

肿瘤临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002947

热消融联合放化疗治疗提高中晚期非小细胞肺癌的生存率： 一项倾向评分匹配

喻 瑞, 阳 昊, 黎友伦, 钟冰倩

(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:探讨热消融联合放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床疗效。**方法:**应用美国监测、流行病学和最终结果数据库(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)收集 2004 年至 2016 年接受放化疗的Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC 患者 51 730 例,通过倾向评分匹配法均衡组间协变量差异, Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验分析比较 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), Cox 比例风险模型评估热消融联合放化疗是否为影响预后的独立危险因素。**结果:**经过倾向评分匹配后,热消融联合放化疗组的 1 年 OS(52.11% vs. 45.90%, $P=0.017$)和 1 年 LCSS(54.9% vs. 48.09%, $P=0.008$)均优于仅放化疗组。亚组分析显示,对于年龄>70 岁的患者,匹配前后热消融联合放化疗的 OS 和 LCSS 均优于仅放化疗组;而对于≤70 岁的患者虽有生存获益,但差异无统计学意义。多因素分析显示肿瘤大小、M 分期、治疗方法均是 OS 和 LCSS 的独立预后因素。**结论:**对于中晚期 NSCLC 患者,热消融联合放化疗可能是一种潜在的治疗方案选择,特别是对于年龄>70 岁的患者。

【关键词】热消融;非小细胞肺癌;SEER 数据库;倾向评分匹配法

【中图分类号】R563.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-06-01

Thermal ablation combined with chemoradiotherapy improves survival rate in intermediate and advanced non-small cell lung cancer: a propensity score matching

Yu Rui, Yang Hao, Li Youlun, Zhong Bingqian

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy of thermal ablation combined with chemoradiotherapy in the treatment of intermediate and advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods:** Based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 51 730 patients with stage Ⅲ/Ⅳ NSCLC who received chemoradiotherapy from 2004 to 2016 were collected. Propensity score matching(PSM) was used to balance the covariate differences between the two groups. Kaplan-Meier curves and log-rank test were used to compare the overall survival(OS) and lung cancer specific survival(LCSS) of the 2 groups. Cox proportional risk model was used to evaluate whether thermal ablation combined with chemoradiotherapy was an independent risk factor for prognosis. **Results:** After PSM, the thermal ablation combined with chemoradiotherapy group had better 1 year OS(52.11% vs. 45.90%, $P=0.017$) and 1 year LCSS(54.9% vs. 48.09%, $P=0.008$) than chemoradiotherapy alone group. When analyzed by subgroup, for patients aged>70 years, the OS and LCSS of thermal ablation combined with chemoradiotherapy group were better than those of chemoradiotherapy alone group before and after the PSM. For patients aged≤70 years, there was a survival benefit, but the difference was not statistically significant. Multivariate analysis showed that tumor size, M stage and treatment were independent prognostic factors for OS and LCSS. **Conclusion:** For patients with intermediate and advanced NSCLC, thermal ablation combined with chemoradiotherapy may be a potential treatment option, especially for those aged>70 years.

【Key words】thermal ablation; non-small cell lung cancer; SEER database; propensity score matching

作者介绍:喻 瑞, Email: 724846683@qq.com,

研究方向:肺癌的研究和治疗。

通信作者:黎友伦, Email: liyoulun83@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211206.1625.034.html>

(2021-12-07)

肺癌中超过 80% 的患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 并且 75% 以上的 NSCLC 患者临床诊断时已处于中晚期^[1], 放疗联合化疗的综合治疗成为其主要治疗手段, 但其疗效并不令人满意。现需新的治疗手段去改善患者的生存状况。

热消融术是一种新兴微创治疗方法, 具有可重复治疗、创伤小的特点, 已广泛应用于肺部肿瘤治疗。并且其联合放化疗可以为 NSCLC 患者提供一种新的治疗手段。目前关于热消融联合放化疗治疗中晚期 NSCLC 患者的临床意义尚不明确。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, 应用倾向评分匹配法(propensity score matching, PSM)探讨热消融联合放化疗对中晚期 NSCLC 患者预后的影响情况。

1 材料与方法

1.1 对象

通过 SEER*Stat 软件(v8.3.6 版本)提取 SEER 数据库登记的 2004 年至 2016 年病理学和细胞学诊断的行放化疗治疗的Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC 患者信息, 根据有无行热消融治疗分为热消融联合放化疗组和仅放化疗组。

1.2 入组和排除标准

入组标准: ①病理学或细胞学确诊为Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC; ②治疗方案为化疗联合放疗; ③行或未行热消融; ④随访信息完整。

排除标准: ①多原发癌; ②治疗手段包括除放化疗及热消融术以外的其他治疗手段; ③年龄小于 18 岁; ④病理类型、分期、生存时间、死亡原因、治疗方案等基本信息不明确或缺失。

1.3 提取整理指标

收集人口统计学特征(性别、年龄、种族、婚姻状况); 肿瘤特征(部位、大小、组织学分类及等级); 治疗特征; 生存特征(生存月数、生存状态、死亡原因)。主要结果定义为总体生存期(overall survival, OS); 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); 从诊断到死于肺癌的时间。

1.4 统计学处理

年龄等计量资料采用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以 $n(\%)$ 形式表示, 组间比较采用卡方检验。由于组间存在选择偏倚, 采用 1:3 最近邻匹配法, 设定卡钳值为 0.05 进行倾向匹配分

析。使用 Kaplan-Meier 函数绘制患者的 OS 和 LCSS 生存曲线, log-rank 检验评价组间生存率差异。Cox 回归模拟进行多因素分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 Empower Stats(易俪统计)、R 软件进行统计分析, 并用 Graph-Pad Prism 8.0 绘制生存曲线图。

2 结果

2.1 患者临床特征

共纳入符合条件的 NSCLC 患者 51 730 例, 基本情况见表 1。中位年龄为 64(57, 72)岁, 小于 70 岁的患者占 71.24%, 超过一半为白种人(78.79%), 已婚 56.59%, 肿瘤位于右侧占 60.29%, 肺上叶占 60.75%。全组中位随访时间为 59 个月, 随访期间一共死亡 42 662 例患者, 其中 39 987 例患者死于 NSCLC。全组中位 OS 与 LCSS 分别为 11 个月和 12 个月, 1、2、3 年 OS 分别为 45.48%、23.98%、15.29%。1、2、3 年 LCSS 分别为 47.35%、25.93%、17.11%。

在匹配前的人群中, 与仅放化疗组相比, 热消融术联合放化疗组患者年龄更小($P<0.001$), 鳞癌更常见($P<0.001$), 肿瘤较小($P=0.001$), 肿瘤 M 分期($P<0.001$)更低, 在性别、婚配、N 分期和侧方部位方面, 2 组之间没有统计学差异。经过 1:3 倾向评分匹配后, 2 组间各匹配变量差异均无统计学意义, 表明匹配后 2 组数据均衡(表 1)。

2.2 生存分析

2.2.1 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, 热消融联合放化疗组的 OS 和 LCSS 均较仅放化疗组好, 2 组 1 年 OS 和 LCSS 分别为 51.88% vs. 45.45% ($P=0.033$) (图 1A) 和 54.62% vs. 47.32% ($P=0.017$) (图 1B)。亚组分析发现, 对于年龄 ≤ 70 岁的患者, 热消融联合放化疗组与仅放化疗组的 1 年 OS 和 LCSS 分别为 50.34% vs. 46.50% ($P=0.334$) (图 2A) 和 52.97% vs. 48.13% ($P=0.180$) (图 2B); 对于年龄 > 70 岁的患者, 热消融联合放化疗组与仅放化疗组的 1 年 OS 和 LCSS 分别为 59.26% vs. 42.85% ($P=0.002$) (图 3A) 和 62.60% vs. 45.29% ($P=0.003$) (图 3B)。

2.2.2 倾向评分匹配后的生存情况 匹配后, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 结果显示热消融联合放化疗组与仅放化疗组的中位 OS 和 LCSS 分别为 13 个月 vs. 11 个月 ($P=0.017$) 和 13 个月 vs. 12 个月 ($P=0.008$), 1 年 OS 和 LCSS 分别为 52.11% vs. 45.90% ($P=0.017$) (图 4A) 和 54.9% vs. 48.09% ($P=0.008$) (图 4B)。然后对年龄进行亚组分析发现, 对于年龄 ≤ 70 岁的患者, 热消融联合放化疗组与仅放化疗组的 1 年 OS 和 LCSS 分别为 50.6% vs. 46.34% ($P=0.343$) (图 5A) 和 53.29% vs. 48.02% ($P=0.213$) (图 5B); 对于年龄 > 70 岁的患

表 1 患者基本资料及倾向性评分匹配前后患者基本信息对比 [$M_d(P_{25}, P_{75})$; $n, \%$]

项目	倾向性评分匹配前			P 值	倾向性评分匹配后			P 值
	全组	放化疗 (n=51 477)	热消融术+放化疗 (n=253)		放化疗 (n=744)	热消融术+放化疗 (n=250)		
年龄/岁				<0.001				0.377
≤70	36 851(71.24)	36 642(71.18)	209(82.61)		594(79.84)	206(82.40)		
>70	14 879(28.76)	14 835(28.82)	44(17.39)		150(20.16)	44(17.60)		
性别				0.881				0.922
女	22 455(43.41)	22 344(43.41)	111(43.87)		333(44.76)	111(44.40)		
男	29 275(56.59)	29 133(56.59)	142(56.13)		411(55.24)	139(55.60)		
人种				0.038				0.961
白种人	40 759(78.79)	40 554(78.78)	205(81.03)		595(79.98)	202(80.80)		
黑种人	6 981(13.50)	6 942(13.49)	39(15.42)		121(16.26)	39(15.60)		
其他人种	3 990(7.71)	3 981(7.73)	9(3.55)		28(3.76)	9(3.60)		
婚配				0.168				0.786
结婚	29 274(56.59)	29 146(56.62)	128(50.59)		393(52.82)	127(50.80)		
单身	7 295(14.10)	7 252(14.08)	43(17.00)		111(14.92)	43(17.20)		
离异	13 540(26.18)	13 464(26.16)	76(30.04)		226(30.38)	74(29.60)		
未知	1 621(3.13)	1 615(3.14)	6(2.37)		14(1.88)	6(2.40)		
侧方部位				0.062				0.845
左侧	20 544(39.71)	20 458(39.74)	86(33.99)		261(35.08)	86(34.40)		
右侧	31 186(60.29)	31 019(60.26)	167(66.01)		483(64.92)	164(65.60)		
原发部位				<0.001				0.998
主支气管	2 789(5.39)	2 722(5.29)	67(26.48)		198(26.61)	64(25.60)		
肺上叶	31 428(60.75)	31 301(60.81)	127(50.20)		365(49.06)	127(50.80)		
肺中叶	2 050(3.96)	2 048(3.98)	2(0.79)		7(0.94)	2(0.80)		
肺下叶	12 404(23.98)	12 360(24.01)	44(17.39)		133(17.88)	44(17.60)		
肺重叠性病变	489(0.95)	485(0.94)	4(1.58)		13(1.75)	4(1.60)		
其他	2 570(4.97)	2 561(4.97)	9(3.56)		28(3.76)	9(3.60)		
组织学等级				<0.001				0.897
Ⅰ/Ⅱ	7 920(15.31)	7 875(15.30)	45(17.79)		125(16.80)	45(18.00)		
Ⅲ/Ⅳ	16 261(31.43)	16 146(31.36)	115(45.45)		334(44.89)	112(44.80)		
未知	27 549(53.26)	27 456(53.34)	93(36.76)		285(38.31)	93(37.20)		
病理类型				<0.001				0.923
腺癌	25 305(48.92)	25 232(49.02)	73(28.85)		229(30.78)	73(29.20)		
鳞癌	14 804(28.62)	14 668(28.49)	136(53.75)		385(51.75)	133(53.20)		
大细胞肺癌	1 547(2.99)	1 537(2.99)	10(3.95)		25(3.36)	10(4.00)		
其他	10 074(19.47)	10 040(19.50)	34(13.45)		105(14.11)	34(13.60)		
肿瘤大小/cm				0.001				0.137
0~3.0	13 156(25.43)	13 118(25.48)	38(15.02)		153(20.56)	36(14.40)		
3.1~5.0	16 264(31.44)	16 167(31.41)	97(38.34)		253(34.01)	97(38.80)		
5.1~7.0	11 963(23.13)	11 895(23.11)	68(26.88)		181(24.33)	67(26.80)		
>7	10 347(20.00)	10 297(20.00)	50(19.76)		157(21.10)	50(20.00)		
AJCC N 分期				0.243				0.811
N0	7 795(15.07)	7 764(15.08)	31(12.25)		105(14.11)	31(12.40)		
N1	3 773(7.29)	3 758(7.30)	15(5.93)		49(6.59)	15(6.00)		
N2	28 910(55.89)	28 753(55.86)	157(62.06)		457(61.42)	154(61.60)		
N3	11 252(21.75)	11 202(21.76)	50(19.76)		133(17.88)	50(20.00)		
AJCC M 分期				<0.001				0.469
M0	21 892(42.32)	21 747(42.25)	145(57.31)		403(54.17)	142(56.80)		
M1	29 838(57.68)	29 730(57.75)	108(42.69)		341(45.83)	108(43.20)		

者,热消融联合放化疗组与仅放化疗组的 1 年 OS 和 LCSS 分别为 57.26% vs. 44.17%($P=0.003$)(图 6A)和 59.16% vs. 48.41%($P=0.005$)(图 6B)。

2.3 OS 及 LCSS 的单因素和多因素分析

2.3.1 匹配前的单因素和多因素分析 匹配前的 OS 及 LCSS 的单因素分析结果见于表 2,纳入年龄、性别、人种、原发部

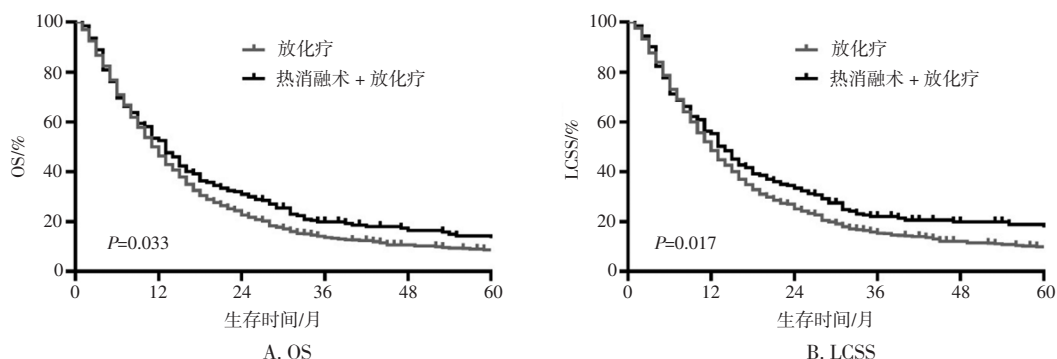


图 1 倾向性评分匹配前热消融联合放化疗组与仅放化疗组 Kaplan-Meier 分析

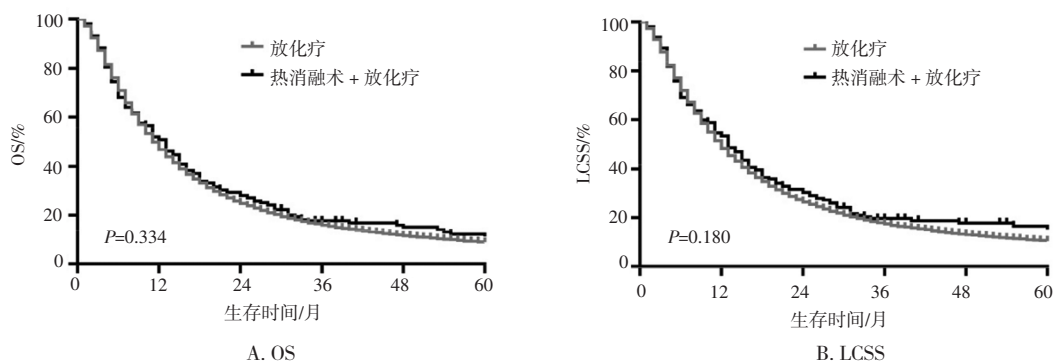


图 2 倾向性评分匹配前在年龄≤70岁热消融联合放化疗组与仅放化疗组 Kaplan-Meier 分析

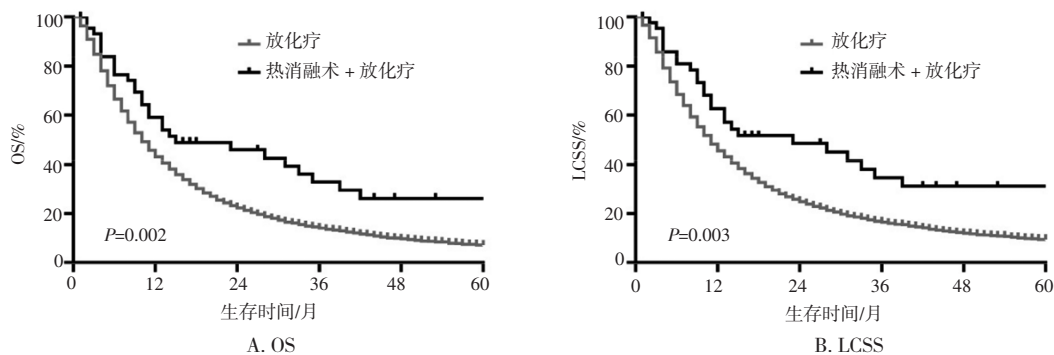


图 3 倾向性评分匹配前在年龄>70岁热消融联合放化疗组与仅放化疗组 Kaplan-Meier 分析

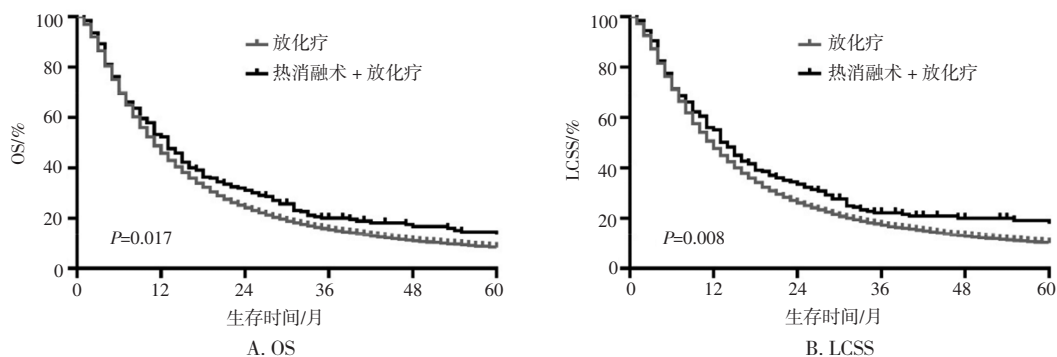


图 4 倾向性评分匹配后热消融联合放化疗组与仅放化疗组 Kaplan-Meier 分析

位、组织学等级、病理类型、肿瘤大小、AJCC N 分期、AJCC M 分期、治疗方法变量进行 Cox 多因素分析。结果显示,年龄>70 岁的患者死亡风险是年龄≤70 岁患者的 1.20 倍 ($P<$

0.001), 而肿瘤死亡风险则是其 1.17 倍 ($P<0.001$)。男性患者的死亡风险、肿瘤死亡风险均为女性患者的 1.18 倍 (均 $P<0.001$)。热消融术+放化疗与放化疗相比,降低 16% ($P=0.014$)

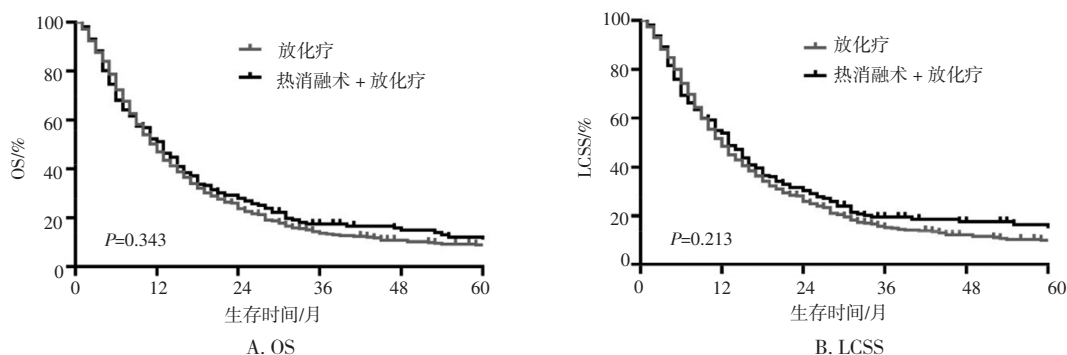


图 5 倾向性评分匹配后在年龄 ≤ 70 岁热消融联合放疗组与仅放疗组 Kaplan-Meier 分析

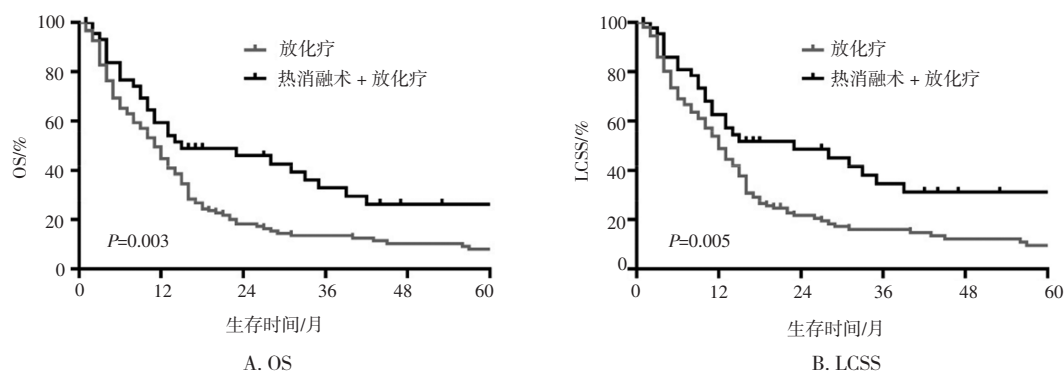


图 6 倾向性评分匹配后在年龄 > 70 岁热消融联合放疗组与仅放疗组 Kaplan-Meier 分析

的死亡风险和 18% ($P=0.009$) 的肿瘤死亡风险。白种人、原发部位位于支气管、组织学等级越高、病理类型为鳞癌或大细胞癌、肿瘤体积越大、淋巴结分期越高和 M1 期的患者预后越差 (表 2)。

2.3.2 匹配后的单因素和多因素分析 匹配后的 OS 及 LCSS 的单因素分析结果见表 3, 与匹配前相比, 匹配后 Cox 多因素分析最终纳入变量更少, 包括年龄、性别、肿瘤大小、AJCC N 分期、AJCC M 分期、治疗方法。结果显示, 性别、肿瘤大小、AJCC M 分期、治疗方法是 OS 的独立预后影响因素, 其 HR 值分别为: 1.15 (95%CI=1.00~1.32, 男性 vs. 女性), 1.42 (95%CI=1.15~1.77, 肿瘤大小 > 7 cm vs. 肿瘤大小 0~3 cm), 1.68 (95%CI=1.46~1.93, M1 vs. M0), 0.82 (95%CI=0.69~0.96, 热消融术+放疗 vs. 放疗)。而肿瘤大小、AJCC N 分期、AJCC M 分期和治疗方法为 LCSS 的独立预后因素, 其 HR 分别为: 1.48 (95%CI=1.18~1.85, 肿瘤大小 > 7 cm vs. 肿瘤大小 0~3 cm), 1.34 (95%CI=1.05~1.72, N3 vs. N0), 1.82 (95%CI=1.57~2.11, M1 vs. M0), 0.79 (95%CI=0.67~0.94, 热消融术+放疗 vs. 放疗) (表 3)。

3 讨论

非小细胞肺癌作为肺癌的主要类型, 近 2/3 的患者在有症状就诊时, 已处于中晚期阶段。对于没

有敏感基因突变或 PD-L1 高表达患者, 放疗是其主要治疗手段之一, 但化疗 1 年生存率不足 40%, 放疗 5 年生存率不足 10%^[2-3]。

热消融疗法是一种可替代立体定向全身放射治疗和外科手术的局部治疗方法, 具有安全性、有效性、可重复性, 现已被广泛应用于肺恶性肿瘤的治疗^[4]。多项研究表明热消融与放疗、化疗相结合时具有协同作用, 还可减少放射性肺炎的发生率, 提高 NSCLC 患者的存活率^[5-9]。Wei ZG 等^[10]研究表明微波消融联合化疗的中位无进展生存期可达 8.7 个月, 中位 OS 达 21.3 个月。在另一项多中心、前瞻性随机病例对照研究中进一步验证了在晚期 NSCLC 的治疗中, 热消融与化疗联合治疗比单纯化疗有更长的中位 PFS (10.3 个月 vs. 4.9 个月, $P<0.001$), 更长的中位 OS (未达中位 OS vs. 12.6 个月, $P<0.001$)^[11]。同时射频消融联合放疗可以提高中晚期 NSCLC 患者的 1 年生存率 ($P=0.02$)^[3]。另一项随机对照实验比较了微波消融联合放疗与单纯放疗在治疗局部晚期 NSCLC 的预后差异, 发现其 2 年 OS 无统计学差异 ($P=0.297$), 但消融组可以减少放射性肺炎的发生率 (3.9% vs. 31.9%, $P<0.01$)^[9]。

表 2 PSM 前的 OS 及 LCSS 的单因素和多因素分析

项目	OS				LCSS			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄/岁								
≤70	1.00		1.00		1.00		1.00	
>70	1.10(1.08,1.12)	<0.001	1.20(1.17,1.22)	<0.001	1.06(1.04,1.09)	<0.001	1.17(1.14,1.19)	<0.001
性别								
女	1.00		1.00		1.00		1.00	
男	1.17(1.15,1.19)	<0.001	1.18(1.16,1.21)	<0.001	1.16(1.13,1.18)	<0.001	1.18(1.15,1.20)	<0.001
人种								
白种人	1.00		1.00		1.00		1.00	
黑种人	0.91(0.89,0.94)	<0.001	0.92(0.90,0.95)	<0.001	0.91(0.89,0.94)	<0.001	0.92(0.89,0.95)	<0.001
其他人种	0.82(0.79,0.85)	<0.001	0.75(0.72,0.78)	<0.001	0.83(0.80,0.87)	<0.001	0.76(0.73,0.79)	<0.001
婚配								
结婚	1.00				1.00			
单身	0.99(0.96,1.02)	0.409			0.99(0.96,1.02)	0.445		
离异	1.01(0.99,1.04)	0.280			1.00(0.98,1.03)	0.807		
未知	0.95(0.89,1.00)	0.280			0.93(0.88,0.99)	0.015		
侧方部位								
左侧	1.00				1.00			
右侧	1.00(0.98,1.02)	0.687			1.00(0.98,1.02)	0.988		
原发部位								
主支气管	1.00		1.00		1.00		1.00	
肺上叶	0.94(0.90,0.98)	0.003	0.92(0.89,0.97)	<0.001	0.94(0.90,0.98)	0.006	0.92(0.88,0.96)	<0.001
肺中叶	0.97(0.91,1.03)	0.321	0.95(0.89,1.01)	0.115	0.97(0.91,1.04)	0.376	0.95(0.89,1.01)	0.092
肺下叶	1.03(0.98,1.07)	0.267	1.00(0.95,1.04)	0.841	1.03(0.98,1.08)	0.237	0.99(0.95,1.04)	0.735
肺重叠性病变	1.15(1.03,1.27)	0.011	1.11(1.00,1.23)	0.052	1.13(1.02,1.26)	0.023	1.09(0.98,1.21)	0.122
其他	1.06(1.00,1.13)	0.054	1.01(0.95,1.07)	0.850	1.06(1.00,1.13)	0.051	1.00(0.94,1.06)	0.991
组织学等级								
I/II	1.00		1.00		1.00		1.00	
III/IV	1.13(1.09,1.16)	<0.001	1.08(1.05,1.12)	<0.001	1.14(1.11,1.18)	<0.001	1.09(1.06,1.13)	<0.001
未知	1.08(1.05,1.11)	<0.001	1.03(1.00,1.06)	0.029	1.10(1.07,1.13)	<0.001	1.04(1.01,1.07)	0.005
病理类型								
腺癌	1.00		1.00		1.00		1.00	
鳞癌	1.04(1.01,1.06)	0.002	1.15(1.12,1.18)	<0.001	1.00(0.98,1.02)	0.928	1.12(1.09,1.15)	<0.001
大细胞肺癌	1.18(1.12,1.25)	<0.001	1.25(1.18,1.32)	<0.001	1.19(1.13,1.26)	<0.001	1.26(1.19,1.33)	<0.001
其他	1.17(1.14,1.20)	<0.001	1.22(1.19,1.25)	<0.001	1.16(1.13,1.19)	<0.001	1.21(1.18,1.24)	<0.001
肿瘤大小/cm								
0~3.0	1.00		1.00		1.00		1.00	
3.1~5.0	1.07(1.05,1.10)	<0.001	1.07(1.05,1.10)	<0.001	1.08(1.05,1.11)	<0.001	1.08(1.06,1.11)	<0.001
5.1~7.0	1.14(1.11,1.17)	<0.001	1.15(1.12,1.19)	<0.001	1.15(1.12,1.18)	<0.001	1.17(1.13,1.20)	<0.001
>7	1.26(1.23,1.30)	<0.001	1.30(1.26,1.33)	<0.001	1.28(1.24,1.32)	<0.001	1.33(1.29,1.37)	<0.001
AJCC N 分期								
N0	1.00		1.00		1.00		1.00	
N1	1.01(0.97,1.06)	0.568	1.07(1.02,1.12)	0.002	1.01(0.97,1.06)	0.622	1.07(1.03,1.12)	0.002
N2	0.95(0.92,0.97)	<0.001	1.14(1.11,1.17)	<0.001	0.94(0.91,0.97)	<0.001	1.14(1.11,1.17)	<0.001
N3	1.04(1.01,1.07)	0.013	1.22(1.18,1.26)	<0.001	1.04(1.01,1.08)	0.012	1.22(1.18,1.27)	<0.001
AJCC M 分期								
M0	1.00		1.00		1.00		1.00	
M1	1.82(1.78,1.85)	<0.001	2.04(2.00,2.08)	<0.001	1.91(1.88,1.95)	<0.001	2.13(2.09,2.18)	<0.001
治疗方法								
放化疗	1.00		1.00		1.00		1.00	
热消融术+放化疗	0.85(0.74,0.98)	0.023	0.84(0.73,0.96)	0.014	0.83(0.72,0.96)	0.011	0.82(0.71,0.95)	0.009

目前尚不清楚热消融联合放化疗能否提高中晚期 NSCLC 患者的临床预后。本研究在匹配前 2 组患者的年龄、人种、原发部位、组织学等级、病理

类型、肿瘤大小、AJCC M 分期情况差异有统计学意义,匹配后 2 组患者的临床资料和治疗情况差异均无统计学意义,说明消除混杂因素影响后热消融联

表 3 PSM 后的 OS 及 LCSS 的单因素和多因素分析

项目	OS				LCSS			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄/岁								
≤70	1.00		1.00		1.00		1.00	
>70	1.01(0.85, 1.21)	0.882	1.05(0.88, 1.25)	0.588	0.96(0.80, 1.15)	0.660	1.00(0.83, 1.20)	0.998
性别								
女	1.00		1.00		1.00		1.00	
男	1.15(1.00, 1.32)	0.046	1.15(1.00, 1.32)	0.045	1.11(0.96, 1.28)	0.142	1.11(0.96, 1.28)	0.157
人种								
白种人	1.00				1.00			
黑种人	0.95(0.78, 1.14)	0.572			0.93(0.76, 1.13)	0.476		
其他人种	1.14(0.79, 1.63)	0.482			1.22(0.85, 1.75)	0.279		
婚配								
结婚	1.00				1.00			
单身	0.93(0.77, 1.14)	0.501			0.92(0.75, 1.13)	0.447		
离异	0.93(0.80, 1.09)	0.385			0.94(0.80, 1.10)	0.423		
未知	0.92(0.54, 1.56)	0.755			0.85(0.48, 1.51)	0.577		
侧方部位								
左侧	1.00				1.00			
右侧	0.93(0.81, 1.07)	0.324			0.94(0.81, 1.09)	0.384		
原发部位								
主支气管	1.00				1.00			
肺上叶	0.88(0.75, 1.04)	0.122			0.89(0.75, 1.05)	0.171		
肺中叶	0.65(0.29, 1.46)	0.292			0.70(0.31, 1.58)	0.396		
肺下叶	0.93(0.76, 1.15)	0.516			0.96(0.78, 1.20)	0.739		
肺重叠性病变	0.95(0.53, 1.69)	0.853			0.94(0.51, 1.73)	0.854		
其他	1.55(1.08, 2.22)	0.018			1.68(1.17, 2.42)	0.005		
组织学等级								
I / II	1.00				1.00			
III / IV	1.00(0.83, 1.22)	0.971			1.01(0.82, 1.23)	0.961		
未知	1.10(0.90, 1.34)	0.367			1.12(0.91, 1.37)	0.294		
病理类型								
腺癌	1.00				1.00			
鳞癌	1.07(0.91, 1.25)	0.412			1.03(0.88, 1.21)	0.721		
大细胞肺癌	1.17(0.80, 1.70)	0.418			1.15(0.78, 1.69)	0.489		
其他	1.13(0.91, 1.41)	0.261			1.07(0.85, 1.34)	0.589		
肿瘤大小/cm								
0~3.0	1.00		1.00		1.00		1.00	
3.1~5.0	1.14(0.94, 1.39)	0.180	1.17(0.96, 1.42)	0.112	1.18(0.96, 1.45)	0.115	1.20(0.98, 1.48)	0.078
5.1~7.0	1.12(0.90, 1.38)	0.308	1.12(0.91, 1.39)	0.272	1.19(0.96, 1.48)	0.121	1.20(0.96, 1.49)	0.109
>7	1.39(1.12, 1.72)	0.003	1.42(1.15, 1.77)	0.001	1.44(1.15, 1.80)	0.002	1.48(1.18, 1.85)	0.001
AJCC N 分期								
N0	1.00		1.00		1.00		1.00	
N1	0.89(0.64, 1.23)	0.478	1.02(0.74, 1.42)	0.890	0.92(0.66, 1.29)	0.629	1.08(0.77, 1.52)	0.656
N2	0.98(0.80, 1.20)	0.855	1.17(0.96, 1.44)	0.126	1.00(0.81, 1.24)	0.982	1.22(0.99, 1.52)	0.066
N3	1.11(0.88, 1.41)	0.375	1.27(1.00, 1.61)	0.051	1.17(0.91, 1.50)	0.214	1.34(1.05, 1.72)	0.020
AJCC M 分期								
M0	1.00		1.00		1.00		1.00	
M1	1.63(1.42, 1.87)	<0.001	1.68(1.46, 1.93)	<0.001	1.71(1.48, 1.98)	<0.001	1.82(1.57, 2.11)	<0.001
治疗方法								
放化疗	1.00		1.00		1.00		1.00	
热消融术+放化疗	0.84(0.72, 0.99)	0.036	0.82(0.69, 0.96)	0.013	0.82(0.69, 0.97)	0.020	0.79(0.67, 0.94)	0.006

合放化疗确实可以提高 NSCLC 患者的生存率。与仅放化疗相比,热消融联合放化疗可以减少死亡风险 18%,其 1 年 OS 为 52.11%,而仅放化疗的 1 年

OS 为 45.90%。热消融联合放化疗可以减少肿瘤死亡风险 21%,其 1 年 LCSS 为 54.9%,而仅放化疗的 1 年 LCSS 为 48.09%。对年龄进行亚组分析发现,热

消融联合放化疗能提高年龄>70 岁患者的预后(1 年 OS:57.26% vs. 44.17%, $P=0.003$;1 年 LCSS:59.16% vs. 48.41%, $P=0.005$),而对于≤70 岁的 NSCLC 患者虽有生存获益,但差异无统计学意义(1 年 OS:50.6% vs. 46.34%, $P=0.343$;1 年 LCSS:53.29% vs. 48.02%, $P=0.213$)。目前尚不清楚为何年龄>70 岁的 NSCLC 患者可从热消融联合放化疗中获益,有几个因素可能导致了该结果。老年 NSCLC 患者通常有更多的合并症,对放化疗治疗耐受性差,与更多的骨髓抑制、非血液学毒性(放射性食管炎、放射性肺炎等)相关^[12-14],而大多数老年晚期 NSCLC 患者没有得到规范治疗^[15-16]。热消融治疗具有创伤小、可重复性的优点,在肿瘤控制不佳的老年 NSCLC 患者中可进一步减轻肿瘤负荷导致生存增加^[17-19]。而年纪较轻的 NSCLC 患者耐受性好,可获得规范的放化疗治疗。本研究中关于热消融、放化疗治疗的具体细节尚不清楚,仍需进一步行前瞻性研究探究年龄对热消融治疗的影响,以及不同年龄段患者治疗方案的选择。

有几个因素可能导致热消融联合放化疗获得更好的生存获益。首先与单纯化疗相比,热消融联合化疗可使肿瘤对化疗更敏感,可进一步促进肿瘤细胞氧化、应激并加速凋亡途径,使肿瘤细胞破坏、坏死^[8,20-22]。其次经热消融治疗后,机体外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4/CD8 比值、NK 细胞等免疫细胞明显升高,机体免疫力增强,肿瘤患者的负担得到减轻^[23-24]。热消融治疗后周围癌细胞残留可导致肿瘤复发,全身化疗可进一步杀灭残留肿瘤细胞^[25]。此外放疗在杀伤肿瘤细胞时需要氧,对肿瘤周围的富氧细胞具有良好的效果,而中心区域乏氧细胞效果欠佳,中心区域肿瘤细胞则可通过热消融技术杀死,两者之间具有互补作用。

本研究是回顾性研究,具有固有的限制。数据库中未提供患者吸烟史、基因突变情况、PD-L1 表达情况、基础疾病、热消融方式、放化疗治疗细节、治疗后并发症等信息。对于有敏感基因突变或 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 患者,靶向治疗、PD-L1 抑制剂为其可选治疗方案^[26]。不同的热消融方式、放化疗治疗细节可能导致结果差异^[27]。但该研究中,使用 PSM 法可在一定程度降低偏差。

综上所述,本研究表明热消融联合放化疗可以提高中晚期非小细胞肺癌患者的 OS 和 LCSS,尤其对年龄>70 岁的患者,需要在前瞻性研究中进一步去验证。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中国抗癌协会放射治疗专业委员会,等. 中国小细胞肺癌放射治疗临床指南(2020 版)[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2020,29(8):608-614.
- Radiation Oncology Branch of Chinese Medical Association,Radiation Oncologist Branch of Chinese Medical Doctor Association Professional Committee on Radiation Oncology,China AntiCancer Association Experts Committee on Radiation Oncology,et al. Clinical practice guideline for radiation therapy in small cell lung cancer(2020 version)[J]. Chin J Radiat Oncol,2020,29(8):608-614.
- [2] 王 新,姜 达. 晚期非小细胞肺癌化疗联合免疫治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(24):1287-1292.
- Wang X,Jiang D. Progress in chemotherapy combined with immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin J Clin Oncol,2018,45(24):1287-1292.
- [3] 韦 英,李 征,米登海,等. 射频消融联合放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(18):2609-2614.
- Wei Y,Li Z,Mi DH,et al. A systematic review of radiofrequency ablation combined with radiotherapy or chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. J Mod Oncol,2015,23(18):2609-2614.
- [4] Decker RH,Tanoue LT,Colasanto JM,et al. Evaluation and definitive management of medically inoperable early-stage non-small-cell lung cancer. Part 1:assessment and conventional radiotherapy[J]. Oncology (Williston Park),2006,20(7):727-736.
- [5] Ni X,Han JQ,Ye X,et al. Percutaneous CT-guided microwave ablation as maintenance after first-line treatment for patients with advanced NSCLC[J]. Onco Targets Ther,2015,8:3227-3235.
- [6] Li XS,Zhao M,Wang JP,et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation as supplemental therapy after systemic chemotherapy for selected advanced non-small cell lung cancers[J]. AJR Am J Roentgenol,2013,201(6):1362-1367.
- [7] Wei ZG,Ye X,Yang X,et al. Microwave ablation plus chemotherapy improved progression-free survival of advanced non-small cell lung cancer compared to chemotherapy alone[J]. Med Oncol,2015,32(2):464.
- [8] Goldberg SN,Saldinger PF,Gazelle GS,et al. Percutaneous tumor ablation:increased necrosis with combined radio-frequency ablation and intratumoral doxorubicin injection in a rat breast tumor model[J]. Radiology,2001,220(2):420-427.

- [9] Chen S, Yang SZ, Xu S, et al. Comparison between radiofrequency ablation and sublobar resections for the therapy of stage I non-small cell lung cancer; a meta-analysis[J]. PeerJ, 2020, 8: e9228.
- [10] Wei ZG, Ye X, Yang X, et al. Microwave ablation in combination with chemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015, 38(1): 135-142.
- [11] Pusceddu C, Melis L, Sotgia B, et al. Usefulness of percutaneous microwave ablation for large non-small cell lung cancer: a preliminary report[J]. Oncol Lett, 2019, 18(1): 659-666.
- [12] Jiang N, Chen XC, Zhao Y. Analysis of the risk factors for myelo-suppression after concurrent chemoradiotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Support Care Cancer, 2013, 21(3): 785-791.
- [13] Giorgio CG, Pappalardo A, Russo A, et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Anti Cancer Drugs, 2007, 18(6): 713-719.
- [14] Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, et al. Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(7): 983-990.
- [15] Takigawa N, Kiura K, Segawa Y, et al. Benefits and adverse events among elderly patients receiving concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Okayama lung cancer study group trial 0007[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(6): 1087-1091.
- [16] Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, et al. How do elderly poor prognosis patients tolerate palliative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer stage III? A subset analysis from a clinical phase III trial[J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(3): 183-192.
- [17] Zeng CX, Lu JW, Tian YT, et al. Thermal ablation versus wedge resection for stage I non-small cell lung cancer based on the eighth edition of the TNM classification; a population study of the US SEER database[J]. Front Oncol, 2020, 10: 571684.
- [18] Weller A, O'Brien MER, Ahmed M, et al. Mechanism and non-mechanism based imaging biomarkers for assessing biological response to treatment in non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2016, 59: 65-78.
- [19] Wei ZG, Zhan XM, Fan LL, et al. Programmed death-ligand 1 expression and CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in advanced non-small cell lung cancer treated with microwave ablation and chemotherapy[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 35(1): 591-598.
- [20] Goldberg SN, Girnan GD, Lukyanov AN, et al. Percutaneous tumor ablation: increased necrosis with combined radio-frequency ablation and intravenous liposomal doxorubicin in a rat breast tumor model[J]. Radiology, 2002, 222(3): 797-804.
- [21] Goldberg SN, Kamel IR, Kruskal JB, et al. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: increased tumor destruction with adjuvant liposomal doxorubicin therapy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 179(1): 93-101.
- [22] Solazzo SA, Ahmed M, Schor-Bardach R, et al. Liposomal doxorubicin increases radiofrequency ablation-induced tumor destruction by increasing cellular oxidative and nitrative stress and accelerating apoptotic pathways[J]. Radiology, 2010, 255(1): 62-74.
- [23] Erinjeri JP, Thomas CT, Samoilia A, et al. Image-guided thermal ablation of tumors increases the plasma level of interleukin-6 and interleukin-10[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24(8): 1105-1112.
- [24] Ni Y, Ye X, Wan C, et al. Percutaneous microwave ablation(MWA) increased the serum levels of VEGF and MMP-9 in stage I non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33(4): 435-439.
- [25] Sun YH, Song PY, Guo Y, et al. Effects of microwave ablation or its combination with whole-body chemotherapy on serum vascular endothelial growth factor levels in patients with stage III B/IV NSCLC[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 10015-10025.
- [26] 徐 嵩, 赵世康, 任 凡, 等. 非小细胞肺癌新辅助靶向及免疫治疗研究进展和展望[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(6): 299-303.
- Xu S, Zhao SK, Ren F, et al. Progress and prospects of neoadjuvant target therapy and immunotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Chin J Clin Oncol, 2020, 47(6): 299-303.
- [27] Ye X, Fan WJ, Wang H, et al. Expert consensus workshop report: guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors (2018 edition)[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(4): 730-744.

(责任编辑:唐秋姗)