

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.004

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.004>

手术、立体定向放射治疗与经皮穿刺消融治疗早期非小细胞肺癌效果的网状荟萃分析

郝鹏, 肖洪秋, 李瞳, 田辉

(山东大学齐鲁医院胸外科, 济南 250000)

[摘要] 目的: 探讨并比较早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者行手术治疗、立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)及经皮穿刺消融治疗的效果。方法: 检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、Web of Science及中国知网、万方、维普、CBM等中英文数据库中已发表的手术、SBRT及经皮穿刺消融治疗早期NSCLC的相关文献。提取结局指标总生存率(overall survival, OS)和无进展生存率(progression-free survival, PFS)的风险比(hazard ratio, HR)及其95%CI, 使用R软件进行网状荟萃分析并评价结果。结果: 纳入文献38篇, 其中手术患者2 964例, SBRT患者1 960例, 消融治疗患者378例。以OS为结局合并后, 与手术对比, SBRT HR=1.55(95%CI: 1.31~1.81), 消融HR=1.46(95%CI: 1.04~2.05); 以PFS为结局合并后, 与手术对比, SBRT HR=1.56(95%CI: 1.23~1.97), 消融HR=1.73(95%CI: 1.19~2.56)。结论: 手术组患者OS和PFS的HR最低, 目前证据提示手术治疗对早期NSCLC患者效果最好。SBRT及经皮穿刺消融效果相近, 可用于无法耐受手术的患者, 用于可手术患者治疗效果有待进一步评价。

[关键词] 非小细胞肺癌; 治疗; 手术; 立体定向放射治疗; 消融; 网状荟萃分析

Comparison among surgery, stereotactic body radiation therapy, and ablation for early-stage non-small cell lung cancer: A Bayesian network Meta-analysis

HAO Peng, XIAO Hongqiu, LI Tong, TIAN Hui

(Department of Thoracic Surgery, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250000, China)

Abstract **Objective:** To investigate and compare the effects of surgery, stereotactic body radiotherapy (SBRT), and percutaneous ablation in patients with early non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Eligible studies about surgical treatment, SBRT, and percutaneous ablation for early NSCLC were retrieved from PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science and Chinese databases such as CNKI, Wanfang, VIP and CBM. The hazard ratio (HR) and 95%CI of the overall survival (OS) rate and progression-free survival (PFS) rate were extracted, and the R software was used to perform the Bayesian network meta-analysis and evaluate the

收稿日期 (Date of reception): 2022-03-01

通信作者 (Corresponding author): 田辉, Email: tianhuiql@email.sdu.edu.cn

results. **Results:** A total of 38 studies were included, including 2 964 patients treated with surgery, 1 960 patients treated with SBRT, and 378 patients treated with percutaneous ablation. Compared with surgery, the HR of pooled OS with SBRT was 1.55 (95%CI: 1.31 to 1.81), the HR of pooled OS with ablation was 1.46 (95%CI: 1.04 to 2.05); the HR of pooled PFS with SBRT was 1.56 (95%CI: 1.23 to 1.97), and the HR of pooled PFS with ablation was 1.73 (95%CI: 1.19 to 2.56). **Conclusion:** The HR of OS and PFS in patients with surgical treatment is the lowest, indicating that surgical treatment has the best effect on patients with early NSCLC. The effects of SBRT and percutaneous puncture are similar. More evidences are needed to further evaluate the using of SBRT and ablation in operable patients.

Keywords non-small cell lung cancer; treatment; surgery; stereotactic body radiation therapy; ablation; network Meta-analysis

肺癌是世界上发病率最高的恶性肿瘤之一, 也是最常见的癌症死亡原因, 2020年肺癌死亡占癌症死亡总数的18%^[1]。2020年我国肺癌发病率及病死率均排第1位, 约占该年全球癌症发病和死亡总数的23.7%和30.2%^[2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型。随着CT筛查的日益普及, 越来越多的肺癌可以在早期识别, 并进行早期治疗以改善患者预后, 延长生存时间。目前以肺叶切除术并肺门纵隔淋巴结清扫术为代表的手术治疗仍是早期NSCLC治疗的金标准^[3]。近年来, 随着术后快速康复理念及胸腔镜、达芬奇机器人等技术的逐渐发展, 对于满足特定条件的NSCLC, 包括肺段切除术及楔形切除术在内的亚肺叶切除术也成为一种潜在的选择, 在保证治疗效果及手术安全的情况下, 可以保留更多的健康肺组织及相应的肺功能^[4-7]。但对于年龄较大、心肺功能储备较差或者合并其他慢性疾病的患者, 亚肺叶切除手术风险仍然较大, 或者部分患者主观意愿上不愿选择手术治疗, 立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)及影像引导下经皮穿刺消融作为一种创伤更小的治疗方式, 可能会成为这部分患者的替代疗法。

SBRT又名立体定向消融放射治疗(stereotactic ablation body radiotherapy, SABR), 于20世纪后期出现, 到如今逐渐发展完善。SBRT是一种非侵入性的高精度的放射技术, 通过精确聚焦对肿瘤靶区实施高剂量放射治疗的同时使周围正常组织及危险器官接受的放射量低于常规放疗, 从而获得更好的局部控制率, 并降低毒性反应^[8]。经皮穿刺消融技术包括射频消融、微波消融及冷冻消融等, 通常结合超声、CT等影像学技术对肿瘤进行定位, 对局部病灶利用热能或低温进行精确的杀

伤, 对于早期NSCLC患者, 消融可能获得与SBRT相近的生存率^[9]。但目前对于SBRT及消融技术与手术相比的疗效评价缺乏临床随机对照试验, 当前证据多来自于观察性研究, 大多数为单中心, 样本量较小, 故存在一定争议。本研究旨在对当前网络数据库内存在的相关研究进行汇总并进行贝叶斯网状荟萃分析, 评价手术治疗、SBRT及经皮穿刺消融的疗效并对其优劣进行排序。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、Web of Science等英文数据库及中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库等中文数据库中已发表的关于早期NSCLC的手术治疗、SBRT及经皮穿刺消融预后的相关文献, 检索日期为建库至2021年10月。英文检索关键词为: (Lung Cancer) AND (((Surgery)AND (SBRT))OR ((Surgery) AND (Ablation)) OR((SBRT)AND (Ablation))), 查询MeSH主题词表, 将主题词及自由词均纳入检索。中文检索词关键词为: “肺癌” “手术” “立体定向放射治疗” “消融”, 将相关自由词一并纳入检索。同时人工检索相关文献的参考文献。本研究注册于INPLASY平台, 注册号为INPLASY2021100110。

1.2 纳入标准

文献的纳入标准: 1)研究对象为早期NSCLC患者。本研究中对早期NSCLC的定义为I-II期无肺门纵隔淋巴结转移及远处转移的患者。对于有病理学资料的研究以病理分期为标准。如研究中受限于诊疗方式, 无法获取完整肿瘤组织或淋巴

结标本等病理资料则根据影像学资料进行临床分期。2) 干预措施包括手术治疗(肺叶切除或亚肺叶切除)、SBRT、经皮穿刺消融治疗(射频消融、微波消融或冷冻消融), 且涉及任意两种以上治疗方式的比较。3) 结局指标为接受不同治疗方式患者的总生存率(overall survival rate, OS)、无进展生存率(progression-free survival rate, PFS)。4) 文中直接给出或可以间接获取风险比(hazard ratio, HR)及其95%CI。5) 研究类型为随机对照试验、非随机临床对照试验、观察性研究(队列研究或病理对照研究, 包括前瞻性和回顾性)。6) 文献语言为中文及英文。7) 数据来自同一机构的研究只纳入最新的研究或质量评分最高的研究。

1.3 排除标准

文献的排除标准: 1) 研究对象不是早期NSCLC患者; 2) 无上述治疗方式之间的比较, 或信息不足无法提取相关数据; 3) 样本量过少, 各组干预患者人数 <20 ; 4) 重复发表文献、综述、系统评价、荟萃分析、病例报告、动物试验等; 5) 使用公共癌症数据库数据进行的研究, 如SEER数据库及国家癌症数据库等。

1.4 数据提取

由2名研究人员独立阅读摘要及全文确定相关文献。从纳入文献中提取以下内容: 第一作者、发表年份、国家地区、研究类型、年龄、性别、样本量、肿瘤分期、结局事件以及相应的HR及95%CI等信息, 分歧之处与第3人协商解决。研究中若存在多个不同调整因素的HR, 则提取最多调整因素调整后的HR。如无直接给出的HR, 则参照Tierney等^[10]的方法间接计算或利用Engauge Digitizer软件(版本4.1)从生存曲线中提取相关数据。

1.5 文献质量评价

2名研究人员独立对纳入文献采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa-Scale, NOS)进行质量评价, 分歧之处与第3人协商解决。本量表主要涉及研究对象选择、可比性和结局3个部分, 共9分, 将评分 ≥ 5 的文献纳入分析。

1.6 统计学处理

使用R软件(版本4.1.2)调用“gemtc”及“rjags”程序包, 使用马尔科夫链蒙特卡洛(Markov Chain Monte Carlo, MCMC)方法, 在基

于贝叶斯理论的框架模型内构建随机效应模型。对纳入研究的结果建立一致性模型进行拟合, 并指定不同研究之间HR的关系。从每项研究获得HR及其95%CI进行荟萃分析。这种方法结合了任何一对干预措施的直接和间接比较证据。结果采用合并的HR及95%CI进行描述, 根据95%CI是否包含无效值(本研究将无效值定义为1)来分析显著性。再次在R软件中构建不一致性模型, 比较两次结果评价全局不一致性; 使用节点拆分法评价局部不一致性, $P<0.05$ 认为不一致性有统计学意义。使用 I^2 评价异质性, $I^2<50\%$ 为异质性较小可以忽略不计; I^2 为 $50\% \sim 70\%$ 时可能存在异质性, 但结果可以接受; $I^2>70\%$ 时可认为存在高度异质性。最终得出合并分析后3种治疗方式两两比较的HR及95%CI并生成联赛表。估计每种治疗方式的排序概率。使用Stata17及GraphPad Prism 8绘制相应图片。

2 结果

2.1 文献检索

通过上述数据库共检索到文献6 362篇, 通过检索参考文献补充纳入1篇; 根据事先制订的纳入及排除标准, 剔除与本次研究无关的文献后, 最终纳入网状荟萃分析的文献为38篇^[11-48], 具体流程如图1所示。

2.2 纳入文献基本特征

共纳入38篇文献, 包含5 302例患者, 其中SBRT组1 960例, 消融组378例, 手术组2 964例。36篇为回顾性队列研究, 2篇为随机对照试验。主要结局事件为OS和PFS。对38篇文献进行了质量评价, NOS量表评分均 >5 , 故纳入所有文献进行分析。纳入研究的特征详见表1。图2及图3为不同结局的网状证据图。

2.3 OS的贝叶斯网状荟萃分析

纳入网状荟萃分析的38篇文献均报道了不同干预措施后的OS。考虑干预措施存在不同可能导致异质性, 故采用随机效应模型。R软件中进行贝叶斯网状荟萃分析, 在随机效应模型中构建一致性模型, MCMC链条数为3。迭代次数为30 000, 步长为1, 退火次数为10 000。最终得出3种治疗方式的以OS为结局时汇总后HR的联赛表如表2所示, 数值为以行对比得出列的HR。以手术为对比, SBRT的HR=1.55(95%CI: 1.31~1.81); 消融

的HR=1.46(95%CI: 1.04~2.05)。绘制森林图如图4所示。3种治疗方式的排序概率如图5所示,提示手术排第1位的概率最高,约98.5%;总体而言消融治疗在OS方面略优于SBRT,分别位居第2位及第3位。轨迹图、密度图及Brooks-Gelman-Rubin诊断图均提示模型收敛程度满意(图6)。使用不一致性模型再次进行迭代进行全局不一致性检验,与一致性模型比较后认为一致性良好。图7示使用节点拆分法检验局部不一致性,可认为一致性良好($P>0.05$)。异质性分析提示 $I^2<50%$,异质性较小可以忽略。经过比较校正的漏斗图(图8)大致呈对称分布,提示无明显发表偏倚。

2.4 PFS 贝叶斯网状荟萃分析

共有24篇研究^[11-12,14,16-21,24-26,29,31-35,37,39,44-45,47-48]报道了不同干预措施的PFS。构建模型、迭代方式均

同前所述。3种治疗方式以PFS为结局时汇总后的HR的联赛表如表3所示,以手术为对比,SBRT的HR=1.55(95%CI: 1.31~1.81),消融HR=1.46(95%CI: 1.04~2.05)。绘制森林图如图9所示。排序概率图(图10)示:手术排第1位的概率近100%;SBRT在PFS方面优于消融治疗。轨迹图、密度图及Brooks-Gelman-Rubin诊断图均提示模型收敛程度满意(图11)。使用不一致性模型进行全局不一致性检验,与一致性模型比较后认为一致性良好。图12为使用节点拆分法检验局部不一致性,可认为一致性良好($P>0.05$)。异质性检验提示可能有异质性存在, $I^2<60%$,其结果可以接受,异质性的可能来源将于下文进一步论述。经过比较校正的漏斗图(图13)大致呈对称分布,提示报道了PFS结局的研究无明显发表偏倚。

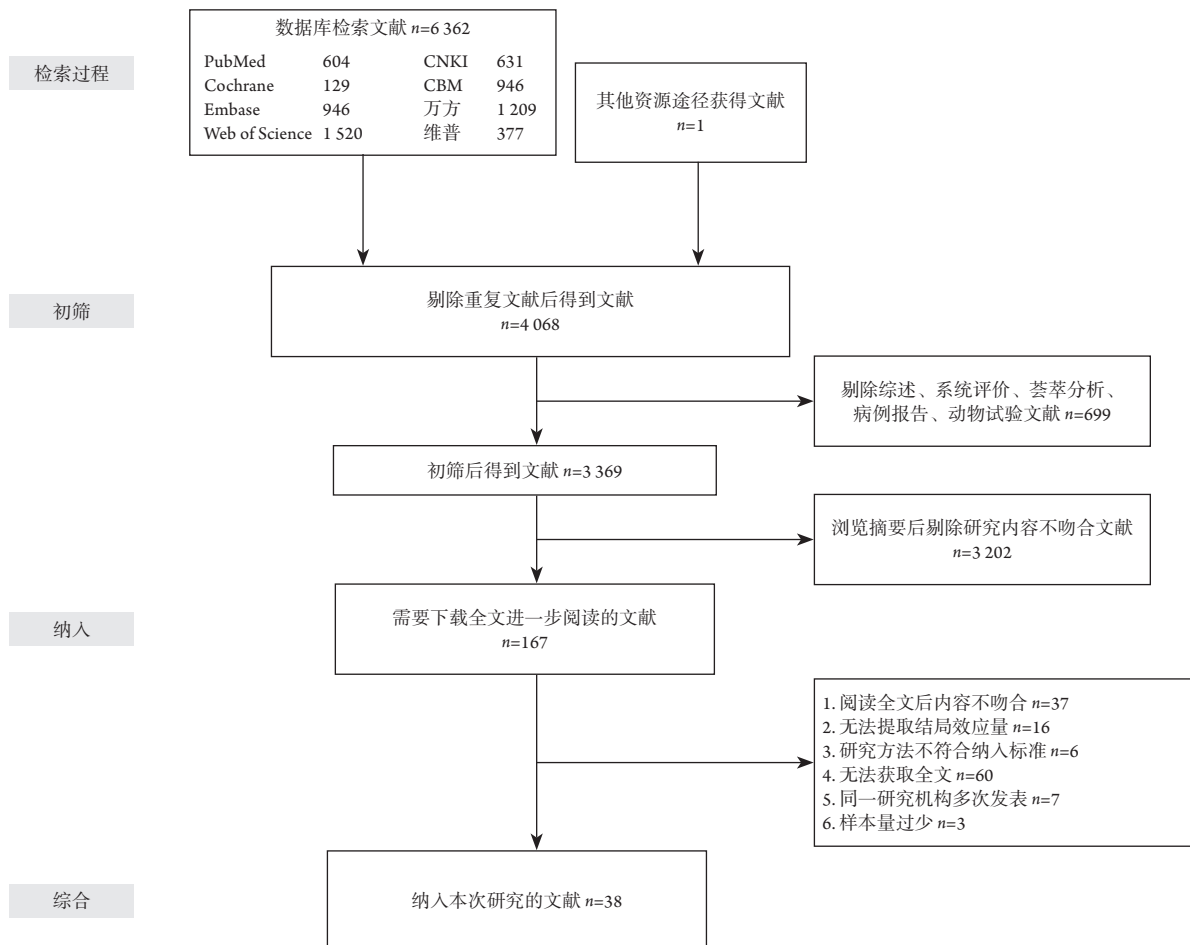


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow diagram of the reviewing process

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of the included studies

作者及发表年份	国家	研究类型	倾向评分匹配	肿瘤分期	样本人数		年龄[均值±标准差或中位数(四分位数范围)]/岁		女性/[例(%)]		结局指标	
					手术	SBRT	消融	手术	SBRT	消融		手术
Chang, 2021	美国	前瞻性	是	T1N0M0	80	80	69.9±7.0	68.8±7.9	35 (43.8)	36 (45)	OS, PFS	
Hu, 2021	中国	回顾性	是	cI期	56	56	78.8±10.9	82.0±9.8			OS, PFS	
Park, 2021	韩国	回顾性	是	临床cT1a-T2aN0M0	48	48	79.7±3.8	79.1±3.0	14 (29.2)	16 (33.3)	OS	
Tomita, 2021	日本	回顾性	是	cT1-2aN0M0	120	120	76 (46~89)	76 (29~88)	44 (36.7)	44 (36.7)	OS, PFS	
Yuan, 2021	中国	回顾性	是	T1-2aN0M0	49	49	68 (46~83)	67 (47~84)	16 (32.7)	16 (32.7)	OS, PFS	
Iguchi, 2020	日本	回顾性	否	临床I期	193	58	67.48±11.61	77.83±6.67	92 (47.7)	12 (20.7)	16 (42.1)	OS, PFS
Li, 2020	中国	回顾性	是	I-II期	53	53	58.7±10.3	60.3±9.0	16 (30.2)	20 (37.7)	OS, PFS	
Mendogni, 2020	意大利	回顾性	否	I期	35	32	74 (70.2~75.0)	77 (76.0~79.0)	11 (31.4)	9 (28.1)	OS, PFS	
Sebastian, 2020	美国	回顾性	是	cT1-2N0M0	132	85	70 (66~75)	70 (65~78)	65 (49.2)	38 (44.7)	OS, PFS	
Scotti, 2019	意大利	回顾性	否	cT1a-T2bN0M0	94	93	67.9	76.6			OS, PFS	
Tamura, 2019	日本	回顾性	是	临床I期	78	78	78.3±6.7	78.1±7.4	18 (23.1)	15 (19.2)	OS, PFS	
Ackerson, 2019	美国	回顾性	否	临床I期	151	70	70 (64~77)	74 (69~79)	75 (49.7)	35 (50.0)	OS	
Albano, 2018	美国	回顾性	否	I-II期	100	91	65.5±9.9	73.7±9.8	65 (65.0)	45 (49.5)	OS	
Yao, 2018	中国	回顾性	是	I期	108	54	56.11±10.48	56.65±11.06	41 (38.0)	17 (31.5)	OS, PFS	
Wang, 2018	中国	回顾性	否	I期	85	46			45 (52.9)	24 (52.2)	OS, PFS	
Cornwell, 2018	美国	回顾性	是	cT1-2N0M0	37	37	68 (63~73)	66 (63~72)	1 (0.03)	1 (0.03)	OS, PFS	
Miyazaki, 2017	日本	回顾性	是	I期	27	27	82 (81~84)	82 (81~84)	10 (37.0)	9 (33.3)	OS	
Eba, 2016	日本	回顾性	是	cT1N0M0	21	21	73 (65~74)	75 (68~78)	13 (61.9)	10 (47.6)	OS	
Wang, 2016	中国	回顾性	是	cIa/IIb期	35	35	74.8±6.6 (70~85)	77.1±5.2 (66~82)	2 (0.06)	2 (0.06)	OS, PFS	

续表1

作者及发表年份	国家	研究类型	倾向评分匹配	肿瘤分期	样本人数		年龄[均数±标准差或中位数(四分位数范围)]/岁				女性[例(%)]		结局指标
					手术	SBRT	手术	消融	手术	消融	手术	消融	
Ambroggi, 2015	意大利	回顾性	否	T1/T2N0M0	59	62	70 (56~83)	76 (60~88)	13 (22.0)	17 (27.4)	OS		
Chang, 2015	美国	前瞻性	否	T1-2aN0M0	27	31	67.3 ± 8.2	67.3 ± 9.2	16 (59.3)	17 (54.8)	OS, PFS		
Hamaji, 2015	日本	回顾性	是	临床I期	41	41	74 (61~86)	73 (58~85)	9 (22.0)	10 (24.4)	OS, PFS		
Kastelijn, 2015	荷兰	回顾性	否	I/II期	175	53	66.5 ± 9.1	71.6 ± 10.2	66 (37.7)	34 (64.2)	OS, PFS		
Mokhles, 2015	荷兰	回顾性	是	临床I期	73	73	67 ± 9	67 ± 10	29 (39.7)	31 (42.5)	OS, PFS		
Safi, 2014	德国	回顾性	否	临床I期	42	25	69.6 ± 7.1	71.2 ± 6.4	15 (35.7)	7 (28.0)	OS, PFS		
van den Berg, 2014	荷兰	回顾性	否	cT1-2aN0M0	143	197	67 (40~84)	77 (52~93)	47 (32.9)	54 (27.4)	OS		
Crabtree, 2014	美国	回顾性	是	临床I期	56	56	70.0 ± 8.1	70.7 ± 10.6	24 (42.9)	27 (48.2)	OS, PFS		
Alexander, 2013	美国	回顾性	是	cIA/IB期	28	56	73.8 ± 5.9	77.6 ± 6.6	16 (57.1)	32 (57.1)	OS		
Verstegen, 2013	荷兰	回顾性	是	I/II期	54	54	67.95 ± 8.84	70.53 ± 9.91	28 (51.9)	27 (50.0)	OS, PFS		
Robinson, 2013	美国	回顾性	是	临床I期	76	76	65 (40~87)	76 (31~93)	39 (51.3)	34 (44.7)	OS		
Puri, 2012	美国	回顾性	是	临床I期	57	57	71.54 ± 7.9	71.79 ± 10.6	23 (40.3)	34 (59.6)	OS		
Grills, 2010	美国	回顾性	否	cT1-2N0M0	69	55	74 (69~78)	78 (55~89)	43 (62.3)	33 (60.0)	OS		
Nakagawa, 2014	日本	回顾性	否	cT1-2N0M0	183	35	78.3 ± 2.5	79.8 ± 2.8	61 (33.3)	10 (28.6)	OS		
段传辉, 2021	中国	回顾性	是	初治I期和II期	41	41			25 (61)	21 (51.2)	OS, PFS		
刘晓烨, 2020	中国	回顾性	是	IA、IB期	71	71	77 (75~82)	79 (75~88)					
邓丽君, 2019	中国	回顾性	否	临床I/II期	39	46	59.0 ± 7.3	72.4 ± 7.2	9 (23.1)	8 (17.4)	OS		
侯立泳, 2019	中国	回顾性	否	I期	74	65			25 (33.8)	19 (29.2)	OS, PFS		
崔莹莹, 2018	中国	回顾性	否	初治I期和II期	154	73			53 (34.4)	65 (89.0)	OS, PFS		

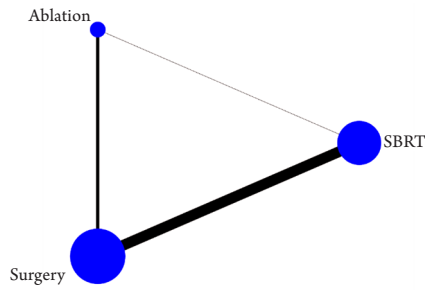


图2 结局为OS的网状证据图

Figure 2 Comparison network of the included studies which have OS as results

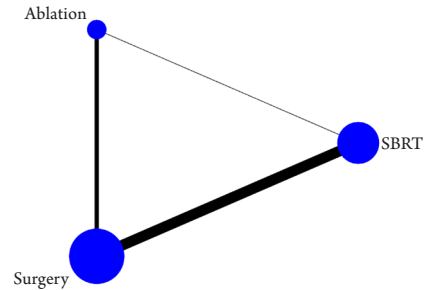


图3 结局为PFS的网状证据图

Figure 3 Comparison network of the included studies which have PFS as results

表2 结局为OS的3种治疗方式的联赛表

Table 2 League table of HR for OS in 3 interventions

治疗方式	消融治疗	立体定向放射治疗	手术治疗
消融治疗	—	1.06 (0.73, 1.53)	0.69 (0.49, 0.96)
立体定向放射治疗	0.94 (0.65, 1.38)	—	0.65 (0.55, 0.76)
手术治疗	1.46 (1.04, 2.05)	1.55 (1.31, 1.81)	—

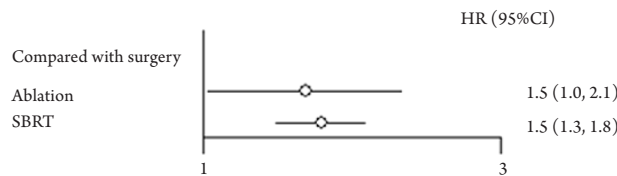


图4 对OS的HR进行网状荟萃分析后以手术组为对比的SBRT组及消融治疗组的森林图

Figure 4 Forest plot of SBRT and ablation compared with surgery after network Meta-analysis of HR for OS

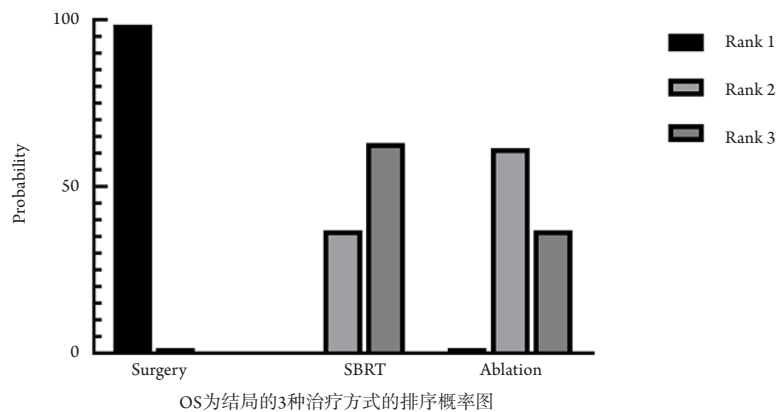


图5 以OS为结局的3种治疗方式的排序概率图

Figure 5 Rankogram of 3 interventions with the outcome of OS

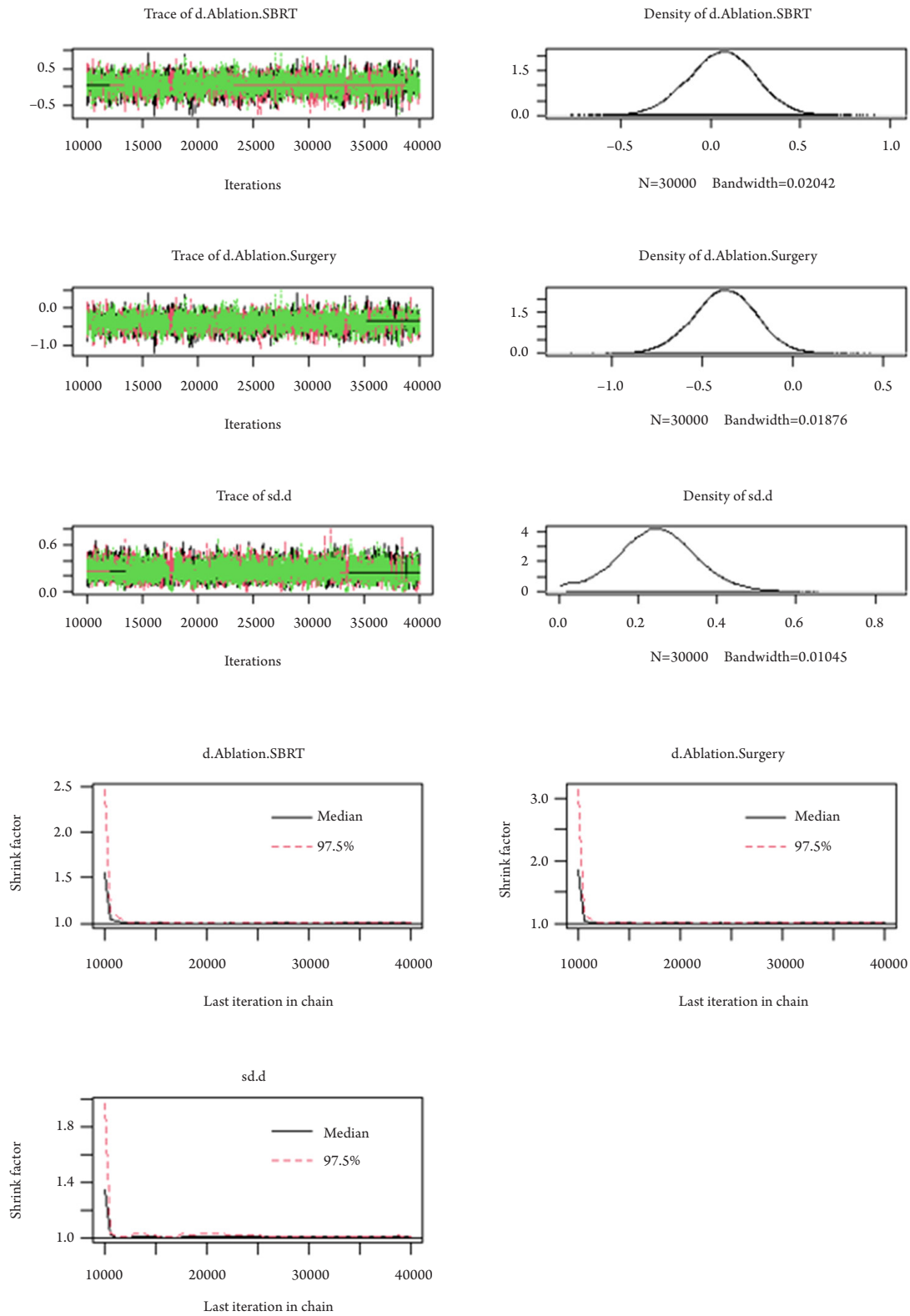


图6 结局为OS的迭代轨迹图、密度图及Brooks-Gelman-Rubin诊断图

Figure 6 Trace plot, density plot, and Brooks-Gelman-Rubin diagnosis plot of different iterations for OS

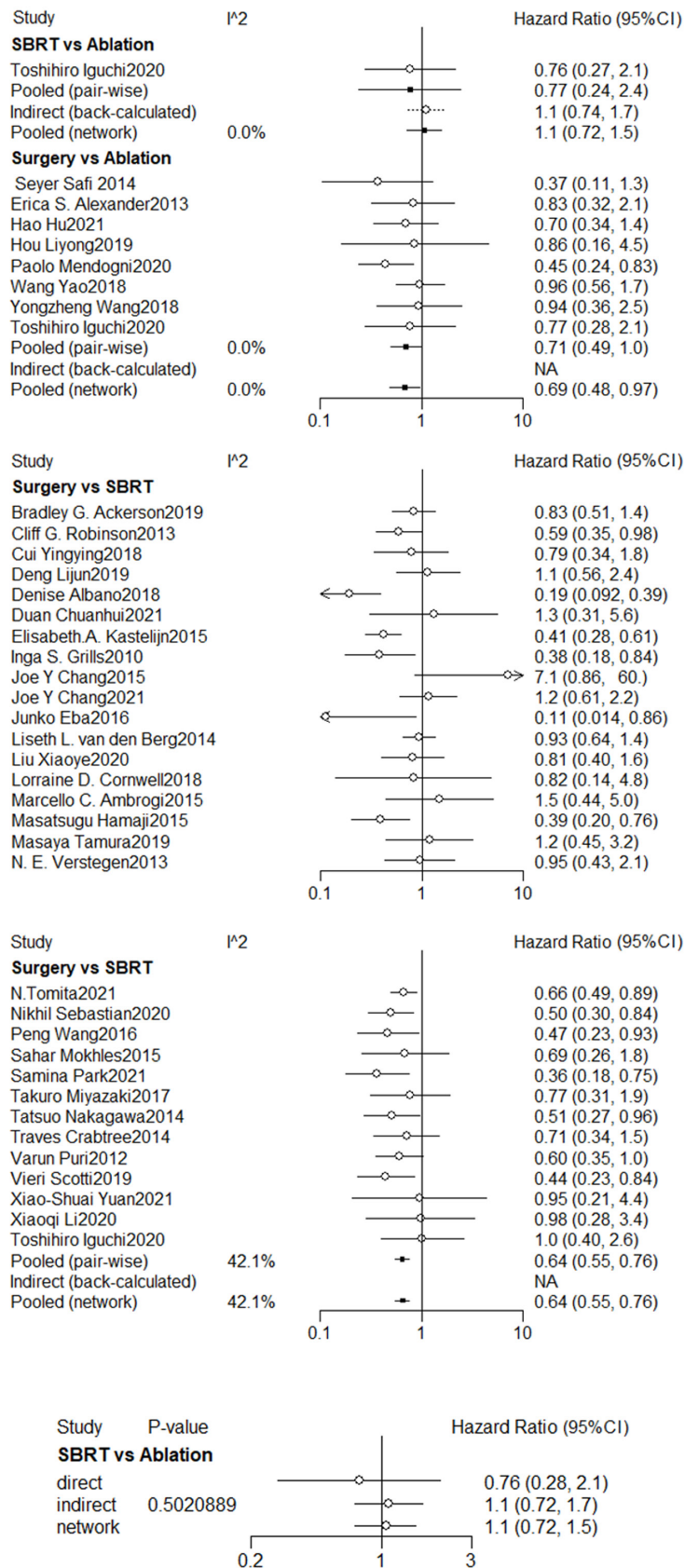


图7 结局为OS时，使用 I^2 进行的异质性检验及使用节点拆分法进行的不一致性检验

Figure 7 Heterogeneity test with I^2 and inconsistency test with node splitting when the outcome is OS

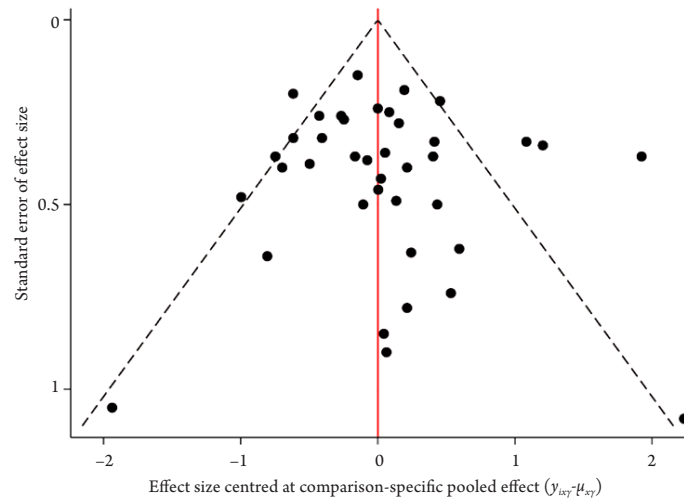


图8 对OS进行网状荟萃分析后经过比较校正的漏斗图

Figure 8 Comparison-adjusted funnel plot for OS by network Meta-analysis

表3 结局为PFS的3种治疗方式的联赛表

Table 3 League table of HR for PFS in 3 interventions

治疗方式	消融治疗	立体定向放射治疗	手术治疗
消融治疗	—	0.90 (0.58, 1.39)	0.58 (0.39, 0.84)
立体定向放射治疗	1.11 (0.72, 1.73)	—	0.64 (0.51, 0.81)
手术治疗	1.73 (1.19, 2.56)	1.57 (1.23, 1.97)	—

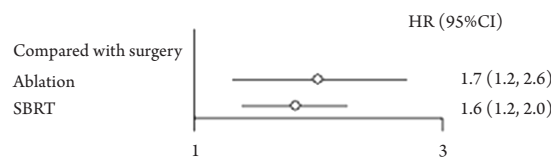


图9 对PFS的HR进行网状荟萃分析后以手术组为对比的SBRT组及消融治疗组的森林图

Figure 9 Forest plot of SBRT and ablation compared with surgery after network Meta-analysis of HR for PFS

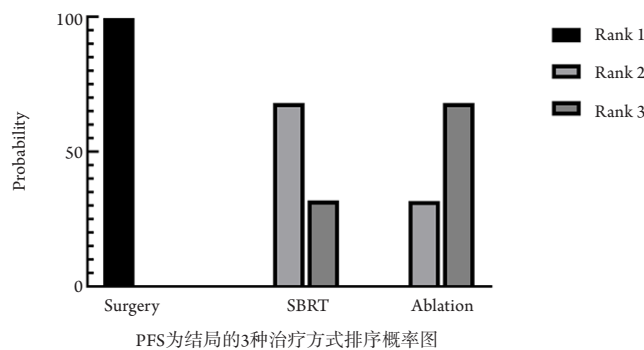


图10 以PFS为结局的3种治疗方式的排序概率图

Figure 10 Rankogram of 3 interventions with the outcome of PFS

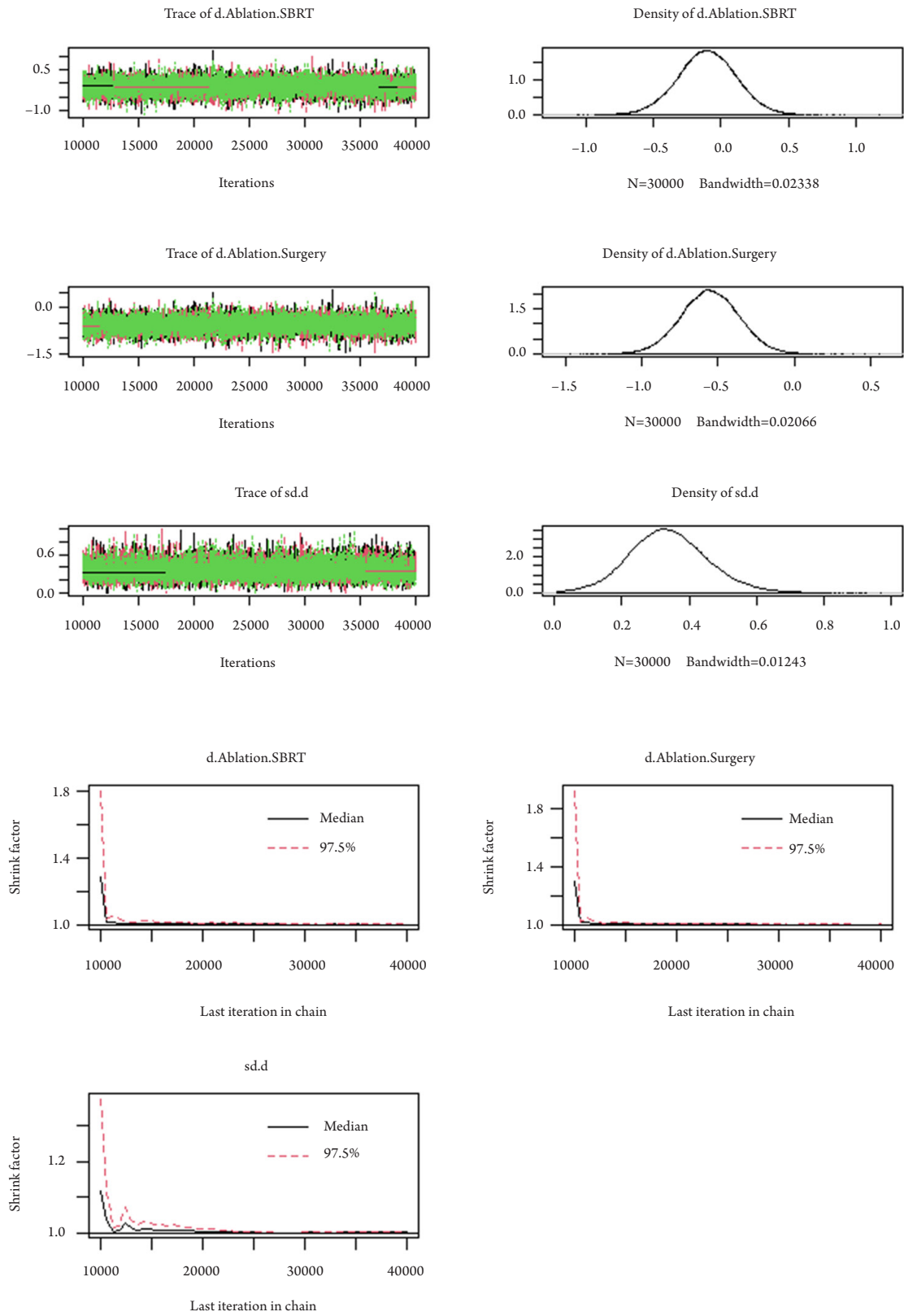


图11 结局为PFS的的轨迹图、密度图及Brooks-Gelman-Rubin诊断图

Figure 11 Trace plot, density plot, and Brooks-Gelman-Rubin diagnosis plot of different iterations for PFS

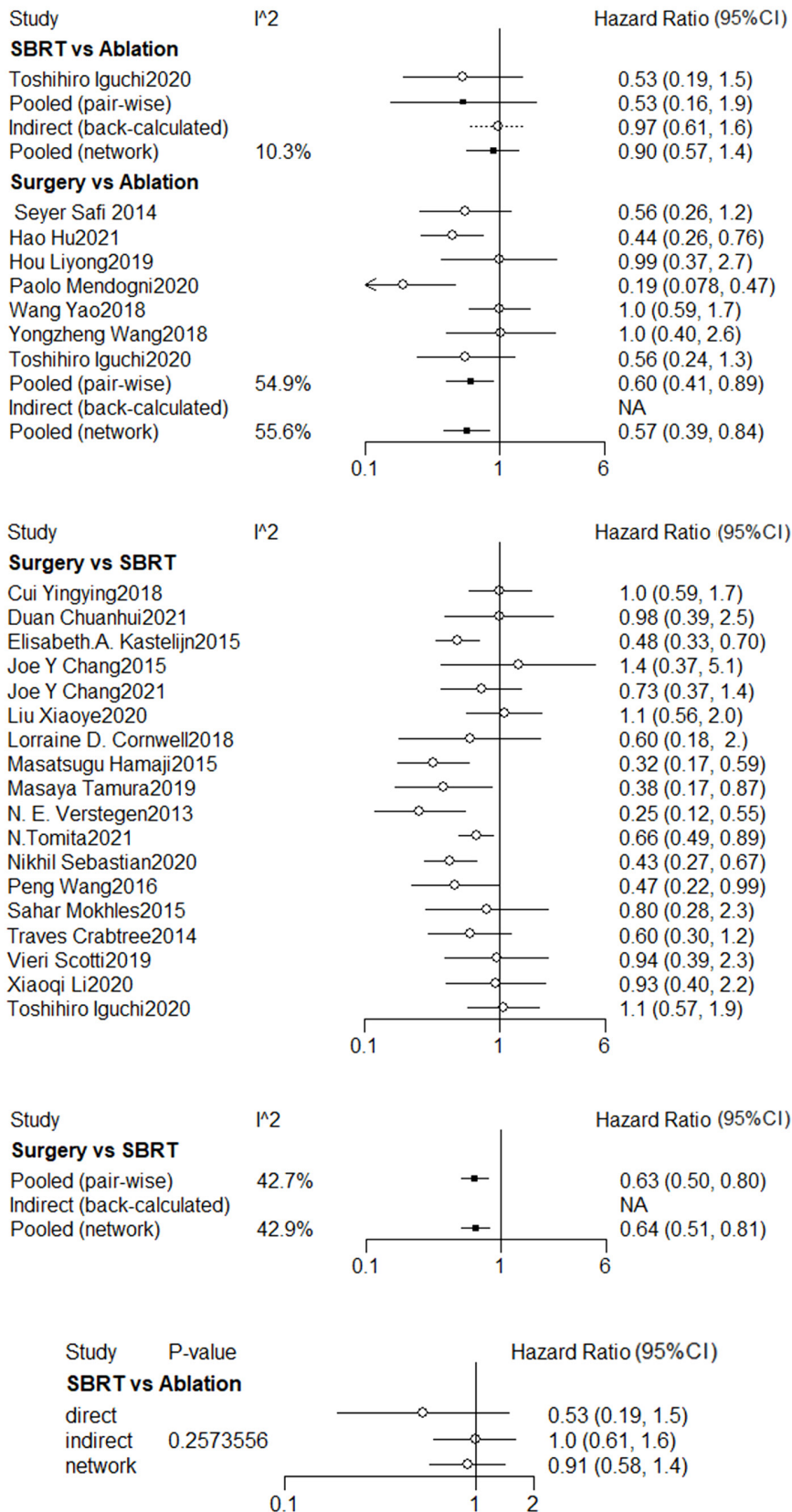


图12 结局为PFS的异质性检验及节点拆分法进行不一致性检验的森林图

Figure 12 Heterogeneity test with I² and inconsistency test with node splitting for PFS

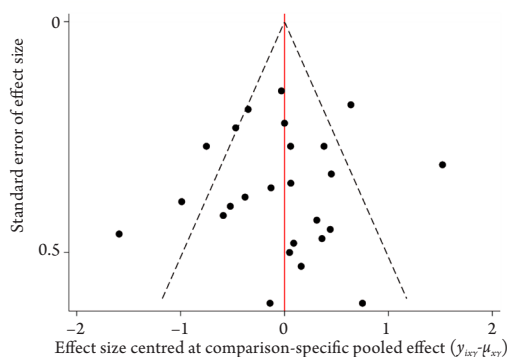


图13 对PFS进行网状荟萃分析后经过比较校正的漏斗图
Figure 13 Comparison-adjusted funnel plot for PFS by network Meta-analysis

3 讨论

肺癌在我国发病率及病死率均高居第1位，而NSCLC患者占全部肺癌患者的80%，随着胸部CT筛查的普及，更多的早期肺小细胞肺癌将被识别并及时治疗。部分患者由于无法耐受手术或主观因素等无法选择手术治疗，而对于这些高危的NSCLC患者，肿瘤往往比合并疾病更致命^[49]。因此人们对寻找疗效不弱于手术且安全性更高的替代治疗充满极大兴趣，但根据本文结果，非手术治疗能否推广到可耐受手术的患者仍有待于进一步论证。

SBRT在过去20年里不断发展，已被人们认为可能与亚肺叶切除术甚至肺叶切除术治疗效果相当，有潜力成为手术的替代治疗方式^[11]。2022年新版NCCN指南^[50]也认可了SBRT对早期NSCLC的治疗效果。但目前对于SBRT治疗效果的证据大多建立在回顾性研究上，往往在患者的可比性、随访及结局的定义等方面存在局限性^[51]，即使大多数研究为了使两组患者的基础状况有可比性而使用倾向评分匹配的方法，患者之间事实上的差异性仍然存在，并可能因为非手术组的患者身体条件更差、复发后无法耐受后续治疗进而影响生存期^[52]。因此进行高质量的随机对照研究仍然是有必要的。目前由于潜在的医患双方对手术的倾向性等原因，研究SBRT在可手术患者中效果的ACOSOGZ4099/RTOG1021(NCT01336894)、ROSEL(NCT00687986)、STARS(NCT00840749)、SABRTooth(NCT02629458)等数个临床随机对照试验都因无法招募到足够的样本量或进展缓慢而宣告终止。Chang等^[31]在2015年对ROSEL、STARS两项临床实验的数据进行合并分析，认为在OS方

面SBRT效果远高于以肺叶切除术+纵隔淋巴结清扫或采样为主的手术组(HR=0.14, P=0.037)，引发了极大争论。多个研究^[53-54]指出Chang等的研究存在样本量小、随访时间短等局限性，可能导致结果不稳定。2021年Chang等^[11]再次发表了一项将延续STARS入组标准的前瞻性SBRT队列患者与同期同中心行胸腔镜肺叶切除+纵隔淋巴结清扫患者进行倾向评分匹配的研究，两组患者3年OS和PFS的差异无统计学意义，因此得出在可手术患者中SBRT效果不劣于肺叶切除术的结论，再次引起相关领域内的大辩论。在目前缺少大样本多中心的随机对照试验的情况下，推荐可手术患者进行SBRT时应谨慎^[49]。

自2000年经皮穿刺消融被首次报道应用于肺部肿瘤后^[55]，消融技术也由于其微创、精确、安全、可重复性等优势逐渐被接受并得到长足发展。射频消融是热消融最经典的技术，近年来微波消融和冷冻消融的应用也逐渐增长，分别使用电流、电磁及氩气等对肿瘤局部进行破坏，并且各有优劣^[56]。一项网状荟萃分析^[57]表明：射频消融与微波消融疗效相近，均优于冷冻消融，而这3种方法的安全性相近。当前研究大多为回顾性单臂研究，各研究报道的经皮穿刺消融生存率与SBRT相近^[9]，但与手术或SBRT等治疗方式直接比较的数据较少。本次纳入的关于消融的研究中大部分表明消融与手术效果相近^[12,24-25]，只有一项研究^[18]表明微波消融的OS和PFS均明显低于手术治疗。考虑到回顾性研究中可能混入多种来源的偏倚，因此目前文献证据并不充分，与SBRT相同，经皮穿刺消融的效果仍有待于高质量临床试验提供证据。此外，目前消融多与CT或超声定位相结合以发挥精准优势。随着影像技术的进展，消融在治疗早期NSCLC方面的应用可能愈加广泛，如与支气管镜结合进行中央型肺癌的治疗^[58]。还有研究^[59]表明：热消融可以增加肿瘤抗原的释放，增强患者的免疫反应，与免疫检查点抑制剂联合应用后可以增强其效果。因此，消融治疗在治疗NSCLC方面仍有一定潜力。

对于早期NSCLC常见的3种治疗方式，本研究结果提示手术仍然是治疗的首选。对于早期NSCLC，手术可以实现完整切除病灶并清扫肺门纵隔淋巴结，一方面获取完整的病理标本，明确TNM分期，根据分期决定后续治疗方案，另一方面切除隐匿性淋巴结转移后，可能达到一定的局部控制效果。Sebastian等^[19]报告了54例患者术后病理淋巴结阳性导致分期进展的情况，提示临床

诊断为早期NSCLC的患者中也可能存在隐匿性淋巴结转移。有学者^[60]认为SBRT患者与手术患者相比淋巴结复发率较高,可能与非手术治疗无法完整进行淋巴结分期有关。因此对于可耐受手术的患者,无论是肺叶切除术还是亚肺叶切除术,与SBRT和消融治疗相比都是获益的,而SBRT和消融治疗在可手术患者中的效果有待论证,目前仅推荐用于无法耐受手术的早期NSCLC患者。

本研究存在一定的限制性:纳入研究大多为回顾性队列研究,质量相对较低,可能会引入偏倚导致最终结论不准确。各研究有一定的异质性,不同干预组的人群基础条件不同可能会导致潜在的差异。因此还需要大规模RCT来提供高质量证据进一步证明SBRT及消融对可手术患者的疗效。

综上所述,手术仍然是治疗早期NSCLC患者的首选,SBRT及消融效果相近,在OS和PFS方面均劣于手术。但后两者创伤小,安全性高,患者耐受性更好,可以推荐用于无法耐受手术的NSCLC患者,推荐用于可耐受手术的证据尚不明确,需要高质量的随机对照临床试验进一步证明。

参考文献

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J/OL]. *Int J Cancer*, 2021, Epub ahead of print. doi: 10.1002/ijc.33588.
2. 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-13.
LIU Zongchao, LI Zhexuan, ZHANG Yang, et al. Interpretation of the 2020 Global Cancer Statistical Report[J]. *Journal of Multidisciplinary Cancer Management*, 2021, 7(2): 1-13.
3. Montagne F, Guisier F, Venissac N, et al. The role of surgery in lung cancer treatment: present indications and future perspectives-state of the art[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3711.
4. Altorki NK, Wang X, Wigle D, et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503)[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(12): 915-924.
5. Sagawa M, Oizumi H, Suzuki H, et al. A prospective 5-year follow-up study after limited resection for lung cancer with ground-glass opacity[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(4): 849-856.
6. Wang X, Guo H, Hu Q, et al. Pulmonary function after segmentectomy versus lobectomy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(9): 3000605211044204.
7. Shi Y, Wu S, Ma S, et al. Comparison between wedge resection and lobectomy/segmentectomy for early-stage non-small cell lung cancer: a Bayesian meta-analysis and systematic review[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(3): 1868-1879.
8. Xue H, Qiu B, Wang H, et al. Stereotactic ablative brachytherapy: recent advances in optimization of radiobiological cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3493.
9. Palussière J, Cazayus M, Cousin S, et al. Is there a role for percutaneous ablation for early stage lung cancer? What is the evidence?[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(7): 81.
10. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2007, 8: 16.
11. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1448-1457.
12. Hu H, Zhai B, Liu R, et al. Microwave ablation versus wedge resection for stage I non-small cell lung cancer adjacent to the pericardium: propensity score analyses of long-term outcomes[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44(2): 237-246.
13. Park S, Kim HJ, Park IK, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus surgery in older patients with stage I lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 60(1): 74-80.
14. Tomita N, Okuda K, Osaga S, et al. Surgery versus stereotactic body radiotherapy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: propensity score-matching analysis including the ratio of ground glass nodules[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(3): 638-647.
15. Yuan XS, Chen WC, Lin QR, et al. A propensity-matched analysis of stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: the results in a Chinese population[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(3): 1822-1832.
16. Iguchi T, Hiraki T, Matsui Y, et al. Survival outcomes of treatment with radiofrequency ablation, stereotactic body radiotherapy, or sublobar resection for patients with clinical stage I non-small-cell lung cancer: a single-center evaluation[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31(7): 1044-1051.
17. Li X, Niu C, Chen Q, et al. Comparison of efficacy of stereotactic body radiotherapy and thoracoscopic surgery in the treatment of early-stage non-small cell lung cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(3): 1497-1503.
18. Mendogni P, Daffrè E, Rosso L, et al. Percutaneous lung microwave ablation versus lung resection in high-risk patients. A monocentric experience[J]. *Acta Biomed*, 2020, 91(10-S): e2020002.
19. Sebastian NT, Merritt RE, Abdel-Rasoul M, et al. Recurrence after stereotactic body radiation therapy versus lobectomy for non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(3): 998-1005.

20. Scotti V, Bruni A, Francolini G, et al. Stereotactic ablative radiotherapy as an alternative to lobectomy in patients with medically operable stage I NSCLC: a retrospective, multicenter analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(1): e53-e61.
21. Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, et al. Comparison between stereotactic radiotherapy and sublobar resection for non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(5): 1544-1550.
22. Ackerson BG, Tong BC, Hong JC, et al. Stereotactic body radiation therapy versus sublobar resection for stage I NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 185-191.
23. Albano D, Bilfinger T, Nemesure B. 1-, 3-, and 5-year survival among early-stage lung cancer patients treated with lobectomy vs SBRT[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2018, 9: 65-71.
24. Yao W, Lu M, Fan W, et al. Comparison between microwave ablation and lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score analysis[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(8): 1329-1336.
25. Wang Y, Liu B, Cao P, et al. Comparison between computed tomography-guided percutaneous microwave ablation and thoracoscopic lobectomy for stage I non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(11): 1376-1382.
26. Cornwell LD, Echeverria AE, Samuelian J, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with greater recurrence-free survival than stereotactic body radiotherapy for clinical stage I lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(1): 395-402.
27. Miyazaki T, Yamazaki T, Nakamura D, et al. Surgery or stereotactic body radiotherapy for elderly stage I lung cancer? A propensity score matching analysis[J]. *Surg Today*, 2017, 47(12): 1476-1483.
28. Eba J, Nakamura K, Mizusawa J, et al. Stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for operable clinical stage IA lung adenocarcinoma: comparison of survival outcomes in two clinical trials with propensity score analysis (JCOG1313-A)[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(8): 748-753.
29. Wang P, Zhang D, Guo XG, et al. A propensity-matched analysis of surgery and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer in the elderly[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(52): e5723.
30. Ambrogi MC, Fanucchi O, Dini P, et al. Wedge resection and radiofrequency ablation for stage I nonsmall cell lung cancer[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1089-1097.
31. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 630-637.
32. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4): 1122-1129.
33. Kastelijns EA, El Sharouni SY, Hofman FN, et al. Clinical outcomes in early-stage NSCLC treated with stereotactic body radiotherapy versus surgical resection[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(10): 5607-5614.
34. Mokhles S, Versteegen N, Maat AP, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis[J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(3): 283-289.
35. Safi S, Rauch G, op den Winkel J, et al. Sublobar resection, radiofrequency ablation or radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer[J]. *Respiration*, 2015, 89(6): 550-557.
36. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJM, et al. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early stage NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): 826-831.
37. Crabtree TD, Puri V, Robinson C, et al. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical resection or stereotactic radiation therapy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(4): 1183-1191.
38. Alexander ES, Machan JT, Ng T, et al. Cost and effectiveness of radiofrequency ablation versus limited surgical resection for stage I non-small-cell lung cancer in elderly patients: is less more?[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24(4): 476-482.
39. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1543-1548.
40. Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2): 192-201.
41. Puri V, Crabtree TD, Kymes S, et al. A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients: a decision analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(2): 428-436.
42. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 928-935.
43. Nakagawa T, Negoro Y, Matsuoka T, et al. Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy and surgery in elderly patients with cT1-2N0M0 non-small cell lung cancer[J]. *Respir Investig*, 2014, 52(4): 221-226.
44. 段传辉. 立体定向消融放疗和手术治疗早期非小细胞肺癌临床疗效分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
DUAN Chuanhui. Analysis of the clinical efficacy of stereotactic ablation radiotherapy and surgery for early non-small cell lung cancer[D]. Nanchang: Nanchang University, 2021.
45. 刘晓辉. 立体定向放疗对比手术治疗老年人(≥ 75 岁)早期非小

- 细胞肺癌的疗效研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- LIU Xiaoye. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus thoracoscopic sublobar lung resection for early-stage NSCLC in the Elderly (≥ 75 years)[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2020.
46. 邓丽君. 射波刀和手术治疗早期周围型非小细胞肺癌的疗效对比研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2019.
- DENG Lijun. Comparative study of cyberknife and operation in the treatment of early peripheral non-small cell lung cancer[D]. Xinxiang: Xinxiang Medical University, 2019.
47. 侯立泳, 高兴强, 王永, 等. 经皮微波消融与胸腔镜肺叶切除术治疗I期非小细胞肺癌的疗效[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(9): 851-854.
- HOU Liyong, GAO Xingqiang, WANG Yong, et al. Efficacy of percutaneous microwave ablation and thoracoscopic lobectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2019, 28(9): 851-854.
48. 崔莹莹. 立体定向消融放疗和手术治疗早期非小细胞肺癌临床疗效分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- CUI Yingying. Comparative analysis of clinical efficacy between stereotactic ablative radiotherapy and surgery for early-stage non-small cell lung cancer[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018.
49. Suppiah S, Linden P, Robke J, et al. Sublobar/wedge resection or stereotactic body radiation therapy for stage I marginally operable non-small-cell lung cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(11): 1375-1377.
50. 简政, 陈学瑜, 张亚杰, 等. 2022年V1版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022, 29(2): 150-157.
- JIAN Zheng, CHEN Xueyu, ZHANG Yajie, et al. Interpretation of updated NCCN guidelines for non-small cell lung cancer (version 1, 2022)[J]. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2022, 29(2): 150-157.
51. Fernando HC, Timmerman R. American College of Surgeons Oncology Group Z4099/Radiation Therapy Oncology Group 1021: a randomized study of sublobar resection compared with stereotactic body radiotherapy for high-risk stage I non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(3): S35-S38.
52. Takeda A, Tsurugai Y, Sanuki N. Substantial imbalance that is never eliminated with propensity score matched analyses in comparing surgery to stereotactic body radiotherapy for patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 9): S1415-S1419.
53. Subramanian MP, Meyers BF. Surgical resection versus stereotactic body radiation therapy for stage I NSCLC: can randomized trials provide the solution?[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 310.
54. Samson P, Keogan K, Crabtree T, et al. Interpreting survival data from clinical trials of surgery versus stereotactic body radiation therapy in operable Stage I non-small cell lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2017, 103: 6-10.
55. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174(1): 57-59.
56. Lee KS, Pua BB. Alternative to surgery in early stage NSCLC-interventional radiologic approaches[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2013, 2(5): 340-353.
57. Jiang B, McClure MA, Chen T, et al. Efficacy and safety of thermal ablation of lung malignancies: A Network meta-analysis[J]. *Ann Thorac Med*, 2018, 13(4): 243-250.
58. 王洪武, 李冬妹. 中国支气管镜介入治疗现状及进展[J]. 中国研究型医院, 2020, 7(4): 1-10.
- WANG Hongwu, LI Dongmei. Current situation and progress of bronchoscopic interventional therapy in China[J]. *Journal of Chinese Research Hospitals*, 2020, 7(4): 1-10.
59. Rangamuwa K, Leong T, Weeden C, et al. Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2842-2857.
60. Tibdewal A, Pathak RS, Agarwal JP, et al. Nodal recurrences after stereotactic body radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(2): 100653.

本文引用: 郝鹏, 肖洪秋, 李瞳, 田辉. 手术、立体定向放射治疗与经皮穿刺消融治疗早期非小细胞肺癌效果的网状荟萃分析[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(8): 1799-1814. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.004

Cite this article as: HAO Peng, XIAO Hongqiu, LI Tong, TIAN Hui. Comparison among surgery, stereotactic body radiation therapy, and ablation for early-stage non-small cell lung cancer: A Bayesian network Meta-analysis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 1799-1814. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.004