

• 临床论著 •

经皮全面冷冻治疗手术失败转移性食管癌回顾性分析

刘树鹏 姚飞 曾健滢 汪媛 徐炯源 李家亮 陈继冰 穆峰 牛立志 徐克成

【摘要】 目的 对根治性手术失败后的转移性食管癌患者氩氦刀经皮冷冻治疗的疗效进行回顾性分析。**方法** 140例转移性食管癌患者, 105例患者接受氩氦刀经皮冷冻消融治疗, 35例接受化疗。对所有入组患者进行随访, 统计患者总体生存期, 分析病理类型、治疗方案、治疗时间及治疗次数对患者总体生存期影响。**结果** 冷冻组患者总生存时间显著长于化疗组(冷冻组: 39个月; 化疗组: 18个月, $P=0.0006$)。在冷冻组中, 鳞癌患者的总生存时间长于腺癌患者总生存时间($P=0.0435$); 及时治疗患者总生存时间长于延期治疗患者($P=0.0193$); 多次治疗的患者总生存时间长于单次治疗患者($P=0.0172$)。**结论** 对于根治性手术失败后的转移性食管癌, 冷冻治疗相比化疗更具优势, 及时多次冷冻治疗效果更为显著。

【关键词】 食管肿瘤; 肿瘤转移; 冷冻疗法; 总生存时间

Percutaneous comprehensive cryoablation for metastatic esophageal cancer after failure of radical surgery Liu Shupeng, Yao Fei, Zeng Jianying, Wang Yuan, Xu Jiong yuan, Li Jialiang, Chen Jibing, Mu Feng, Niu Lizhi, Xu Kecheng. The Third Department of Oncology, Fuda Cancer Hospital Affiliated to Medical College of Jinan University, Guangzhou 510665, China

Corresponding author: Li Jialiang, Email: Fudalab@gmail.com

【Abstract】 Objective This study assessed cryoablation therapeutic effect in metastatic esophageal cancer(MEC) after failure of radical surgery. **Methods** One hundred and forty patients were enrolled in this study. Among these metastatic esophageal cancer patients, 105 patients were carried out comprehensive cryoablation in multiple metastases and 35 patients received chemotherapy. Overall survival(OS) was assessed and the relationship between OS and therapeutic protocol, pathologic type, treatment timing and number of procedures were investigated. **Results** The OS of patients who received comprehensive cryoablation was significantly longer than that of those who underwent chemotherapy(39 months vs. 18 months $P=0.0006$). In the cryotherapy group, the OS for squamous cell carcinoma was longer than that for adenocarcinoma($P=0.0435$); the OS for timely cryoablation was longer than that for delayed cryoablation($P=0.0193$); the OS for multiple cryoablation was longer than that for single cryoablation($P=0.0172$). **Conclusion** Cryotherapy may have advantages over chemotherapy in the treatment of metastatic MEC, and cryoablation may be associated with a better prognosis in patients with squamous cell carcinoma, timely and multiple treatment.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Neoplasm metastasis; Cryotherapy; Overall survival

食管癌是中国最常见的恶性肿瘤之一, 每年有大约 250 000 个新增确诊的患者, 占世界新增确诊的食管癌患者的一半^[1]。手术切除治疗对于只侵犯黏膜的早期患者是主要的治疗手段, 中位生存时间

大约是 15~18 个月, 5 年生存率 $<20\%$ ^[2-3]。虽然根治性手术、放疗和化疗是早期食管癌的主要治疗方法, 但大部分术后易复发和远处转移。对于术后复发和远处转移的患者, 姑息性的治疗方案, 如食管镜下治疗、光动力治疗, 还有冷冻疗法、化疗、放疗、分子靶向药物治疗及免疫治疗等^[4-6], 均已在临床上开始应用。冷冻消融治疗可通过形成冰球的方法介导肿瘤细胞坏死, 并可在肝脏、肺脏、肾脏等

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.04.006

作者单位: 510665 广州, 暨南大学医学院附属复大肿瘤医院肿瘤
内科

通讯作者: 李家亮, Email: Fudalab@gmail.com

多种实体器官上进行肿瘤消融,是一种非常有前景的新型肿瘤消融方法。食管癌主要转移到颈部、甲状腺、肺部、纵隔、肝脏、腹壁及胃的周围,冷冻消融治疗能有效应用于这些脏器^[7-8]。本次研究,对入组的140例根治性切除术后的转移性食管癌患者行氩氦刀冷冻消融进行回顾性分析,以探讨该技术的临床应用价值。

资料与方法

1. 研究方案:本研究为回顾性调查研究,其目的是对冷冻治疗手术失败转移性食管癌疗效进行回顾性分析。本研究经广州复大肿瘤医院伦理委员会的批准,并在伦理委员会指导下进行。

2. 患者入组及资料:统计我院自2003年5月至2011年3月共计140例原发灶切除后远端转移食管癌患者,入组条件包括:(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、严重冠状动脉疾病、骨髓移植、呼吸系统疾病以及急性慢性感染;(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)患者被认为可配合完成手术过程;(9)临床与随访资料完整。全部患者经既往手术、CT或PET-CT及病理确诊。总计280个转移肿块,直径介于1.8~5 cm。

3. 支架植入术:对于肿瘤压迫导致食管狭窄的患者,在颈部及甲状腺氩氦冷冻消融前,经体表精确定位食管压迫部位,在食管内镜引导下植入金属支架(Ultraflex; Boston Scientific, Natick, MA)或者树脂支架(Polyflex; Boston Scientific)。

4. 冷冻消融治疗:患者推入CT室后按肿瘤部位选择体位,常规消毒铺巾,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(CRYO-20,美国Endocare公司)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 min或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及邻近脏器、大血管和神经损伤情况。冷冻-复温共2~3个循环,在冰球边缘超过肿块5~10 mm后结束冷

冻。

5. 评估及统计分析:并发症及副反应参照Common Terminology Criteria of Adverse Events version 4.0记录及分类。采用Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1评价肿瘤变化。总生存时间从患者诊断为转移性食管癌到死亡计算,生存率曲线采用Kaplan-Meier方法描绘,采用Long-rank检验分析各种因素对患者总体生存期关系。统计学处理采用美国San Diego公司GraphPad软件进行统计学处理,显著性水平采用 $P < 0.05$, $P < 0.01$ 和 $P < 0.001$ 区分。

结 果

1. 围手术期效果:冷冻组中25例患者和化疗组的9例患者,由于颈部转移或者甲状腺转移接受食管支架植入治疗,术中或者术后未观察到明显的支架植入相关性并发症,术后吞咽困难明显改善。接受冷冻治疗的105例患者中,在肺部、甲状腺、肝脏及胃周等部位的转移灶冷冻治疗后未出现严重并发症(如甲状腺萎缩,颈部神经及血管损伤,呼吸衰竭,肝破裂出血和消化道穿孔等),术后可见部分不良反应(表1),对症处理后均缓解或消失。

表1 患者冷冻术后不良反应

肿块位置	并发症	例, (%)
颈部及甲状腺	无	0
胃周	腹胀	6(35)
肺部	咯血	19(25)
	气胸	21(31)
	心动过缓	9(12)
	高血压	11(15)
	前胸壁钝痛	16(21)
肝脏	肝脏轻微出血	4(16)
	肝包膜破裂	2(8)
	短暂的血小板下降	4(16)
	肝脓肿	2(8)

2. 治疗方案及肿瘤类型对总生存时间的影响:冷冻组患者总体生存时间可达(44 $\pm$ 20)个月,化疗组总体生存时间可达(23 $\pm$ 24)个月,冷冻组的总生存时间显著长于化疗组(中位生存时间,冷冻组:39个月;化疗组:18个月, $P=0.0006$)。见图1。

冷冻组的25例及化疗组的9例患者有明显食管压迫症状,接受食管支架植入治疗。冷冻组中接

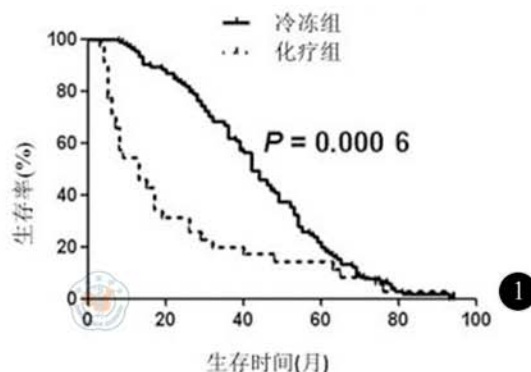


图1 冷冻组和化疗组的总生存率对比, 冷冻组105例, 化疗组35例。生存率曲线采用Kaplan-Meier方法描绘, 生存率比较用对数秩和检验 (Long-rank test)

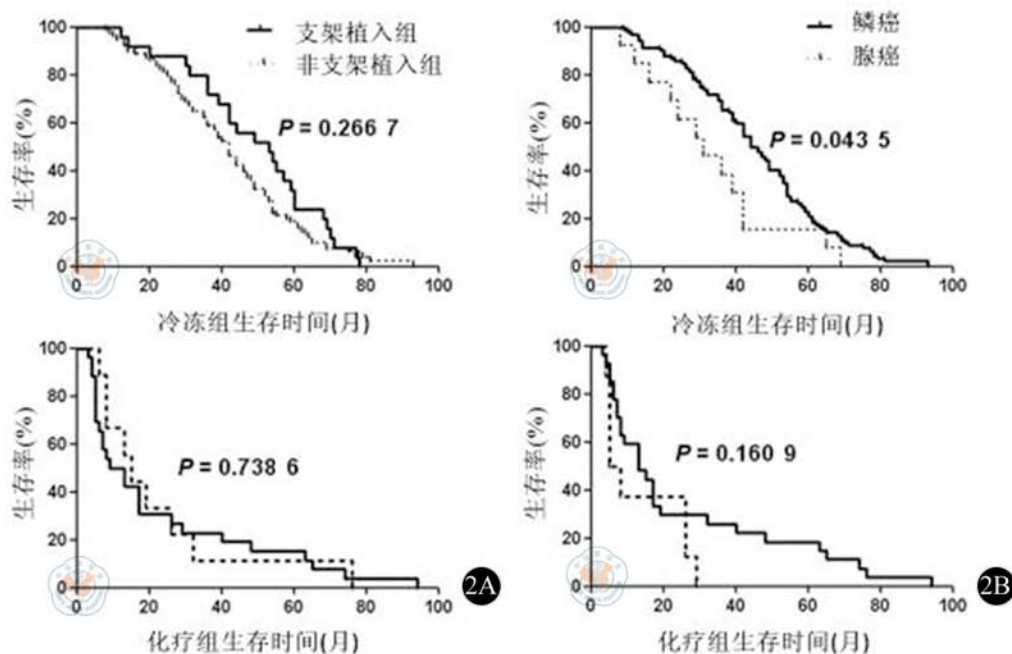


图2 食管压迫和病理类型对总生存时间的影响。2A: 食管支架植入术对冷冻组和化疗组患者总生存时间的影响; 2B: 病理类型对冷冻组和化疗组患者总生存时间的影响

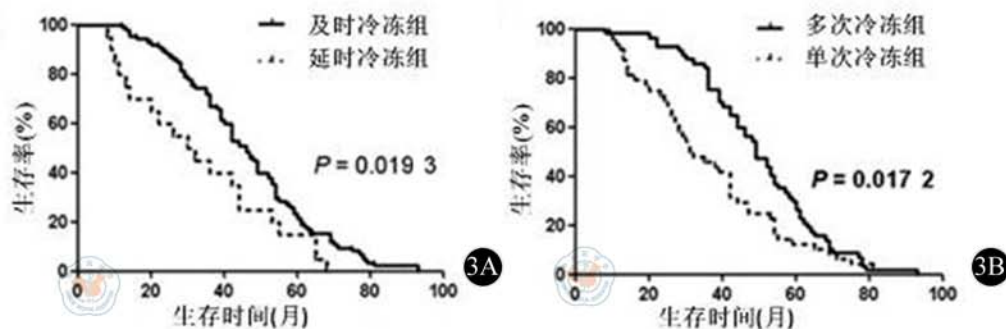


图3 冷冻及时性、冷冻次数对总生存时间的影响。3A: 冷冻及时性对患者总生存时间的影响; 3B: 冷冻次数对患者总生存时间的影响

受及未接受支架植入的患者总生存时间分别为: (49 ± 19) 个月和 (42 ± 20) 个月, $P=0.2667$; 化疗组为 (23 ± 22) 个月和 (23 ± 25) 个月, $P=0.7386$ 。

不管在冷冻组或者化疗组, 接受支架治疗组及未接受支架组的患者总体生存期无统计学差异 (图 2)。肿瘤的病理类型对治疗方案的敏感性不同, 在冷冻

组,鳞癌患者的总生存时间为可达(45 ± 19)个月,与腺癌患者的总生存时间(33 ± 18)个月相比,两组间差异具有统计学意义($P=0.043\ 5$)。在化疗组,这一比例为(25 ± 27)个月 vs. (14 ± 11)个月,两组间差异无统计学意义($P=0.160\ 9$)。

冷冻组中,85例患者在肿瘤转移后的6个月内(及时治疗组)来我院治疗,20例在肿瘤转移后6~15个月(延时治疗组)才来我院治疗,及时冷冻治疗的患者的总生存时间可达(46 ± 19)个月,中位生存时间46个月,与延时冷冻治疗的患者的总生存时间可达(46 ± 19)个月,中位生存时间31个月相比,及时治疗组患者总体生存长于延迟治疗组($P=0.019\ 3$)(图3A);48例患者接受单次冷冻治疗,57例患者接受多次冷冻治疗。多次冷冻治疗的患者的总生存时间可达(50 ± 17)个月,中位生存时间49个月,与单次冷冻治疗患者的总生存时间可达(37 ± 20)个月,中位生存时间31.5个月相比,多次冷冻组患者总体生存期长于单次冷冻组($P=0.017\ 2$)(图3B)。

讨 论

对于转移性食管癌患者,合适的治疗方案对生存时间影响至关重要。研究报道单独化疗只有20%~40%的有效率,中位生存时间为8~10个月^[9],术后放疗增加死亡率,中位生存时间也仅有8.7个月^[10],部分研究报道分子靶向药物提高生存时间至13.8~17个月^[11-12],内镜下治疗如放置支架及光动力是转移性食管癌的重要的姑息性治疗方案,中位生存时间可达到5个月^[13]。虽然目前化疗仍为转移性食管癌的主要治疗手段,但由于存在化疗耐药、副反应不能耐受及有效率不高等原因,许多患者拒绝接受,而寻求其他方法治疗。随着近年来冷冻技术的发展,冷冻消融疗法已成功应用于肝脏、肺脏、胰腺、肾脏、前列腺等多种实体肿瘤的治疗当中,并显示出了提高患者生存质量,延长患者生命的效果。因此,本次研究,对入组的140例根治性切除术后转移性食管癌患者行氩氦刀冷冻消融进行回顾性分析,以探讨该技术的临床应用价值。本研究显示,全面冷冻患者无严重并发症(表1),冷冻治疗组患者总生存时间可达到(44 ± 20)个月,中位生存时间为42个月,而化疗组患者的总生存时间可达到(23 ± 24)个月,冷冻治疗组患者总体生存期显著长于化疗组($P=0.000\ 6$)(图1)。

对于转移性食管癌患者治疗,有多种因素可影响其预后,如病理类型,疾病分期,肿瘤长度,淋巴结侵犯,组织病理反应程度,体力状态及可能的遗传变异等^[14]。本研究中对患者进一步分析,评估病理类型、冷冻时机以及冷冻次数对患者总体生存期影响。其中综合冷冻组中,统计显示鳞癌患者总体生存期长于腺癌($P=0.043\ 5$);化疗组两组间总体生存期无统计学差异($P=0.160\ 9$)。由于部分患者就医不及时以及经济方面的原因,本次研究中20例患者在肿瘤转移后6~15个月(延时治疗组)才来我院治疗,该组患者生存时间显著低于及时治疗组($P=0.019\ 3$)。同时,接受多次冷冻治疗的患者总体生存期长于接受一次冷冻治疗的患者($P=0.017\ 2$)。上述结果显示,治疗时机为冷冻治疗转移性食管癌预后因子,同时,为患者尽可能多的进行减瘤可能会抑制病情进展,延长患者生命。

本次研究对转移性食管癌患者的全面冷冻消融治疗进行回顾性分析,结果发现经皮冷冻消融治疗能延长转移性食管癌患者的总体生存期,及时多次冷冻治疗及联合免疫治疗也许对延长患者的生存时间效果更为显著。但是,本次研究也有其局限性:食管是一个空腔脏器,冷冻促使肿瘤坏死可能导致食管穿孔;冷冻均为食管癌的转移灶而非食管癌原发灶。入组患者在发现肿瘤转移前已经在多个中心接受多种不同方法的治疗,上述治疗可能对患者生存时间产生影响。总之,我们发现还需要大量系统研究,以评估冷冻消融治疗在转移性食管癌的临床价值和意义。

参 考 文 献

- [1] Lin Y, Totsuka Y, He Y, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China[J]. J Epidemiol, 2013, 23(4): 233-242.
- [2] Law S, Kwong DL, Kwok KF, et al. Improvement in treatment results and long-term survival of patients with esophageal cancer: impact of chemoradiation and change in treatment strategy[J]. Ann Surg, 2003, 238(3): 339-347; discussion 347-338.
- [3] 王文凭, 陈龙奇. 食管癌外科治疗新进展[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2009, 3(11): 1797-1804.
- [4] Forde PM, Kelly RJ. Chemotherapeutic and targeted strategies for locally advanced and metastatic esophageal cancer[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(6): 673-684.
- [5] Nieman DR, Peters JH. Treatment strategies for esophageal cancer[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2013, 42(1): 187-197.
- [6] 肖寒, 申小苏, 方乃青. TPF方案联合放疗治疗局部晚期不可切除老年食管癌的临床分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(13): 6150-6051.
- [7] Chen HW, Lai EC, Zhen ZJ, et al. Ultrasound-guided percutaneous

- cryotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Surg, 2011, 9(2): 188-191.
- [8] Sharma A, Moore WH, Lanuti M, et al. How I do it: radiofrequency ablation and cryoablation of lung tumors[J]. J Thorac Imaging, 2011, 26(2): 162-174.
- [9] Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(23): 2241-2252.
- [10] Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study[J]. Surgery, 1993, 113(2): 138-147.
- [11] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.
- [12] Shah MA, Jhaver M, Ilson DH, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(7): 868-874.
- [13] Sihvo EI, Luostarinen ME, Salo JA. Fate of patients with adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: a population-based analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(3): 419-424.
- [14] 祝淑钊, 宋长亮, 沈文斌, 等. 食管癌根治性切除术后患者预后的影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(4): 281-286.
- (收稿日期: 2013-11-28)
(本文编辑: 张岚)

刘树鹏, 姚飞, 曾健滢, 等. 经皮全面冷冻治疗手术失败转移性食管癌回顾性分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(4): 595-599.