

·非血管介入 Non vascular intervention·

氩氦刀联合介入治疗复发、难治性非小细胞肺癌的临床分析

张富同, 李秀莉, 李慧杰, 安永辉

【摘要】 目的 探讨复发性非小细胞肺癌的治疗方法。**方法** 对 62 例放化疗后未控制病情的非小细胞肺癌患者进行氩氦刀冷冻联合介入治疗,测定治疗前后血清肿瘤标志物(NSE、CEA、CY21-1)含量及细胞核仁组成区相关蛋白(Ag-NORs)值(IS%、I.O.D%),观察其疗效及 1 年生存率。**结果** 治疗后血清标志物测定明显降低, ($P < 0.01$); IS%、I.O.D% 值明显降低, ($P < 0.05$); 有效率 79.0% (49/62), 1 年生存率 80.6% (50/62)。**结论** 氩氦刀联合介入对复发性非小细胞肺癌仍然有效。是解决复发难治性非小细胞肺癌的新途径。

【关键词】 非小细胞肺癌; 冷冻治疗; 介入治疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2007)-11-0759-03

Clinical analysis of the therapy for recurrent and intractable non-small cell lung cancer with combination of cryoablation and intervention ZHANG Fu-tong, LI Xiu-li, LI Hui-jie, AN Yong-hui. Cryoablation Center, Shijiazhuang Municipal First Hospital, Shijiazhuang 050011, China

【Abstract】 Objective To explore the re-treatment approach for nonsmall-cell lung cancer(NSCLC) in clinic with therapeutic alliance of cryotherapy and interventional chemotherapy. **Methods** Sixty two patients with uncontrolled NSCLC after common radiotherapy and (or) chemotherapy were re-treated with therapeutic alliance of cryotherapy and interventional chemotherapy, and their serum tumor markers of NSE, CEA, CY21-1 and the value (IS%, I.O.D%) of correlative protein in nucleolus region-Ag-NORs were tested before and after the re-treatment. Meanwhile, patients' one year survival and therapeutic effect to NSCLC were recorded during the follow up. **Results** After the re-treatment, distinguished decline of the serum tumor markers was observed ($P < 0.01$) and values of Ag-NORs (IS% and I.O.D%) were obviously lowered down. The therapeutic effect and one year survival were 79.03% (49/62) and 80.63% (50/62) respectively. **Conclusion** Therapeutic alliance of cryotherapy and interventional chemotherapy is a kind of effective re-treatment for NSCLC and also as a new approach for the refractory NSCLC. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 759-761)

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Cryoablation; Interventional therapy

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在我国的发病率逐年呈上升趋势, 传统的肺癌治疗手段包括手术、放疗、化疗等, 但数十年来其疗效未见显著提高, 非小细胞肺癌占肺癌的 75% ~ 80%, 患者 5 年生存率仅为 10% 左右。氩氦刀是一个微创手术系统, 它可以通过超低温冷冻最大限度地摧毁肿瘤组织, 支气管动脉介入治疗肺癌, 能使化疗药物最大限度的到达肿瘤组织, 从而增加肿瘤对药物的敏感性来增加疗效, 本研究对 62 例已经进行了放化疗

但病情仍在发展的非小细胞肺癌晚期患者实施了氩氦刀联合介入治疗, 研究了治疗前后的病理、血清标志物以及影像学改变, 旨在提高肿瘤晚期患者的疗效, 探索治疗的新途径。

1 材料和方法

1.1 仪器

氩氦刀手术系统, 东芝 INFINIX-NS DSA 机

1.2 临床资料和方法

1.2.1 病例情况 62 例病例全部来自石家庄第一医院肿瘤科住院患者, 年龄为 19 ~ 70 岁, 中位年龄 61 岁。病理证实为非小细胞肺癌。TNM 分期为 III ~

IV期,均有临床可测量的病变和影像学可观察的指标。都是放化疗结束后没有控制病情的患者,最近3个月内没有进行放疗,2个月内没有化疗。KPS评分 >60 。心、肝、肾功能正常,凝血功能正常,血象正常。糖尿病患者血糖稳定在8 mmol/L以下。预计生存期在3个月之上。

1.2.2 氩氦刀手术方案

1.2.2.1 术前定位:①摆位:根据肿瘤部位,选择患者在CT定位时的体位:仰卧、俯卧、侧卧或其他特殊体位。②选择层面和靶点:依据肺CT平面图像和三维图像所示的肿瘤大小、形态以及与周围脏器的立体解剖关系,确定氩氦刀插入瘤体的层面,并在同一平面内设计介入氩氦刀的型号、数量、方位。氩氦刀头端进入瘤体的位点即靶点,原则上应选择在肿瘤内缘处。根据肿瘤大小确定是单刀还是多刀多型号组合冷冻方案。设计原则应是冷冻所形成的冰球应最大限度的包容瘤体组织,冷冻范围应大于肿瘤边缘1 cm之上,减负手术范围也应在80%之上。③确定穿刺点:靶点确定后根据患者体位、肋间走向情况确定皮肤穿刺点,穿刺点和靶点的连线为穿刺路径,选择穿刺点时应在路径上避开神经、大血管、主支气管及重要脏器。尽管大血管有热池效应不怕冷冻,但应避免进刀时被穿破,导致出血甚至危及生命。确定穿刺点后在CT上测量出进刀角度、深度,设计出刀的型号,皮肤上标出穿刺点的位置,并把数据记录在案。

1.2.2.2 氩氦刀术前准备:肺部合并感染者可术前抗感染治疗,控制感染后再实施手术。有高血压、糖尿病及其他疾病者应对症治疗使其稳定后再行手术,术前晚应使用适量镇静剂。术前8 h禁食。术前半小时可给地西洋10 mg肌注。

1.2.2.3 术中麻醉:采用0.5%利多卡因20~40 ml局部浸润。浸润阻滞范围包括皮肤、肋间神经、壁层胸膜,部分紧张和疼痛敏感的患者应给予辅助性用药如地西洋10 mg、哌替啶50 mg或异丙嗪50 mg肌注。准备气管插管、吸引器等,术中持续吸氧,全程心电监护。

1.2.2.4 氩氦刀手术方法 根据患者定位情况,在CT或大C臂电透引导下给患者复位。常规消毒铺单后,局部利多卡因浸润麻醉。按原定进刀角度、深度把到插入到位后,开始启动超低温手术系统快速冷冻,使温度30 s内降低到 -130°C 之下,持续冷冻15~20 min。停止冷冻后启动加热系统,温度回复到 0°C 后。重新启动冷冻系统,行第二循环冷冻,时

间同第一循环。再次启动加热系统,当温度回复到 15°C 时氩氦刀和冰球松动,退出冷刀。刀道内填塞止血药,无菌纱布包扎伤口,CT或电透下查看是否有气胸、血胸等并发症。

1.2.2.5 氩氦刀术后处理:术后常规给予抗生素治疗3 d,咳血患者给予止血药物,1周后行支气管动脉灌注化疗。

1.2.3 介入方案 一般从右侧股动脉穿刺,找到患侧支气管动脉后进行药物灌注。方案为:鳞状细胞癌,表阿霉素 60 mg/m^2 (或用阿霉素 40 mg/m^2),顺铂 $80\sim100\text{ mg/m}^2$ (或用卡铂 300 mg/m^2)。腺癌,顺铂 $80\sim100\text{ mg/m}^2$ (或用卡铂 300 mg/m^2),丝裂霉素 14 mg/m^2 ,5-Fu 1.0 g/次

1.2.4 评价标准 按照WHO评价标准,治疗效果评价为:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)。

1.3 统计学分析

技术资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

2 结果

2.1 疗效

62例中,CR 13例(21.0%),PR 36例(58.4%),SD 10例(16.1%),PD 2例(3.2%),CR+PR为49例(79.0%)。1年生存率80.6%(50/62)。

2.2 免疫功能测定

氩氦刀手术前和手术后1周测得外周静脉血T淋巴细胞rDNA转录活性分析结果测得值 $IS\%$ ($\bar{x} \pm s$)、 $I.O.D\%$ ($\bar{x} \pm s$)^[12],前后对比有显著差异(表1)。

表1 治疗前后 $IS\%$ 和 $I.O.D\%$ 变化($\bar{x} \pm s$)

时间	IS	$I.O.D\%$
治疗前	4.47 ± 0.18	3.53 ± 0.70
治疗后	6.30 ± 0.80	4.98 ± 0.22

注:治疗后较治疗前有明显提高($P < 0.05$)

2.3 肿瘤标志物测定

治疗前和行氩氦刀手术并行2次支气管动脉灌注化疗后2周血清中相关肿瘤标志物,NSE、CEA、CYFRA21-1,前后比较有统计学差异,表2。

表2 治疗前后相关肿瘤标志物的比较($\bar{x} \pm s$)

时间	NSE(ng/ml)	CEA(ng/ml)	CY21-(u/ml)
治疗前	17.8 ± 4.8	15.3 ± 3.9	7.8 ± 1.9
治疗后	10.1 ± 2.4	2.8 ± 0.8	3.2 ± 0.8

注:3种肿瘤标志物治疗后比较治疗前有显著性差异($P < 0.01$)

3 讨论

晚期非小细胞肺癌的治疗历来是临床上的难题,尤其是经过放疗和化疗后无效或又有进展的患者,临床上给予免疫调节剂以及对症支持治疗等。氩氦刀的开发,极大地促进了低温医学的发展。超低温冷冻可以引起细胞内外电解质和渗透压变,导致细胞脱水、细胞膜损伤。细胞内外形成冰晶,微静脉和微动脉内血栓形成,细胞和小血管破裂,组织病理学呈现一个不可逆的充血、水肿、出血、变性,凝固性坏死过程^[3]。氩氦刀是世界上第一个超低温和热效应双重功能的治疗系统。这种多探头、高精度、快速冷冻急速复温的手术系统,解决了超低温治疗中靶区的精确控制和监控的临床难点,减少了对正常组织的损伤。由于氩氦刀制冷或加热只局限在刀尖,刀杆具有良好的冷热绝缘性,不会对穿刺路径上的组织产生大的损伤。术后第 2 天就可起床,并发症气胸、液气胸的发生率近 10%左右。出现后给予对症处理,一般 2 周内就能愈合。文献报道,超低温冷冻在摧毁肿瘤的同时,还可以调控人体抗肿瘤细胞免疫反应,调控细胞因子和抗体的分泌,调控肿瘤抗原逆转肿瘤的免疫逃避。可提高人体的免疫功能。本研究从另一个角度出发,考虑到肿瘤的进展与淋巴细胞 DNA 转录活性的增减相关,应用细胞图像分析系统,通过对 T 淋巴细胞的细胞核形态参数:面积、吸光度等进行定量测量所得 IS% 值,以及 DNA 含量进行分析,可以反应出机体的免疫功能状态。本研究结果证实氩氦刀联合介入治疗

肿瘤可以提高患者的免疫功能,改善患者的生存质量。本方案的有效率是 79.0%(49/62),1 年生存率是 80.6%(50/62),不高于国内其他治疗方法的报道^[4,5],但是本研究是在放化疗不能控制病情后实施的治疗方案,解决了放化疗后肿瘤仍没有控制的难题。这是因为氩氦刀冷冻减轻了肿瘤的负荷,而支气管动脉灌注又增加了局部用药的浓度,提高了肿瘤的药物敏感性,从而提高了疗效。本研究证明,用氩氦刀联合介入治疗放化疗治疗后没有控制病情的晚期肺癌患者,仍能得到很满意的疗效,是治疗晚期肺癌的新途径。

[参 考 文 献]

- [1] 楼谷音,夏红强,黎 皓,等. T 淋巴细胞 rDNA 转录活性在恶性肿瘤的表现及临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2003, 13: 253 - 255.
- [2] 金善律,赵 薇,杜金霞,等. 外周 T 淋巴细胞 Ag-NORs 检测对恶性肿瘤的免疫学诊断及临床意义[J]. 吉林医学, 2004, 25: 31 - 32.
- [3] 王洪武,刘 静. 氩氦刀冷冻治疗肺癌对心脏及大血管的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7: 423 - 426.
- [4] 姚 珂,何明章,闵家新,等. III 期非小细胞肺癌术前辅助化疗的随机对照临床试验[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31: 611 - 613.
- [5] 苗劲柏,侯生才,李 辉,等. III a 期非小细胞肺癌综合治疗方法的探讨[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28: 104 - 106.

(收稿日期:2007-06-06)