

CT引导下经皮氩氦刀适形冷冻消融治疗非小细胞肺癌的临床研究

刘士榕 肖越勇 吴斌 张肖 马旭阳 任超

【摘要】 目的 探讨CT引导下经皮穿刺适形冷冻治疗肺癌的安全性及临床疗效。**方法** 非小细胞肺癌(NSCLC)患者172例,全部行CT引导下氩氦刀适形冷冻消融术,对治疗后的局部病灶变化、卡氏(KPS)评分、肿瘤标志物下降情况、中位生存时间及生存率进行动态观察。**结果** 本组172例患者,术后即刻CT显示肿瘤最大径在5 cm以下者,冰球覆盖率为100%,>5 cm病灶冰球覆盖率为70%~90%。术后1个月CT示靶病灶密度明显减低,瘤体缩小,按实体瘤评价标准缓解率(CR+PR)为63.9%;6例患者行PET/CT检查,显示消融区病变组织放射性浓聚消失。术后3个月及6个月,CR+PR分别为61.4%和54.5%。术后1周内KPS评分为 84.87 ± 10.71 ,较术前(82.26 ± 11.73)提高。术前肿瘤标志物升高的占72.09%(124/172),83.06%(103/124)术后3~6个月均有不同程度降低。随访6个月至3年,中位生存时间为11.97个月,1年及2年生存率分别为41.71%与27.58%。本组患者并发症较少,术中8例出现咯血;术后56例痰中带血丝,36例出现气胸,其中3例行胸腔闭式引流,气体完全吸收,5例出现迟发型气胸并行闭式引流,拔管时间平均为5 d。**结论** CT引导下经皮穿刺适形冷冻治疗肺癌是一种疗效肯定、安全可靠、具有推广价值的微创治疗方法。

【关键词】 癌,非小细胞肺; 冷冻疗法; 治疗结果

The clinical study of CT-guided percutaneous conformal argon-helium cryoablation for non-small cell lung carcinoma LIU Shi-rong, XIAO Yue-yong, WU Bin, ZHANG Xiao, MA Xu-yang, REN Chao. Department of Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: XIAO Yue-yong, Email: xiaoyueyong@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety, efficacy and clinical value of CT-guided percutaneous conformal cryoablation for non-small cell lung carcinoma. **Methods** One hundred and seventy two patients with non-small cell lung carcinoma were treated by CT-guided percutaneous conformal cryoablation. CT scan was performed to monitor the dynamic change at different stage after cryosurgery. The Karnofsky score, tumor markers, treatment response and survival rate were tested to evaluate the efficacy of the surgery. **Results** All patients underwent cryoablation, the immediate CT scan after cryosurgery showed iceball formation. About 1 month later, CT images showed obviously decrease on density and tumor size, according to RECIST criteria, the remission rate (PR + CR) was 63.9%. PET/CT was performed on 6 cases of patients, and showed lower radioactivity. The remission rate after 3 and 6 months was 61.4% and 54.5% respectively. The Karnofsky score in one week after cryosurgery improved from 82.26 ± 11.73 to 84.87 ± 10.71 . The tumor markers were tested pre and post cryooperation. About 83.06% decreased in one week to a greater or lesser extent. The medial survival time was 11.97 months, 1 and 2 years survival rate was 41.71% and 27.58% respectively. The complication was minimal, 8 cases had hemoptysis, 56 cases streak of blood in expectoration, 36 cases pneumothorax and of 5 cases on late-onset type, these gases completely absorbed after drainage. **Conclusions** CT-guided percutaneous conformal cryoablation, with minimal procedure associated positive curative effect, is a promising treatment for non-small-cell lung carcinoma.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Cryotherapy; Treatment outcome

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型,约占全部病例的80%~85%^[1]。

目前主要治疗手段包括手术和放化疗等,但约65%的患者就诊时已失去手术机会,且常规外科手术存在创伤大、恢复时间长,术后并发症多等缺点,单一全身化疗不能消除实体肿瘤,放疗往往引起肺组织纤维化,对肺功能不良患者的应用受到限制。氩氦刀冷冻消融作

为一种新的靶向消融技术,已被广泛用于肺部恶性肿瘤的治疗^[2-8],但有关肺癌的适形冷冻消融治疗,经文献检索(PubMed、万方、维普、中国知网等数据库)报道较少;且就其临床疗效方面,国内外报道差异较大。笔者采用CT引导下细针(冷冻探针外径1.47 mm)穿刺适形冷冻消融治疗NSCLC患者172例,旨在探讨其安全性、临床价值及疗效,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

回顾分析解放军总医院2007年2月至2010年3月就诊的NSCLC患者172例。其中,男124例、女48例;年龄36~82岁,中位年龄58岁。全部患者术前行CT引导下经皮穿刺活检得到病理诊断,腺癌87例、鳞癌50例、细支气管肺泡癌5例、大细胞癌6例、转移性肺癌24例。入选标准:(1)肺功能低下、体质弱,年龄大不能耐受开胸手术的肺癌患者;(2)周围型肺癌累及胸膜及胸壁,肿瘤无法彻底切除者;(3)肺癌通过临床综合治疗病灶缩小、稳定,但不能消失者;(4)局限性肺癌,有手术切除适应证,但患者拒绝手术治疗者。手术排除标准:(1)双侧或单侧多发病灶者;(2)肿块靠近纵隔大血管,预计穿刺途径不可避免地会伤及大血管者;(3)严重的肺功能低下,最大通气容积<39%;(4)重度咳嗽,反复出现呼吸困难,不能配合治疗者;(5)肺癌患者,有明显恶病质及出血倾向。

二、方法

1. 仪器和设备:PM-8000便携式多参数监护仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,中国,深圳)、恒温毯(HICO-AQUATHERM660, HIRTZ, 德国)、Cryo-Hit低温冷冻手术系统(Israel)、冷冻探针外径1.47 mm。导向设备使用大孔径16层螺旋CT(Philips Brilliance CT, Big Bore 16 CT, 层厚2 mm, 层距2 mm, 120 kV, 250 mAs)。使用栅栏状金属标志进行定位。

2. 冷冻方法:根据病灶位置患者取不同体位,在CT图像上设计穿刺点和穿刺路径,依据病灶大小选择冷冻针数目。病灶大小与冷冻针数量呈正比(原则上冷冻探针起始数为2根,病灶最大径3.0 cm以上的病灶,瘤径每增加1.5 cm增加1根冷冻针),但冷冻探针确切数目需要在CT扫描下,根据冰球形成情况进行增减。按照肿瘤体积适形穿刺布针,肿瘤最大径在3 cm以下的采取双针对称穿刺达病灶边缘进行适形冷冻。冷冻消融模式为:冷冻10 min,复温6 min,重复冷冻1次。冷冻过程中每间隔6 min,对冷冻区域扫描1次,监测冰球形成情况及邻近肺部组织的变化情况,同时注意监测邻近纵隔、心脏和膈肌等重要结构冰球形成

情况,通过缩短邻近重要结构探针的冷冻时间达到病灶的“差时”冷冻,避免重要结构的冷冻损伤。冷冻完成后即刻CT扫描评价冷冻结果,对于最大径<5.0 cm的病灶冷冻时,CT扫描显示冰球完全覆盖病灶及病灶周边肺组织出现冷冻损伤改变时可拔针;对于最大径在5.0~8.0 cm的病灶冷冻时,冰球覆盖病灶90%以上可拔针;8.0 cm以上病灶冰球覆盖病灶达80%以上可拔针。对于冰球覆盖病灶不满意时可适当增加冷冻时间或增加冷冻探针数量来达到理想的冰球覆盖。冷冻完成后复温3 min后拔出冷冻针,在穿刺针道内注入少量生物蛋白胶。

3. 术后护理:术后第1天患者至少平卧6 h。持续吸氧,床边心电监护,严密监测生命体征变化及有无血、气胸发生。术后常规使用止血剂、抗生素等。

4. 疗效评价:术后疗效评价主要通过CT扫描,冷冻术后即刻行CT扫描,1个月、3个月、6个月再复查CT扫描,6例患者行PET/CT扫描。采用修正后的RECIST标准^[9]评价手术近期疗效。远期疗效观察采用中位生存时间及生存率,采用电话随访的方式,所有满足上述条件的患者每3个月随访1次,患者死亡或失访(截至2010年2月)作为随访终点,记录本组病例术后生存时间。术后3~6个月内复查肿瘤标志物(CA125、CEA、CYFRA21-1)的数值,并与术前进行比较。计算术后1周内KPS评分情况,与术前比较。观察并发症情况。

三、统计学分析

采用SPSS 10.0统计软件,所得数据计量资料用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,结果经 t 检验;率的比较用 U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、术后CT影像学评价

本组172例,病灶最大径在1.5~12.0 cm,术后5~10 min内CT扫描显示:病灶最大径<3 cm,冰球覆盖率为100%,整个肿瘤区域密度均减低,紧邻病灶周围可见窄带状透亮环绕,其外围肺组织密度增高,呈磨玻璃样环绕病灶,形成靶征或月晕征;术后3个月、6个月复查显示,病灶及邻近肺组织无强化;6个月后复查,扫描局部可见纤维条索影,表明肿瘤局部坏死完全(图1)。病灶最大径3.0~5.0 cm,术后即刻CT显示,冰球100%覆盖病灶,原病灶边缘分叶和毛刺等恶性肿瘤征象消失,肿瘤体积轻度增大;术后3个月和6个月时复查显示实性病灶体积逐渐缩小(图2)。病灶最大径>5.0 cm,术后即刻CT显示冰球覆盖病灶体积70%~90%,其中病灶最大径5~8 cm,冰球覆盖率为90%以

上,8 cm 以上病灶的冰球覆盖率为 80% 以上,周围肺组织无冷冻损伤改变(图 3)。

二、氩氦刀冷冻术后的疗效评估

1. 近期疗效:本组 172 例患者,术后 1 个月、3 个月、6 个月复查 CT,显示靶病灶体积逐渐缩小甚至完全消失,病灶坏死及部分空洞形成。PET/CT 复查,消融区病变组织无代谢。本组术后 6 个月内,氩氦刀适形冷冻术后不同时间的 CT 扫描结果见表 1。

表 1 172 例 NSCLC 经皮氩氦刀适形冷冻术后不同时间的 CT 结果[例,(%)]

治疗结果	术后 1 个月 (n = 172)	术后 3 个月 (n = 168)	术后 6 个月 (n = 156)
CR	4(2.3)	9(5.4)	11(7.1)
PR	106(61.6)	94(56.0)	74(47.4)
SD	20(11.6)	56(33.3)	63(40.4)
PD	42(24.4)	9(5.4)	8(5.1)
瘤体内空洞形成	65(38.0)	35(21.8)	6(3.8)

注:CR = 完全缓解 (complete response); PR = 部分缓解 (partial response); SD = 病灶稳定 (stable disease); PD = 病灶进展 (progressive disease)

2. KPS 评分评估:术前 KPS 评分为 82.26 ± 11.73,术后为 84.86 ± 10.71,采用 *t* 检验统计分析,术后 KPS 评分较术前提高 ($P < 0.05$)。

3. 肿瘤标志物变化情况:文献报道^[10],CEA、CY-FRA21-1、CA125 在非小细胞肺癌的诊断和预后判断中有相对较高的敏感性与特异性。本组 172 例患者,术前上述三种主要肿瘤标志物升高的占 72.09% (124/172),术后 3 ~ 6 个月,83.06% (103/124) 均有不同程度降低(表 2)。

表 2 172 例 NSCLC 经皮氩氦刀适形冷冻消融治疗前后主要肿瘤标志物的变化($\bar{x} \pm s$)

肿瘤标志物	术前	术后	<i>P</i> 值
CEA (ng/ml)	27.52 ± 72.34	3.63 ± 2.46	<0.05
CYFRA21-1 (ng/ml)	86.06 ± 109.01	43.80 ± 41.78	<0.05
CA125 (U/ml)	39.74 ± 30.40	23.96 ± 18.56	<0.05

4. 术后随访:随访时间为 6 ~ 36 个月,中位生存时间为 11.97 个月,1 年及 2 年生存率分别为 41.71% 与 27.58%。术后 1 个月、3 个月、6 个月内复查 PR + CR 分别为 63.9%、61.4%、54.5%。

5. 术后并发症:172 例患者术中 8 例(4.65%) 出现咯血,术中静脉注射凝血酶 2.0 U,咯血停止;56 例(32.56%) 术后痰中带血丝者口服止血药物治疗 1 周内症状消失;36 例(20.93%) 出现气胸,其中 3 例行胸

腔闭式引流,5 例术后 24 h 出现迟发型气胸并行闭式引流,1 周内行胸部 X 线检查,显示气胸消失后拔管。其他患者症状较轻,未进行干预,症状自行缓解。

讨 论

肺癌是我国发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,且多数就诊时已失去手术机会。氩氦刀冷冻消融治疗肺癌,无需开胸、创伤小,操作简单,疗效可靠、安全、出血少,并发症少,为肺部肿瘤理想的消融方法。

本组患者采用多针组合、适形布针、协同冷冻,取得了理想的消融效果。172 例患者,氩氦刀适形冷冻术后的近期疗效显著,术后 6 个月内复查 CT,靶病灶均有不同程度的缩小。术后 1 个月、3 个月、6 个月内复查 PR + CR 分别为 63.9%、61.4%、54.5%。患者术后随访 6 个月至 3 年,中位生存时间为 11.97 个月,1 年及 2 年生存率分别为 41.71% 与 27.58%。上述研究结果均比文献报道的单纯放疗的治疗效果好^[6,8,10]。但是冷冻消融属于局部姑息治疗,经 Cox 风险模型分析,肺癌分期、肿瘤大小、位置和联合化疗与否 4 个因素均为独立预后因素。单纯冷冻消融远期疗效有限,为了最大限度地控制肿瘤进展,提高肺癌患者的远期生存率,尚需与传统化疗及其他治疗手段相结合,如何达到最佳治疗效果,有待于今后深入研究证实。另外,有文献表明^[12-13],氩氦刀冷冻消融治疗,不但可直接杀死肿瘤细胞,减轻瘤负荷,而且冷冻后的原位坏死组织还可以作为抗原,诱导机体产生抗肿瘤免疫反应,使患者的总体抗肿瘤能力增强。这为中晚期肿瘤患者,尤其是年老体弱,不能耐受手术治疗者,带来了新的希望。

经皮肺冷冻的并发症主要有咯血、气胸、血胸、胸腔积液、继发感染等。国外报道 22 例经皮冷冻治疗者中有 11 例(50%) 并发气胸,7 例(27%) 有少量胸腔积液,9 例(41%) 咯血,上述三种不良反应在保守治疗后均消失;1 例(4.5%) 并发膈神经麻痹,系因肿瘤位于左膈神经旁、冷冻时神经受累所致^[12]。与以上文献报道相比,本组病例出现严重并发症比率相对较低,冷冻治疗总体上是安全有效的,术中无一例死亡。本组全部采用 CT 引导下多组细针穿刺适形冷冻方法,消融范围的可控性强,冷冻过程中每间隔 6 min,间断 CT 扫描监测冰球形成情况、周围肺组织的改变及冷冻探针的分布是否合理,并适时调整冷冻策略,通过缩短邻近重要结构探针的冷冻时间达到病灶的“差时”冷冻,避免了重要结构的冷冻损伤。

综上所述,CT 引导监测经皮穿刺适形冷冻消融术治疗原发性 NSCLC 是一项安全、有效的方法,根据病灶大小,采用适形穿刺布针、多组细针联合冷冻方法消

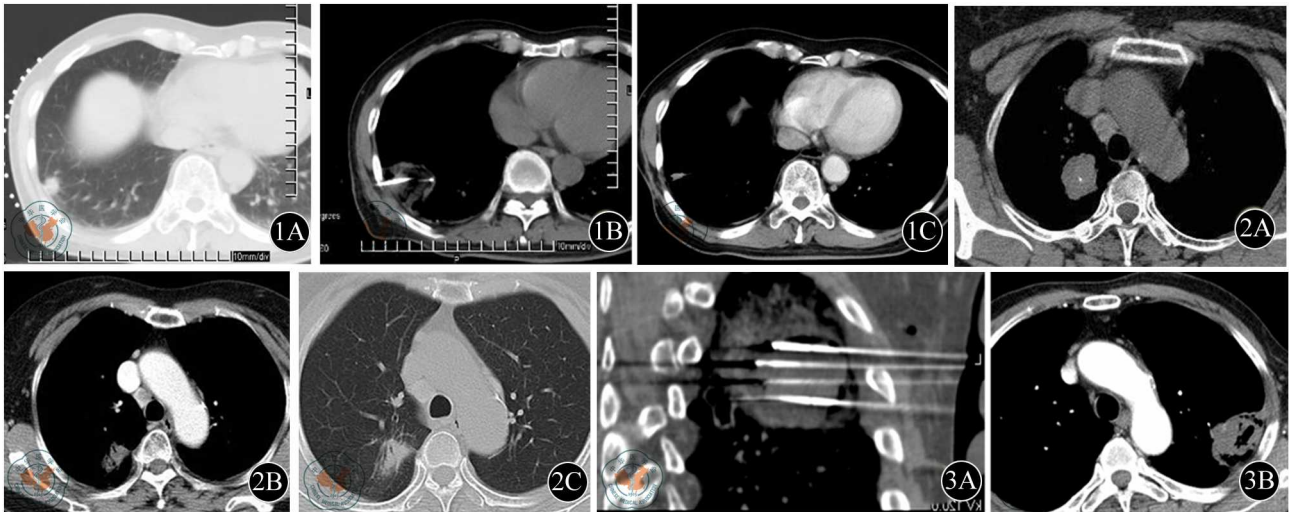


图1 1A: 右肺腺癌, 病灶直径 $< 3\text{ cm}$; 1B: 冷冻中CT监测扫描, 显示冰球完全覆盖病灶, 形成典型靶征或月晕征; 1C: 术后6个月复查, 病灶体积明显缩小, 局部见条索影, 增强CT显示无强化 图2 2A: 右肺上叶腺癌, 直径 $3\sim 5\text{ cm}$; 2B: 术后6个月增强CT扫描显示病灶坏死完全, 无强化; 2C: 术后6个月显示病灶体积缩小 图3 左肺上叶鳞癌, 直径 $> 5\text{ cm}$. 3A: 冷冻术中矢状位重组显示冰球覆盖全部病灶, 原病灶典型肺癌征象如病灶边缘的分叶征及毛刺征消失, 周围肺组织可见冷冻损伤; 3B: 术后3个月CT增强扫描复查, 病灶体积缩小, 内部坏死及空洞形成

除肺内原发灶效果确切, 对控制病情、改善全身状况有良好的应用价值, 是一项值得推广的肺癌微创治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55:74-108.
- [2] Lee SH, Choi WJ, Sung SW, et al. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors; a systematic review. *Korean J Intern Med*, 2011, 26: 137-144.
- [3] 刘吉福, 徐波. 冷冻消融治疗中心型非小细胞肺癌的临床应用[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2008, 2:96-98.
- [4] 肖越勇, 吴斌, 张肖, 等. CT引导下经皮穿刺适形冷冻消融治疗肺癌的临床分析. *中华放射学杂志*, 2010, 44:185-189.
- [5] 肖越勇. 氩氦刀肿瘤消融技术. 北京: 人民军医出版社, 2010:9.
- [6] Zaleman G, Bergot E, Lechapt E, et al. Update on nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*, 2010, 19:173-185.
- [7] Okawara G, Mackay JA, Evans WK, et al. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*, 2006, 1:377-393.
- [8] 陈波, 许健, 曹建民, 等. 氩氦刀冷冻治疗肺癌及疗效评估. *介入放射学杂志*, 2009, 18:510-514.
- [9] Fernando HC, De Hoyos A, Landreneau RJ, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129:639-644.
- [10] 李福明, 袁瑛. 晚期非小细胞肺癌化疗前后肿瘤标志物变化与疗效的关系. *浙江实用医学*, 2008, 13:400-401.
- [11] Hu KW, Li QW, Zuo MH, et al. Clinical observation on the combined treatment of 57 cases of non-small cell lung cancer using argon-helium cryosurgery and Chinese herbal medicine. *Chin J Integr Med*, 2007, 13:224-227.
- [12] Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology*, 2009, 58:1-11.
- [13] Nishida H, Yamamoto N, Tanzawa Y, et al. Cryoimmunology for malignant bone and soft-tissue tumors. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16:109-117.

(收稿日期: 2011-11-23)

(本文编辑: 吴莹)

刘士榕, 肖越勇, 吴斌, 等. CT引导下经皮氩氦刀适形冷冻消融治疗非小细胞肺癌的临床研究[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(2): 370-373.