

## •临床研究 Clinical research•

## 3 次循环冷冻治疗进展期非小细胞肺癌近期疗效

曾健滢, 施娟娟, 牛涛, 秦子淋, 何丽华, 徐克成, 牛立志

**【摘要】 目的** 比较 2/3 次冷冻-复温循环对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的消融效果及不良反应差异。**方法** 回顾性分析接受 2/3 次冷冻-复温循环、瘤体直径 $\leq 5$  cm 晚期 NSCLC 患者的病例资料。比较分析两组患者疾病控制率及术后不良反应。**结果** 2014 年 12 月到 2017 年 6 月, 99 例患者合计接受冷冻治疗 NSCLC 107 次。随访 7.2~21.8 个月, 平均 13.2 个月。根据 mRECST 标准, 3 次循环冷冻治疗组术后 3、6、12 个月获得的疾病缓解率和疾病控制率分别为 78.8%、69.2%、60.0% 和 98.1%、94.2%、86.0%。2 次循环冷冻治疗组术后 3、6、12 个月获得的疾病缓解率和疾病控制率分别为 70.0%、64.4%、52.3% 和 93.6%、88.9%、72.7%。根据不同瘤体直径, 3 次循环冷冻治疗组与 2 次循环冷冻治疗组的局部复发率分别为 7.1% 和 17.1% ( $P=0.038\ 4$ ,  $<3$  cm), 25.0% 和 28.6% ( $P=0.995\ 7$ ,  $3\sim 5$  cm)。疾病缓解率分别为 65.4% 和 59.4% ( $<3$  cm), 54.2% 和 43.5% ( $3\sim 5$  cm)。术后 30 d 不良反应均为 1 级或 2 级。两组相比, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。冷冻循环次数与气胸或胸腔积液发生率无关 ( $P>0.05$ )。**结论** 对瘤体直径 $<3$  cm 的晚期 NSCLC, 3 次冷冻-复温循环治疗能获得较好的近期局部疗效。

**【关键词】** 肺肿瘤; 冷冻消融; 3 次循环; 缓解率; 气胸

中图分类号: R734.2 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2018)-11-1085-05

**The short-term curative effect of triple freezing-rewarming cycle therapy for advanced non-small cell lung cancer** ZENG Jianying, SHI Juanjuan, NIU Tao, QIN Zilin, HE Lihua, XU Kecheng, NIU Lizhi. Affiliated Fuda Cancer Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong Province 510665, China

Corresponding author: NIU Lizhi, E-mail: kzdgo-01@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the ablation effect and adverse reactions of twice freezing-rewarming cycle therapy with those of triple freezing-rewarming cycle therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical data of 99 patients with advanced NSCLC (tumor diameter  $\leq 5$  cm), who received twice ( $n=47$ , twice group) or triple ( $n=52$ , triple group) freezing-rewarming cycle therapy at authors' hospital, were retrospectively analyzed. The disease remission rate, disease control rate and the postoperative adverse reactions were compared between the two groups. **Results** From December 2014 to June 2017, 99 patients received a total of 107 procedures of cryoablation treatment for NSCLC. The follow-up time ranged from 7.2 to 21.8 months, with a mean of 13.2 months. Based on mRECST standard, the disease remission rate and disease control rate at 3, 6, 12 months after treatment in triple group were 78.8%, 69.2%, 60.0% and 98.1%, 94.2%, 86.0% respectively, which in twice group were 70.0%, 64.4%, 52.3% and 93.6%, 88.9%, 72.7% respectively. The local recurrence rates for tumors with diameter  $<3$  cm in triple group and in twice group were 7.1% and 17.1% respectively ( $P=0.038\ 4$ ), and for tumors with diameter of  $3\sim 5$  cm in triple group and in twice group were 25.0% and 28.6% respectively ( $P=0.995\ 7$ ). The disease remission rates for tumors with diameter  $<3$  cm in triple group and in twice group were 65.4% and 59.4% respectively, and for tumors with diameter of  $3\sim 5$  cm in triple group and in twice group were 54.2% and 43.5% respectively. The severity of postoperative adverse reactions belonged to grade I or grade II, and the difference between the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The number of freezing cycles bore

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.11.017

基金项目: 广东省广州市天河区科技计划项目(201604KW009)

作者单位: 510665 广州 暨南大学附属复大肿瘤医院(广州复大肿瘤医院)(曾健滢、施娟娟、牛涛、何丽华、徐克成、牛立志); 暨南大学医学院(秦子淋)

通信作者: 牛立志 E-mail: kzdgo-01@163.com

no relationship to the incidence of pneumothorax or pleural effusion ( $P>0.05$ ). **Conclusion** For the treatment of advanced NSCLC with tumor diameter  $<3$  cm, triple freezing-rewarming cycle therapy can obtain better short-term local curative effect. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 1085-1089)

**[Key words]** lung neoplasm; cryoablation; triple freezing-rewarming cycle; remission rate; pneumothorax

肺癌是世界上发病率及病死率最高的恶性肿瘤之一。确诊后 5 年或以上生存率仅为 18%。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占其中大多数。70%~80%患者在确诊时已为晚期,无手术指征<sup>[1]</sup>。经皮冷冻疗法具有侵入性低、降低肿瘤水平、缓解患者疼痛和改善生存质量的优点,可作为肺癌<sup>[2-4]</sup>或转移性肺肿瘤<sup>[5]</sup>的治疗选择之一。有基础研究证实,对含气肺组织的冷冻中,3 次循环冷冻消融面积大于 2 次循环冷冻<sup>[6-8]</sup>。为探讨不同冷冻-复温循环次数对晚期 NSCLC 的疗效及安全性差异,回顾我院接受 2/3 次冷冻循环的晚期 NSCLC 患者的病例资料并将结果报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

回顾性分析 2014 年 12 月至 2017 年 6 月在我院接受 2/3 次循环冷冻消融治疗 NSCLC 患者的病例资料。

**1.1.1 入组标准** ①病理分型为 NSCLC;②肿瘤分期为 IIIb 期或 IV 期,肿瘤分期标准为国际抗癌联盟(UICC)第 7 版 NSCLC TNM 标准;③EGFR、ALK、ROS1、c-Met 基因检测为阴性,术前接受 2~4 个疗程的诱导化疗,全身无进展,原发灶稳定(SD)或原发病灶出现进展(PD)且直径 $\leq 5$  cm 的患者;④EGFR、ALK、ROS1、c-Met 基因检测阳性,靶向药物治疗后全身无进展,原发灶稳定(SD)或原发病灶出现进展(PD)且直径 $\leq 5$  cm 患者;⑤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 $\geq 90$  g/L,凝血酶原时间国际标准化比值(INR) $\geq 1.5$ 。

**1.1.2 排除标准** ①肿块靠近纵隔大血管,预计穿刺途径不可避免地会伤及大血管者;②严重的肺功能低下;③有明显恶病质及出血倾向;④肿瘤弥漫性生长及脑肿瘤患者;④PS 评分 $>2$ ;⑤预期生存期 $<6$  个月;⑥3 级或以上高血压;⑦严重心血管疾病;⑧活动性感染。

本研究共纳入患者 99 例,其中男 68 例,女 31 例。平均年龄( $57.5 \pm 8.3$ )(24~82)岁。其中接受 3 次冷冻-复温循环 57 例次(52 例,接受 2 次冷冻者

5 例)接受 2 次冷冻-复温循环患者 50 例次(47 例,接受 2 次冷冻者 3 例)。两组基线数据均无统计学差异(表 1)。本研究获医院学术伦理委员会审查并批准,患者在冷冻术前均签署知情同意书。

表 1 入组患者基线数据  $n(\%)$

一般资料	3 次循环冷冻( $n=52$ )	2 次循环冷冻( $n=47$ )	$P$ 值
年龄/岁	$58.9 \pm 7.3$	$57.4 \pm 10.1$	0.561 0
性别			0.281 6
男	33(63.5)	35(74.5)	
女	19(36.5)	12(25.5)	
PS 评分	0.8(0~2)	1.0(0~2)	0.845 9
肿瘤直径/cm	$3.3 \pm 1.8$	$3.6 \pm 1.5$	0.742 9
$<3$	28(53.8)	23(48.9)	0.689 4
3~5	24(46.1)	24(51.1)	
肿瘤数量			0.845 1
单发	31(59.6)	25(53.2)	
多发	21(40.4)	22(46.8)	
肿瘤分期			0.540 7
IIIb	17(32.7)	19(40.4)	
IV	35(67.3)	30(63.8)	
病理分型			0.624 6
腺癌	44(84.6)	39(83)	
鳞癌	12(23.1)	8(17)	
肿瘤位置			0.405 7
中心型	17(32.7)	20(42.6)	
周围型	35(67.3)	27(57.4)	
术前病史			0.704 3
高血压	22(42.3)	15(31.9)	
糖尿病	4(7.7)	4(8.5)	
术前靶向药物治疗			$>0.999$
EGFR-TKI	19(36.5)	15(31.9)	
ALK-TKI	2(3.8)	1(2.1)	
冷冻探针数/ $n$			0.586 1
2	9(17.3)	12(25.5)	
3	19(36.5)	11(23.4)	
4	12(23.1)	13(27.6)	
5	6(11.5)	7(14.9)	
6	6(11.5)	4(8.5)	
术后化疗方案			0.839 7
TP	8(15.4)	5(10.6)	
GP	30(57.7)	29(61.7)	
AP	12(23.1)	10(21.3)	
G	2(3.8)	3(6.4)	
术后化疗疗程/次	$4.3 \pm 0.9$	$4.0 \pm 1.1$	0.856 6

注: TP: 紫杉醇+顺铂; GP: 吉西他滨+顺铂; AP: 培美曲塞+顺铂; G: 吉西他滨单药

### 1.2 方法

**1.2.1 经皮冷冻治疗 NSCLC** 术前制定治疗计划,确定肿瘤病变区域、选择体位及穿刺点的体表定

位、穿刺路径和制定消融参数。患者推入 CT 室后常规消毒铺巾,全身麻醉配合局部浸润麻醉。手术采用以色列 Galil 公司冷冻外科系统(型号 Cryo-Hit™)和直径为 1.47 mm 的冷冻探针。术前增强 CT 扫描,再次确定肿瘤大小、形状、位置及其与邻近脏器、大血管和神经的关系,确定冷冻探针推进方向、角度及深度,在避开大血管、神经和重要器官后进针。对直径<3 cm 肿瘤,将 2~3 支冷冻探针置于肿瘤边缘,形成“夹击冷冻”。直径≥3 cm 的肿瘤则采用“适形冷冻法”,冷冻探针针间距≤1.5 cm,冷冻探针距肿瘤边缘小于 1 cm。

消融参数:3 次循环冷冻治疗组 3 次组冷冻 10 min,复温 3 min 为 1 次循环,合计 3 次冷冻-复温循环;2 次循环冷冻治疗组(2 次组)冷冻 15 min,复温 5 min 为 1 次循环,合计 2 次冷冻-复温循环。每次循环结束时,CT 扫描检测冰球范围是否达到预定消融范围,冰球与重要脏器、大血管和神经距离,以及是否发生术中并发症,如气胸、出血等。术毕再次 CT 扫描评估技术成功情况,肿瘤周围因肺组织损伤出现的毛玻璃样影要大于肿瘤 10 mm。术毕,推送重症监护室监护 12 h。术后禁食 6 h,予以止血、镇痛抗炎等对症治疗 3~4 d。术后 24~48 h 摄 X 线胸片观察是否有气胸或胸腔积液等并发症发生。

### 1.2.2 术后观察指标

1.2.2.1 术后不良反应:记录冷冻术中及术后 30 d 内所有不良反应并根据 CTCAE4.0(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 4.0)进行评分。

1.2.2.2 影像学改变:冷冻术前、后 3、6、12 个月给予 CT 检查并应用 mRECIST 标准评价局部疗效<sup>[8]</sup>。结果由 2 名经验丰富的放射科副主任医师独立阅片评价,如果意见有分歧时,集体阅片并达成共识。计算疾病缓解率和疾病控制率。

### 1.3 统计学方法

统计学处理采用美国 San Diego 公司 GraphPad 软件进行统计学处理,数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组连续数据比较采用非配对双尾 *t* 检验。两组离散数据比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

99 例患者合计接受冷冻治疗 NSCLC 治疗 107 例次,完成率 100%。随访时间 7.2~21.8 个月,平均 13.4 个月。根据 mRECIST 标准,3 次组术后 3、6、12 个

月获得的疾病缓解率和疾病控制率分别为 78.8%、69.2%、60.0%和 98.1%、94.2%、86.0%。2 次组术后 3、6、12 个月获得的疾病缓解率和疾病控制率分别为 70.0%、64.4%、52.3%和 93.6%、88.9%、72.7%。

瘤体直径<3 cm 者,冷冻结束时,冰球覆盖率为 100%。病灶周围可见毛玻璃样影。术后 1 个月 CT 扫描可见病灶片状低密度影提示病灶坏死。邻近肺组织无强化;3 个月复查可见纤维条索影;6 个月扫描示病灶体积逐渐缩小甚至完全消失。术后 12 个月时,3 次组和 2 次组患者的局部复发率分别为 7.1%和 17.1%( $P=0.0384$ ),疾病缓解率分别为 65.4%和 59.4%。

瘤体直径在 3~5 cm 者,冷冻结束时,冰球覆盖率为 100%。术后 1 个月 CT 扫描可见大片病灶密度降低。3、6 个月复查示部分病灶出现空洞、体积逐渐缩小(图 1)。术后 12 个月,3 次组和 2 次组患者的局部复发率分别为 25.0%和 28.6%( $P=0.9957$ ),疾病缓解率分别为 54.2%和 43.5%。

### 2.2 术后不良反应

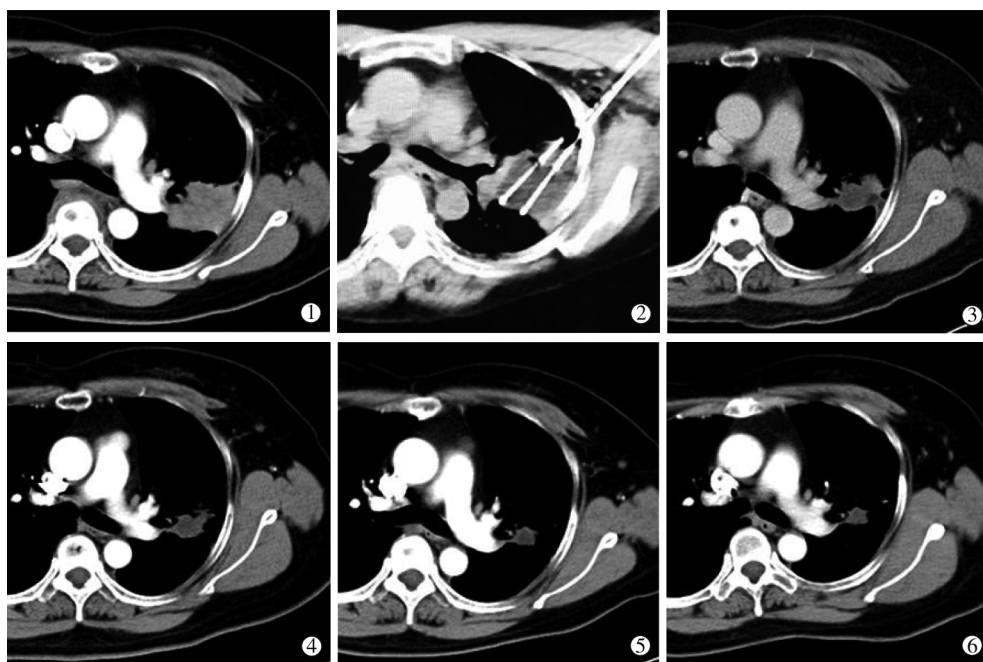
99 例患者接受冷冻治疗术后 30 d 内合计发生不良反应 198 例次。无术中死亡。根据 CTCAE4.0 版分级,所发生的术后不良反应均为 1 级或 2 级。两组相比,差异无统计学意义(表 2,  $P > 0.05$ )。

3 次组因中重度气胸行胸腔闭式引流 13 例次(25.0%),2 次组患者行胸腔闭式引流 9 例次(19.1%)两者相比,差异无统计学意义( $P=0.63$ )。冷冻循环次数与气胸或胸腔积液发生率无关( $P > 0.05$ ,图 2)。

## 3 讨论

对肺肿瘤消融,为获得治愈性消融,在安全的前提下,覆盖范围应包括靶肿瘤及瘤体周边 0.5~1.0 cm 肺组织,即“消融区”<sup>[9]</sup>。传统肝、肾等实质性器官标准采用 2 次循环冷冻疗法。然而,由于肺组织含有气体,第 1 次冷冻通常难以获得满意的“消融区”。本组和国外学者通过动物实验研究证实 3 次循环冷冻肺组织能获得比 2 次循环冷冻更大的消融范围<sup>[7,10]</sup>,因此,近年来一些学者将 3 次循环冷冻应用于临床中肺癌的冷冻消融,如 de Baere 等<sup>[5]</sup>采用 3 次循环冷冻治疗转移性肺肿瘤,获得 94.2%的 1 年肿瘤局部控制率。Lyons 等<sup>[11]</sup>采用 3 次循环冷冻治疗原发性肺肿瘤及转移性肺肿瘤,局部复发率控制在 9.0%。根据本研究结果,3 次循环冷冻与 2 次循环冷冻均有效消融直径≤5 cm 的 NSCLC,且





患者女, 38 岁, 肺腺癌 IV 期。①术前 CT 示左肺上叶团块状肿块, 大小约 4.5 cm, 增强扫描见均匀强化; ②冷冻术中插入 3 支冷冻探针, 进行 3 次冷冻-复温循环, 冰球覆盖肿块; ③术后 3 个月 CT 示病灶缩小, 大小约 2.8 cm; ④6 个月 CT 示病灶缩小, 大小约 2.1 cm; ⑤术后 12 个月 CT 示病灶缩小, 大小约 1.7 cm; ⑥术后 16 个月 CT 示病灶缩小, 大小约 1.2 cm, 增强扫描见无强化坏死区

图 1 3 次循环冷冻治疗瘤体直径范围 3~5 cm 肺腺癌

表 2 不同循环冷冻次数治疗晚期 NSCLC 术后不良反应比较

不良反应	3 次组 (n=57)	2 次组 (n=50)	P 值
穿刺点疼痛/胸疼	16 (28.1)	15 (30.0)	0.834 4
胸闷	3 (5.3)	2 (4.0)	>0.999 9
咳嗽	30 (52.6)	32 (64.0)	0.247 0
咯血	3 (5.3)	3 (6.0)	>0.999 9
发热	2 (3.5)	3 (6.0)	0.662 8
气胸	16 (28.1)	13 (26.0)	0.831 1
少量胸腔积液 (同侧)	36 (63.1)	28 (56.0)	0.553 8
腹水	2 (3.5)	0 (0)	0.497 4
血小板下降	0 (0)	0 (0)	>0.999 9

3 次循环冷冻可获得较 2 次更高的疾病控制率和疾病缓解率。对瘤体直径 < 3 cm 肿瘤, 3 次循环冷冻治疗组的局部复发率显著低于 2 次循环冷冻治疗组 ( $P < 0.05$ )。

究其原因可能是: ①3 次或 2 次循环冷冻所产生冰球均能充分覆盖瘤体。但在冷冻总时长相同的情况下, 3 次循环冷冻产生的冰球更大<sup>[6-7]</sup>, 可能有效灭活或促凋亡周边残存肿瘤组织; ②3 次冷冻-复温循环因为增加 1 次冷冻复温过程, 即增加反复冻融的次数, 可能进一步促进胞内冰晶的形成, 使肿瘤细胞破裂并彻底坏死; ③可能与解冻过程中传导冰和液体/出血的形成有关, 使导热系数提高了约 20 倍<sup>[6]</sup>; ④对范围相同的坏死消融区, 3 次循环冷冻用时更短<sup>[10]</sup>, 而冷冻速率与细胞杀伤力成正相关<sup>[12]</sup>; ⑤本研究亦证实, 在相同冰球范围内, 3 次循环冷冻可获得比 2 次循环冷冻更大的中心坏死区<sup>[13]</sup>。因此, 对瘤体直径 < 3 cm 的 NSCLC, 与 2 次循环冷冻相比, 3 次循环冷冻消融疗法获得疗效更佳。

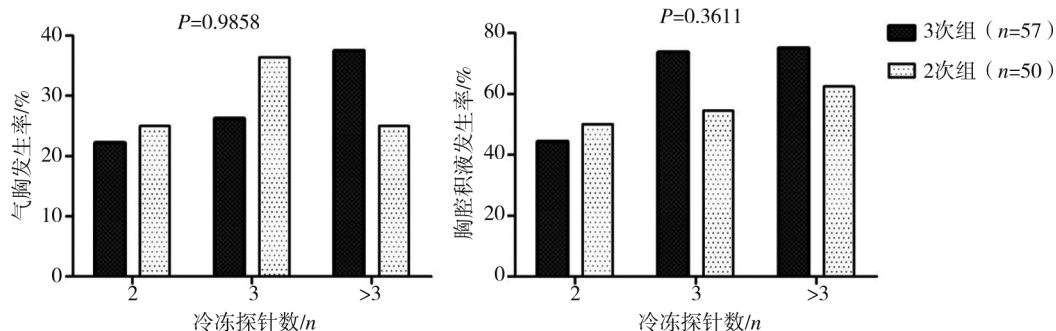


图 2 不同冷冻-复温循环次数治疗晚期 NSCLC 气胸、胸腔积液发生率的比较

对直径在 3~5 cm、邻近纵隔、大血管等重要脏器的 NSCLC,术前评估难以获得瘤体周边 0.5~1.0 cm 肺组织的“消融区”,考虑术后残留复发风险。对此类肿瘤,可计划 2 次冷冻或其它治疗以提高肿瘤的局部控制率,延长患者的生存期。

在安全性方面,两组患者的不良反应较轻,两组相比无显著差异( $P>0.05$ )。由于气胸及胸腔积液是冷冻术后最为常见的不良反应<sup>[14-15]</sup>,因此,分别对两组患者术后气胸及胸腔积液发生率进行进一步分析。结果发现:虽然插入的冷冻探针数量是引起术后气胸风险因素<sup>[16]</sup>,2、3 次循环冷冻治疗组术后气胸发生率、因气胸行胸腔闭式引流的患者比例差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。术后产生单侧胸腔积液的发生率差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。由此可见,冷冻循环次数与气胸或胸腔积液发生率无关。由此证实,经皮冷冻消融 NSCLC 的安全性好,不良反应发生率与冷冻-复温次数无关。

因此,认为通过增加循环冷冻次数,可有效提高对直径 $<3$  cm 的肺肿瘤的治疗效果,且术后不良反应不显著增加,该法可向临床推广。然而,本研究入组人数较少,继续开展前瞻性、多中心的临床研究将进一步验证结果。

#### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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: 504-507.
- [3] Niu L, Xu K, Mu F. Cryosurgery for lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4: 408-419.
- [4] 钱建新,顾小强,焦晓栋,等.冷冻消融序贯化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 579-

583.

- [5] de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating cryoablation of metastatic lung tumors in patients. Safety and efficacy: the ECLIPSE trial: interim analysis at 1 year[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10: 1468-1474.
- [6] Hinshaw JL, Lee FT Jr, Laeseke PF, et al. Temperature isotherms during pulmonary cryoablation and their correlation with the zone of ablation[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 1424-1428.
- [7] Niu L, Zhou L, Korpan NN, et al. Experimental study on pulmonary cryoablation in a porcine model of normal lungs[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2012, 11: 389-394.
- [8] 刘宝东,支修益.影像引导下热消融治疗肺部肿瘤的局部疗效评价[J]. *中国医学前沿杂志·电子版*, 2015, 7: 11-14.
- [9] 叶欣,范卫君,王徽,等.热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤专家共识(2017年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20: 433-445.
- [10] Hinshaw JL, Littrup PJ, Durick N, et al. Optimizing the protocol for pulmonary cryoablation: a comparison of a dual- and triple-freeze protocol[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 1180-1185.
- [11] Lyons GR, Askin G, Pua BB. Clinical outcomes after pulmonary cryoablation with the use of a triple freeze protocol[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29: 714-721.
- [12] Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery [J]. *Cryobiology*, 1998, 37: 171-186.
- [13] Niu L, Li J, Chen J, et al. Comparison of dual- and triple-freeze protocols for pulmonary cryoablation in a Tibet pig model [J]. *Cryobiology*, 2012, 64: 245-249.
- [14] Welch BT, Brinjikji W, Schmit GD, et al. A national analysis of the complications, cost, and mortality of percutaneous lung ablation[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 787-791.
- [15] Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 295-302.
- [16] McDevitt JL, Mouli SK, Nemcek AA, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of primary and metastatic lung tumors: identification of risk factors for recurrence and major complications[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 1371-1379.

(收稿日期:2018-06-06)

(本文编辑:俞瑞纲)