

肿瘤临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002730

倾向性评分匹配评价术后放疗在局限期小细胞肺癌的价值

阳昊,梅同华

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,重庆 400016)

【摘要】目的:分析局限期小细胞肺癌根治术后辅助放疗(postoperative radiotherapy,PORT)的作用。**方法:**回顾性分析美国监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库中 2000 年至 2016 年 915 例接受手术治疗的局限期小细胞肺癌患者临床资料,通过对 PORT(+)组及 PORT(-)组资料应用倾向评分匹配法(propensity score matching, PSM)来均衡组间协变量差异,采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验进行生存分析,比较 2 组患者的总生存率(overall survival, OS)和肺癌特异性生存率(lung cancer specific survival, LCSS),分析术后放疗的作用及获益人群。**结果:**全组中位 OS 与 LCSS 分别为 31 个月和 37 个月;在进行倾向评分匹配前后,PORT(+)及 PORT(-)组的 OS 及 LCSS 均无统计学差异。亚组分析显示所有 N 分期的 OS 和 LCSS 均无差异(N0:中位 OS 61 个月 vs. 62 个月, $P=0.838$; N1:中位 OS 22 个月 vs. 20 个月, $P=0.735$; N2:中位 OS 19 个月 vs. 16 个月, $P=0.254$)。对淋巴结比率(lymph node ratio, LNR)亚组分析显示,当 LNR 大于 50%时,PORT(+)组存在 OS 的获益($HR=0.57$, 95%CI=0.35~0.93; $P=0.024$),在 LCSS 上也存在明显获益($HR=0.57$, 95%CI 0.34~0.95; $P=0.030$)。多因素分析显示患者年龄、手术方式、LNR、T 分期、N 分期是局限期小细胞肺癌术后生存率独立的预后影响因素。**结论:**术后放疗与 N0、N1 和 N2 患者的生存率没有关系,与 PORT 相关的生存获益似乎仅限于 LNR 为 50%或更高的患者。需在其他同类研究和随机对照试验中进一步评估。

【关键词】小细胞肺癌;手术;术后放疗;SEER 数据库;倾向评分匹配法

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-29

Evaluation of postoperative radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer with propensity score matching analysis

Yang Hao, Mei Tonghua

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the role of postoperative radiotherapy (PORT) in resected limited-stage small cell lung cancer (SCLC). **Methods:** The clinical data of 915 patients with limited-stage SCLC from the SEER (surveillance, epidemiology, and end results) database who received surgical treatment in 2000–2016 were retrospectively analyzed. Propensity score matching (PSM) method was used to balance the covariate bias between PORT(+) and PORT(-) groups. The survival curves were drawn by Kaplan-Meier method, and log-rank test was used to check survival difference of two groups. Overall survival (OS) and lung cancer specific survival (LCSS) were compared between these two patient groups, and the role of postoperative radiotherapy and the subgroups that benefited from postoperative radiotherapy were analyzed. **Results:** The median OS and LCSS were 31 months and 37 months respectively. There was no significant difference in OS and LCSS between PORT(+) and PORT(-) groups before and after the propensity score matching. When analyzed by subgroup, no differences in OS and LCSS were observed in patients with all N stages (N0, median OS: 61 months vs. 62 months; $P=0.838$; N1, median OS: 22 months vs. 20 months; $P=0.735$; N2, median OS: 19 months vs. 16 months; $P=0.254$). Patients whose lymph node ratio (LNR) was greater than 50% had significantly improved OS ($HR=0.57$, 95%CI=0.35–0.93; $P=0.024$) and LCSS ($HR=0.57$, 95%CI=0.34–0.95; $P=0.030$) with PORT. Multivariate analysis showed that age, type of surgery, LNR, T stage and N stage were independent prognostic factors in patients with resected limited-stage SCLC. **Conclusion:** The use of PORT has no relationship with the survival of N0, N1 and N2 patients. The survival benefit associated with PORT in this disease seems to be limited

to those with LNR of 50% or more. This needs to be further evaluated in other similar studies and randomized controlled trials.

【Key words】 small cell lung cancer; surgery; postoperative radiotherapy; SEER database; propensity score matching analysis

作者介绍:阳昊, Email: 935148751@qq.com,

研究方向:肺癌的研究和治疗。

通信作者:梅同华, Email: mtonghua@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210105.1401.018.html>

(2021-01-06)

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种低分化神经内分泌肿瘤, 占所有肺癌的 15%~20%。其恶性程度高, 倍增时间短, 易早期转移, 预后不良^[1-3]。SCLC 通常分为局限期和广泛期: 局限期疾病指肿瘤局限于同侧的半侧胸部及区域淋巴结, 可纳入同一个可耐受的放疗野中(对应 TNM 分期为 I~III B 期)。大约 40% 的 SCLC 患者为局限期 SCLC, 其中位生存期约为 18 个月, 5 年估计生存率为 13%~38%^[2]。目前同步放化疗是局限期 SCLC 的标准治疗手段。近年来随着肺癌早期诊断率的提高及外科手术的进步, 手术治疗在早期 SCLC 治疗中的地位越来越重要。但接受手术治疗的患者是否需要放疗, 何种情况下需要放疗尚存在争议。本研究基于美国监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库, 分析影响术后生存的独立预后因素, 并应用倾向评分匹配法(propensity score matching, PSM)探讨术后放疗的价值及获益人群。

1 材料与方法

1.1 对象

通过 SEER*Stat v8.3.6 软件提取 2000 年至 2016 年 SEER 数据库登记的 I~III 期接受根治性手术治疗的 SCLC 患者信息。根据有无术后放疗(postoperative radiotherapy, PORT)将纳入的患者分为 PORT(+)组及 PORT(-)组。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①病理学或细胞学确诊为 I~III 期(排除 N3 和 NX)SCLC; ②肿瘤部位: 肺及支气管; ③接受肺切除术、肺叶切除术、亚肺叶切除术(楔形切除术和节段切除术); ④术后接受放疗或未接受放疗; ⑤随访信息完整。排除标准: ①死亡证明或尸检证实为 SCLC; ②多源性肿瘤; ③生存信息不明或小于 1 个月; ④年龄<18 岁; ⑤基本信息及分期不完整。

1.3 观察指标

收集包括患者年龄、性别、种族、婚姻、肿瘤原发部位、组织学等级、手术方式、化疗、T 分期、N 分期、检查淋巴结数目(1~5、6~10、>10)、阳性淋巴结数目(0 或 1、2 或 3、>3)、淋巴结比率(lymph node ratio, LNR, 病理阳性淋巴结数/检查淋巴结数, 根据截断值分为 0~20%、21%~49%、50%~100%)及有无术后放疗在内数据进行研究。随访终止时间为 2016 年 12 月 31 日, 主要结果定义为总体生存期(overall survival, OS), OS 定义为从诊断到因任何原因死亡的时间; 次要结果定义为肺癌特异性生存(lung cancer specific survival, LCSS), LCSS 定义为从诊断到死于肺癌的时间。

1.4 统计学处理

采用 Empower Stats(易倚统计)、R 软件及 Graph-Pad

Prism 8.0 对数据进行统计分析并作图。计数资料以 $n(\%)$ 形式表示, 组间比较采用卡方检验。进行倾向评分匹配法减少组间选择偏倚, 采用 1:1 最近邻匹配法, 设定卡钳值为 0.05 进行倾向性匹配分析; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并进行生存分析, log-rank 检验评价不同亚组之间生存差异的显著性, Cox 回归模拟进行单因素及多因素分析。采用 Cox 比例风险模型分析不同亚组变量的生存情况, 并绘制森林图。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的临床特征

本研究共纳入符合条件的患者 915 例。中位年龄 67 (34, 90) 岁, 超过一半为白种人(91.5%)、已婚(56.8%)、肿瘤位于右侧(53.3%)及肺上叶(58.7%)。最常见的手术方式是肺叶切除术(72.1%), 其次是亚肺叶切除术(24.5%)。全组中位随访时间为 88 个月, 随访期间一共死亡 587 例患者, 其中 472 例患者死于 SCLC。全组中位 OS 与 LCSS 分别为 31 个月和 37 个月, 1、3、5 年 OS 分别为 77.85%、45.94%、35.67%。1、3、5 年 LCSS 为 81.06%、50.54%、41.74%(表 1)。

2.2 倾向评分匹配前的生存情况

采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验进行生存分析, 整个队列结果显示 PORT(+) 的 OS 和 LCSS 均较 PORT(-) 差, 2 组 5 年 OS 和 LCSS 分别为 31.79% vs. 37.69% ($P=0.507$) (图 1A) 和 33.9% vs. 46.3% ($P=0.056$) (图 1B)。对 N 分期进行亚组分析发现, 对于 N0, PORT(+) 组与 PORT(-) 组 5 年 OS 和 LCSS 分别为 49.3% vs. 45.4% ($P=0.262$) (图 2A) 和 66% vs. 62.8% ($P=0.705$) (图 2B); 对于 N1, PORT(+) 组与 PORT(-) 组 5 年 OS 和 LCSS 分别为 16% vs. 22% ($P=0.527$) (图 3A) 和 30% vs. 34.3% ($P=0.776$) (图 3B); 对于 N2, PORT(+) 组与 PORT(-) 组 5 年 OS 和 LCSS 分别为 25.6% vs. 17.3% ($P=0.021$) (图 4A) 和 28.5% vs. 23.8% ($P=0.086$) (图 4B)。

2.3 倾向评分匹配后的生存情况

倾向评分匹配前, 与 PORT(-) 组相比, PORT(+) 组患者年龄更小 ($P<0.001$), 阳性淋巴结数目更多 ($P<0.001$), LNR 更高 ($P<0.001$), 手术方式更倾向亚肺叶切除术 ($P=0.007$), 化疗更多 ($P<0.001$), 且肿瘤 N 分期 ($P<0.001$) 更高, 而 2 组间性别 ($P=0.395$)、人种 ($P=0.519$) 及肿瘤 T 分期 ($P=0.066$) 差异无统计学意义。1:1 倾向评分匹配后, 分别有 237 例 PORT(+) 组和 PORT(-) 组匹配成功, 匹配后 2 组间各匹配变量(年龄、手术方式、化疗、T 分期、N 分期)差异均无统计学意义(表 1), 表明匹配后 2 组数据均衡。匹配后, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 结果显示 PORT(+) 组与 PORT(-) 组 5 年 OS 和 LCSS 分别为 31.96% vs. 36.00% ($P=0.921$) (图 5A) 和 33.84% vs. 40.03% ($P=0.973$) (图 5B)。对 N 分期进行亚组分析发现, 对于 N0, PORT(+) 组与 PORT(-) 组 5 年 OS 和 LCSS 分别为

表 1 手术切除的局限性小细胞肺癌患者基本资料及倾向性评分匹配前后患者基本信息对比 (n, %)

项目	倾向性评分匹配前				倾向性评分匹配后		
	全组	PORT(+)(n=324)	PORT(-)(n=591)	P 值	PORT(+)(n=237)	PORT(-)(n=237)	P 值
年龄/岁				<0.001			0.819
<65	361(39.5)	164(50.6)	197(33.3)		106(44.7)	98(41.4)	
65~70	397(43.4)	129(39.8)	268(45.4)		107(45.1)	108(45.6)	
>70	157(17.2)	31(9.6)	126(21.3)		24(10.1)	31(13.1)	
性别				0.395			0.782
女	491(53.7)	180(55.6)	311(52.6)		129(54.4)	126(53.2)	
男	424(46.3)	144(44.4)	280(47.4)		108(45.6)	111(46.8)	
人种				0.519			0.125
白种人	837(91.5)	301(92.9)	536(90.7)		224(94.5)	215(90.7)	
黑种人	56(6.1)	16(4.9)	40(6.8)		8(3.4)	18(7.6)	
其他人种	22(2.4)	7(2.2)	15(2.5)		5(2.1)	4(1.7)	
婚配				0.141			0.940
结婚	520(56.8)	200(61.7)	320(54.2)		148(62.4)	143(60.3)	
单身	86(9.4)	25(7.7)	61(10.3)		18(7.6)	20(8.4)	
离异	273(29.8)	86(26.6)	187(31.6)		62(26.2)	63(26.6)	
未知	36(3.9)	13(4.0)	23(3.9)		9(3.8)	11(4.6)	
侧方部位				0.076			0.854
左侧	427(46.7)	164(50.6)	263(44.5)		118(49.8)	116(48.9)	
右侧	488(53.3)	160(49.4)	328(55.5)		119(50.2)	121(51.1)	
原发部位				0.124			0.662
主支气管	16(1.7)	11(3.4)	5(0.8)		6(2.5)	2(0.8)	
肺上叶	537(58.7)	190(58.6)	347(58.7)		136(57.4)	137(57.8)	
肺中叶	52(5.7)	16(4.9)	36(6.1)		13(5.5)	14(5.9)	
肺下叶	290(31.7)	101(31.2)	189(32.0)		78(32.9)	79(33.3)	
肺重叠性病变	11(1.2)	3(0.9)	8(1.4)		3(1.3)	2(0.8)	
其他	9(1.0)	3(0.9)	6(1.0)		1(0.4)	3(1.3)	
组织学等级				0.549			0.584
I / II	38(4.2)	11(3.4)	27(4.6)		8(3.4)	12(5.1)	
III	306(33.4)	103(31.8)	203(34.3)		76(32.1)	79(33.3)	
IV	304(33.2)	116(35.8)	188(31.8)		85(35.9)	73(30.8)	
未知	267(29.2)	94(29.0)	173(29.3)		68(28.7)	73(30.8)	
检查淋巴结数目/枚				0.149			0.475
1~5	368(40.2)	143(44.1)	225(38.1)		94(39.7)	88(37.1)	
6~10	261(28.5)	82(25.3)	179(30.3)		62(26.2)	74(31.2)	
>10	286(31.3)	99(30.6)	187(31.6)		81(34.2)	75(31.6)	
阳性淋巴结数目/枚				<0.001			0.318
0 或 1	714(78.0)	210(64.8)	504(85.3)		168(70.9)	181(76.4)	
2 或 3	120(13.1)	63(19.4)	57(9.6)		39(16.5)	35(14.8)	
>3	81(8.9)	51(15.8)	30(5.1)		30(12.7)	21(8.9)	
LNR/%				<0.001			0.473
0~	667(72.9)	179(55.2)	488(82.6)		160(67.5)	172(72.6)	
21~	101(11.0)	55(17.0)	46(7.8)		37(15.6)	30(12.7)	
50~100	147(16.1)	90(27.8)	57(9.6)		40(16.9)	35(14.8)	
AJCC 分期				0.066			0.891
T1	433(47.3)	145(44.8)	288(48.7)		106(44.7)	111(46.8)	
T2	345(37.7)	117(36.1)	228(38.6)		89(37.6)	83(35.0)	
T3	61(6.7)	26(8.0)	35(5.9)		21(8.9)	19(8.0)	
T4	76(8.3)	36(11.1)	40(6.8)		21(8.9)	24(10.1)	
AJCCN 分期				<0.001			0.775
N0	522(57.0)	114(35.2)	408(69.0)		112(47.3)	118(49.8)	
N1	205(22.4)	91(28.1)	114(19.3)		71(30.0)	71(30.0)	
N2	188(20.5)	119(36.7)	69(11.7)		54(22.8)	48(20.3)	
手术				0.007			0.938
亚肺叶切除术	224(24.5)	99(30.6)	125(21.2)		54(22.8)	56(23.6)	
肺叶切除术	660(72.1)	215(66.3)	445(75.3)		174(73.4)	171(72.2)	
全肺切除术	31(3.4)	10(3.1)	21(3.5)		9(3.8)	10(4.2)	
化疗				<0.001			0.588
否	302(33.0)	15(4.6)	287(48.6)		15(6.3)	18(7.6)	
是	613(67.0)	309(95.4)	304(51.4)		222(93.7)	219(92.4)	

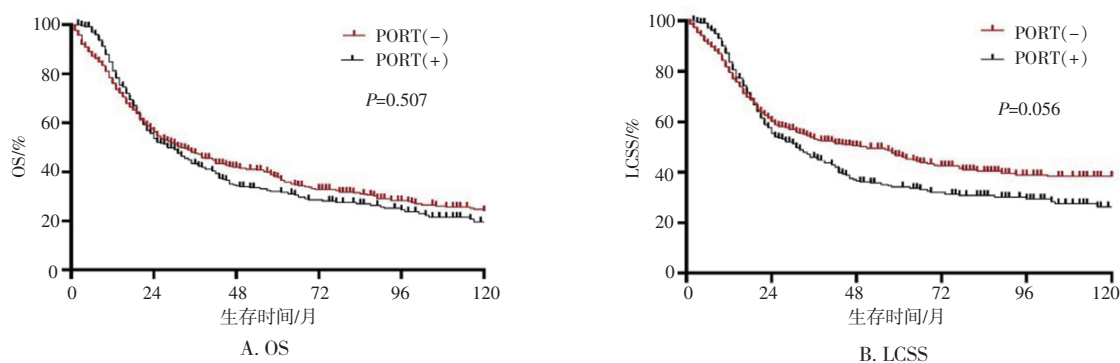


图 1 倾向性评分匹配前 2 组 Kaplan-Meier 分析

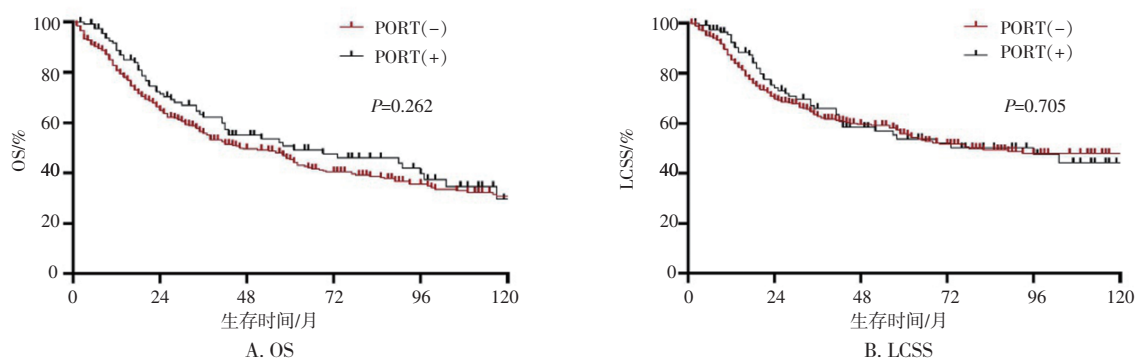


图 2 倾向性评分匹配前 N0 分期 2 组 Kaplan-Meier 分析

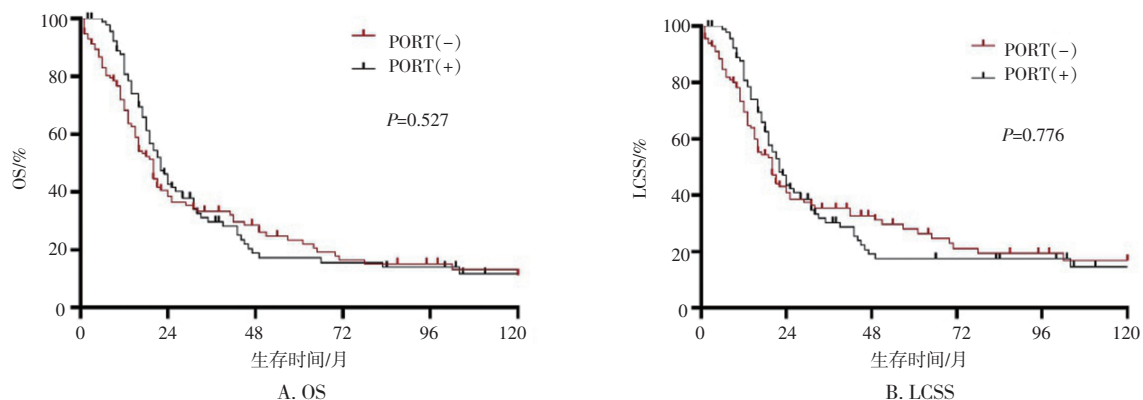


图 3 倾向性评分匹配前 N1 分期 2 组 Kaplan-Meier 分析

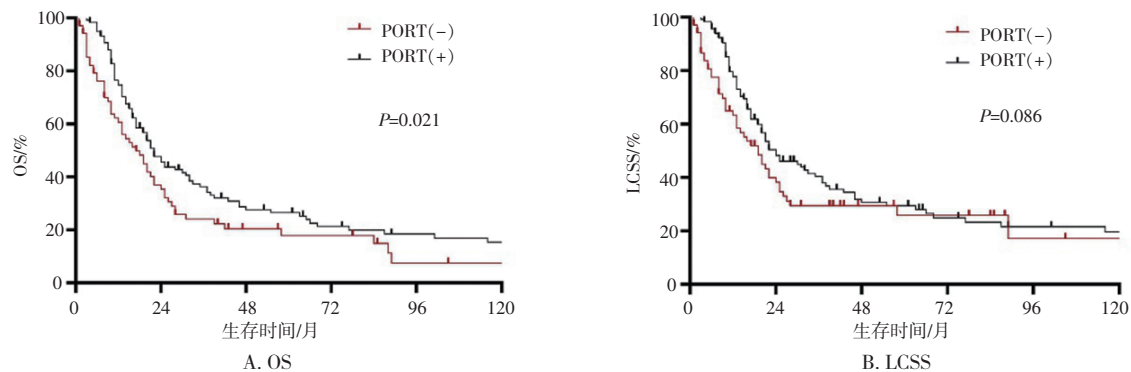


图 4 倾向性评分匹配前 N2 分期 2 组 Kaplan-Meier 分析

51.94% vs. 49.96% ($P=0.838$) (图 6A) 和 54.01% vs. 55.36% ($P=0.809$) (图 6B); 对于 N1, PORT(+) 组与 PORT(-) 组 5 年 OS 和 LCSS 分别为 21.56% vs. 13.01% ($P=0.735$) (图 7A) 和

12.06% vs. 25.21% ($P=0.762$) (图 7B); 对于 N2, PORT(+) 组与 PORT(-) 组 5 年 OS 和 LCSS 分别为 15.03% vs. 17.01% ($P=0.254$) (图 8A) 和 18.67% vs. 16.28% ($P=0.529$) (图 8B)。

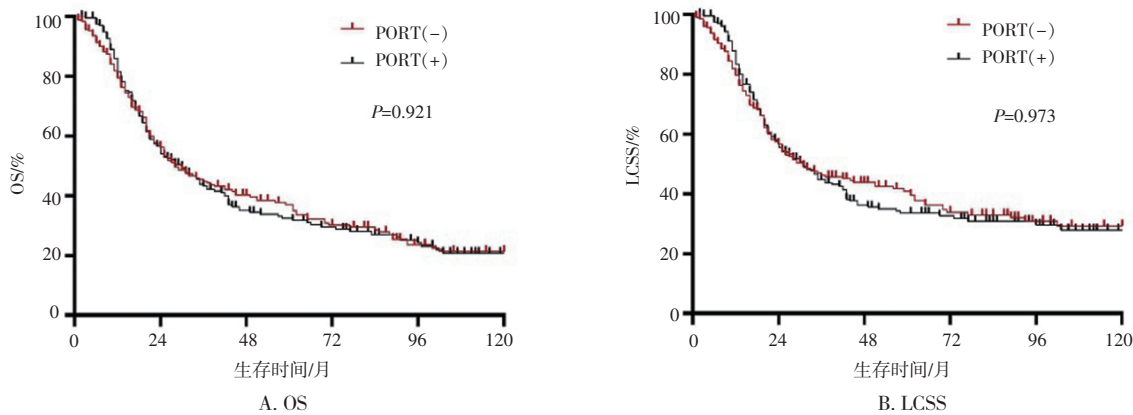


图 5 倾向性评分匹配后 2 组 Kaplan-Meier 分析

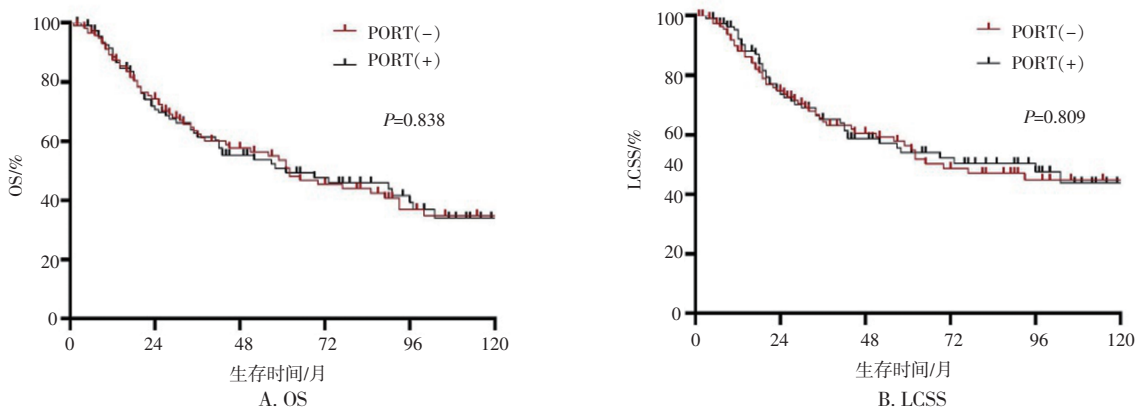


图 6 倾向性评分匹配后 N0 分期 2 组 Kaplan-Meier 分析

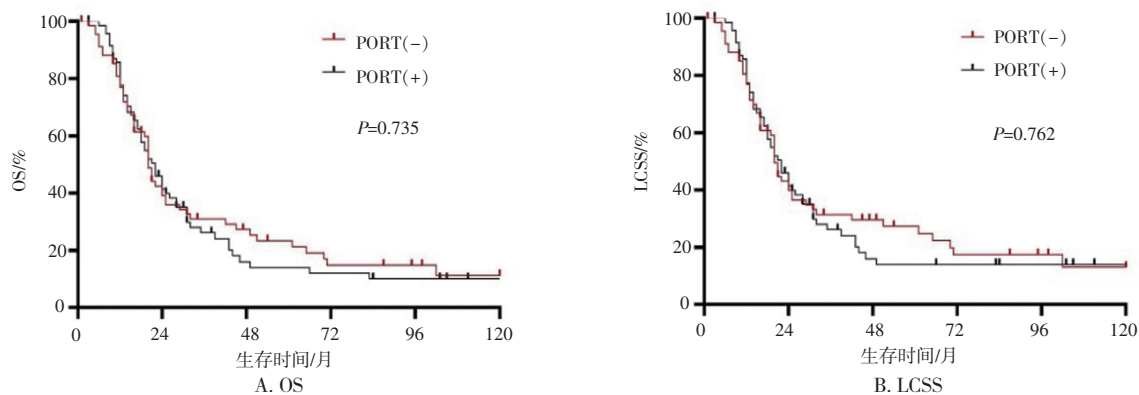


图 7 倾向性评分匹配后 N1 分期 2 组 Kaplan-Meier 分析

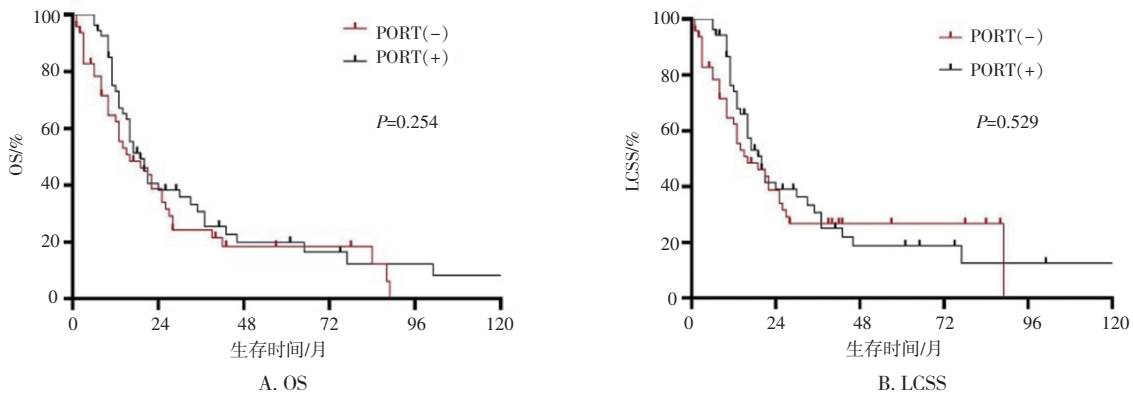


图 8 倾向性评分匹配后 N2 分期 2 组 Kaplan-Meier 分析

2.4 匹配后的多因素分析

在所有患者中,多因素分析显示患者年龄、手术方式、LNR、T 分期、N 分期是 SCLC 术后生存率的独立预后影响因素,而 LCSS 的独立预后因素为年龄、手术方式、阳性淋巴结数目、T 分期及 N 分期(表 2)。

2.5 倾向评分匹配后的亚组分析

采用 Cox 比例风险模型分析不同亚组变量的生存情况,并绘制森林图(图 9、图 10)。亚组分析显示,仅在当 LNR 大于 50%时,PORT(+)组存在 OS 的获益($HR=0.57$,95%CI 0.35~0.93; $P=0.024$),在 LCSS 上也存在明显获益($HR=0.57$,95%CI 0.34~0.95; $P=0.030$)。

3 讨 论

20 世纪 70 年代以前,局限期 SCLC 的首选治疗是手术切除,但是随后的几项研究表明外科手术并

不能提高生存率^[1,4-5],于是手术治疗被摒弃。因此,70 年代后 SCLC 的标准治疗改为以放化疗为主,但容易复发。近些年随着肺癌早期诊断率的提高及外科手术的进步,越来越多的研究表明局限期 SCLC 患者手术也有可能获得好的生存获益^[6-10]。放疗作为术后一种局部治疗手段,目的是提高局部控制率和生存率。目前对于 SCLC 术后放疗意义的研究较少,而少有的几个研究关于术后放疗的价值也存在争议^[10-14]。

基于大量人群的分析进行了倾向评分匹配法,结果表明 PORT(+)组与 PORT(-)组的 OS 和 LCSS 之间没有统计学差异,亚组分析也显示各 N 分期没有生存获益。本研究结果与另一项同样基于 SEER 数据库研究的结果有所不同。Schreiber D 等^[10]对 863 例接受手术治疗的局限期 SCLC 患者生存分析

表 2 PSM 后的 OS 及 LCSS 多因素分析

项目	OS			LCSS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄/岁						
<65	1.00			1.00		
65~70	1.41	1.11~1.81	0.006	1.30	1.01~1.70	0.047
>70	1.59	1.07~2.35	0.020	1.56	1.04~2.34	0.032
阳性淋巴结数目/枚						
0 或 1	1.00			1.00		
2 或 3	1.25	0.86~1.82	0.249	1.52	1.07~2.17	0.020
>3	1.43	0.91~2.25	0.117	1.85	1.24~2.75	0.003
LNR/%						
0~	1.00			1.00		
21~	1.71	1.19~2.46	0.004	1.44	0.93~2.24	0.104
50~100	1.51	1.06~2.16	0.022	1.32	0.86~2.01	0.201
AJCC T 分期						
T1	1.00			1.00		
T2	1.24	0.96~1.61	0.096	1.17	0.85~0.89	0.267
T3	2.30	1.50~3.55	<0.001	2.43	1.55~3.79	<0.001
T4	1.32	0.90~1.94	0.149	1.46	0.97~2.18	0.066
AJCC N 分期						
N0	1.00			1.00		
N1	1.85	1.34~2.57	<0.001	2.22	1.60~3.08	<0.001
N2	1.76	1.21~2.54	0.003	1.81	1.25~2.64	0.002
手术						
亚肺叶切除术	1.00			1.00		
肺叶切除术	0.61	0.47~0.81		0.56	0.42~0.75	0.106
全肺切除术	0.38	0.20~0.71	<0.001	0.30	0.15~0.60	<0.001
化疗						
否	1.00			1.00		
是	0.78	0.52~1.16	0.219	0.71	0.47~1.08	0.106

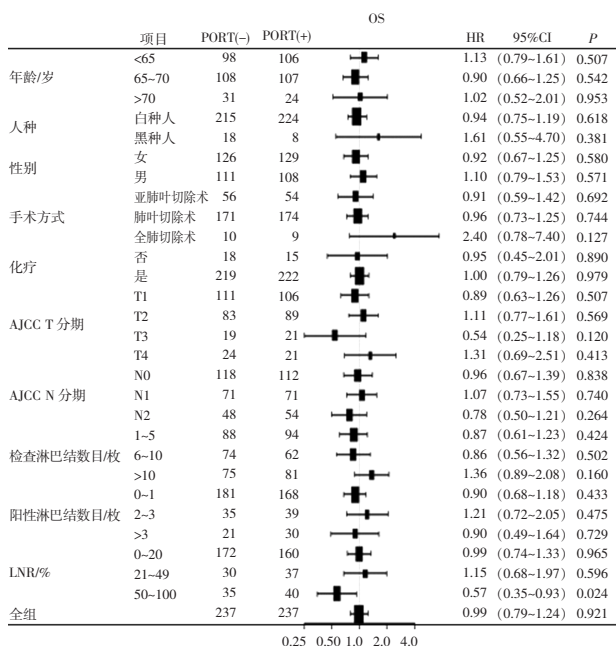


图 9 PORT(-)组与PORT(+)组 OS 的森林图

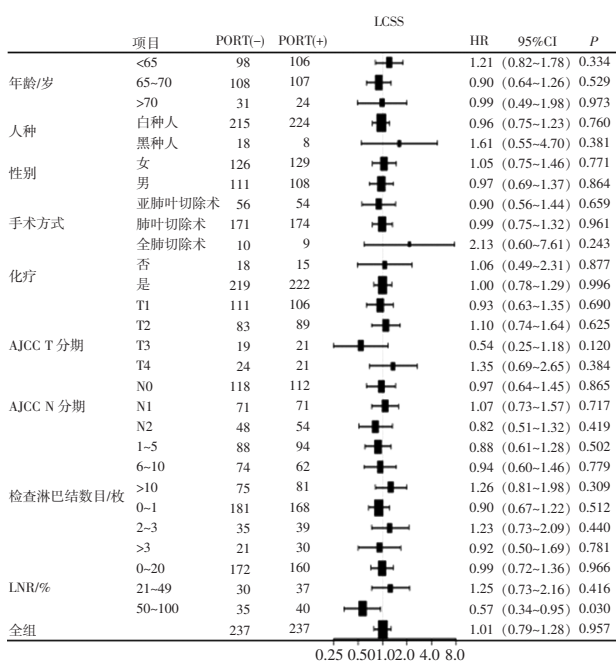


图 10 PORT(-)组与PORT(+)组 LCSS 的森林图

发现,N0 患者术后放疗较未放疗组无获益(中位 OS:41 个月 vs. 42 个月, $P=0.440$);N1 患者术后放疗组生存率差于术后未放疗组(中位 OS:22 个月 vs. 35 个月),但差异无统计学意义($P=0.179$);而 N2 患者术后放疗明显获益(中位 OS:22 个月 vs. 16 个月, $P=0.011$)。本研究发现 N0 患者术后放疗与未放疗组效果相似(中位 OS:61 个月 vs. 62 个月, $P=0.838$),而 N1 及 N2 患者术后放疗组生存率较术后未放疗

组无明显获益(分别为中位 OS:22 个月 vs. 20 个月, $P=0.735$;中位 OS:19 个月 vs. 16 个月, $P=0.254$),差异均无统计学意义。这 2 项研究结果的差异可能是由于研究人群的不同造成的。Schreiber D 及其同事^[10]的研究中没有关于化疗的数据,而且不知道术后放疗的患者与未放疗的患者组间协变量是否均衡,可能会存在选择偏倚。本研究在进行匹配前发现,接受术后放疗组年龄更小,化疗更多,且肿瘤 N 分期更高。另一项回顾性研究纳入了美国国家癌症数据库登记的 3 017 例接受手术治疗的局限期 SCLC 患者,显示病理分期 N2 期疾病患者术后采用胸部放疗可明显改善 5 年总生存率(29% vs. 19%, $P<0.001$),但淋巴结分期较低的 N0 与 N1 患者无放疗上的获益,病理 N0 期在术后放疗上甚至有潜在负面影响(5 年 OS:39% vs. 46%, $P=0.07$),而 N1 期患者生存率无差异(5 年 OS:33.3% vs. 27.7%, $P=0.22$)^[15]。有趣的是,该研究同样是术后放疗组年龄更小,更倾向于接受化疗,而肿瘤 N 分期更高,这与本研究类似。目前尚不清楚什么潜在因素导致了这些差别,但在进行生存分析时势必会出现较大的偏倚。先前的研究已经报道化疗、年龄、N 分期可以影响局限期 SCLC 患者手术后的预后^[2,11],故采用 PSM 减少这些偏倚是很有必要的。尽管倾向评分法不能完全消除混杂变量^[16],但在观察性研究中,它们通常比多元统计方法更实用,在统计上也更有效^[17]。通过直接比较接受感兴趣治疗的患者和未接受治疗的患者之间的结果,倾向评分匹配法可以在一定程度上取代随机试验^[18]。此外,本研究是第一次采用 PSM 来分析 SCLC 术后放疗的价值。匹配前发现 N2 患者可从放疗中明显获益,与上述 2 项研究类似,但在 PSM 后,放疗的获益便不再显著。

本研究发现接受肺叶切除术和全肺切除术与更好的生存率相关。但目前尚无前瞻性研究结果支持手术切除作为 SCLC 的首选治疗,也不知不同手术方式在 SCLC 的价值。仅有少量回顾性研究分析手术治疗在 SCLC 的作用^[19]。Schreiber D 等^[10]基于 SEER 数据库的研究发现接受肺叶切除术的患者中位生存时间为 40 个月,全肺切除术组为 20 个月,而肺叶下切除组为 23 个月。另一项回顾性分析手术在早期 SCLC 研究中发现肺叶切除和全肺切除术在中位生存期方面优于楔形切除术的患者(39 个月 vs. 28 个月, $P=0.001$)^[11]。Varlotto JM 等^[14]回顾性分析手

术在早期 SCLC 研究中也发现肺叶切除或更大范围的切除且术后不加放疗在中位生存期方面优于亚肺叶切除的患者和单纯放疗的患者(50 个月 vs. 30 个月, $P=0.006$; 50 个月 vs. 20 个月, $P<0.001$), 而术后是否放疗生存期无差异(30 个月 vs. 28 个月, $P=0.600$)。基于这些回顾性研究, 美国 NCCN 指南推荐对所有分期为 I ~ II A 期(T1-2N0M0)的 SCLC 患者, 当被考虑外科手术治疗时, 建议优先选择肺叶切除和纵隔淋巴结取样或清扫, 不认为节段性或楔形切除术适用于 SCLC 患者, 且所有患者术前均应接受纵隔分期以排除隐匿淋巴结转移, 然而该证据类别仅为 II A, 这表明它是基于较低水平的证据。由于回顾性研究中固有的选择偏倚及放化疗不统一的情况, 导致这些研究结果的解读受到一定限制。

本研究还发现 LNR 是 SCLC 术后生存率的独立预后影响因素。进一步亚组分析显示, 接受术后放疗的患者在 LNR 大于 50% 时生存可明显获益($HR=0.57$, 95%CI=0.35~0.93, $P=0.024$)。LNR 为病理阳性淋巴结数目与检查的淋巴结数目的比值, 被认为是一个有价值的预后指标。与单纯 N 分期或阳性淋巴结数目相比, LNR 有助于调整术中淋巴结切除总数对恶性肿瘤扩散的混杂效应。如果阳性淋巴结数和总淋巴结数均增加, 则该比率保持稳定。因此 LNR 已被证明可以预测多种恶性肿瘤的预后^[20], 包括非小细胞肺癌^[21]、甲状腺乳头状癌^[22]、乳腺癌^[23-24]、胆囊癌^[25]、结肠癌^[26]、梅克尔细胞瘤^[27]和黑色素瘤^[28]。此外, LNR 已被证明可以预测口腔鳞状细胞癌和非小细胞肺癌的术后放疗益处^[29-31]。Amini N^[25]和 Qiu HB^[26]等甚至建议将 LNR 融入到现有的 AJCC 分期系统中, 形成新的分期。然而目前尚没有研究分析 LNR 在 SCLC 术后放疗的临床价值, 本研究表明 LNR 在预测 SCLC 术后放疗的预后有一定临床意义, 这可能为以后术后放疗的使用提供一定线索。因此, 后续研究的目标应该是确定哪些患者可以从术后辅助放疗中受益。但 LNR 也存在一定缺陷, Wang JP 等^[32]提出一个有趣的问题: 4 个检查淋巴结中有 4 个阳性淋巴结的患者 A 和 20 个检查淋巴结中有 20 个阳性淋巴结的患者 B 的预后是否相同? 直观地说, 患者 A 的预后比患者 B 好, 但是这里的 LNR 不能提供一个好的答案, 因为 2 个患者的 LNR 都等于 1, 因此 LNR 的价值值得进一步探索。

作为回顾性研究, 潜在的选择偏差是不可避免

的。即使在 PSM 后, 仍存在未调整的混杂因素。SEER 数据库没有提供关于吸烟史、体力状态、手术边缘状态、基因突变状态、复发情况、基础疾病及合并症的信息。通常情况下手术切缘阳性、合并症较少、表现状态评分较好的患者更有可能接受术后辅助放疗, 所有这些因素可能会对生存率产生影响。也没有关于全身化疗方案的信息, 化疗是影响 SCLC 预后的重要因素。此外, 缺乏放射治疗的详细参数(如剂量、分割大小、照射范围、放射技术), 因为放射方式的不同也可能影响患者的预后。总体而言, 尽管存在局限性, 但相对较大的样本量及 PSM 法的使用可能会在一定程度上降低偏差。

综上所述, 本研究结果表明 PORT(+) 组与 PORT(-) 组之间 OS 及 LCSS 没有统计学差异。N 分期亚组分析显示 2 组间 N0、N1、N2 的 OS 及 LCSS 均无统计学差异。但在 LNR 亚组分析中发现, LNR>50% 的 SCLC 患者接受术后放疗患者的 OS 和 LCSS 较好, 需要在前瞻性研究中进一步验证 LNR 的预测价值。多因素分析表明年轻(<65 岁)、肺叶切除术或全肺切除术与较好的存活率有关, 而 LNR、T 分期及 N 分期较高患者生存情况较差。

参 考 文 献

- [1] Shields TW, Higgins GA, Matthews MJ, et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1982, 84(4): 481-488.
- [2] Rodriguez E, Lilenbaum RC. Small cell lung cancer: past, present, and future[J]. Curr Oncol Rep, 2010, 12(5): 327-334.
- [3] Kalemkerian GP, Schneider BJ. Advances in small cell lung cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(1): 143-156.
- [4] Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up[J]. Lancet, 1973, 2(7820): 63-65.
- [5] Lucchi M, Mussi A, Chella A, et al. Surgery in the management of small cell lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1997, 12(5): 689-693.
- [6] Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 70(5): 1615-1619.
- [7] Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, et al. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26(1): 183-188.

- [8] Chandra V, Allen MS, Nichols FC III, et al. The role of pulmonary resection in small cell lung cancer[J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(5): 619–624.
- [9] Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(1): 46–52.
- [10] Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated?[J]. Cancer, 2010, 116(5): 1350–1357.
- [11] Weksler B, Nason KS, Shende M, et al. Surgical resection should be considered for stage I and II small cell carcinoma of the lung[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(3): 889–893.
- [12] Bischof M, Debus J, Herfarth K, et al. Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I – II with or without radiotherapy [J]. Strahlenther Onkol, 2007, 183(12): 679–684.
- [13] Liu WS, Zhao LJ, Wang S, et al. Benefits of postoperative radiotherapy in multimodality treatment of resected small-cell lung cancer with lymph node metastasis[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(9): 1156–1162.
- [14] Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, et al. Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(3): 538–546.
- [15] Wong AT, Rineer J, Schwartz D, et al. Assessing the impact of post-operative radiation therapy for completely resected limited-stage small cell lung cancer using the national cancer database[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(2): 242–248.
- [16] Bosco JLF, Silliman RA, Thwin SS, et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies[J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(1): 64–74.
- [17] Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score[J]. JAMA, 2015, 314(15): 1637–1638.
- [18] Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies[J]. Multivariate Behav Res, 2011, 46(3): 399–424.
- [19] Liu Y, Shan LL, Shen JF, et al. Choice of surgical procedure—lobectomy, segmentectomy, or wedge resection—for patients with stage T1 – 2N0M0 small cell lung cancer: a population-based study[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(4): 593–600.
- [20] Bi GS, Lu T, Yao GY, et al. The prognostic value of lymph node ratio in patients with N2 stage lung squamous cell carcinoma: a nomogram and heat map approach[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 9427–9437.
- [21] Jonnalagadda S, Arciniega J, Smith C, et al. Validation of the lymph node ratio as a prognostic factor in patients with N1 nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2011, 117(20): 4724–4731.
- [22] Kim HI, Kim K, Park SY, et al. Refining the eighth edition AJCC TNM classification and prognostic groups for papillary thyroid cancer with lateral nodal metastasis[J]. Oral Oncol, 2018, 78: 80–86.
- [23] van Belle V, van Calster B, Wildiers H, et al. Lymph node ratio better predicts disease-free survival in node-positive breast cancer than the number of positive lymph nodes[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(30): e150–e151.
- [24] Wen JH, Yang YN, Liu P, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival on the base of modified lymph node ratio in breast cancer patients[J]. Breast, 2017, 33: 14–22.
- [25] Amini N, Kim Y, Wilson A, et al. Prognostic implications of lymph node status for patients with gallbladder cancer: a multi-institutional study[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(9): 3016–3023.
- [26] Qiu HB, Zhang LY, Li YF, et al. Ratio of metastatic to resected lymph nodes enhances to predict survival in patients with stage III colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(6): 1568–1574.
- [27] Cheraghlou S, Agogo GO, Girardi M. Evaluation of lymph node ratio association with long-term patient survival after surgery for node-positive merkel cell carcinoma[J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(7): 803–811.
- [28] Spillane AJ, Cheung BL, Winstanley J, et al. Lymph node ratio provides prognostic information in addition to American joint committee on cancer N stage in patients with melanoma, even if quality of surgery is standardized[J]. Ann Surg, 2011, 253(1): 109–115.
- [29] Urban D, Gluck I, Pfeffer MR, et al. Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer[J]. Radiother Oncol, 2013, 106(1): 74–79.
- [30] Urban D, Bar J, Solomon B, et al. Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(7): 940–946.
- [31] Zeng WQ, Feng W, Xie L, et al. Postoperative radiotherapy for resected stage IIIA – N2 non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend study[J]. Lung, 2019, 197(6): 741–751.
- [32] Wang JP, Hassett JM, Dayton MT, et al. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(10): 1790–1796.

(责任编辑:唐秋姗)