

## •非血管介入 Non-vascular intervention•

## 氩氦刀冷冻消融挽救治疗胃癌肝转移患者

常 旭, 郭 志, 于海鹏, 司同国, 张炜浩, 杨雪玲

【摘要】目的 探讨氩氦刀冷冻消融挽救治疗胃癌肝转移患者的疗效及安全性。方法 回顾分析接受氩氦刀冷冻消融的 24 例胃癌肝转移患者的临床资料, 其中 33 个可评价病灶。所有患者行 CT 引导下经皮穿刺肝转移瘤冷冻治疗, 研究内容包括术后 3 个月、6 个月及 1 年的肿瘤局部控制率, 总生存率, 疾病无进展生存时间, 病灶的复发情况, 术前术后患者生活质量变化情况及并发症。结果 患者中位随访时间为 14(6~48)个月。冷冻消融术后患者生活质量明显提高, 术后 3 个月、6 个月及 1 年的病灶局部控制率分别为 91.7%, 73.9%, 52.6%。经过冷冻消融治疗后, 中位疾病无进展生存期为 8(1~16)个月, 患者中位生存时间为 16 个月, 1 年及 2 年生存率为 75.0% 及 37.5%, 未见严重并发症。结论 氩氦刀冷冻消融治疗胃癌肝转移, 安全有效, 近期疗效确切, 可提高患者生活质量。

【关键词】肝转移; 冷冻消融; 经皮穿刺消融; 安全性

中图分类号: R735.5 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-01-0040-05

Argon-helium knife cryoablation for the treatment of liver metastases from gastric cancer CHANG Xu, GUO Zhi, YU Haipeng, SHI Tongguo, ZHANG Weihao, YANG Xueling. Department of Interventional Therapy, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China

Corresponding author: GUO Zhi, E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

【Abstract】Objective To evaluate the curative effect and safety of percutaneous argon-helium knife cryoablation in treating patients with liver metastases from gastric cancer. Methods The clinical data of 24 patients with liver metastases from gastric cancer, who had received percutaneous argon-helium knife cryoablation therapy, were retrospectively analyzed. A total of 33 metastatic lesions could be used for evaluation. CT-guided percutaneous argon-helium knife cryoablation of liver metastases was carried out in all patients. The 3-month, 6-month and 12-month local control rate, overall survival (OS) rate, progression-free survival (PFS), incidence of recurrence, preoperative and postoperative quality of life, and complications were documented. Results The median follow-up time was 14 months (6–48 months). After cryoablation therapy, the quality of life was improved significantly. The 3-month, 6-month and 12-month local control rates were 91.7%, 73.9% and 52.6% respectively. After cryoablation therapy, the median PFS was 8 months (1–16 months), the median survival time was 16 months, and the one-year and 2-year survival rates were 75.0% and 37.5% respectively. No severe complications occurred. Conclusion For the treatment of liver metastases from gastric cancer, percutaneous argon-helium knife cryoablation is safe and effective with reliable short-term curative effect, the patient's quality of life can be well improved. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 40-44)

【Key words】liver metastasis; cryoablation; percutaneous puncture ablation; safety

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.01.010

基金项目: 国家自然科学基金(81471761、81501568)

作者单位: 300060 天津医科大学肿瘤医院介入科、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市肿瘤防治重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心

通信作者: 郭 志 E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

胃癌患者肝转移发生率为 4%~14%，其预后差<sup>[1]</sup>。外科手术为目前最主要的治疗方法，但具备手术机会的患者仅为 20%~50%<sup>[2]</sup>，并且即使行外科手术，患者的 5 年生存率也仅为 20%~35%<sup>[3]</sup>。而全身化疗对于无法手术患者效果差。对于这些患者尚缺乏有效治疗手段。氩氦刀冷冻消融是原发性肝癌重要的微创治疗手段，近些年更多地应用到肝转移瘤的治疗<sup>[4]</sup>，尤其是结直肠癌肝转移，且取得了不错的疗效。本文回顾性分析我科 2010 年 3 月至 2016 年 10 月应用氩氦刀冷冻消融治疗 24 例胃癌肝转移患者的临床资料，探讨氩氦刀冷冻消融治疗胃癌肝转移患者的有效性及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 病例及资料 本研究纳入患者 24 例，33 个可评价病灶。男 19 例，女 5 例，平均年龄 59.5(34~77)岁。其中 22 例患者行外科切除胃部原发病灶，20 例患者在冷冻消融术前行系统化疗治疗肝脏转移瘤。所有患者除肝脏外，无其他器官转移且肝转移病灶≤3 个。患者术前均有病理或影像学检查结果证实为胃癌肝脏转移。17 例患者肝转移灶为单发，7 例为多发。10 例患者为同时性肝转移，14 例为异时性肝转移。肿瘤最大长径 2.0~7.8 cm，平均(4.2±1.1) cm。肝功能分级为 Child-Pugh A 级或者 B 级。ECOG 评分为 0 分或 1 分。患者详细信息见表 1。

1.1.2 仪器设备 氩氦冷冻系统((Cryocare™ surgical system)(美国 Endocare 公司产品)，治疗刀直径分别为 1.7、2.0、2.4、3.0 和 5.0 mm。根据瘤体大小、形状、部位等分别予单独或组合使用。CT 为东芝 TOSHIBA Aquilion16 排螺旋 CT。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 术前准备及手术方法 患者术前行血常规，凝血常规，肝肾功能，心肺功能，同时行腹部强化 CT 或 MRI 以明确肿瘤大小、位置及与周围毗邻结构关系。所有患者均签订手术知情同意，符合伦理规范。术中由 CT 扫描定位，选择穿刺方向及穿刺点，穿刺部位消毒、铺巾、麻醉，在 CT 引导下将冷冻探针穿刺到预定部位，开启冷冻主机。共 2 个循环，每循环 10~15 min，间隔 3 min。冷冻完成第 2 个治疗循环后，启动氦气升温，安全撤出冷冻器。术中及术后随访 CT 以明确有无出血、气胸等并发症发生。

1.2.2 生活质量分析 生活质量评估根据欧洲癌症治疗功能评价(Functional Assessment of Cancer

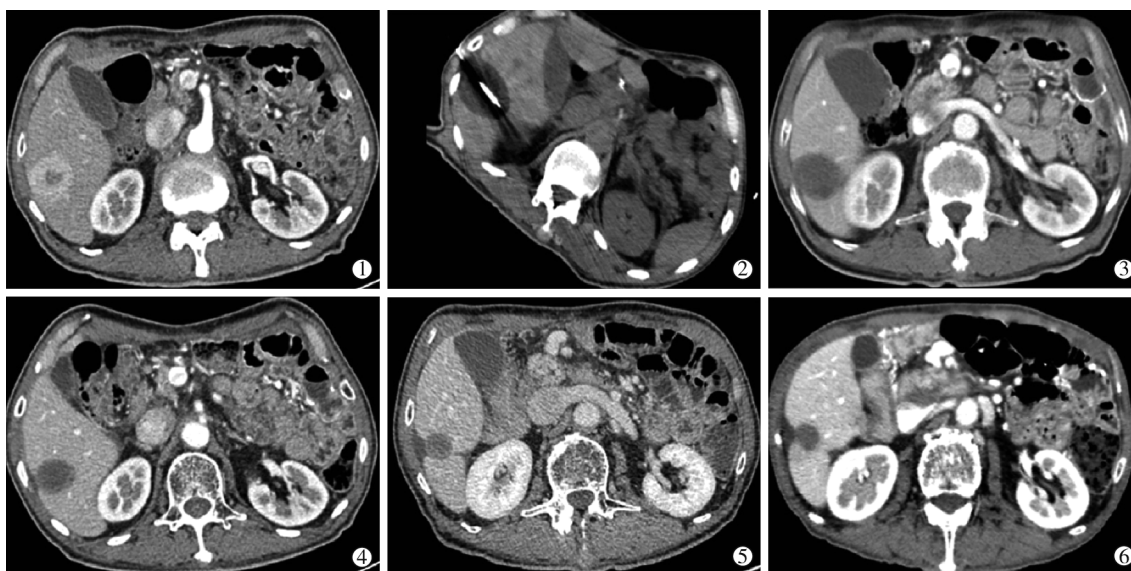
表 1 病人临床资料

参数	数值
年龄/岁	59.5(34~77)
性别/例	
男	19
女	5
ECOG(均数±标准差)	0.7±0.5
Child-Pugh 分级/例	
A	18
B	6
肿瘤大小/cm(均数±标准差)	4.2±1.1(2.0~7.8)
肝转移类型/例	
同时性肝转移	10
异时性肝转移	14
转移个数/例	
单发	17
2 个	5
3 个	2
累及肝叶/例	
单叶	19
双叶	5
肿瘤直径/个	
≤3 cm	11
3~5 cm	18
>5 cm	4
是否行胃癌根治手术/例	
是/否	22/2
冷冻消融前是否行全身化疗/例	
是/否	20/4

Therapy, FACT)<sup>[5]</sup>。该表可以对肿瘤患者的生理状态、社会/家庭状况和功能状况以及情感状态进行评估，每条 0~4 分，分数越高，生活质量越好。

1.2.3 疼痛感评分 观察患者术前、术后疼痛变化情况，疼痛评价方法采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评分记录。

1.2.4 临床收益评估 冷冻术后每月行强化 CT 或 MRI 观察肿瘤大小及密度变化情况。按照实体瘤 mRECIST 标准评价病灶变化情况，并评估术后 3 个月和 6 个月的临床收益率。肿瘤反应包括：完全缓解(CR)指所有靶病灶动脉期存活肿瘤消失；部分缓解(PR)指所有靶病灶存活肿瘤(动脉期增强显影)最大径之和缩小 30%以上；疾病进展(PD)指所有靶病灶存活肿瘤(动脉期增强显影)最大径之和增加 20%以上并长径增加绝对值达 5 mm 以上，或/和出现新病灶<sup>[6]</sup>；疾病稳定(SD)指靶病灶既未缩小达到 PR 也未增大达到 PD。总生存率(OS)为从冷冻治疗到患者死亡或者最后一次随访时间。疾病无进展生存期(PFS)为冷冻消融后至病情进展、复发或者患者死亡的时间。(图 1)。



①可见肝转移病灶;②经皮穿刺冷冻消融;③④⑤⑥分别为冷冻消融术后1、3、6和12个月影像表现

图1 胃癌肝转移患者行冷冻消融治疗及术后随访

### 1.3 统计学处理

应用统计分析软件 SPSS22.0 进行统计分析, 计量资料以均数±标准差表示, 多组间比较采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

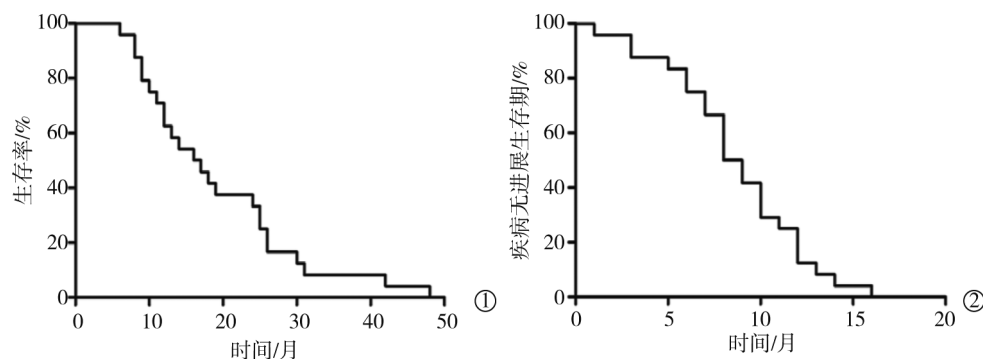
### 2.1 临床获益情况(CR+PR+SD)

中位随访时间为 14(6~48)个月。术后 3、6 个月和 1 年肿瘤的局部控制率分别为 91.7%, 73.9%,

52.6%。患者经过冷冻消融治疗后, 中位生存时间为 16.0 个月。1、2 年生存率分别为 75.0% 和 37.5%。中位 PFS(mPFS)8.0(1~16)个月。(表 2 及图 2)。

表 2 临床疗效分析

参数	术后 3 个月 (n=24)	术后 6 个月 (n=23)	术后 1 年 (n=19)
完全缓解	6(25.0)	3(13.0)	1(5.3)
部分缓解	10(41.7)	8(34.8)	4(21.0)
疾病稳定	6(25.0)	6(26.1)	5(26.3)
疾病进展	2(8.3)	6(26.1)	9(47.4)



①24 例胃癌肝转移患者接受冷冻消融治疗后生存情况;②24 例胃癌肝转移患者接受冷冻消融治疗后疾病无进展生存期

图2 生存曲线和无进展生存曲线

2.1.1 复发与进展 截止随访结束, 15 例(62.5%) 患者出现病灶的复发与进展。其中 3 例(12.5%) 患者冷冻消融区域出现复发。8 例(33.3%) 患者肝内出现新发病灶, 5 例(20.8%) 患者病灶为单发, 3 例(12.5%) 患者为多发。另有 4 例(16.7%) 患者同时出现肝内病灶进展及其他器官远处转移。对于单发的病灶, 大部分患者给予再次冷冻治疗或  $^{125}\text{I}$  粒子治

疗。对于有远处转移或肝内多发新发病灶的患者, 给予全身化疗、阿帕替尼或对症支持治疗。

2.1.2 生活质量 生活质量评估根据欧洲 FACT。尽管术后 1 周生活质量较术前稍有下降, 但是在 3 个月, 生活质量明显提高, 尤其是生理状况及功能状况。(表 3)。

2.1.3 疼痛缓解情况 冷冻消融术前, 9 例患者存



表 3 生活治疗改善情况

生活质量参数	术前	术后 1 周		术后 3 个月	
	得分	得分	P 值	得分	P 值
生理状况	16.57±1.38	15.52±1.26	0.035	18.52±1.64	0.000
社会/家庭状况	16.84±1.60	17.15±1.42	0.526	16.15±1.46	0.171
情感状况	13.42±1.64	12.63±1.38	0.115	14.36±1.49	0.060
功能状况	13.05±1.26	11.78±1.43	0.002	14.63±1.11	<0.001
总分	59.89±3.74	57.10±3.12	0.008	63.68±2.26	<0.001

在中到重度的疼痛。术后 1 个月,7 例患者疼痛状况有明显缓解,其中 2 例重度疼痛患者 1 例改善为轻度疼痛,1 例为中度疼痛,3 例中度疼痛患者改善为轻度疼痛,2 例中度疼痛患者完全缓解。

## 2.2 并发症

本组患者无冷休克,肿瘤破裂出血,肝肾功能不全等严重并发症。并发症相对轻微:①疼痛,10 例患者术后出现穿刺点及腹部不同程度的疼痛,6 例患者需要对症止痛治疗,其余患者可耐受。②发热,7 例患者术后出现体温升高,但均未超过 39℃,经降温处理后均降至正常。③右侧胸腔积液,1 例患者出现少量反应性胸腔积液,均不需穿刺引流,1 月后复查 CT,积液已吸收。④一过性肝功能损害,术后 3~5 d 复查肝功能,有 6 例患者出现肝脏转氨酶升高,经过对症保肝治疗后,恢复良好。

## 3 讨论

胃癌肝转移预后差,死亡率高,且严重影响患者生存质量。目前外科手术为主要治疗手段,但仅 10%~20%符合外科手术适应证<sup>[7-8]</sup>,且除结直肠癌肝转移手术切除的疗效得到证实外,其它肝转移瘤手术是否获益仍存争议<sup>[9]</sup>,而传统的全身静脉化疗等对胃癌肝转移的效果有限,且不良反应明显。

目前局部消融作为微创治疗手段,在治疗肝脏转移瘤的价值正逐渐引起临床重视。文献报道,目前治疗胃癌肝转移的局部治疗方法有射频消融(RFA),经皮穿刺无水乙醇注射(PEI),微波消融(MWA),CT 引导下高剂量近距离放疗(CT-HDRBT)等,且都取得了不错的疗效,尤其是 RFA。Chen 等<sup>[10]</sup>研究发现,RFA 治疗胃癌肝转移患者的中位生存期为 14 个月,术后 1 年、2 年、3 年及 5 年的生存率分别为 70%、11%、5% 和 3%。Lee 等<sup>[11]</sup>研究发现,RFA 术后患者中位生存期为 21.1 个月,1 年、2 年及 5 年的生存率分别为 73.7%、34.7%、14.5%,术后 6 个月、1 年及 2 年病灶的局部控制率为 52.4%、45.8% 及 34.4%。

氩氦刀冷冻消融治疗作为一种局部微创治疗

方法,安全有效且创伤小,目前被广泛应用于前列腺癌、肝癌、肾癌、乳腺癌等实体瘤的局部治疗<sup>[12-15]</sup>。其优势在于,出血少,术中及术后疼痛反应较轻甚至无疼痛,相对于其他消融方法,消融范围更大,而且冷冻中心冰球温度可达-100℃,对于分化程度较低,放化疗不敏感的肿瘤,杀伤作用同样明显。

Kerkar 等<sup>[16]</sup>回顾性分析冷冻治疗 56 例结直肠癌肝转移的患者,3 年、5 年的 OS 分别为 44%、28%。在 Ng 等<sup>[17]</sup>的研究中,293 例结直肠癌肝转移患者,每例平均 3 个病灶,在经过冷冻治疗后,1、3、5、10 年的生存率分别为 87%、41.8%、24.2%、13.3%。Li 等<sup>[18]</sup>研究发现,冷冻联合化疗治疗结直肠癌肝转移,术后患者 2 年 OS 为 71.9%,CEA 及 CA19-9 明显下降,62.5%患者肿瘤体积减小 30%以上,且患者生活质量有明显提高。这些研究均证明冷冻治疗结直肠癌肝转移具有显著疗效。本研究回顾性分析冷冻消融治疗 24 例胃癌肝转移患者的临床疗效。在随访期间内,患者术后 3、6 个月和 1 年肿瘤的局部控制率分别为 91.7%、73.9%、52.6%,mPFS 为 8 个月。而在本研究中,患者 PFS 高于 Kim 等<sup>[19]</sup>的研究而低于 Li 等<sup>[18]</sup>的研究。原因可能为:①Kim 的研究中肿瘤平均大小为(2.3±1.3) cm 及(5.1±1.1) cm,本组患者肿瘤平均直径为(4.2±1.1) cm。而许多报道显示病灶的大小是影响物理消融疗效的重要影响因素,因此 PFS 的不同可能与肿瘤大小有关。②本研究中患者出现进展及复发之前,并未有联合治疗。③本组病例数量均为超过 30 例,样本数量较少。④患者发生肝转移的时间,肝转移的个数,原发肿瘤的分化程度等也会影响治疗疗效。尽管这些研究在患者选择上存在一定差异,但是冷冻消融依然可以取得不亚于 RFA 的疗效,结果充分证明了冷冻消融作为挽救治疗胃癌肝转移患者的价值。另外值得注意的是,根据本组经验及其他报道表明<sup>[20]</sup>,在治疗过程中,相比于 RFA,患者更容易忍受冷冻消融过程中引起的肝区疼痛,治疗体验相对优于 RFA,原因可能为人体对于高温与低温的耐受程度不同有关。

胃癌肝转移患者属于恶性肿瘤晚期,提高晚期患者生活质量应当成为综合治疗恶性肿瘤的重要组成部分。本研究中,冷冻消融术后,由于肿瘤负荷减小,对肝包膜的压力减小,9 例术前有中到重度腹痛的患者,疼痛有不同程度的缓解。生活质量方面,冷冻消融术后 1 周,患者生活质量评分有一定下降,原因可能为,消融术后冷冻病灶处炎症反应发生水肿,同时坏死物质吸收后可能引起体温升高,

穿刺点疼痛等均可引起患者不适,影响生活质量。因此,在术后 1~5 d 内应注意给予保肝、缓解水肿、止痛、降温等对症治疗,减轻患者不适。但是在术后 1 个月及 3 个月,经过对症处理后,患者的生活质量评分明显提高,尤其是生理状况及功能状况。可能是患者治疗后,肿瘤负荷减轻,腹痛腹胀等症状明显缓解,体力状况有所恢复,工作及生活参与度增加。而且身体一般状况有所提高,增加了对治疗的信心,情感状况也较之前有所好转。社会/家庭状况在术后 1 周有所提升,但是在术后 1 个月得分降至基线以下,原因可能为由于治疗费用升高或疾病进展,患者家庭及朋友对治疗的支持态度较治疗前有所降低。

本研究的不良反应轻微,包括体温升高,轻度腹部疼痛,反应性胸腔积液,肝功能轻度受损等,经过对症支持治疗后 1 周内多能好转。未出现文献报道的冷休克,肝脏肿瘤破裂出血,肝、肾衰竭等<sup>[21]</sup>。

综上所述,氩氦刀冷冻消融治疗胃癌肝转移,安全有效且创伤小,并发症少,短期疗效显著,可提高患者生活质量,是一种有效的局部治疗措施。本研究仍存在一定的局限性,比如样本数量小,回顾性研究病历资料不完善,随访时间相对较短,缺少对照组,无法对比冷冻消融与其他物理消融治疗的疗效。在今后的研究中,我们将进一步完善上述问题。

#### [参 考 文 献]

- [1] Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients[J]. *Surgery*, 2003, 133: 507-511.
- [2] Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, et al. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases[J]. *Br J Surg*, 1999, 86: 332-337.
- [3] Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10: 1059-1069.
- [4] Ruers TJ, Joosten JJ, Wiering B, et al. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 1161-1169.
- [5] Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system[J]. *Qual Life Res*, 1996, 5: 309-320.
- [6] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36: 2495-2501.
- [7] Moug SJ, Horgan PG. The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases[J]. *Surg Oncol*, 2007, 16: 53-58.
- [8] Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies[J]. *Surg Oncol*, 2007, 16: 71-83.
- [9] Page AJ, Weiss MJ, Pawlik TM. Surgical management of noncolorectal cancer liver metastases[J]. *Cancer*, 2014, 120: 3111-3121.
- [10] Chen J, Tang Z, Dong X, et al. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39: 701-706.
- [11] Lee CW, Kim JH, Won HJ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from gastric adenocarcinoma after gastrectomy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 1172-1179.
- [12] 黄 斌, 周 石. TACE 联合氩氦刀冷冻术治疗巨块型肝癌的临床研究[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 28-31.
- [13] 刘长富, 郭 志, 邢文阁, 等. 栓塞联合冷冻消融对比索拉菲尼治疗Ⅲ期肾癌疗效评价[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 964-968.
- [14] Cohen JK, Miller J, Ahmed SA, et al. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy[J]. *Urology*, 2008, 71: 515-518.
- [15] Cazzato RL, de Lara CT, Buy X, et al. Single-centre experience with percutaneous cryoablation of breast cancer in 23 consecutive non-surgical patients[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38: 1237-1243.
- [16] Kerkar S, Carlin AM, Sohn RL, et al. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors[J]. *Surgery*, 2004, 136: 770-779.
- [17] Ng KM, Chua TC, Saxena A, et al. Two decades of experience with hepatic cryotherapy for advanced colorectal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 1276-1283.
- [18] Li Z, Fu Y, Li Q, et al. Cryoablation plus chemotherapy in colorectal cancer patients with liver metastases[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35: 10841-10848.
- [19] Kim HR, Cheon SH, Lee KH, et al. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for liver metastases from gastric adenocarcinoma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26: 305-315.
- [20] Jahangeer S, Forde P, Soden D, et al. Review of current thermal ablation treatment for lung cancer and the potential of electrochemotherapy as a means for treatment of lung tumours[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39: 862-871.
- [21] Yang Y, Wang C, Lu Y, et al. Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19: 674-684.

(收稿日期:2017-01-19)

(本文编辑:俞瑞纲)