

经皮全面冷冻治疗Ⅳ期肺癌生存分析

穆峰^{2,3} 曾健滢^{2,3} 陈继冰^{2,3}
姚飞^{2,3} 刘卫群² 李家亮^{1,2}
牛立志^{2,3} 左建生^{1,2,3} 徐克成^{1,2,3}

【摘要】 目的 探讨CT引导下经皮全面冷冻治疗Ⅳ期肺癌的术后不良反应及疗效。**方法** 对2004年8月至2011年11月广州复大医院收治的54例Ⅳ期肺癌患者进行回顾性分析,患者分为全面冷冻组31例(同时冷冻原发灶及转移灶),对照组23例(不冷冻或只冷冻转移灶),对术后不良反应进行观察,并比较两组患者中位生存期。**结果** 所有冷冻组患者手术都顺利进行,氩氦刀冷冻术中、术后未发现心搏骤停或呼吸衰竭等严重并发症。术后不良反应包括咯血、气胸、心动过缓、术后低血压、发热、血小板减少和咳嗽。全面冷冻组患者生存时间(中位生存期14个月)显著长于对照组(中位生存期7个月, $P=0.0009$)。全面冷冻组患者中接受多次冷冻的患者生存期(中位生存期18个月)长于接受单次冷冻的患者(中位生存期14个月, $P=0.0376$)。**结论** 经皮全面冷冻术安全性较好并能显著延长Ⅳ期肺癌患者的生存期,多次全面冷冻对生存期的延长作用更加显著。

【关键词】 Ⅳ期肺癌; 经皮冷冻; 生存期分析

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Analysis of survival time in patients by percutaneous comprehensive cryoablation for stage IV lung cancer

MU Feng^{2,3}, ZENG Jian-ying^{2,3}, CHEN Ji-bing^{2,3}, YAO Fei^{2,3}, LIU Wei-qun², LI Jia-liang^{1,2}, NIU Li-zhi^{2,3}, ZUO Jian-sheng^{1,2,3}, XU Ke-cheng^{1,2,3} (¹Fuda Cancer Hospital, Jinan University School of Medicine, Guangzhou, 510665, China; ²Guangzhou Fuda Cancer Hospital, Guangzhou, 510666, China; ³Guangzhou Fuda Institute for Lung Cancer, Guangzhou, 510665, China)

Corresponding author: LI Jia-liang, E-mail: fudaclub@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the adverse events and therapeutic effect of comprehensive cryoablation treatment in stage IV lung cancer. **Methods** From August 2004 to November 2011, 54 patients with stage IV lung cancer were enrolled into this study. 31 patients received comprehensive cryoablation treatment (cryoablation and iodine-125 seed implantation to the primary tumor), and 23 patients had palliative treatment (no cryoablation to the primary tumor). Both the safety of the procedure and median survival for stage IV lung cancer were assessed during a 6.5 year follow-up period. **Results** No severe adverse events such as cardiac arrest or respiratory failure were observed during or post cryoablation. Adverse effects including transient hemoptysis, pneumothorax, bradycardia, hypotension, fever, thrombocytopenia and cough. The survival time of comprehensive cryoablation group was significantly longer than the control group (median survival time was 14 months vs. 7 months, $P=0.0009$). Multiple comprehensive cryoablation treatments played an important role in improving the survival time of stage IV lung cancer patients (median survival time was 18 months vs. 14 months, $P=0.0376$). **Conclusion** Adverse events of comprehensive cryoablation in stage IV lung cancer are slight and can be resolved by appropriate treatment, and also can improve the survival time of the IV lung cancer patients, multiple comprehensive cryoablation treatments may further prolong the survival of the IV lung cancer patients than single treatments.

【Key words】 Stage IV lung cancer; Percutaneous cryoablation; Analysis of survival time

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2013.04.006

作者单位: ¹510665 广东广州,暨南大学医学院附属复大肿瘤医院

²510665 广东广州,广州复大肿瘤医院

³510665 广东广州,广州市复大肺癌研究所

通讯作者: 李家亮, E-mail: fudaclub@gmail.com

肺癌是世界上发病率及病死率最高的恶性肿瘤之一,在现有临床治疗技术规范下,肺癌患者5年总生存率平均约为17%^[1-2]。肺癌由于早期缺乏明显症状,诊断时多数已属进展型,难以手术切除,传统的化疗和放疗为目前治疗肺癌的基本手段,但效果极不理想,80%~90%的患者均死于疾病本身^[3]。近几年来,肿瘤局部消融已应用于临床,成为晚期肺癌患者的一种治疗选择。其中的氩氦刀靶向冷冻疗法由于其具有侵入性低、可降低荷瘤水平和有效改善生存质量等优点,已被运用于前列腺癌、肾癌、肝癌和中晚期肺癌等实体瘤的治疗当中^[4-9]。本研究通过随访31例经皮全面冷冻治疗和23例不冷冻或只冷冻转移灶的IV期肺癌患者,对术后不良反应、冷冻方式以及冷冻频率对患者生存时间的影响进行统计分析。

资料与方法

一、研究方案

本研究为回顾性调查研究,其目的是对经皮全面冷冻治疗IV期肺癌患者术后不良反应及疗效进行对照分析。该研究获得本院伦理委员会批准进行。

二、入组标准

符合下列标准者入选本组:①治疗前卡氏评分 ≥ 70 ;②血小板计数 $\geq 80 \times 10^9/L$,白细胞计数 $\geq 3 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞计数 $\geq 2 \times 10^9/L$,血红蛋白含量 $\geq 90 g/L$;③前凝血酶国际标准化比值 ≥ 1.5 ;④术前CT评价最大原发灶或转移灶直径 $\leq 8 cm$;⑤无3级高血压,严重冠心病,骨髓抑制、脑转移、呼吸系统疾病以及急慢性感染;⑥肺功能代偿期;⑦肝功能基本正常、腹水穿刺释放量 $< 1 L$;⑧排除肿瘤弥漫性生长及脑肿瘤患者。

三、患者一般特征及分组

54例IV期肺癌患者均为我院自2004年8月至2011年11月收治病例。其中男性21例,女性33例,平均年龄57岁(31~81岁)。术前经病理和免疫组化确诊:腺癌29例和鳞癌25例,其中41例(72个肿瘤)合并骨转移、11例(23个肿瘤)合并肝转移、14例(19个肿瘤)合并肺转移和17例合并多处器官转移。患者分为两组:全面冷冻组($n=31$,同时冷冻肺部原发灶和转移灶的患者)和对照组($n=23$,不冷冻或只冷冻转移灶的患者)。全面冷冻组中接受重复冷冻治疗的患者有19例,其中13例接受2次全面冷冻治疗,5例接受3次全面冷冻治疗,1例接受4次全面冷冻治疗。入组患者一般情况,见表1。

表1 入组IV期肺癌患者资料

	冷冻组($n=31$)	对照组($n=23$)
肿瘤直径(cm)		
平均	4.3 \pm 1.6	5.1 \pm 1.8
范围	1.6~8.0	2.1~8.0
冷冻消融(n)		
肺部原发灶	31	0
转移灶	31	6
冷冻探针数(n)		
1	8	2
2	12	4
≥ 3	11	0

四、主要器械

美国 Endocare 公司冷冻外科系统(型号 Endocare)和直径为1.7 mm和2 mm的冷冻探针(型号 Cryo-42);德国 Siemens 双排螺旋CT(型号 SOMATOM Emotion Duo);日本 Aloka 株式会社超声(型号 SSD-5500SA)。

五、经皮冷冻

患者推入CT室后按肿瘤部位选择体位,常规消毒铺巾,采用全身麻醉配合局部浸润麻醉。术前增强CT扫描,确定肿瘤大小、形状、位置及其与邻近脏器、大血管和神经的关系,确定氩氦刀推进方向、角度及深度,在避开大血管、神经和重要器官后进针,如直径 $\geq 3 cm$ 的肿瘤,选用2根或以上冷冻探针。CT扫描确定探针到位后开始冷冻10~15 min,然后主动复温3~5 min,为一个循环。每次循环结束时CT扫描监测冰球形成情况与邻近脏器、大血管和神经距离。在冰球边缘超过肿块5~10 mm后结束冷冻,冷冻-复温共1~3个循环,术后往针道注射1 ml纤维蛋白原和凝血酶,包扎后,推送患者至重症监护室监护12 h。术后禁食24 h,予以止血、镇痛抗炎并维持静脉营养支持治疗约3~4 d。对直径 $\geq 5 \sim 8 cm$ 灶区先使用介入疗法减瘤使灶区 $\leq 5 cm$ 再行冷冻。对边缘不规则灶区则在冷冻后于不规则区域植入¹²⁵I粒子^[10]。

六、术后评估和随访

根据通用不良事件术语标准4.0版对不良事件严重程度从1~5级的临床描述对术后不良反应进行记录、分级和评价。术后第一个月及每3个月进行一次随访。随访记录包括肿瘤复发情况及患者生存情况。

七、数据分析

生存期从入组患者确诊为IV期肺癌之日起算。

统计学处理采用美国 San Diego 公司 GraphPad 软件进行统计学处理,生存率比较采用 Kaplan-Meier 分析(Long-rank test)检验。

结 果

一、术后不良反应记录

两组患者氩氦刀冷冻术中、术后未发生术中死亡、心搏骤停或呼吸衰竭等严重并发症。术后不良反应均在对症处理后 1~7 d 内缓解或消失。全面冷冻组术后不良反应,见表 2。

表 2 全面冷冻组术后不良反应[n(%)]

术后不良反应	冷冻组	对照组
少量咯血	16(51.6%)	0(0%)
气胸	12(38.7%)	1(16.7%)
心动过缓	3(9.7%)	0(0%)
低血压	4(12.9%)	0(0%)
发热	6(19.3%)	1(16.7%)
血小板计数轻微下降	4(12.9%)	0(0%)
咳嗽,痰液有血丝	9(29%)	2(33.3%)

二、中位生存期观察

全部患者的中位生存期(median survival time, MST)为 10 个月。其中全面冷冻组患者最短生存期为 4 个月,最长生存期为 58 个月,MST 为 14 个月。对照组患者最短生存期为 3 个月,最长生存期为 32 个月,MST 为 7 个月。全面冷冻组患者生存期显著长于对照组($P=0.0009$,见图 1)。全面冷冻组中接受多次冷冻的患者最短生存期为 5 个月,最长生存期为 54 个月,MST 为 18 个月。接受单次冷冻的患者最短生存期为 1 个月,最长生存期为 22 个月,MST 为 14 个月。全面冷冻组接受多次冷冻的患者生存期长于接受单次冷冻的患者($P=0.0376$,见图 2)。

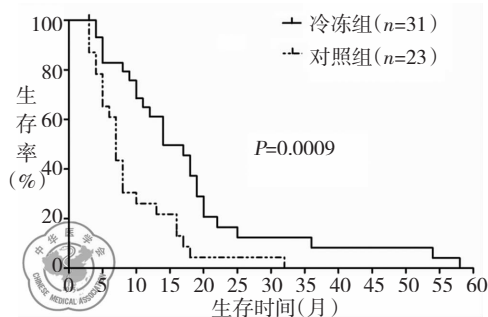


图 1 全面冷冻组与对照组Ⅳ期肺癌患者生存曲线

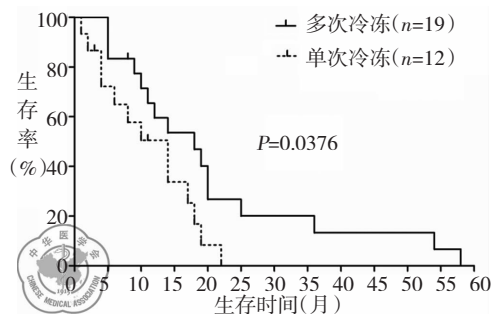


图 2 全面冷冻组中接受多次和单次冷冻的Ⅳ期肺癌患者生存曲线

讨 论

随着肿瘤微创治疗技术的进步,创伤小而治疗效果明显的介入治疗技术如氩氦刀经皮冷冻已成为一种新的治疗选择。有研究显示对一些手术不能切除的肿瘤,氩氦刀冷冻治疗能有效地控制局部肿瘤灶,缓解瘤体压迫造成的一些临床症状,从而提高患者生存质量,延长生存期^[11-13]。目前氩氦刀经皮冷冻技术已进入肺癌治疗领域,并以取得较好效果^[14-17]。在我们既往对 69 例Ⅲb 期、51 例Ⅳ期的经皮冷消融治疗非小细胞性肺癌患者的临床观察结果显示:治疗后 3 个月,有统计的 98 例中完全缓解(complete remission, CR) 25 例,占 25.5%,缩小 50% 以上部分缓解(partial remission, PR) 41 例,占 41.8%,缩小 25%~50% 好转(minimal remission, MR) 21 例,占 21.4%,无明显变化者(no change, NC) 11 例,占 11.2%。48 例在随访期间出现肿瘤复发,12 例(10%) 在肺外出现转移灶。计算生存率 6 个月为 64%,12 个月为 55%,18 个月为 44%,24 个月为 36%,表明了经皮冷消融治疗非小细胞性肺癌的有效性,并可提高生存率^[18]。然而,迄今尚未见全面冷冻肺癌患者原发灶及转移灶的安全性及生存期变化的相关研究。因此,本研究对我院接受经皮全面冷冻治疗的Ⅳ肺癌患者术后不良反应及生存期进行分析,结果显示全面冷冻组 1 年生存率为 45.1%,对照组 1 年生存率为 26.1%。同时,全面冷冻组Ⅳ期肺癌患者的 MST 的 14 个月,显著较对照组患者 MST 的 7 个月长($P=0.0009$)。而且,多次行全面冷冻疗法的患者 MST 长于接受单次治疗的患者($P=0.0376$)。由此可见,经皮全面冷冻是延长不能手术切除的晚期肺癌患者生存时间的一种有效治疗选择。同时,多次全面冷冻治疗还可以进一步延长患者的生存时间。这可能是由于冷冻疗法减少了多个器官的肿瘤负荷,阻止了肿瘤进展,推延了肿瘤整体进展,从而延长了患者生存期。

由于氩氦刀经皮冷冻属于局部创伤性治疗手段,术后并发症不可避免,甚至可能会影响患者的生存质量和生存时间^[19]。本研究发现,经皮冷冻消融术后发生咳嗽咯血、气胸、发热、血小板减少、心动过缓和低血压等不良反应经对症治疗后2周内均逐渐改善或消失。同时,由于严格选择入组患者以及术中的严密监控,入组患者未见心搏骤停、气喘和呼吸衰竭等严重并发症。因此,氩氦刀冷冻术后并发症相对轻微,对患者产生的潜在危险性也较低。

经皮全面冷冻术安全性较好并能显著延长IV期肺癌患者的生存期,多次全面冷冻对生存期的延长作用更加显著。但由于入组患者较少,本研究观察仅可作为经皮全面冷冻疗法对IV期肺癌患者安全性及治疗效果的一个初步评估,还需更多的系统性研究才能明确该疗法的临床效果。

参 考 文 献

- 1 钱桂生. 为提高我国呼吸系统疾病的诊治水平而努力[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版, 2012, 5(1): 1-3.
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- 3 Comis RL. A brief history of the research and treatment of lung cancer from 1970 to 2003[J]. Int J Clin Oncol, 2003, 8(4): 230-233.
- 4 Clarke DM, Robilotto AT, VanBuskirk RG, et al. Targeted induction of apoptosis via TRAIL and cryoablation: a novel strategy for the treatment of prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2007, 10(2): 175-184.
- 5 Stroup SP, Kopp RP, Derweesh IH. Laparoscopic and percutaneous cryotherapy for renal neoplasms[J]. Panminerva Med, 2010, 52(4): 331-338.
- 6 Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer[J]. Semin Surg Oncol, 1998, 14(2): 171-174.
- 7 Qian GJ, Chen H, Wu MC. Percutaneous cryoablation after chemoembolization

- of liver carcinoma: report of 34 cases[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2003, 2(4): 520-524.
- 8 Niu L, Zhou L, Xu K, et al. Combination of cryosurgery and Iodine-125 seeds brachytherapy for lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2012, 4(5): 504-507.
- 9 Niu L, Xu K, Mu F. Cryosurgery for lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2012, 4(4): 408-419.
- 10 Xu KC, Niu LZ, Hu YZ, et al. A pilot study on combination of cryosurgery and (125) iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(10): 1603-1611.
- 11 牛立志, 李海波, 文卫锋, 等. 经皮冷消融治疗局部进展性胰腺癌的可行性[J]. 中华胰腺病杂志, 2011, 11(1): 1-4.
- 12 李波, 李敬东, 陈晓理, 等. 无法切除的胰腺癌的冷冻手术治疗[J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10(8): 523-525.
- 13 徐克成, 牛立志. 肝癌的冷冻治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(3): 229-235.
- 14 Maiwand MO, Evans JM, Beeson JE. The application of cryosurgery in the treatment of lung cancer[J]. Cryobiology, 2004, 48(1): 55-61.
- 15 Asimakopoulos G, Beeson J, Evans J, et al. Cryosurgery for malignant endobronchial tumors: analysis of outcome[J]. Chest, 2005, 127(6): 2007-2014.
- 16 Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23(3): 295-302; quiz 305.
- 17 Yamauchi Y, Izumi Y, Yashiro H, et al. Percutaneous cryoablation for pulmonary nodules in the residual lung after pneumonectomy: report of two cases[J]. Chest, 2011, 140(6): 1633-1637.
- 18 牛立志, 何卫兵, 郭子倩, 等. 经皮冷消融治疗局部进展型非小细胞肺癌[J]. 中国交通医学杂志, 2006, 20(1): 138-139.
- 19 牛立志, 王静, 周亮, 等. 经皮冷冻治疗644例肺癌的常见并发症分析及处理[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(8): 832-834.

(收稿日期:2013-01-30)
(本文编辑:张大春)

穆峰, 曾健滢, 陈继冰, 等. 经皮全面冷冻治疗IV期肺癌生存分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(4): 317-320.