Oncol, 1996, 14(4) : 1048-1054.
- [12] Toyooka S, Okumura N, Nakamura H, et al. A multicenter randomized controlled study of paclitaxel plus carboplatin versus oral uracil-tegafur as the adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer[J]. Thorac Oncol, 2018, 13(5) : 699-706.
- [13] Chang WJ, Sun JM, Lee JY, et al. A retrospective comparison of adjuvant chemotherapeutic regimens for non-small cell lung cancer (NSCLC) : paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin [J]. Lung Cancer, 2014, 84(1) : 51-55.
- [14] Saji H, Marushima H, Miyazawa T, et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with modified weekly nab-paclitaxel and carboplatin for completely resected non-small-cell lung cancer : FAST-nab [J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(7) : 795-800.
- [15] Yamamoto N, Kenmotsu H, Yamanaka T, et al. Randomized phase III study of cisplatin with pemetrexed and cisplatin with vinorelbine for completely resected non squamous non small cell lung cancer : the JIPANG study protocol [J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(1) : e1-e3.
- [16] Sun HB, Ou W, Li Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and adjuvant chemotherapy in resected advanced non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(4) : 376-382.
- [17] Liu D, Nakashima N, Nakano J, et al. Customized adjuvant chemotherapy based on biomarker examination may improve survival of patients completely resected for non-small-cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2017, 37(5) : 2501-2507.
- [18] Gomez AM, Jarabo JR, Fernandez C, et al. Resected non-small cell bronchogenic carcinoma stage pIIIA-N2. Which patients will benefit most from adjuvant therapy [J]. Cir Esp, 2014, 92(4) : 277-282.
- [19] Zhai X, Yang L, Chen S, et al. Impact of age on adjuvant chemotherapy after radical resection in patients with non-small cell lung cancer [J]. Cancer Med, 2016, 5(9) : 2286-2293.
- [20] Yamanashi K, Okumura N, Yamamoto Y, et al. Adjuvant chemotherapy for elderly patients with non-small-cell lung cancer [J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2017, 25(5) : 371-377.
- [21] PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials [J]. Lancet, 1998, 352(9137) : 1384.
- [22] Lally BE, Zelterman 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]. Clin Oncol, 2006, 24(19) : 2998-3006.
- [23] Douillard JY, Rosell R, DeLena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage II or IIIa 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.
- [24] 王绿化, 朱广迎. 肿瘤放射治疗学 [M]. 人民卫生出版社, 2016 : 56.
- [25] Wang HH, Deng L, Wen QL, et al. Early postoperative radiotherapy is associated with improved outcomes over late postoperative radiotherapy in the management of completely resected (R0) Stage II-IIIa non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(38) : 62998-63013.
- [26] Sura K, Grills IS, Vu CC, et al. Improved survival with increased time-to-radiation and sequential chemotherapy after surgery for pN2 non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(2) : e185-e194.
- [27] Lee HW, Noh OK, Oh YT, et al. Radiation therapy-first strategy after surgery with or without adjuvant chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 94(3) : 621-627.
- [28] Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, et al. Reevaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the national cancer database [J]. Thorac Oncol, 2015, 10(1) : 148-155.
- [29] Lee HC, Kim YS, Oh SJ, et al. The single institutional outcome of postoperative radiotherapy and concurrent chemoradiotherapy in resected non-small cell lung cancer [J]. Radiat Oncol, 2014, 32

- (3): 147-155.
- [30] 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]. Clin Oncol, 2018, 36 (4): 333-341.
- [31] Moreno AC, Haque W, Verma V, et al. Concurrent versus sequential chemoradiation therapy in completely resected pathologic N2 non-small cell lung cancer: propensity-matched analysis of the National Cancer Data Base [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25 (5): 1245-1253.
- [32] Breen WG, Merrell KW, Mansfield AS, et al. Predictors of relapse and evaluation of the role of postoperative radiation therapy in a modern series of patients with surgically resected stage III (N2) non-small cell lung cancer [J]. Adv Radiat Oncol, 2016, 2 (1): 12-18.
- [33] Sakib N, Li N, Zhu X, et al. Effect of postoperative radiotherapy on outcome in resectable stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis [J]. Nucl Med Commun, 2018, 39 (1): 51-59.
- [34] Herskovic A, Mauer E, Christos P, et al. Role of postoperative radiotherapy in pathologic stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in a prospective nationwide oncology outcomes database [J]. Thorac Oncol, 2017, 12 (2): 302-313.
- [35] Xu Y, Li J, Wang J, et al. Association between clinicopathological factors and postoperative radiotherapy in patients with completely resected pathological N2 non-small cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 15 (2): 2641-2650.
- [36] Lei T, Xu XL, Chen W, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is superior to chemotherapy following surgical treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 921-928.
- [37] Sun JM, Noh JM, Oh D, et al. Randomized phase II trial comparing chemoradiotherapy with chemotherapy for completely resected unsuspected N2-positive non-small cell lung cancer [J]. Thorac Oncol, 2017, 12 (12): 1806-1813.
- [38] Koulaxouzidis G, Toufektzian L, Ashrafian L, et al. Does the addition of postoperative radiotherapy to adjuvant chemotherapy offer any benefit in patients with non-small cell lung cancer and mediastinal lymphadenopathy [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017, 24 (4): 625-630.
- [39] Feng W, Zhang Q, Fu XL, et al. The emerging outcome of postoperative radiotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer patients: based on the three-dimensional conformal radiotherapy technique and institutional standard clinical target volume [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 348.
- [40] 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.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台

为进一步提高期刊学术影响力,缩短出版周期,加快学术文献发表速度,提高作者学术成果的认可、传播和利用价值,本刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台。

优先数字出版,是指文章在正式按照卷期印刷出版前,在网络上优先发表。作者所投本刊文章在通过外审,及作出相应修改并达到本刊刊用要求后,即可在“中国知网”优先发表,此举使得作者研究成果的首发权可以及时得到确认。

如果作者同意所投本刊文章于期刊印刷出版前在中国学术期刊(光盘版)电子杂志社主办的“中国知网”(网址:www.cnki.net)上予以优先数字出版,并许可该社在全球范围内使用该文的信息网络传播权、数字化复制权、数字化汇编权、发行权、翻译权,请于本刊网站(www.zlyfyzl.cn)首页“下载中心”下载授权书签字后寄回。

本刊编辑部