

深部热疗辅助阿得贝利、贝伐珠单抗联合方案对老年Ⅳ期肺腺癌患者的近期临床疗效及安全性分析[△]

何学军*, 时欣, 王海霞, 张晶[#] (泰州市第二人民医院肿瘤科, 江苏泰州 225500)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)05-0554-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.05.009



摘要 目的:探讨深部热疗辅助阿得贝利、贝伐珠单抗联合方案对老年Ⅳ期肺腺癌患者的近期临床疗效及安全性。方法:选取2023年该院收治的年龄>70岁的Ⅳ期肺腺癌患者90例,采用随机数字表法分为A组、B组和C组,每组30例。A组患者接受贝伐珠单抗+化疗方案,B组患者接受阿得贝利单抗+贝伐珠单抗+化疗方案,C组患者接受深部热疗联合阿得贝利单抗+贝伐珠单抗+化疗方案。对比三组患者近期治疗效果、免疫功能变化、卡诺夫斯凯计分(KPS)变化及不良反应发生情况的差异。结果:A组、B组、C组患者的治疗总有效率分别为33.33%(10/30)、50.00%(15/30)、66.67%(20/30),三组的差异有统计学意义($P<0.05$);两两比较显示,C组患者的治疗总有效率高于A组,差异有统计学意义($P=0.036$);A组、B组、C组患者的疾病控制率分别为60.00%(18/30)、73.33%(22/30)、80.00%(24/30),三组的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,三组患者的CD4⁺T细胞比例、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值较治疗前升高,CD8⁺T细胞比例较治疗前降低,且C组患者与A组、B组相比免疫功能指标变化更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,三组患者的KPS评分较治疗前升高,且C组患者高于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。三组患者骨髓抑制、消化道反应、血液毒性、肝肾功能损害等不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:深部热疗联合阿得贝利单抗、贝伐珠单抗的综合化疗方案可有效提高老年Ⅳ期肺腺癌患者的近期疗效,有利于改善患者免疫功能及身体功能状态,具有较高的临床安全性及临床应用价值。

关键词 深部热疗;肺腺癌;老年;阿得贝利单抗;贝伐珠单抗

Short-Term Clinical Efficacy and Safety of Deep Hyperthermia-Assisted Combined Regimen of Adebrelimab and Bevacizumab in the Elderly with Stage IV Lung Adenocarcinoma[△]

HE Xuejun, SHI Xin, WANG Haixia, ZHANG Jing (Dept. of Oncology, Taizhou Second People's Hospital, Jiangsu Taizhou 225500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the short-term clinical efficacy and safety of deep hyperthermia-assisted combined regimen of adebrelimab and bevacizumab in the elderly with stage IV lung adenocarcinoma. **METHODS:** A total of 90 patients aged >70 years with stage IV lung adenocarcinoma admitted into the hospital in 2023 were selected to be divided into the group A, group B and group C *via* random number table method, with 30 cases in each group. Group A was given bevacizumab+chemotherapy, group B was treated with adebrelimab+bevacizumab+chemotherapy, group C received deep hyperthermia combined with adebrelimab+bevacizumab+chemotherapy. Differences in short-term therapeutic effects, changes of immunologic function, changes of Karnofsky Performance Status (KPS) scores and incidences of adverse drug reactions were compared among three groups. **RESULTS:** The total effective rates of group A, group B and group C were respectively 33.33% (10/30), 50.00% (15/30) and 66.67% (20/30), the differences among the three groups were statistically significant ($P<0.05$). Pairwise comparison showed that the total effective rates of group C was higher than that in Group A, and the difference was statistically significant ($P=0.036$). The disease control rates of three groups were respectively 60.00% (18/30), 73.33% (22/30) and 80.00% (24/30), the differences were not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the proportions of CD4⁺T cells and ratios of CD4⁺/CD8⁺T cells were higher than those before treatment, the proportion of CD8⁺T cells was lower than that before treatment, changes of immunologic function indicators were more significant in group C than those in group A and group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the KPS scores of three groups were higher than those before treatment, and that of group C was higher than group A, with statistically significant

[△] 基金项目:江苏省老年健康科研项目 (No. LKM2022085)

* 主任医师,硕士。研究方向:肺癌。E-mail: nong674@sina.com

[#] 通信作者:副主任医师。研究方向:肺癌。E-mail: 1693220256@qq.com

differences ($P<0.05$). Differences in incidences of adverse drug reactions including myelosuppression, gastrointestinal reaction, hematotoxicity, hepatorenal function damage among three groups were not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The comprehensive chemotherapy regimen of deep hyperthermia combined with adebrelimab and bevacizumab can effectively improve the short-term efficacy in elderly patients with stage IV lung adenocarcinoma, which is help to promote the immunologic function and physical function of patients, with favourable clinical safety and application value.

KEYWORDS Deep hyperthermia; Lung adenocarcinoma; Elderly; Adebrelimab; Bevacizumab

随着人口老龄化进程加剧及人口平均寿命增加,晚期肺癌患者群体中的老年患者比例也逐渐增加^[1-2]。老年患者多器官储备功能降低且常伴随多种基础疾病,对手术治疗的耐受度较低^[3]。既往研究指出,老年肺腺癌患者在接受化疗时更容易出现严重的不良反应,影响患者治疗效果及依从性^[4]。近年来,免疫治疗和抗血管生成治疗在肺癌治疗领域取得了显著进展,为晚期肺癌患者及无法耐受手术治疗的老年患者提供了治疗新思路^[5]。阿得贝利单抗为抗细胞程序性死亡受体配体 1(PD-L1)的免疫检查点抑制剂,可重新激活机体免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,从而发挥抗肿瘤作用^[6-7]。贝伐珠单抗则是作用于肿瘤血管内皮生长因子(VEGF)的靶向治疗药物,通过抑制 VEGF 介导的肿瘤内血管形成进而抑制肿瘤生长、增殖和转移^[8-9]。深部热疗利用热效应破坏肿瘤细胞的结构和功能,还能协同提高免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤能力^[10-11]。但上述治疗方案的联合应用价值及安全性尚未在老年晚期肺腺癌患者中得到验证。基于此,本研究旨在探讨深部热疗辅助阿得贝利、贝伐珠单抗联合方案对老年患者近期疗效、免疫功能等方面的影响,评价该方案的临床应用价值,为未来进一步优化治疗策略、提高老年 IV 期肺腺癌患者的治疗效果和生活质量提供一定的思路。

表 1 三组患者基线特征比较

项目	A 组($n=30$)	B 组($n=30$)	C 组($n=30$)	$Z/\chi^2/F$	P
年龄/ $(\bar{x}\pm s)$,岁	75.53 $\pm$ 2.74	76.00 $\pm$ 2.77	76.20 $\pm$ 2.85	0.453	0.637
性别/例(%)				0.271	0.873
男性	18(60.00)	16(53.33)	17(56.67)		
女性	12(40.00)	14(46.67)	13(43.33)		
吸烟史/例(%)	15(50.00)	14(46.67)	16(53.33)	0.267	0.875
体重指数/ $[M(P_{25},P_{75})]$,kg/m ²	22.74(21.81,23.30)	22.57(21.85,23.93)	22.54(21.56,23.40)	1.164	0.559
高血压/例(%)	17(56.67)	16(53.33)	16(53.33)	0.090	0.956
糖尿病/例(%)	10(33.33)	9(30.00)	11(36.67)	0.300	0.861
肿瘤分化程度/例(%)				0.533	0.970
高分化	5(16.67)	4(13.33)	6(20.00)		
中分化	15(50.00)	16(53.33)	14(46.67)		
低分化	10(33.33)	10(33.33)	10(33.33)		
肿瘤最大长径/ $[M(P_{25},P_{75})]$,cm	7.1(6.0,8.5)	6.1(5.5,7.4)	7.1(5.6,7.8)	5.389	0.068
临床分期/例(%)				0.271	0.873
IV A 期	18(60.00)	17(56.67)	16(53.33)		
IV B 期	12(40.00)	13(43.33)	14(46.67)		

1.2 方法

(1) A 组患者给予贝伐珠单抗+化疗方案:①贝伐珠单抗注射液[规格:100 mg(4 mL)/瓶],按照 15 mg/kg 的剂量,在每个治疗周期的第 1 日静脉滴注,滴注时间为 90 min。若第 1 次输注耐受性良好,则后续输注时间可以逐步缩短至 30 min。②化疗方案选择培美曲塞联合顺铂,注射用培美曲塞二钠(规

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为随机对照研究,选取 2023 年我院收治的年龄>70 岁的 IV 期肺腺癌患者 90 例。纳入标准:(1)经病理学或细胞学检查确诊为 IV 期肺腺癌^[12];(2)PD-L1 肿瘤比例评分 $\geq 1\%$;(3)表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶等驱动基因均为阴性;(4)既往未使用免疫检查点抑制剂;(5)预估生存期>3 个月;(6)卡诺夫斯基计分(KPS) ≥ 60 分,具备一定的生活自理能力且能够耐受相应治疗方案。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍导致无法耐受治疗者;(2)存在自身免疫性疾病,可能影响免疫治疗效果或引发严重不良反应者;(3)有其他恶性肿瘤病史者;(4)对阿得贝利单抗、贝伐珠单抗等过敏者;(5)入组前接受过放疗、化疗、免疫治疗等其他抗肿瘤治疗者。

采用随机数字表法将 90 例患者分为 A 组、B 组和 C 组,每组 30 例。三组患者的年龄、性别、吸烟史、体重指数、高血压病史、糖尿病病史、肿瘤分化程度、肿瘤最大长径、临床分期等资料具有可比性,见表 1。本研究已通过我院伦理委员会审批(伦理批号:202212-013),所有患者及家属均自愿参与并签署知情同意书。

格:0.5 g),剂量为 500 mg/m²,在每个治疗周期的第 1 日静脉滴注;注射用顺铂(规格:20 mg),总剂量为 75 mg/m²,分 3 d 给予,即第 1~3 日每日静脉滴注 25 mg/m²,1 日滴注 1 次、1 次滴注 1 h。每 3 周为 1 个化疗周期,根据患者的获益情况及耐受程度,化疗持续 4~6 个周期。(2) B 组患者给予阿得贝利单抗+贝伐珠单抗+化疗方案:①阿得贝利单抗注射液[规格:600 mg

(12 mL)/瓶],剂量为 20 mg/kg,在每个治疗周期的第 1 日静脉滴注,滴注时间为 60 min。②贝伐珠单抗及化疗方案同 A 组。在化疗 4~6 个周期后,继续给予阿得贝利单抗和贝伐珠单抗维持治疗,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性,无明显治疗相关不良反应情况下阿得贝利单抗和贝伐珠单抗的给药时间和剂量保持不变。(3)C 组患者给予深部热疗联合阿得贝利单抗+贝伐珠单抗+化疗方案:①深部热疗使用 HY7000-1 肿瘤热疗仪(青州盛茂机械有限公司),功率设置为 350~700 W、预设温度为 42~43 ℃,每次治疗时间为 40 min,每周进行 2 次,在每个化疗周期内接受阿得贝利单抗、贝伐珠单抗及化疗药后 1 h 内进行。②阿得贝利单抗、贝伐珠单抗及化疗方案与 B 组一致。在进行深部热疗时,需密切监测患者的体温、皮肤状况等变化。所有患者的随访主要采用电话与门诊结合随访的方式,由专门随访人员负责与患者或其家属保持定期沟通。在治疗结束后的前 3 个月,每月进行 1 次随访;第 4~6 个月,每 2 个月进行 1 次随访;6 个月之后,每 3 个月进行 1 次随访,直至随访截止时间 2025 年 5 月。

1.3 观察指标

(1)免疫功能:分别于治疗前、治疗结束时采集患者外周静脉血 3 mL,按流式细胞仪检测试剂盒说明书进行操作,标记 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 荧光抗体,在流式细胞仪中检测,计算患者的 CD4⁺ T 细胞比例、CD8⁺ T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值。(2)KPS 评分:分别于治疗前、治疗结束时采用 KPS 评分标准对患者评估。KPS 评分范围为 0~100 分,其中 0 分表示患者死亡;100 分表示患者身体状况正常,无不适症状,能进行正常活动。将 KPS 评分变化情况分为增加(治疗后评分-治疗前评分>10 分)、稳定(治疗后评分-治疗前评分≤10 分)、降低(治疗后评分-治疗前评分>10 分)。(3)不良反应:包括骨髓抑制、消化道反应、血液毒性、肝肾功能损害及周围神经毒性。将不良反应分为 0~Ⅳ度,①0 度为无不良反应;②Ⅰ度

为轻度不良反应,不影响日常生活;③Ⅱ度为中度不良反应,影响日常生活但患者能耐受;④Ⅲ度为重度不良反应,需药物治疗或住院治疗;⑤Ⅳ度为威胁生命的不良反应,需紧急处理。

1.4 疗效评定标准

近期治疗效果评定参照免疫治疗疗效评价标准(irRECIST):(1)完全缓解(irCR),4 周及以上 2 个连续观察点所有病变完全消失;(2)部分缓解(irPR),4 周及以上 2 个连续观察点的肿瘤负荷(总测量肿瘤负荷)与基线相比下降≥30%;(3)疾病进展(irPD),与基线肿瘤负荷(总测量肿瘤负荷)相比增加≥20%;(4)疾病稳定(irSD),不符合 irCR 和 irPR 标准,且未出现 irPD;总有效率=(irCR 病例数+irPR 病例数)/总病例数×100%,疾病控制率=(irCR 病例数+irPR 病例数+irSD 病例数)/总病例数×100%^[13]。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 ANOVA 检验,事后比较采用 Bonferroni 检验,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验;当数据不服从正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,事后比较采用 Dunn 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或秩和检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

入组的 90 例老年Ⅳ期肺腺癌患者均按要求完成治疗疗程或有明确随访结局,无患者失访。

2.1 三组患者近期治疗效果比较

三组患者的治疗总有效率比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);两两比较提示,C 组患者的治疗总有效率高于 A 组,差异有统计学意义($\chi^2=6.667, P=0.036$);三组患者的疾病控制率比较,差异无统计学差异,两两比较的差异也均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 三组患者近期治疗效果比较[例(%)]

组别	irCR	irPR	irSD	irPD	总有效	疾病控制
A 组(<i>n</i> =30)	2 (6.67)	8 (26.67)	8 (26.67)	12 (40.00)	10 (33.33)	18 (60.00)
B 组(<i>n</i> =30)	4 (13.33)	11 (36.67)	7 (23.33)	8 (26.67)	15 (50.00)	22 (73.33)
C 组(<i>n</i> =30)	5 (16.67)	15 (50.00)	4 (13.33)	6 (20.00)	20 (66.67 [*])	24 (80.00)
χ^2	1.549	3.498	1.735	3.029	6.667	3.029
<i>P</i>	0.461	0.174	0.420	0.220	0.036	0.220

注:与 A 组比较, **P*<0.05。

2.2 三组患者免疫功能比较

治疗后,三组患者的 CD4⁺ T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值均较治疗前升高,CD8⁺ T 细胞比例均较治疗前降低;且 C 组患者的 CD4⁺ T 细胞比例、CD8⁺ T 细胞比例、

CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化较 A 组、B 组更明显,B 组患者的 CD4⁺ T 细胞比例、CD8⁺ T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化较 A 组更明显,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 三组患者治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ T 细胞比例/%				CD8 ⁺ T 细胞比例/%				CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组(<i>n</i> =30)	27.56±2.08	29.04±1.99	2.877	0.007	18.56±1.98	17.21±1.88	2.161	0.039	1.38±0.17	1.50±0.14	2.680	0.012
B 组(<i>n</i> =30)	27.81±1.94	30.73±2.18 [*]	5.440	<0.001	19.53±1.59	18.09±1.42 [*]	3.578	0.001	1.43±0.10	1.60±0.14 [*]	5.255	<0.001
C 组(<i>n</i> =30)	27.22±2.01	32.18±1.33 ^{*#}	11.366	<0.001	19.25±2.05	16.29±2.11 ^{*#}	5.783	<0.001	1.39±0.12	1.69±0.13 ^{*#}	8.818	<0.001
<i>F</i>	0.661	21.095			2.136	13.804			1.397	14.275		
<i>P</i>	0.519	<0.001			0.124	<0.001			0.253	<0.001		

注:与 A 组比较, **P*<0.05;与 B 组比较, #*P*<0.05。

2.3 三组患者 KPS 评分比较

治疗后,三组患者的 KPS 评分较治疗前升高,组间差异有统计学意义($P<0.05$);其中 C 组患者的 KPS 评分高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组患者 KPS 评分变化情况比

较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.4 三组患者不良反应发生情况比较

三组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 4 三组患者治疗前后 KPS 评分比较

组别	KPS 评分/($\bar{x}\pm s$,分)				KPS 变化/例(%)		
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	增加	稳定	降低
A 组(<i>n</i> =30)	73.53±4.83	79.90±5.96	4.095	<0.001	10(33.33)	15(50.00)	5(16.67)
B 组(<i>n</i> =30)	73.87±6.43	81.83±6.21	5.235	<0.001	14(46.67)	14(46.67)	2(6.67)
C 组(<i>n</i> =30)	73.13±5.34	85.10±4.88 *	9.660	<0.001	17(56.67)	12(40.00)	1(3.33)
<i>F/Z</i>	0.130	6.350				4.548	
<i>P</i>	0.878	0.003				0.103	

注:与 A 组比较,* $P<0.05$ 。

表 5 三组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	骨髓抑制			消化道反应			血液毒性			肝肾功能损害		
	I 度	II—III 度	合计	I 度	II—III 度	合计	I 度	II—III 度	合计	I 度	II—III 度	合计
A 组	8 (26.67)	2 (6.67)	10 (33.33)	9 (30.00)	3 (10.00)	12 (40.00)	6 (20.00)	2 (6.67)	8 (26.67)	5 (16.67)	0 (0.00)	5 (16.67)
B 组	10 (33.33)	3 (10.00)	13 (43.33)	12 (40.00)	3 (10.00)	15 (50.00)	9 (30.00)	2 (6.67)	11 (36.67)	6 (20.00)	1 (3.33)	7 (23.33)
C 组	9 (30.00)	3 (10.00)	12 (40.00)	11 (36.67)	3 (10.00)	14 (46.67)	8 (26.67)	2 (6.67)	10 (33.33)	5 (16.67)	1 (3.33)	6 (20.00)
χ^2	0.655			0.627			0.712			0.417		
<i>P</i>	0.721			0.731			0.700			0.812		

3 讨论

本研究结果显示,深部热疗联合阿得贝利单抗/贝伐珠单抗的联合化疗方案在老年Ⅳ期肺腺癌患者中的总有效率显著高于贝伐珠单抗+化疗方案、阿得贝利单抗/贝伐珠单抗+化疗方案;同时,使用阿得贝利单抗/贝伐珠单抗+化疗方案的患者的治疗总有效率高于使用贝伐珠单抗+化疗方案的患者,上述结果表明深部热疗联合阿得贝利单抗、贝伐珠单抗及化疗的方案在治疗老年Ⅳ期肺腺癌患者时,能够更有效地缩小肿瘤病灶并提高疾病控制效果。PD-L1 与程序性死亡受体 1(PD-1)的结合会抑制 T 细胞增殖和效应功能并促进肿瘤免疫逃逸,阿得贝利单抗作为免疫检查点抑制剂,通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路解除肿瘤细胞对免疫系统的抑制,恢复 T 细胞的活化和杀伤功能,从而增强机体对肿瘤的免疫监视能力^[14-15]。与阿得贝利单抗的作用机制不同,贝伐珠单抗特异性地结合 VEGF 以抑制肿瘤新生血管生成^[16]。Qin 等^[17]研究指出,PD-L1 还能通过结合 VEGF 受体 2 促进血管生成,在结直肠癌患者中贝伐珠单抗可能同时抵消 PD-L1 的促血管生成作用。因此,阿得贝利单抗与贝伐珠单抗可能通过免疫激活和血管抑制的双重机制在晚期肺腺癌患者中发挥协同抗肿瘤作用。

除了免疫检查点抑制剂发挥抗肿瘤作用外,深部热疗在老年Ⅳ期肺腺癌患者的治疗过程中也发挥了重要的辅助作用。深部热疗通过升高肿瘤组织温度直接破坏细胞膜、蛋白质和核酸,高温也可抑制 DNA 修复酶活性并增加肿瘤细胞对放化疗的敏感性^[18]。Li 等^[19]的研究也指出,热疗可诱导 PD-L1 过表达和 T 细胞浸润等 I 型肿瘤微环境,进而增强免疫检查点抑制剂的疗效。深部热疗作为辅助手段也可通过增强肿瘤细胞对化疗药的敏感性或通过激活免疫应答进一步改善肿瘤患者的客观缓解率和疾病控制率。Tian 等^[20]在针对晚期肺腺癌患者的研究中发现,热疗联合信迪利单抗、化疗可显著改善患者的无进展生存期和免疫微环境;也有研究指出,局部热消融的

联合应用可能降低系统性化疗的毒性作用,有利于延长肺癌患者的无进展生存期并提高临床安全性^[21]。本研究结果与上述文献报道一致,进一步验证了深部热疗联合阿得贝利单抗、贝伐珠单抗及化疗方案在老年Ⅳ期肺腺癌患者治疗中的有效性。

本研究结果表明,深部热疗联合阿得贝利单抗、贝伐珠单抗及化疗方案在改善患者免疫功能方面具有积极作用,有助于提高老年患者细胞免疫功能。老年恶性肿瘤患者的免疫功能衰退与年龄相关的免疫系统变化密切相关,免疫细胞功能下降及慢性炎症状态共同导致肿瘤免疫监视功能减弱并促进肺腺癌进展^[22]。既往研究指出,老年非小细胞肺癌患者的外周血淋巴细胞亚群和促炎细胞因子水平异常,与肿瘤进展和预后不良相关^[23]。本研究中,深部热疗联合阿得贝利单抗、贝伐珠单抗及化疗方案能够显著提高患者外周血中 CD4⁺ T 细胞比例、降低 CD8⁺ T 细胞比例并调节 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值,提示该联合方案不仅能够直接增强化疗及免疫治疗对肿瘤的抑制作用,还能改善患者的免疫状态。此外,本研究结果显示,C 组患者在治疗结束时的 KPS 评分较另外两组患者升高更明显,提示深部热疗联合治疗方案能够有效改善老年Ⅳ期肺腺癌患者的身体状况并提高其生活自理能力和生活质量,与既往研究中发现深部热疗改善老年食管癌患者生活质量评分的结果具有一致性^[24]。

本研究中,尽管三组患者在治疗过程中均出现了不同程度的不良反应,但主要以 I 度不良反应为主,无Ⅳ度不良反应出现,表明深部热疗联合阿得贝利单抗、贝伐珠单抗及化疗方案在老年Ⅳ期肺腺癌治疗中具有可靠的临床安全性。其中 B 组、C 组患者由于额外应用阿得贝利单抗,可能增加免疫相关不良反应的发生风险,主要与阿得贝利单抗激活免疫系统有关。针对上述不良反应,大部分患者可自行缓解,对于Ⅱ度及以上的不良反应则要求患者暂停药物治疗并积极进行对症处理,待不良反应缓解后再恢复治疗或适当降低药物剂量。整体而言,

三种治疗方案在实施过程中均具有可靠的安全性。

本研究仍存在一些不足之处。(1)本研究仅在单中心开展,虽然研究设计为随机对照研究,但入组样本量相对较小,可能导致研究结果无法全面、准确地反映不同治疗方案在更大患者群体中的疗效和安全性。在后续研究中应进一步开展样本量扩大研究,并从多中心招募符合纳入标准的患者,进一步验证深部热疗联合阿得贝利单抗、贝伐珠单抗及化疗方案的疗效和安全性。(2)本研究仅关注了阿得贝利单抗、贝伐珠单抗、化疗以及深部热疗的联合应用,对于不同深部热疗强度、不同免疫检查点抑制剂类型及剂量间的组合缺少对比及分层分析。后续研究可在大样本量基础上增加分组,尝试探索不同免疫检查点抑制剂的联合应用、免疫治疗与靶向治疗等新组合方案的临床应用价值,以进一步优化老年Ⅳ期肺腺癌患者的治疗策略。

综上所述,深部热疗联合阿得贝利单抗、贝伐珠单抗的综合化疗方案可有效提高老年Ⅳ期肺腺癌患者的短期疗效,有利于改善患者的免疫功能及身体功能状态,具有较高的临床安全性及临床应用价值。

参考文献

[1] 李天一,郑渊杰,滕熠,等. 1990—2021 年全球及中国肺癌疾病负担变化趋势及因素分解[J]. 中国肿瘤, 2025, 34(5): 355-367.

[2] ZENKE Y, HAKOZAKI T, NAKAHARA Y, et al. Medical management of older patients with lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2022, 52(10): 1082-1088.

[3] BALADI A, TAFENZI H A, ZOUITEN O, et al. Immunotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: challenges and perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(5): 2120.

[4] CHEN Q, YING S, QIN J W, et al. Optimization of treatment strategies for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1384906.

[5] SINGHI E K, MOTT F, WORST M, et al. Clinical outcomes of immunotherapy continued beyond radiographic disease progression in older adult patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2023, 25(6): 262.

[6] 胡钊,刘永军. 阿得贝利单抗一线治疗广泛期小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2025, 20(3): 9-16.

[7] 章欢琪,林旭,沈姝颖,等. 小细胞肺癌的临床用药方案现状及潜在靶点药物治疗方案新进展[J]. 中国药房, 2023, 34(16): 2039-2043.

[8] LUO X C, TANG P, ZHONG P X. Analysis of the effects of bevacizumab combined with chemoradiotherapy on VEGF, bFGF, and Let-7 levels in non-small cell lung cancer and the factors influencing therapeutic efficacy: a retrospective cohort study[J]. Int J Gen Med, 2024, 17: 5727-5735.

[9] 王冰,王雨廷,李进峰,等. 一线化疗联合贝伐珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的真实世界研究[J]. 药学研究, 2025, 44(3): 289-295.

[10] ZHU W W, PAN S W, ZHANG J Q, et al. The role of hyperthermia in the treatment of tumor[J]. Crit Rev Oncol

Hematol, 2024, 204: 104541.

[11] ABREU M M, CHOCRON A F, SMADJA D M. From cold to hot: mechanisms of hyperthermia in modulating tumor immunology for enhanced immunotherapy[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1487296.

[12] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J]. 中国综合临床, 2023, 39(6): 401-423.

[13] 任秀宝,于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(4): 351-354.

[14] SHAO B, DANG Q, CHEN Z, et al. Effects of tumor-derived exosome programmed death ligand 1 on tumor immunity and clinical applications[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 760211.

[15] PANG K, SHI Z D, WEI L Y, et al. Research progress of therapeutic effects and drug resistance of immunotherapy based on PD-1/PD-L1 blockade[J]. Drug Resist Updat, 2023, 66: 100907.

[16] GARCIA J, HURWITZ H I, SANDLER A B, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102017.

[17] QIN Y, MA F Y, ZHANG Z, et al. Vascular endothelial growth factor pathway's influence on bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer treatment[J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(11): 4514-4517.

[18] LUKÁCSI S, MUNKÁCSY G, GY ÖRFFY B. Harnessing hyperthermia: molecular, cellular, and immunological insights for enhanced anticancer therapies[J]. Integr Cancer Ther, 2024, 23: 15347354241242094.

[19] LI Z H, DENG J, SUN J H, et al. Hyperthermia targeting the tumor microenvironment facilitates immune checkpoint inhibitors[J]. Front Immunol, 2020, 11: 595207.

[20] TIAN J, LONG L, ZANG J H, et al. Effect of hyperthermia on intestinal microecology, immune function, and progression-free survival in patients with advanced unresectable lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 17223.

[21] XU F, SONG J, LU Y Y, et al. Clinical efficacy of systemic chemotherapy combined with radiofrequency ablation and microwave ablation for lung cancer: a comparative study[J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38(1): 900-906.

[22] SUÁREZ G M, AÑÉ-KOURÍ A L, GONZÁLEZ A, et al. Associations among cytokines, EGF and lymphocyte subpopulations in patients diagnosed with advanced lung cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(6): 1735-1743.

[23] SORIA-COMES T, PALOMAR-ABRIL V, MARTÍN URESTE M, et al. Cognitive impairment is related to a reduced count of T-lymphocytes in older patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(11): 6857-6866.

[24] WANG M J, YANG J, WANG D F, et al. The role of deep hyperthermia in IMRT in elderly patients with esophageal cancer: a retrospective cohort study[J]. Radiat Oncol, 2025, 20(1): 76.

(收稿日期:2025-07-09 修回日期:2026-01-12)