

早期肺癌死亡率相关的因素：系统评价

塞巴斯蒂安·比利奇, 奥利弗·乔艾德, 克里斯托斯·宪兵, 让·古索, 奥利弗·比利奇
隶属机构：法国呼吸内科

摘要：尽管最近的治疗取得了进展，但肺癌仍然是全世界癌症死亡的主要原因，而早期肺癌死亡率的研究很少。早期肺癌死亡率反映了局部治疗（手术或放疗）的影响（局部形式），以及转移性疾病的演变、合并症和医疗保健系统的可及性。早期肺癌死亡率的定义并不一致；阈值范围为诊断后1至12个月。这项系统评价旨在识别和分析与早期肺癌死亡率显著相关的因素。年龄、男性、非腺癌组织学、诊断时的晚期和ECOG表现状态是早期肺癌死亡率的主要临床因素。尽管对吸烟者身份的定义不一，但主动/戒烟似乎也有利于早期死亡率。对于局部晚期疾病治疗的放化疗，早期死亡率随肿瘤体积而增加。研究显示社会经济特征（农村和社会剥夺指数）产生了相互矛盾的结果，部分原因是其研究定义的不同。然而，社会经济阶层较低的患者早期肺癌死亡率明显更高。需要前瞻性、观察性、一般人群的研究来更好地评估早期肺癌死亡率。关于收集与患者、疾病或医疗保健系统相关的感兴趣因素的国际共识将有助于各国之间的比较。

关键词：肺癌；流行病学；死亡；预后；生存

Factors Associated with Early Lung Cancer Mortality: A Systematic Review

Sebastian Bylicki, Oliver Chouaid, Christos Gendarme, Jean Goussault, Oliver Bylicki
Affiliation: Department of Respiratory Medicine, France

Abstract: Despite recent therapeutic advances, lung cancer remains the primary cause of cancer deaths worldwide, and early lung mortality was poorly studied. Early lung-cancer mortality reflects local therapy (surgery or radiotherapy) impact (localized forms), and metastatic disease evolution, comorbidities and healthcare-system accessibility. The definition of early lung cancer mortality is not consensual; thresholds range from 1 to 12 months post-diagnosis. This systematic review was undertaken to identify and analyse factors significantly associated with early lung cancer mortality. Age, male sex, non-adenocarcinoma histology, advanced stage at diagnosis and ECOG performance status are the main clinical factors of early lung cancer mortality. Active/ex-smoking also seems to favour early mortality, despite heterogeneous definitions of smoker status. For radio-chemotherapy treated locally advanced disease, the early mortality rate increases according to tumour volume. Less well studied, socioeconomic characteristics (rurality and social deprivation index) yielded contradictory results, partially because definitions vary over studies. However, early lung cancer mortality is significantly higher for lower socioeconomic class patients. Prospective, observational, general population studies are needed to better evaluate early lung-cancer mortality. International consensus concerning the patient-, disease- or healthcare system-linked factors of interest to be collected would facilitate comparisons among countries.

Keywords: Lung cancer; epidemiology; mortality; prognosis; survival

引言

2018年，全球新诊断出210万例（11.6%）肺癌，其中180万例（18.4%）是癌症死亡的主要原因。根据该报告，肺癌是所有国家男性的第一死因，也是许多发达国家女性的第一死因。尽管最近的许多治疗有所进展，特别是免疫治疗和靶向治疗，显着延长了生存期，但肺癌的预后仍然是负面的。在美国，转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的中位生存期在2000年至2010年间仅增加了1个月，这表明与治疗管理无关的个体预后不良因素有关。在欧洲，所有阶段患者的5年生存率估计为14%，但几乎一半的患者被诊断为晚期疾病，相对5年生存率仅为3.8%。尽管识别不良预后因素是许多研究的目标，但大多数研究都是针对亚组患者进行的，例如接受过全身治疗或特定年龄组的患者。未经选择的一般人群中的早期死亡率因素仍然鲜为人知。此外，对于应被视为早期死亡率的定义，尚无共识。根据研究，应用的阈值是诊断后1个月、3个月或12个月，大多数在组织学诊断或治疗管理开始后保留3个月。本系统评价旨在分析普通人群中肺癌患者早期死亡率显著相关的因素的可用数据。

内容

在确定的43篇文章中，我们在阅读摘要后排除了18篇文章：11篇与主题不相符，2篇是对另一出版物的回应，4篇仅作为摘要发表，1篇是荟萃分析。在保留文章的参考列表中确定了另外七篇文章。最终收录了32篇文章。两项研究分析了国际数据，15项报告了国家调查结果，一项涉及区域数据库，四项为国家多中心研究，10项为地方调查。大多数是回顾性队列分析，三个是前瞻性的，两个是病例对照研究。

一、肺癌患者的早期死亡率

保留的文章主要纳入标准为：早期死亡率阈值和早期死亡率，而定义早期死亡率的阈值在开始管理后1至12个月不等。根据研究，早期死亡率是从诊断日期或全身治疗（手术、放疗、化疗、放疗）开始计算的。两项研究从国家医疗管理数据库评估了3个月时的死亡率。第一个来自英国，使用了2000年1月至2013年1月期间管理的20,142名确诊肺癌事件患者的健康改善网络计算机化纵向初级保健数据集。有关的早期（3个月）死亡30%，其中5%有死亡证明诊断，分别有10%和15%发生在诊断后1-30天和31-90天。第二项是在法国进行的一项前瞻性、观察性、基于病历的研究，其中包括2010年在法国综合医院诊断出的连续原发性肺癌患

者，发现了相似的发病率。诊断后1个月和3个月的死亡率分别为：6,981名患者中有678名（9.7%）和1,621名（23.2%）有可用数据。必须强调的是，与法国管理的平均患者人数相比，医院随访的患者年龄更大，诊断时更常发生转移性疾病。英国和法国事件病例的1年早期死亡率分别为：2012年34,997例的63.7%和2011年41,715例的45.8%。

必须根据诊断时人群的特征来解释这些频率。例如，在1990年至2005年间进入日本国立医院肺癌研究组的回顾性分析注册数据库的26,957名NSCLC患者中，1年生存率为26.7%。根据该分析，与早期的两项研究相比，第一阶段女性和非吸烟者的比例过高。

很少有研究涉及小细胞肺癌（SCLC）。鉴于SCLC预后的严重性，早期死亡率评估通常被定义为诊断后1个月发生的情况；它的范围从7.8%到13%。在分析了英国3,715名SCLC患者的数据后，发现其中60.2%接受了化疗，7.8%的死亡发生在化疗后30天内。针对SCLC患者的两项联合化疗随机试验的数据显示，其中12.6%的患者在第一个化疗周期中死亡，主要原因是败血症。在一篇已经很旧（1993年）的论文中，死亡率是来自单个中心的回顾性系列的13%。

非小细胞肺癌患者的术后死亡率报告为外科手术或先前存在的肺部或肺外疾病的函数。该回顾性研究涵盖了1987年1月至1997年12月，检查了所有开胸手术，包括1,281例肺癌，其中91.9%的NSCLC被根治性切除；术后1个月和3个月的总体死亡率分别为4%和7.3%。肺癌切除术后一个月（2003-2011年），在美国外科医生学会癌症委员会和美国癌症协会的努力下，进入国家癌症数据库的215,645名患者的死亡率为3%。在一项包含620名患者的小型回顾性土耳其单中心系列研究中，1个月和1年的发病率分别为2.9%和8.4%。对70岁以上老年患者（平均±SD年龄：74±3岁）的500例的连续肺切除术的回顾性分析（1975-1996）发现7.4%的院内死亡。在已发表的不同系列中，手术后的早期死亡率非常相似。

根据对肺切除术后1个月死亡率的回顾性分析，323名患者的死亡率为5.6%。在310名I至IIIA期肺癌患者中，4.6%在全肺切除或袖状肺叶切除术后1个月死亡（1987-1997）；根据英国国家肺癌审计数据，10,991名患者中分别有3%和5.9%的患者在术后1个月和3个月（2004-2010年）死亡；在德国（1993-2007）接受治疗的595名患者中，1年死亡率为13.1%。

为局部晚期疾病保留的早期死亡率阈值通常为6个月，研究中的死亡率大多一致。在6个月时，在5家荷兰医院接受锥形束、计算机断层扫描引导的立体定向体部放射治疗的779名NSCLC患者中，早期肺癌死亡率为6.4%；在荷兰也接受管理的586名NSCLC患者中，早期肺癌死亡率为6.1%。

在接受根治性化疗的24,316名患者和接受新辅助放化疗后手术治疗的4,063名患者中，后者的30天和90天死亡率分别显著高于前者(3.4%对0.8%， $p < 0.001$)(7.5%与6.6%， $p = 0.017$)。根据对在13个机构接受治疗的1,245名患者的多机构数据库的分析，同步放化疗后6个月的死亡率为10%。

2014年对居住在英格兰的15,045名接受过全身治疗的肺癌患者进行的一项基于人群的研究发现，无论之前的治疗周期数如何，最近一次全身治疗后的30天死亡率为8%。根据一项为期10年的基于人群的研究(2005-2014)分析了1,044名接受一个或多个全身治疗周期的患者，22.3%的死亡发生在全身治疗给药后 ≤ 30 天。

关于免疫治疗下早期死亡率的信息较少。对日本三家医院在2015年12月17日至2016年7月31日期间开始接受单抗治疗的NSCLC患者的病历分析显示，18.9%的患者在前3个月内死亡，其中81.6%的死亡归因于疾病进展。

二、与早期死亡率相关的患者特征

在20项研究中分析了作为年龄函数的早期死亡风险：在其中8项研究中未发现统计学意义的联系。在其他12人中，年龄较大与较高的早期死亡率有显著的相关。根据McPhail等人的研究，与 >50 岁的患者相比，50-59岁的患者诊断后1年死亡的相对风险(RR)为1.27[1.15; 1.40]，而80-89岁的人群风险为2.61[2.38; 2.86]。

在根据性别分析死亡的21项研究中，有9项研究将男性确定为预后不良的一个因素，所有这些研究的优势比(OR)都在1.2左右。由于该研究对戒烟的定义有所不同，因此将吸烟作为早期死亡的危险因素进行分析是很复杂的。尽管如此，在纳入分析的12项研究中，有7项将其确定为早期死亡的风险因素。此外，早期死亡的风险随着吸烟的包年数而增加。必须指出的是，在五项负面研究中的四项中，分析将不吸烟者与活跃或前吸烟者进行了比较，这可以部分解释缺乏显著关联。

在13项研究中，有11项显示一般状况不佳与早期死亡率有关。Grivaux等人报道，与ECOG PS = 0的患者

相比，东部肿瘤协作组体能状态(ECOG PS) = 4的患者在3个月时死亡的OR为44(95% CI 26-77)。

用Charlson合并症指数评估的合并症在10项分析它的研究中被确定为预后不良的一个因素：早期死亡率随着合并症数量的增加而增加。在一项针对2006年至2014年间在美国管理的346,681名患者的研究中，1个月死亡率为13%；根据多变量分析，与没有合并症的患者相比，有1、2或3种或更多合并症的患者各自的RR分别为1.57(1.53-1.61)、2.02(1.95-2.08)和2.64(2.53-2.76)。

三、社会经济特征

在将早期死亡率作为患者居住人口密度的函数进行分析的研究中，有两项研究发现了显著相关性，但一项为阳性，另一项为阴性。在美国，该分析强调，与城市居民相比，生活在农村地区的患者在30天时的早期死亡率显著降低，而在英国的一项研究中，生活在农村地区的患者的早期死亡率明显更高。这些相反的结果可能归因于所应用的不同定义和医疗保健系统，这些系统可能有利于或不利于城市居民。

生活在贫困地区对早期死亡率影响的分析主要在英国进行。使用Townsend剥夺五分位数，根据患者居住地的邮政编码并考虑收入、就业率、获得护理和教育的机会、犯罪率、住房可用性和环境质量，生活在贫困地区与三项研究中的早期死亡率较高。

四、肿瘤特征

13项研究检查了肺癌组织学与早期死亡率之间的潜在联系。其中七人未发现相关性，而在其他六人中，鳞状细胞癌的早期死亡率明显高于腺癌。此外，在考虑该参数的14项研究中，有10项发现疾病的TNM分期与早期死亡率之间存在关联。根据对1,281名接受手术治疗的(1987年1月至1997年12月)的回溯性研究，术后30天和90天的总体死亡率分别为4%和7.3%。多变量分析将术后肿瘤分期保留为与早期死亡率最密切相关的因素。值得注意的是，I期疾病患者的术后30天和90天死亡率分别为0.8%和1.0%，II期患者分别为5.4%和5.4%，IIIa期患者分别为4.9%和8.8%。

除TNM分期外，肿瘤大小或体积与较高的早期死亡率显著相关。接受放化疗治疗的局部晚期疾病患者的肿瘤体积也增加了早期死亡风险， ≥ 100 cm³患者的OR = 2.61(95% CI 1.1 - 6.2)。

五、生物学特性

一些常规实验室参数与较高的早期死亡率相关，特

别是：C 反应蛋白/白蛋白比率、尿素增加和血小板减少症。关于乳酸脱氢酶浓度升高和白细胞增多症的研究结果相互矛盾。相比之下，低白蛋白血症、肌酐升高、 γ -谷氨酰转移酶升高或红细胞沉降率增加和贫血与早期死亡风险无关。

讨论

这项系统性文献回顾的结果表明，一般人群中肺癌患者的3个月死亡率在5.9%到30%之间。与早期死亡率显著相关的主要因素是年龄、男性和ECOG PS，而最矛盾的参数是合并症、实验室检查结果和组织学。

另一个限制是，大多数研究分析了接受全身治疗的患者生存率，从而排除了那些无法接受治疗的患者，并且难以将其外推到被诊断患有肺癌的患者的一般人群中。最后，尽管大多数研究综合评估了所有原因导致的死亡，但早期死亡率可能会受到某些治疗（如化疗）并发症的影响，这使得对结果的分析和研究结果的比较变得更加困难。

另一个限制是研究中使用的不同统计方法。尽管大多数结果以优势比表示，但一些报告了风险比或相对风险。即使这些关联在同一方向上一致，但重要性的价值很难比较。

与其他癌症不同，社会经济因素对早期死亡率的影响似乎相对较弱。与其他癌症（如乳腺癌或结直肠癌）相比，肺癌的严重程度和最常在转移阶段做出的诊断可以解释这一发现。最后，实验室参数与早期死亡率之间的关联性较弱，有时难以解释。生物学异常可以反映肿瘤负荷（如乳酸脱氢酶）或与某些药物（皮质类固醇）有关。

为了更好地识别早期死亡风险高的患者，几种评分已经被设计出来。Jochems 等人分析了接受靶向治疗放疗或放化疗治疗的 NSCLC 患者，他们使用了 ECOG PS、年龄、性别、TNM 分类、肿瘤体积和大小、递送至肿瘤和化疗的辐射剂量（无、序贯或同时放疗）以区分早期死亡风险低或高的组。低风险组的4个月生存率为95%（95% CI 92 - 99%），高风险组为90%（95% CI 86 - 94%）（ $p < 0.001$ ）。Klement 等人测试了几种模型来预测局部 NSCLC 开始立体定向放射治疗后6个月时的死亡，最佳表现评分结合了年龄、性别、ECOG PS、手术可治疗性、红细胞沉降率和 Charlson 合并症指数。另一项针对 NSCLC 患者的研究试图建立一个预测2个月时死亡的分數，结合年龄（ < 60 岁）、男性、Karnovsky PS 和实验室检查结果（血小板、碱性磷酸酶、血钠），公式如下：-

$6.85 + (3.07 \times \text{PS}) + (2.4 \times 4 \text{ 年龄}) + (2.94 \times \text{血小板}) + (1.17 \times \text{碱性磷酸酶}) + (1.08 \times \text{钠})$ ，根据其正态性，每个因子的值为0或1。获得的评分表现中等，预测2个月时死亡的敏感性为70.6%，特异性为92.9%。未来，使用大型数据库和人工智能工具应该会提高评分性能。

结论

根据文献，某些临床、社会经济、肿瘤和实验室参数特征与肺癌患者的早期死亡风险相关，尽管早期死亡率的定义会因一项研究而异，因此有必要更好地协调该定义作为子组的函数。建立具有标准化收集个体临床、放射学和社会经济特征以及实验室值的前瞻性大型队列应该可以提高预测肺癌早期死亡率的评分性能。

专家意见

肺癌是一个公共卫生问题，对大多数工业化国家的发病率和死亡率都有重大影响。事实上，肺癌是男性癌症死亡的主要原因，也是女性的首要原因之一。尽管最近的治疗取得了进展，特别是针对性治疗和免疫治疗的出现，但预后仍然很差。除了治疗创新之外，组织和技术进步也改善了预后。随机试验结果清楚地证明了低剂量计算机断层扫描筛查计划对癌症特异性和全球死亡率的影响。此外，手术技术的进步，以及在手术准备和术后管理方面的进步，大大改善了许多患者的预后。最后，新的放射治疗技术一方面实现了对更多患者的治疗，同时获得了更好的耐受性。然而，临床试验中获得的数据与现实生活中的患者结果之间存在显著的滞后，这些数据针对的是一般情况良好且没有合并症的选定患者。

事实上，一般人群中肺癌患者的管理结果除了通常的预后标准（诊断阶段、体能状态、年龄）之外，还取决于大多数临床试验中未常规考虑的某些因素：医疗保健系统特征、医疗保健服务的差异、患者的社会经济特征、居住地等。

在这种情况下，早期死亡率的评估是公共卫生的一个相关指标，但没有得到充分考虑。在转移阶段，改进对早期死亡高风险患者的识别应该实现更好的适应管理，特别是引入支持性护理。对于局部形式和局部晚期形式，早期死亡率更密切地反映了局部治疗、手术或放疗的并发症。在这种情况下，对该指标的监测应该改善这些治疗干预的适应症，最重要的是，选择最有可能从治疗中受益的患者。

事实上，早期死亡率的定义太不统一，目前追踪太差，并且没有被纳入大多数更关注中位生存率、两年和五年死亡率的国家统计数据。人工智能工具能够提供更

多的未来可能性，如：能够处理和分类大量数据，建立大型医疗管理数据库，标准化收集可能影响肺癌死亡的因素等。除了今天已经确定的与较高的早期死亡率相关的因素之外，医疗保健系统的可及性标准和管理质量可以使对早期死亡率的分析更加相关。

最后，这些早期死亡可能涉及不同的人群，包括老年患者、患有超出所有治疗资源的侵袭性疾病的患者以及与治疗或护理并发症相关的意外死亡。而且，在大多数研究中，除了生存之外，没有考虑到生活质量。

最终，它是关于能够为患者一般人群和某些亚组（可手术治疗、局部晚期或转移性形式）开发能够预测早期死亡率的评分，并且在临床医生的敏感性和特异性方面具有可接受的表现。它还涉及拥有强大的工具来指导个体患者的决策，并建立可以纠正医疗保健系统中某些弱点的干预措施。

参考文献：

[1]Amini A, Verma V, Glaser SM, et al. Early mortality of stage IV non-small cell lung cancer in the United States. *Acta Oncol.* 2019;58(8):1095 - 1101.

[2]Haque W, Verma V, Butler EB, et al. Post-treatment mortality after definitive chemoradiotherapy versus trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;127:76 - 83.

[3]Yamamoto N, Tamura T, Fukuoka M, et al. Survival and prognostic factors in lung cancer patients treated in phase I

trials: japanese experience. *Int J Oncol.* 1999;15(4):737 - 741.

[4]Gibson AJW, Li H, D' Silva A, et al. Factors associated with early mortality in non-small cell lung cancer patients following systemic anti-cancer therapy: a 10 year population-based study. *Lung Cancer.* 2019;134:141 - 146.

[5]Christensen NL, Løkke A, Dalton SO, et al. Smoking, alcohol, and nutritional status in relation to one-year mortality in Danish stage I lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2018;124:40 - 44.

[6]Christensen NL, Kejs AMT, Jakobsen E, et al. Early death in Danish stage I lung cancer patients: a population-based case study. *Acta Oncol.* 2018;12(11):1561 - 1566.

[7]Carrow DC, You H, Aranda S, et al. What factors are predictive of surgical resection and survival from localised non-small cell lung cancer? *Med J Aust.* 2014;201(8):475 - 480.

[8]Mansour Z, Kochetkova EA, Santelmo N, et al. Risk factors for early mortality and morbidity after pneumonectomy: a reappraisal. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(6):1737 - 1743.

[9]Stoelben E, Sauerbrei W, Ludwig C, et al. Tumor stage and early mortality for surgical resections in lung cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;388(2):116 - 121.

[10]Tas F, Ciftci R, Kilic L, et al. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett.* 2013;6(5):1507 - 1513.