

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.009

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20230424.1522.004.html>(2023-04-25)

# 真实世界中 EGFR 基因状态对ⅢA(N2)期肺腺癌手术患者生存的影响\*

卢素琼<sup>1</sup>, 顾国民<sup>1</sup>, 张燕<sup>2</sup>, 刘春玲<sup>1△</sup>

(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科二病区, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学公共卫生学院, 乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** **目的** 探讨表皮生长因子受体(EGFR)基因状态对ⅢA(N2)期肺腺癌完全手术切除患者生存的影响。**方法** 回顾性分析 2010 年 6 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日新疆医科大学附属肿瘤医院收治的 113 例ⅢA(N2)期肺腺癌手术切除患者生存情况。采用 Kaplan-Meier 方法进行总生存期(OS)和无病生存期(DFS)的单因素分析,采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。**结果** 113 例患者的中位 OS 和 DFS 分别为 82、26 个月,5 年 OS 率和 DFS 率分别为 55%、24%。多因素分析显示,年龄、术后辅助化疗、EGFR 基因状态对 OS 有影响( $P<0.05$ )。≤60 岁较>60 岁患者的死亡风险下降了 65.0%,未行术后辅助化疗的死亡风险是行术后辅助化疗患者的 3.191 倍,EGFR 基因阳性相较于阴性患者的死亡风险下降了 62.9%。多因素分析显示,年龄对 DFS 有影响( $P<0.05$ )。≤60 岁较>60 岁患者的 DFS 风险下降了 41.8%。**结论** 应关注 EGFR 基因状态对ⅢA(N2)期肺腺癌手术切除患者生存的影响。

**[关键词]** 肺腺癌;N2 淋巴结转移;外科手术;表皮生长因子受体;生存分析**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)13-1964-06

## Effect of real-world EGFR gene status on survival in operative patients with stage ⅢA(N2) lung adenocarcinoma\*

LU Suqiong<sup>1</sup>, GU Guomin<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>2</sup>, LIU Chunling<sup>1△</sup>

(1. Second Department of Pulmonary Internal Medicine, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. College of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene status on the survival of the patients with stage ⅢA(N2) lung adenocarcinoma complete resection. **Methods** The survival status in 113 patients with stage ⅢA(N2) lung adenocarcinoma complete resection in this hospital from June 1, 2010 to December 31, 2018 was retrospectively analyzed. The Kaplan-Meier method was adopted to conduct the univariate analysis on the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) and the Cox proportional hazard model was adopted to conduct the multivariate analysis. **Results** Among 113 patients, the median OS and DFS were 82 months and 26 months respectively. The 5-year OS and DFS rate were 55% and 24%, respectively. The multivariate analysis showed that the age, postoperative adjuvant chemotherapy and EGFR gene status had the effect on OS ( $P<0.05$ ). The death risk in ≤60 year old was decreased by 65.0% compared with >60 years old. The death risk in the patients without conducting postoperative adjuvant chemotherapy was 3.191 times of those with postoperative adjuvant chemotherapy. The death risk in the patients with EGFR gene positive was decreased by 62.9% compared with those with gene negative. The multivariate analysis showed that the age had the influence on DFS ( $P<0.05$ ). The DFS risk in the patients aged ≤60 years old was decreased by 41.8% compared with those aged >60 years old. **Conclusion** Attention should be paid to the effect of EGFR gene status on survival of the patients with stage ⅢA(N2) lung adenocarcinoma surgical resection.

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区科学技术厅“天山创新团队计划”项目(2022D14010)。 作者简介:卢素琼(1985—),主治医师,硕士,主要从事胸部肿瘤诊疗研究。 △ 通信作者, E-mail: liudeyouxiang66@sina.com。

**[Key words]** lung adenocarcinoma; N2 lymph node metastasis; surgery; epidermal growth factor receptor; survival analysis

肺癌是世界癌症相关死亡的主要原因<sup>[1-2]</sup>。过去 10 年,我国肺癌相关死亡的增长速度高于全球平均水平<sup>[3-5]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占全部肺癌的 80%,其中约 15%的患者在初诊时即为ⅢA 期<sup>[6]</sup>。对于ⅢA 期 NSCLC 患者,手术是其中一种治疗选择,然而,许多经历过手术的患者难免复发转移,最终导致其远期预后差。随着基因靶向治疗技术的发展,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因状态对ⅢA(N2)期肺腺癌手术切除患者生存的影响备受关注,本研究旨在分析这一影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2010 年 6 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日于新疆医科大学附属肿瘤医院完成手术切除的 113 例ⅢA(N2)期肺腺癌患者资料。纳入标准:(1)术前通过胸腹增强 CT、骨发射型计算机断层扫描仪(emission computed tomography, ECT)、头颅增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)等检查排除远处转移;(2)接受肺癌根治手术;(3)无新辅助治疗,术后病理为肺腺癌,根据美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)第 8 版分期,病理分期为 N2 阳性ⅢA 期;(4)规律随访,病历资料完整。排除标准:(1)手术切除后、辅助治疗开始前出现疾病复发、进展或死亡;(2)合并其他恶性肿瘤。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 收集资料

收集患者临床病理资料,包括一般情况、肿瘤位置及直径、病理、EGFR 基因状态、治疗方案、进展及生存情况等。以门诊或电话形式随访,随访时间为 2021 年 11 月 30 日或患者死亡,时间以月为单位。

#### 1.2.2 定义

(1)淋巴结转移率指淋巴结转移个数与淋巴结清扫总数之比,采用 Cox 风险回归模型确定淋巴结转移率最佳截断值(20%),将转移率 $\leq 20\%$ 定义为低淋巴结转移率, $> 20\%$ 定义为高淋巴结转移率。(2)清扫的纵隔淋巴结阳性 $\geq 2$ 组定义为多站 N2 淋巴结转移, $< 2$ 组定义为非多站 N2 淋巴结转移。(3)总生存期(overall survival, OS)定义为患者从病理确诊日期开始至死亡或末次随诊的时间,单位为月。(4)无病生存期(disease-free survival, DFS)定义为患者从病理确诊日期开始至疾病进展或死亡或疾病尚未进展的末次随诊时间,单位为月。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以  $M(Q1, Q3)$  表示,计数资料以频数或百分率表示,利用 Kaplan-Meier 方法比较 OS 和 DFS,进行生存期影响因素的单因素分析,并绘制生存曲线,生存曲线无交叉时采用 Log-rank 检验,有交叉时采用 Tarone-Ware 检验。采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

113 例患者年龄 35~77 岁,中位 59 岁。EGFR 基因阳性的 52 例患者均为敏感突变,其中 29 例为 EGFR L858R 突变,23 例为 EGFR 19Del 突变,见表 1。

表 1 113 例ⅢA(N2)期肺腺癌术后患者的临床病理特征

项目	水平
男性[n(%)]	50(44.2)
年龄[M(Q1, Q3), 岁]	59(35, 77)
吸烟史[n(%)]	34(30.0)
肿瘤家族史[n(%)]	23(20.4)
肿瘤位置[n(%)]	
右肺	69(61.1)
左肺	44(38.9)
肿瘤大小[n(%)]	
$\leq 3$ cm	63(55.8)
$> 3 \sim 5$ cm	50(44.2)
腺癌亚型[n(%)]	
腺泡型	55(48.7)
实体型	22(19.5)
乳头型	13(11.5)
其他	23(20.3)
脉管癌栓[n(%)]	27(23.9)
肺膜受侵[n(%)]	42(37.2)
清扫淋巴结数目[M(Q1, Q3), 个]	16(4, 43)
清扫阳性淋巴结数目[M(Q1, Q3), 个]	4(1, 34)
淋巴结转移率[M(Q1, Q3), %]	29(5, 100)
多站 N2 淋巴结转移[n(%)]	57(50.4)
术后辅助化疗[n(%)]	85(75.2)
术后辅助放疗[n(%)]	37(32.7)
EGFR 基因状态[n(%)]	
阴性	36(31.9)
阳性	52(46.0)
未知	25(22.1)

### 2.2 治疗情况

113 例患者中接受肺叶切除术 112 例,全肺切除术 1 例。接受术后辅助化疗 85 例,其中大部分患者

采用培美曲塞联合铂类的化疗方案,有 4 例患者因术后体质较弱,采用培美曲塞单药化疗方案,化疗周期为 2~6 个周期,中位 4 个周期。接受术后辅助放疗 37 例,采用三维适形/调强放疗,常规分割,2 Gy/次,每天 1 次,每周 5 次,照射剂量 48~54 Gy,中位 50 Gy。1 例未按原计划完成放疗方案。

2.3 OS 和 DFS

所有患者中位随访时间为 67 个月,49 例患者在末次随访时死亡。中位 OS 为 82 个月,1、3、5 年 OS 率分别为 93%、67%、55%;中位 DFS 为 26 个月,1、3、5 年 DFS 率分别为 74%、34%、24%,见图 1。

2.4 OS 影响因素分析

单因素分析显示,年龄、吸烟、腺癌亚型、术后辅助化疗、EGFR 基因状态对 III A(N2)期肺腺癌手术切除患者 OS 有影响( $P < 0.05$ ),见表 2。多因素分析显示,年龄、术后辅助化疗、EGFR 基因状态对 OS 有影响( $P < 0.05$ ),见表 3。EGFR 基因阳性、基因阴性及

基因未知的中位 OS 分别为未达到、36 个月和 45 个月。 $\leq 60$  岁较  $> 60$  岁患者的死亡风险下降了 65.0%;未行术后辅助化疗的死亡风险是行术后辅助化疗患者的 3.191 倍,EGFR 基因阳性相较于基因阴性患者的死亡风险下降了 62.9%,见图 2。

2.5 DFS 影响因素分析

单因素分析显示,多站 N2 淋巴结转移对 III A(N2)期肺腺癌手术切除患者 DFS 有影响( $P < 0.05$ ),见表 2。单站 N2 淋巴结转移和多站 N2 淋巴结转移比较,两组 DFS 分别为 33、21 个月( $P = 0.005$ )。多因素分析显示,年龄对 DFS 有影响( $P < 0.05$ ),见表 3。 $\leq 60$  岁较  $> 60$  岁患者的 DFS 风险下降了 41.8%。EGFR 基因状态对 III A(N2)期手术切除肺腺癌患者 DFS 无影响( $P > 0.05$ ),见图 3。III A(N2)期肺腺癌手术切除患者行术后辅助化疗与未行术后辅助化疗的中位 DFS 分别为 24、27 个月( $P = 0.798$ )。

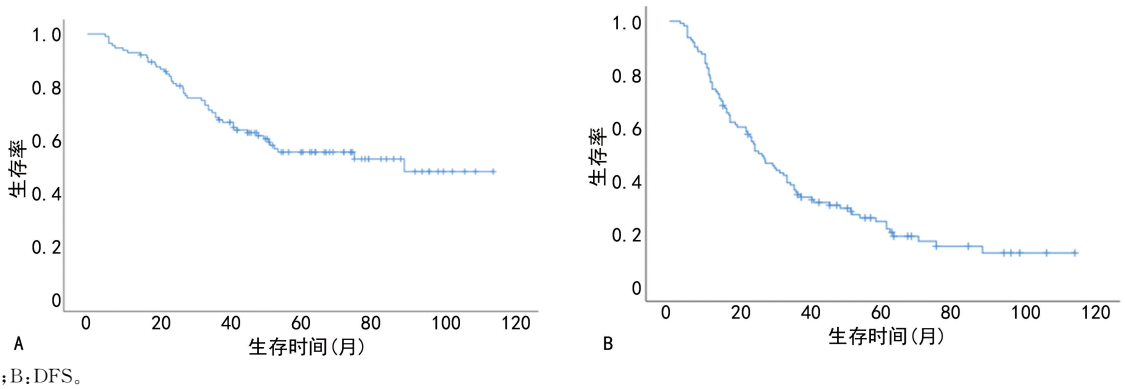


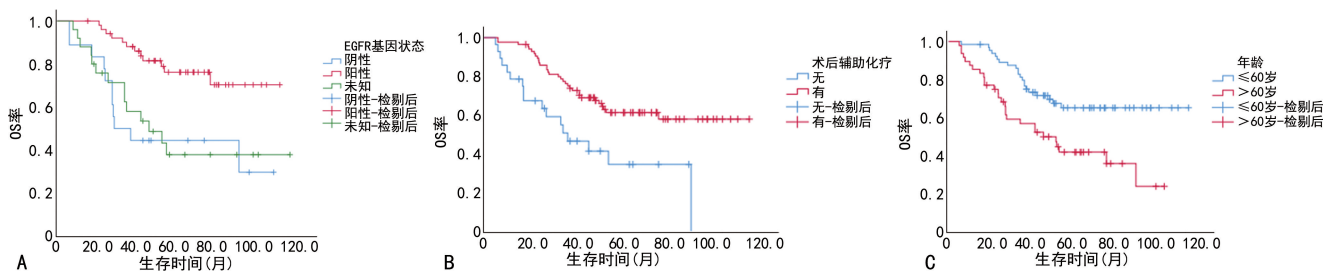
图 1 III A(N2)期肺腺癌术后患者 OS 和 DFS 曲线

表 2 113 例 III A(N2)期肺腺癌术后患者 OS/DFS 的单因素分析

项目	OS		DFS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(女 vs. 男)	0.599(0.342~1.050)	0.070	0.759(0.498~1.156)	0.195
年龄( $\leq 60$ 岁 vs. $> 60$ 岁)	0.389(0.221~0.685)	0.001	0.656(0.423~1.019)	0.057
吸烟(无 vs. 有)	0.459(0.258~0.818)	0.007	0.677(0.428~1.072)	0.092
肿瘤家族史(无 vs. 有)	1.382(0.648~2.950)	0.399	1.241(0.722~2.134)	0.430
肿瘤位置(右 vs. 左)	1.105(0.618~1.976)	0.736	1.097(0.711~1.694)	0.673
肿瘤大小( $\leq 3$ cm vs. $> 3\sim 5$ cm)	0.943(0.536~1.657)	0.837	0.801(0.525~1.222)	0.299
腺癌亚型(腺泡型 vs. 其他)	0.494(0.274~0.892)	0.017	0.948(0.624~1.438)	0.799
脉管癌栓(无 vs. 有)	0.970(0.494~1.902)	0.928	0.954(0.579~1.572)	0.852
肺膜受侵(无 vs. 有)	1.152(0.633~2.096)	0.643	0.859(0.558~1.323)	0.488
淋巴结转移率(低 vs. 高)	0.915(0.518~1.619)	0.761	0.763(0.497~1.171)	0.211
多站 N2 淋巴结转移(非 vs. 是)	0.749(0.427~1.314)	0.311	0.550(0.360~0.841)	0.005
术后辅助化疗(无 vs. 有)	2.543(1.406~4.598)	0.001	0.939(0.575~1.532)	0.798
术后辅助放疗(无 vs. 有)	1.138(0.626~2.069)	0.671	0.778(0.503~1.202)	0.253
EGFR 基因状态		0.001		0.076
阴性	参考		参考	
阳性	0.272(0.120~0.619)	0.002	1.292(0.705~2.366)	0.408
未知	0.888(0.403~1.960)	0.769	0.681(0.336~1.384)	0.289

表 3 113 例 III A(N2) 期肺腺癌术后患者 OS/DFS 的多因素分析

项目	OS		DFS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(女 vs. 男)	0.608(0.209~1.764)	0.360	0.703(0.341~1.449)	0.339
年龄(≤60 岁 vs. >60 岁)	0.350(0.166~0.737)	0.006	0.582(0.344~0.985)	0.044
吸烟(无 vs. 有)	0.550(0.183~1.655)	0.288	0.612(0.279~1.340)	0.220
腺癌亚型(腺泡型 vs. 其他)	0.524(0.246~1.116)	0.094	0.988(0.608~1.605)	0.960
多站 N2 淋巴结转移(非 vs. 是)	0.697(0.315~1.543)	0.373	0.639(0.386~1.056)	0.081
术后辅助化疗(无 vs. 有)	3.191(1.375~7.409)	0.007	1.342(0.747~2.413)	0.325
EGFR 基因状态				
阴性	参考		参考	
阳性	0.371(0.152~0.903)	0.029	1.389(0.724~2.662)	0.323
未知	0.617(0.225~1.696)	0.350	0.622(0.269~1.443)	0.269



A: 不同 EGFR 基因状态亚组; B: 不同术后辅助化疗亚组; C: 不同年龄段亚组。

图 2 III A(N2) 期肺腺癌术后患者不同亚组的 OS 曲线

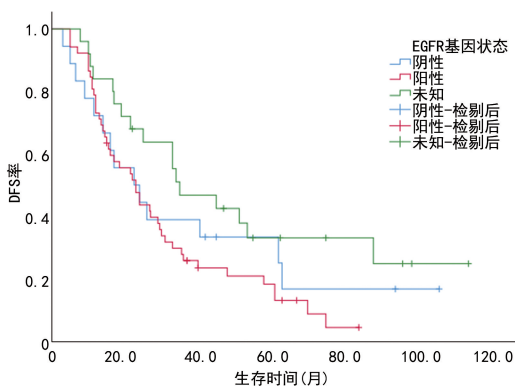


图 3 III A(N2) 期肺腺癌术后患者不同基因状态亚组 DFS 曲线

### 3 讨论

本研究报道了真实世界中 113 例 III A(N2) 期肺腺癌手术切除患者的生存及 EGFR 基因突变情况, 结果显示 EGFR 基因阳性占 46.0%, 接受术后辅助化疗占 75.2%, 接受术后辅助放疗占 32.7%。EGFR 基因状态及术后辅助化疗是 OS 的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。

在本研究中, 46.0% 的 III A(N2) 期肺腺癌手术切除患者 EGFR 基因阳性, 这与既往研究相似<sup>[7-9]</sup>, 与晚期 NSCLC 的突变率类似<sup>[10-11]</sup>。一篇对全球 74 项 NSCLC 研究的荟萃分析 ( $n = 59\ 707$ ) 显示, 亚太地区亚组的 EGFR 基因阳性率最高为 49.1%, 而西方人群为 11.9%~33.0%<sup>[12]</sup>。鉴于 EGFR 基因在肺腺癌

手术切除患者中的突变率高, 确定其预后价值非常重要。SUDA 等<sup>[13]</sup> 分析 5 214 例肺癌手术切除患者基因状态对临床的预后影响, 发现 EGFR 基因阳性患者的 OS 及 DFS 均较阴性患者更长。YANG 等<sup>[14]</sup> 基于 ICAN 研究发现 EGFR 基因状态是 OS 的独立影响因素 ( $P < 0.05$ ), 但对 DFS 无影响 ( $P > 0.05$ )。本研究 113 例 III A(N2) 期肺腺癌手术切除患者的中位 OS、DFS 分别为 82、26 个月, 5 年 OS 率、DFS 率分别为 55%、24%。出现较既往其他研究预后更好的原因考虑是纳入分析的人群根据 AJCC 第 8 版分期, 且整组人群 EGFR 基因阳性占比较高, 这类人群术后复发、进展后接受靶向治疗后可大大提升远期生存。此外, 本研究剔除了需要术前新辅助化疗降期的 III A 期人群和手术后出现快速复发、进展的人群, 纳入的人群大部分为术中发现或术后病理证实为 N2 淋巴结转移阳性的 III A 期患者。本研究 EGFR 基因阳性较阴性患者的死亡风险下降了 62.9%, 且 EGFR 基因阳性的 OS 较阴性患者明显延长。本研究 113 例患者中 EGFR 基因阳性有 52 例, 至末次随访时, 45 例出现病情进展, 先后接受了靶向药物等抗肿瘤治疗。纵观本研究 III A(N2) 期肺腺癌术后患者的治疗, 其 OS 的延长主要原因在于进展后的系统治疗, 尤其是靶向治疗。

根据本研究和既往研究的结果, NSCLC 手术切除后的复发率和病死率一直很高<sup>[15-18]</sup>。因此, NSCLC

的术后管理以改善生存结局尤为重要。虽然术后辅助化疗是目前可切除 NSCLC 患者的标准治疗,但既往基于 EGFR 基因状态在这些患者中使用术后辅助化疗的研究中,观察到术后辅助化疗的作用有限<sup>[19-20]</sup>。本研究中,患者接受术后辅助化疗与未接受术后辅助化疗的中位 DFS 分别为 24、27 个月,但二者并无差异( $P>0.05$ ),提示对患者 DFS 的改善作用非常有限。然而,单因素及多因素分析中发现,术后辅助化疗是 OS 的独立影响因素( $P<0.05$ ),分析原因,考虑接受术后辅助化疗患者的死亡风险明显降低主要是后续接受了靶向治疗。ADAURA 研究显示,在 II~III A (N1~N2) 期 EGFR 基因阳性的 NSCLC 术后患者中,奥希替尼组相较于对照组降低了 83% 的疾病复发风险,明显延长了患者的 DFS<sup>[21]</sup>。2020 年 12 月美国食品药品监督管理局及 2021 年 4 月中国国家药品监督管理局相继批准奥希替尼用于 I B~III A 期手术切除的非鳞癌、NSCLC 合并 EGFR 基因阳性患者,作为术后辅助治疗延长 DFS。国内埃克替尼基于 EVI-DENCE 研究数据结果<sup>[22]</sup>在 2021 年 6 月经国家药品监督管理局批准其用于 II~III A 期 EGFR 基因阳性的 NSCLC 术后辅助治疗。本研究 EGFR 基因阳性患者仅接受了传统的术后辅助化放疗,均未接受靶向辅助治疗,统计分析中未发现 EGFR 基因状态对 III A(N2) 期手术切除肺腺癌患者的 DFS 有影响。EGFR 基因阳性和阴性患者的中位 DFS 分别为 23、24 个月。在真实世界中再次证实,对于合并有 EGFR 基因阳性的 III A(N2) 期肺腺癌手术后患者,术后很有必要接受 EGFR 靶向辅助治疗以延长 DFS。

术后辅助放疗作为一种局部治疗方式,其临床作用尚有很多争议。许多研究者通过回顾性分析发现 N2 患者术后辅助放疗能够降低死亡率,但其获益程度较小<sup>[23-25]</sup>。两项有影响力的研究结果表明对于 p III A-N2 期 NSCLC 患者,术后辅助放疗虽然能明显改善无局部复发生存期,但不能明显改善 OS 或 DFS<sup>[26-27]</sup>。本研究单因素和多因素分析均未发现术后辅助放疗的 OS 及 DFS 与未接受术后辅助放疗有差异。在真实世界中再次证实了对于 III A(N2) 期肺腺癌完全手术切除患者术后辅助放疗对生存期改善作用有限。

综上所述,在 III A(N2) 期肺腺癌完全手术切除的真实世界研究中,EGFR 基因阳性较常见。长期随访结果显示,OS 和 DFS 的中位时间为 82、26 个月,5 年 OS 率达 55%。EGFR 基因状态是 III A(N2) 期肺腺癌术后患者 OS 的独立影响因素。术后辅助化疗在改善患者生存结局中也同样发挥了一定的作用,但对于合并 EGFR 基因阳性的 III A(N2) 期肺腺癌术后患者,接受术后辅助化疗的作用值得深入探索。

## 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48.
- [2] ZHANG S, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. J National Cancer Center, 2021, 1(1):2-11.
- [3] FENG R, SU Q, HUANG X, et al. Cancer situation in China: what does the China cancer map indicate from the first national death survey to the latest cancer registration? [J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(1):75-86.
- [4] WEI W, ZENG H, ZHENG R, et al. Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7):342-349.
- [5] WANG N, MENGERSEN K, TONG S, et al. Global, regional, and national burden of lung cancer and its attributable risk factors, 1990 to 2017 [J]. Cancer, 2020, 126(18):4220-4234.
- [6] RUSCH V W, CHANSKY K, KINDLER H L, et al. The IASLC mesothelioma staging project: proposals for the M descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(12):2112-2119.
- [7] LI S, LI X. Analysis of EGFR, KRAS, and PIK3CA gene mutation rates and clinical distribution in patients with different types of lung cancer[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1):197.
- [8] ZHANG X, JIANG Y, YU H, et al. A comprehensive study on the oncogenic mutation and molecular pathology in Chinese lung adenocarcinoma patients[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1):172.
- [9] LI D, DING L, RAN W, et al. Status of 10 targeted genes of non-small cell lung cancer in eastern China: a study of 884 patients based on NGS in a single institution[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(9):2580-2589.
- [10] HAN B, TJULANDIN S, HAGIWARA K, et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: the IGNITE study[J]. Lung Cancer, 2017, 113:37-44.
- [11] PI C, XU C R, ZHANG M F, et al. EGFR muta-

- tions in early-stage and advanced-stage lung adenocarcinoma; analysis based on large-scale data from China[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7): 814-819.
- [12] MELOSKY B, KAMBARTEL K, HÄNTSCH EL M, et al. Worldwide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer; a meta-analysis[J]. *Mol Diagn Ther*, 2022, 26(1): 7-18.
- [13] SUDA K, MITSUDOMI T, SHINTANI Y, et al. Clinical impacts of EGFR mutation status: analysis of 5 780 surgically resected lung cancer cases[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(1): 269-276.
- [14] YANG X N, YAN H H, WANG J, et al. Real-world survival outcomes based on EGFR mutation status in chinese patients with lung adenocarcinoma after complete resection; results from the ICAN study[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 3(1): 100257.
- [15] LI J. Risk factor of brain metastases and its influence on patient prognosis after complete resection of non-small cell lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1): 406-413.
- [16] SUN S, MEN Y, KANG J, et al. A nomogram for predicting brain metastasis in III A-N2 non-small cell lung cancer after complete resection; a competing risk analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 781340.
- [17] WANG L, GE L, ZHANG G, et al. Clinical characteristics and survival outcomes of patients with pneumonectomies; a population-based study [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 948026.
- [18] BAO Y, YANG X, MEN Y, et al. Postoperative radiotherapy improves survival of patients with ypN2 non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery; a propensity score matching study of the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(3): 404-411.
- [19] WU Y L, JOHN T, GROHE C, et al. Postoperative chemotherapy use and outcomes From ADAURA: osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR-mutated NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 423-433.
- [20] ZHAO N, WU Z P, YANG J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitors as adjuvant treatment for patients with resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation; a meta-analysis of randomized controlled clinical trials [J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 45.
- [21] WU Y L, TSUBOI M, HE J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(18): 1711-1723.
- [22] HE J, SU C, LIANG W, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II—III A EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(9): 1021-1029.
- [23] HUI Z, MEN Y, HU C, et al. Effect of postoperative radiotherapy for patients with p III A-N2 non-small cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy; the phase 3 PORT-C randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1178-1185.
- [24] LEI T, LI J, ZHONG H, et al. Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 680615.
- [25] WANG S F, MAO N Q, ZHAO W H, et al. Postoperative radiotherapy in p III A-N2 non-small cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy; a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(28): e29550.
- [26] HUI Z, MEN Y, HU C, et al. OA12. 06; a prospective randomized phase III study of precise PORT for patients with p III A-N2 NSCLC after complete resection and adjuvant chemotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10S): S238-239.
- [27] LE PECHOUX C, POUREL N, BARLESI F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 104-114.