

·非血管介入 Non-vascular intervention·

氩氦冷冻消融治疗鼻咽癌肝转移 16 例

曹 非, 王 艳, 郭 志, 于海鹏, 杨雪玲, 司同国

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下经皮穿刺氩氦冷冻消融治疗鼻咽癌肝转移瘤的安全性及疗效。**方法** 回顾分析 16 例行经皮穿刺氩氦冷冻消融治疗鼻咽癌肝转移瘤患者的临床资料, 观察术前术后患者生活质量及术后并发症, 统计患者冷冻术后疾病无进展生存时间(PFS)、总生存期(OS)、术后 1、3、6 和 12 个月肿瘤局部控制率。**结果** 所有患者冷冻消融治疗后均未出现严重并发症且生活质量明显提高, 术后 1、3、6 和 12 个月肿瘤局部控制率分别为 100%、87.5%、80.0%、58.3%, PFS 为 11 个月(95%CI: 8.4~13.6 个月), 中位 OS 为 19 个月(95%CI: 9.2~28.8 个月), 术后半年、1 年及 2 年生存率分别为 93.8%、75% 及 43.8%。**结论** CT 引导下经皮穿刺氩氦冷冻消融治疗鼻咽癌肝转移瘤疗效确切, 创伤微小, 安全有效。

【关键词】 鼻咽癌; 肝转移瘤; 冷冻消融

中图分类号: R735.7, R739.63 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-03-0247-05

Argon-helium cryoablation for the treatment of hepatic metastases from nasopharyngeal carcinoma: initial results in 16 patients CAO Fei, WANG Yan, GUO Zhi, YU Haipeng, YANG Xueling, SI Tongguo. 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 efficacy and safety of CT-guided percutaneous argon-helium cryoablation in treating hepatic metastases from nasopharyngeal carcinoma. **Methods** The clinical data of 16 patients with hepatic metastases from nasopharyngeal carcinoma, who had received percutaneous argon-helium cryoablation therapy, were retrospectively analyzed. The quality of life before and after therapy, and the postoperative complications were recorded. After argon-helium cryoablation therapy, the progression-free survival (PFS), the overall survival (OS), and the one-month, 3-month, 6-month, 12-month postoperative tumor local control rates were calculated. **Results** In all 16 patients, no severe complications occurred and the quality of life was significantly improved after argon-helium cryoablation therapy. The one-month, 3-month, 6-month, 12-month postoperative tumor local control rates were 100%, 87.5%, 80.0% and 58.3% respectively. The median PFS was 11 months (95%CI: 8.4–13.6 months), and the median survival time was 19 months (95%CI: 9.2–28.8 months). After argon-helium cryoablation therapy, the half-year, one-year and 2-year survival rates were 93.8%, 75% and 43.8% respectively. **Conclusion** For the treatment of hepatic metastases from nasopharyngeal carcinoma, CT-guided percutaneous argon-helium cryoablation is minimally-invasive, safe and effective with reliable curative effect. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 247-251)

【Key words】 nasopharyngeal carcinoma; hepatic metastasis; cryoablation

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.03.009

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

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)是我国及东南亚地区特有的头颈部上皮恶性肿瘤之一^[1-2],近年来随着放疗技术及化疗方案的改进,其原发病灶局部控制率明显提高。远处转移已成为 NPC 患者治疗失败及死亡的主要原因,最常见的转移部位依次是骨、肺、肝^[3]。目前针对 NPC 转移瘤主要治疗手段为全身化疗,但效果较差,不良反应较强。近年来,氩氦冷冻消融治疗作为一种局部微创治疗手段,在原发性肝癌和肝转移瘤方面报道越来越多,尤其对结直肠癌肝转移瘤治疗已取得较好疗效^[4]。本研究初步探讨 CT 引导下氩氦冷冻消融治疗 NPC 肝转移瘤的疗效及安全性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 回顾性分析 2011 年 9 月—2016 年 12 月在我科因 NPC 肝转移行氩氦冷冻消融治疗

的 16 例患者临床资料,所有患者鼻咽部原发病灶经放射治疗控制稳定,部分患者肝内转移病灶经全身静脉化疗后仍见进展,部分患者拒绝全身静脉化疗。16 例中男 10 例,女 6 例,平均年龄(58±8)岁。病理类型未分化非角化型鳞癌 10 例,低分化鳞癌 4 例,中分化鳞癌 2 例。所有患者肝转移数目≤3 个,病灶直径≤6 cm。7 例患者肝转移灶为单发,9 例为多发;6 例患者为同时性肝转移,其余 10 例为异时性肝转移。16 例患者共 28 个病灶行冷冻消融治疗,平均肿瘤直径(3.30±1.02) cm,病灶位于单侧肝叶 10 例,双侧肝叶 6 例,肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 12 例, B 级 4 例。所有患者除肝内转移外,无肝外其他部位转移。见表 1。

1.1.2 器械设备 氩氦冷冻系统(Cryocare™ surgical system)配有直径 1.7 mm、2.0 mm、2.4 mm、5.0 mm 插入式冷冻探头,美国 Endocare 公司 2003 年产品。CT:日本 TOSHIBA Aquilion16 排螺旋 CT。

表 1 16 例患者基本临床资料

序号	性别	年龄	病理	肝功能 Child 分级	肝转移 类型	出现肝转 移时间/月	肝转移 数目	受累肝叶	最大病灶 直径/cm	既往治疗
1	男	63	未分化非角化型鳞癌	A	异时性	27	3	肝左、右叶	4.2	放疗+化疗
2	男	74	中分化鳞癌	B	异时性	11	1	肝右叶	3.0	放疗+化疗
3	女	65	低分化鳞癌	A	同时性	0	1	肝右叶	4.7	放疗+化疗
4	男	56	未分化非角化型鳞癌	A	异时性	12	2	肝右叶	4.6	放疗
5	男	57	未分化非角化型鳞癌	A	同时性	0	1	肝右叶	1.9	放疗+化疗
6	女	55	未分化非角化型鳞癌	A	异时性	8	2	肝左、右叶	5.8	放疗
7	女	50	未分化非角化型腺癌	B	同时性	0	2	肝左叶	3.0	放疗+化疗
8	男	65	低分化鳞癌	A	异时性	15	1	肝右叶	2.3	放疗
9	女	59	低分化鳞癌	A	异时性	10	2	肝左、右叶	3.5	放疗+化疗
10	男	52	未分化非角化型鳞癌	B	同时性	0	3	肝左、右叶	4.5	放疗
11	男	67	未分化非角化型鳞癌	A	异时性	14	3	肝左、右叶	4.7	放疗+化疗
12	男	45	未分化非角化型鳞癌	A	同时性	0	1	肝右叶	1.5	放疗
13	女	64	低分化鳞癌	A	异时性	18	2	肝右叶	2.6	放疗+化疗
14	男	57	未分化非角化型腺癌	A	异时性	9	1	肝左叶	3.2	放疗
15	男	48	中分化鳞癌	B	同时性	0	1	肝右叶	2.9	放疗+化疗
16	女	52	未分化非角化型鳞癌	A	异时性	13	2	肝左、右叶	4.0	放疗+化疗

1.2 方法

1.2.1 穿刺方法 术前完善血常规、肝肾功能、凝血常规、心肺功能等检查,同时行腹部强化 MRI 或 CT 检查明确肿瘤大小、位置及与周围邻近结构关系,术前充分交代病情及手术风险,签署手术志愿协议书。术中由 CT 扫描定位,选择合适的体位、穿刺部位,确定最佳进针角度及路径。常规消毒、铺无菌单,1%利多卡因局部麻醉后,以 22 G 细针按预定的穿刺角度及深度穿刺到拟冷冻靶区,后以 22 G 细针为参照,依据病灶形态、大小选择合适冷冻针,开启冷冻机器进行冷冻,氩气工作压力 17 225 kPa (2 500 psi),100%输出功率下,冷冻至-140~

-160℃,持续 15~20 min。氦气复温至 10℃,此为第 1 次冷冻循环,共进行 2 个循环。术毕撤出冷冻针,最后行腹部 CT 平扫,观察有无出血并发症。术后给与补液、对症等治疗。

1.2.2 疗效评价 患者术后每月行强化 CT 或 MRI 检查评价肿瘤病灶变化情况。按照实体瘤 mRECIST 标准^[5]评价冷冻术后 1、3、6 和 12 个月治疗疗效,即以“目标病灶动脉期的增强显影变化情况作为判断肿瘤大小变化的标准”,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),以(CR+PR+SD)例数/(CR+PR+SD+PD)例数计算疾病局部控制率(DCR)。

1.2.3 生活质量评估 冷冻消融术前、术后 1 周、术后 1 个月、3 个月进行生活质量评估,评估标准根据癌症治疗功能评价系统量表体系中的共性模块(functional assessment of cancer therapy, FACT-G)。该表通过对患者生理状态,社会/家庭状况,功能状况及情感状态进行评估,总得分越高,生活质量越好。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量单位以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用卡方检验,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,计算中位无进展生存时间(mPFS),中位生存期(mOS)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

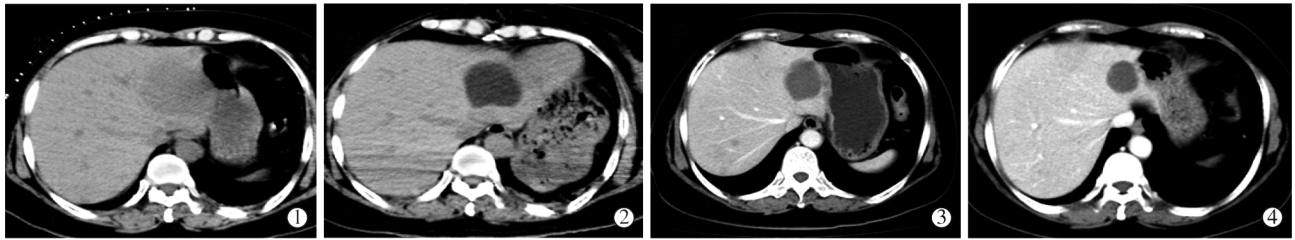
2.1 疗效评价

16 例患者共 28 个病灶经冷冻消融治疗,所有病

灶均完全消融,冷冻消融范围超过病灶边缘 0.5 cm 以上。见图 1。患者冷冻消融术后 1、3、6 和 12 个月肝肿瘤局部控制率分别为 100%、87.5%、80.0%、58.3%。见表 2。截止随访结束,12 例(12/16, 75.0%)患者发现局部病灶复发及进展。3 例(18.8%)患者在肝脏冷冻消融区域及边缘出现复发,6 例(37.5%)患者其它肝段出现新病灶,其中 4 例为肝内单发,2 例肝内多发。3 例患者肝内病灶稳定,但出现远处转移病灶,2 例患者肝内病灶进展同时出现远处转移病灶。疾病进展后,3 例患者再次行冷冻,2 例患者行靶向治疗,4 例患者选择全身化疗,余患者选择对症支持治疗。

2.2 随访结果

所有患者随访终点为死亡,随访截止至 2018 年 1 月 5 号,16 例患者平均随访时间 21.2 个月,无失访患者。mPFS 为 11 个月(95%CI: 8.4~13.6 个月),



①可见肝转移灶;②冷冻术后 1 个月影像表现;③冷冻术后 3 个月影像表现;④冷冻术后 6 个月影像表现,肝脏内病灶完全消融

图 1 鼻咽癌肝转移瘤冷冻消融治疗及术后 CT 表现

表 2 疗效评价

疗效	术后 1 个月 (n=16)	术后 3 个月 (n=16)	术后 6 个月 (n=15)	术后 1 年 (n=12)
完全缓解	8(50.0%)	4(25.0%)	3(20.0%)	1(8.3%)
部分缓解	7(43.8%)	5(31.3%)	3(20.0%)	2(16.7%)
疾病稳定	1(6.3%)	5(31.3%)	6(40.0%)	4(33.3%)
疾病进展	0	2(12.5%)	3(20.0%)	5(41.7%)

mOS 19 个月(95%CI: 9.2~28.8 个月),患者术后半年、1 年及 2 年生存率分别为 93.8%(15/16)、75%(12/16)和 43.75%(7/16)。见图 2、3。

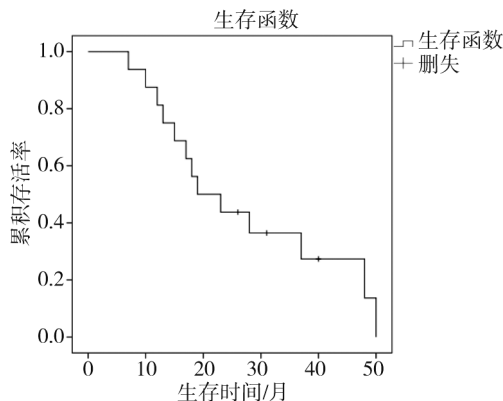


图 2 16 例鼻咽癌肝转移患者接受冷冻治疗后生存情况

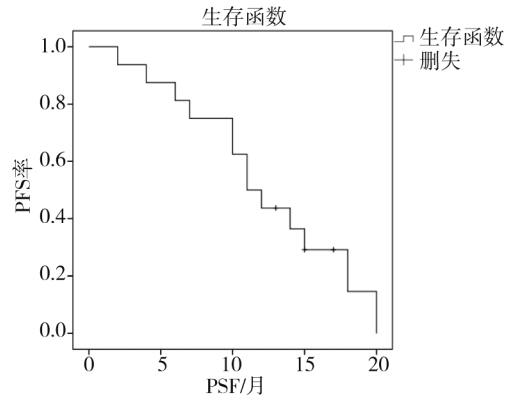


图 3 16 例鼻咽癌肝转移患者接受冷冻治疗后 PSF

2.3 生活质量评价

通过填写 FACT-G 问卷调查表来评估患者术前、术后 1 周、1 个月、3 个月生活质量变化情况。由表 3 可见尽管患者在术后 1 周生活质量各项评价指标得分较冷冻消融治疗前下降,患者在术后 1、3 个月总分明明显提高,尤其是在生理状况及功能状况两项评价指标平均得分与治疗前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),此外,患者术后 3 个月在社会/家庭状况、情感状况评价指标得分与冷冻前

表 3 冷冻消融术后患者生活质量变化情况

生活质量参数	术前		术后 1 周		术后 1 个月		术后 3 个月	
	得分	P 值	得分	P 值	得分	P 值	得分	P 值
生理状况	17.47±1.35	—	16.35±1.28	0.127	19.89±1.25	0.004	19.83±2.72	0.017
社会/家庭状况	18.28±1.78	—	17.68±1.35	0.256	17.68±1.59	0.029	17.76±1.45	0.026
情感状况	18.19±1.58	—	17.28±1.27	0.227	19.46±1.56	0.236	20.62±1.75	<0.01
功能状况	12.78±1.53	—	11.25±1.59	0.135	14.47±1.92	0.025	14.32±1.56	0.042
总分	66.72±6.24	—	62.56±5.49	0.027	71.5±6.32	0.012	72.53±7.48	0.011

表中 P 值系与术前比较

比较,差异具有统计学意义($P=0.026$, $P<0.01$)。见表 3。

2.4 术后并发症

16 例患者冷冻术后均未出现严重并发症,如多器官功能衰竭、肿瘤破裂出血、低温休克、胆漏等。术后不良反应相对较轻:7 例患者术后 1 周内间歇出现上腹不适、疼痛,其中 1 例术后患者疼痛剧烈,评分约 7 分,其余患者疼痛较轻,评分 2~3 分,给与止痛治疗后明显缓解。术后 1 个月内,6 例患者出现发热症状,多为低热,经对症支持治疗后症状好转。2 例患者因病灶位置在肝右叶靠近膈肌顶部,冷冻术后出现少量右侧胸腔积液,无需处理。术后 3 d 复查肝肾功能,7 例患者出现轻度肝功能异常,转氨酶升高,给予 1 周保肝治疗后,再次复查肝肾功能均恢复正常。

3 讨论

远处转移是 NPC 主要死亡原因之一,发生率为 16%~42%^[6-8],其中以肝转移预后最差^[8-9]。外科切除是目前治疗肝转移瘤的最佳手段,但只有 5%~10%患者符合外科手术适应证,大部分患者发现时已无法进行手术切除。目前主要治疗手段为全身化疗,尽管有文献报道全身化疗能够适当延长患者生存期^[4,10],但由于化疗不良反应大,大部分患者不能耐受。近年来,局部微创治疗已经成为肿瘤治疗不可或缺的重要手段,尤其在原发性肝癌及肝转移瘤治疗上发挥巨大作用。

氩氦刀冷冻消融治疗作为一种局部微创治疗手段,引起越来越多的人关注,其在肝转移瘤治疗方面的可行性、安全性及疗效得到证实^[11-14]。冷冻消融治疗能够改善患者预后,延长 OS 和 PFS,术后并发症少,创伤小,能够显著缓解患者不适症状,改善患者生活质量。冷冻消融治疗可成为那些无法手术或拒绝手术及全身化疗的肝转移瘤患者的一种选择。

本研究 16 例患者中,6 例患者在确诊 NPC 时就发现肝转移,10 例患者均在确诊 NPC 后 3 年内

出现肝脏转移,平均时间 13.7 个月,这与相关文献报道结果相近^[15]。在确诊 NPC 3 年内时一定要定期进行腹部检查,早期发现肝转移,早期治疗,预后较好。本研究回顾分析了 16 例 NPC 肝转移患者冷冻消融治疗术后的疗效,其术后 1、3、6、12 个月肿瘤局部控制率分别为 100%、87.5%、80.0%、58.3%,中位生存期 19 个月,PFS 11 个月,研究结果在局部控制率、mOS 和 PFS 均略高于国内外部分文献报道结果^[4,16-17],分析原因可能为:①选择合适的手术患者,且所有患者一般状态较好,血常规及肝肾功能均正常,无肝外转移病灶。②许多文献报道肿瘤直径大小、肝内转移数目、转移病灶是否局限于肝单叶已成为影响患者生存及预后的重要因素^[18],本研究进行消融治疗的病灶直径较小,平均肿瘤直径(3.30 ± 1.02) cm,肝内转移病灶数目均 ≤ 3 个且多数病灶位于单侧肝叶,同时所有病灶均行完全冷冻消融。③定期复查,疾病进展后,根据病情变化,及时给与相应的治疗措施。同时在手术过程中我们发现冷冻消融治疗对病灶邻近正常组织、器官损伤较小,术中出血风险低,较射频消融相比患者更容易耐受低温消融引起的肝区疼痛症状。

本研究尽管在冷冻消融术后第 1 周患者生活质量下降,可能与患者术后上腹部疼痛及手术对肝功能造成损伤等原因有关,但在术后 1、3 个月患者生活质量得到明显提高,尤其在生理状况、情感状况及功能状况得到明显提高,原因可能为:①冷冻术后轻微不良反应消失,体力得到恢复;②术后肿瘤坏死,肿瘤张力降低,肿瘤负荷减轻,上腹不适症状缓解,病情得到控制;③术后疗效肯定,患者心情愉快,抗癌信念更加坚定,精神压力减轻,愿意多与人交流,多参加工作及业余活动,生活质量得到明显改善。所有患者冷冻消融术后均未出现心力衰竭、呼吸衰竭,低温休克,肿瘤破裂出血等严重不良反应。轻微不良反应可见,如发热、上腹疼痛、轻度肝功能损害等,但症状相对较轻,经对症支持治疗后都得到明显缓解,分析冷冻消融治疗术后并发症

发生率较低的原因如下：①充分评估患者体能，根据病情变化情况，仔细选择合适的患者进行手术。②充分完善术前准备，仔细研究讨论肿瘤影像学表现，制定最佳穿刺路径，穿刺角度。③术后常规给与保肝、护胃治疗，同时针对患者出现不适反应，及时给与对症处理。

综上所述，CT 引导下经皮穿刺氩氦冷冻消融治疗 NPC 肝转移瘤，是一种安全有效、创伤小、术后并发症少的局部微创治疗手段，它可明显改善患者预后，提高患者生活质量，延长患者 OS 和 PFS。

[参考文献]

- [1] Zhang LF, Li YH, Xie SH, et al. Incidence trend of nasopharyngeal carcinoma from 1987 to 2011 in Sihui County, Guangdong Province, South China: an age-period-cohort analysis [J]. Chin J Cancer, 2015, 34: 350-357.
- [2] Wu L, Li C, Pan L. Nasopharyngeal carcinoma: a review of current updates[J]. Exp Ther Med, 2018, 15: 3687-3692.
- [3] Shen LJ, Wang SY, Xie GF, et al. Subdivision of M category for nasopharyngeal carcinoma with synchronous metastasis: time to expand the M categorization system[J]. Chin J Cancer, 2015, 34: 450-458.
- [4] Li W, Bai YT, Wu LJ, et al. Combined CT-guided radiofrequency ablation with systemic chemotherapy improves the survival for nasopharyngeal carcinoma with oligometastasis in liver: propensity score matching analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8: 52132-52141.
- [5] Ditto A, Martinelli F, Bogani G, et al. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer patients: oncologic and reproductive outcomes[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25: 493-497.
- [6] Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58: 180-190.
- [7] Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification[J]. Cancer, 2004, 100: 1-5.
- [8] Leung SF, Teo PM, Shiu WW, et al. Clinical features and management of distant metastases of nasopharyngeal carcinoma [J]. J Otolaryngol, 1991, 20: 27-29.
- [9] Hui EP, Leung SF, Au JS, et al. Lung metastasis alone in nasopharyngeal carcinoma: a relatively favorable prognostic group. A study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group[J]. Cancer, 2004, 101: 300-306.
- [10] Liu, F, Jin T, Liu L, et al. The role of concurrent chemotherapy for stage II nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13: e0194733.
- [11] Zhang W, Yu H, Guo Z, et al. Percutaneous cryoablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 17 patients[J]. Clin Radiol, 2014, 69: 231-238.
- [12] Gao W, Guo Z, Zhang X, et al. Percutaneous cryoablation of ovarian cancer metastasis to the liver initial experience in 13 patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25: 802-808.
- [13] Li Z, Fu Y, Li Q, et al. Cryoablation plus chemotherapy in colorectal cancer patients with liver metastases[J]. Tumor Biol, 2014, 35: 10841-10848.
- [14] 常旭, 郭志, 于海鹏, 等. 氩氦刀冷冻消融挽救治疗胃癌肝转移患者[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 40-44.
- [15] Bensouda Y, Kaikani W, Ahbeddou N, et al. Treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2011, 128: 79-85.
- [16] Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: individual patient data pooled analysis of four randomized trials[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24: 1824-1833.
- [17] 唐田, 古善智, 李国文, 等. 经皮微波消融治疗鼻咽癌局限肝转移的疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26: 943-946.
- [18] Pan C, He N, Zhao M, et al. Subdividing the M1 stage of liver metastasis for nasopharyngeal carcinoma to better predict metastatic survival[J]. Med Oncol, 2011, 28: 1349-1355.

(收稿日期:2018-05-08)

(本文编辑:俞瑞纲)