

·非血管介入 Non-vascular intervention·

CT 导引微波消融治疗高龄老人早期周围型非小细胞肺癌 32 例

韩晓颖, 杨霞, 叶欣, 黄广慧, 危志刚, 李文红, 倪阳, 孟敏, 王娇

【摘要】 目的 评估 CT 导引下经皮微波消融(MWA)治疗高龄老人早期周围型非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2017 年 9 月采用初始 CT 导引 MWA 治疗的 32 例病理学证实为周围型 NSCLC 高龄患者临床资料, 记录临床参数和术后并发症。随访 7~70 个月, 采用 Kaplan-Meier 法计算中位总生存期(mOS)、总生存率、中位肿瘤特异性生存期(mCSS)、肿瘤特异性生存率、中位无疾病进展期(mPFS)及局部控制率。**结果** 32 例成功完成 33 次 MWA, 均为完全消融。术后 30 d 内死亡率为零, 主要并发症发生率为 21.2%(7/33)。截至 2018 年 3 月 31 日中位随访时间为 18.5 个月, 9 例(28.1%)死亡, 其中 3 例为非肿瘤原因。mOS 为 38 个月(95%CI 12.7~63.3), 1、3、5 年总生存率分别为 100%、58.7%、31.9%; mCSS 为 67 个月(95%CI 33.7~100.3), 1、3、5 年肿瘤特异性生存率分别为 100%、65.6%、52.5%。8 例(34.8%)出现局部进展, 局部 mPFS 为 (47.2±5.8)个月, 1、2 年局部控制率分别为 87.3%、67.5%。**结论** CT 导引 MWA 治疗高龄老人早期周围型 NSCLC 安全有效, 可带来显著生存获益。

【关键词】 老年人; 非小细胞肺癌; 微波消融

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-11-1051-05

CT-guided microwave ablation for the treatment of early stage peripheral NSCLC in 32 elderly patients HAN Xiaoying, YANG Xia, YE Xin, HUANG Guanghui, WEI Zhigang, LI Wenhong, NI Yang, MENG Min, WANG Jiao. Department of Oncology, Eastern Branch of Affiliated Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong Province 250021, China

Corresponding author: YE Xin, E-mail: yexintaian2014@163.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical outcome of CT-guided percutaneous microwave ablation (MWA) in treating early stage peripheral non-small cell lung cancer (NSCLC) in elderly patients over 80 years. **Methods** The clinical data of 32 elderly patients with pathologically - proved stage I peripheral NSCLC, who received CT-guided percutaneous MWA at authors' hospital during the period from January 2008 to September 2017, were retrospectively analyzed. The clinical parameters and postoperative complications were documented. The patients were followed up for 7-70 months. Using Kaplan-Meier analysis, the median overall survival (mOS), overall survival rate, median cancer-specific survival (mCSS), cancer-specific survival rate, median progression-free survival (mPFS), and local control rate were evaluated. **Results** A total of 33 procedures of MWA were successfully performed in 32 elderly patients, and complete ablation was achieved in all patients. The death rate was zero within 30 days after MWA, the incidence of major complications was 21.2% (7/33). Up to March 31, 2018, the median follow-up time was 18.5 months. Nine patients (28.1% died, and in 3 of them the death was due to non-neoplastic causes. The mOS was 38 months (95%CI: 12.7-63.3 months), the one-, 3- and 5-year overall survival rates were 100%, 58.7% and 31.9% respectively. The mCSS was 67 months (95%CI: 33.7-100.3), the one-, 3- and 5-year cancer-specific survival rates were 100%, 65.6% and 52.5% respectively. Local progression was observed in 8 patients (34.8%), the local mPFS was (47.2±5.8) months, the one-year and 2-year local control rates were 87.3% and 67.5% respectively. The mortality rate within 30 days after MWA was 0%, and the incidence of major

complications was 21.2%. **Conclusion** In treating elderly patients with early stage peripheral NSCLC, CT-guided percutaneous MWA is safe and effective with significant survival benefits. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 1051-1055)

【Key words】 the elderly; non-small cell lung cancer; microwave ablation

肺癌为我国发病率最高的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡首要因素^[1]。随着人口老龄化及肺癌筛查技术普及,早期非小细胞肺癌(NSCLC)确诊患者显著增加。对于临床分期 I、II 期 NSCLC 患者,外科手术切除仍是目前标准治疗手段^[2]。有研究证实年龄 ≥ 75 岁是 NSCLC 患者术后 30 d 内死亡的独立风险因素,且手术范围大小影响老年患者术后 30 d 内死亡率^[3]。Dupuy 等^[4]于 2000 年首次报道射频消融(RFA)治疗肺部肿瘤,之后便逐渐成为临床最常见热消融技术之一^[5]。但与 RFA 相比,目前普遍认为微波消融(MWA)治疗肺部肿瘤更具优势^[6]。本研究回顾性分析采用 CT 导引 MWA 治疗高龄老人早期周围型 NSCLC 的效果,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2008 年 1 月至 2017 年 9 月山东大学附属省立医院东院采用 CT 导引肺部肿瘤 MWA 治疗的所有患者临床资料,筛选出年龄、临床分期为 T1a~2bN0M0 且经病理学证实的周围型 NSCLC 患者,记录年龄、性别、肿瘤大小及位置、病理分型、临床分期、既往史、MWA 参数、术后并发症及影像学资料,电话随访及门诊复诊了解病情进展、后续治疗及生存情况。最终纳入研究患者 32 例(图 1)。32 例 33 枚肿瘤共接受初始 MWA 治疗 33 例次,其临床资料和肿瘤特征见表 1。MWA 治疗前所有患者均接受 PET-CT/颅脑强化 MR/CT、胸腹部强化 CT 和全身骨显像检查,根据《国际抗癌联盟(UICC)肺癌原发灶-淋巴结-远处转移(TNM)分期》第 7 版准确予以临床分期。MWA 禁忌证:①穿刺部位皮肤感染、破溃;②血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$,凝血酶原时间 > 18 s 或凝血酶原活动度 $< 40\%$;③中心型肺癌;④心、肝、肺、肾、脑等脏器功能严重不全、严重脱水、贫血或营养不良并代谢紊乱,且不能在较短时间内明显改善或纠正,全身感染并高热($\geq 38.5^\circ\text{C}$);⑤未经控制的精神分裂症或自杀倾向;⑥美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)评分 > 3 分。

1.2 MWA 手术

MWA 手术器材包括:①Light Speed 型 16 层螺

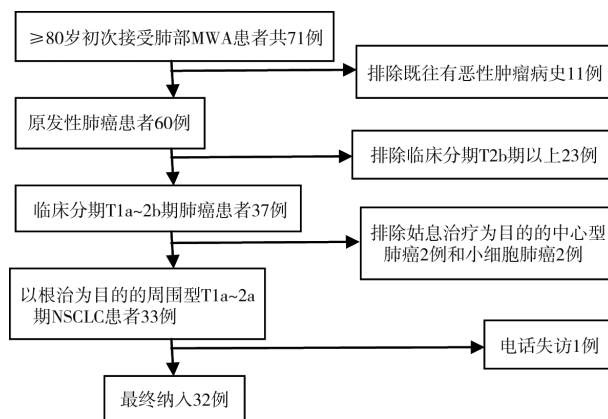


图 1 入组患者筛选流程

表 1 32 例临床资料及肿瘤基本特征

| 参数 | n(%) |
|---------|--------------------------|
| 性别 | |
| 男 | 19(59.4) |
| 女 | 13(40.6) |
| 年龄/岁 | 81.7 \pm 3.3(80~94) |
| ECOG 评分 | |
| 0 | 7(21.9) |
| 1 | 19(59.4) |
| 2 | 6(18.7) |
| 伴发疾病* | |
| COPD | 8(25.0) |
| 冠心病 | 11(34.4) |
| 心律失常 | 2(6.3) |
| 高血压病 | 11(34.4) |
| 脑梗死 | 7(21.9) |
| 糖尿病 | 10(31.2) |
| CCI 指数 | |
| 0 | 1(3.1) |
| 1 | 16(50.0) |
| 2 | 9(28.1) |
| 3 | 5(15.6) |
| 4 | 1(3.1) |
| 肿瘤直径/cm | 2.73 \pm 0.95(1.0~4.3) |
| <3.0 | 22(68.8) |
| 3.0~5.0 | 10(31.2) |
| 肿瘤病理 | |
| 腺癌 | 23(71.9) |
| 鳞癌 | 9(28.1) |

注: *14 例有 2 种以上伴发疾病; COPD: 慢性阻塞性肺疾病; CCI: Charlson 共病指数

旋 CT(美国 GE 公司);②MTC-3C 型 MWA 系统(南京维京九洲医疗器械研发中心)/KY-2450B 型 MWA 系统(南京康友微波能应用研究所),微波发射频率为(2 450 \pm 50) MHz,输出功率为 0~100 W

逐级可调;③水冷循环 MWA 天线(有效长度 100~180 mm,外径 15~18 G,末端微波发射长度为 15 mm)。

术前患者空腹>4 h,0.5 h 前口服可待因片 30 mg,肌肉注射地西洋 10 mg,皮下注射吗啡 10 mg 和静脉注射氟比洛芬酯 50 mg,建立静脉通道,预设微波发生器消融功率 60~80 W,消融时间 20 min;局部浸润麻醉满意后,将 MWA 天线沿体表定位点逐层穿入送达肿瘤底部,CT 扫描确定天线尖端,调整穿刺角度及深度至预定位置后,开机行 MWA(肿瘤直径≤3 cm 用单根天线,>3 cm 者用双天线)。

1.3 疗效及并发症评估

术后 24 h 常规复查胸部 CT,以排除早期无症状性气胸,并进一步评估病灶周围磨玻璃样变(GGO)形成及覆盖情况;前 3 个月每月复查胸部强化 CT,后每 3 个月复查胸部强化 CT/PET-CT,1 年后每 6 个月复查强化 CT,以明确有无肿瘤局部进展和远处转移。根据《热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤的专家共识(2017 年版)》^[7]标准判断局部疗效。根据美国介入放射学学会(SIR)标准^[8]评估手术相关并发症,分为不良反应、轻微并发症、严重并发症。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件包对所有数据作 Kaplan-Meier 生存分析,分别计算中位总生存期(mOS)、总生存率、中位肿瘤特异性生存期(mCSS)、肿瘤特异性生存率、中位无疾病进展期(mPFS)及局部控制率。

2 结果

2.1 局部疗效及手术相关并发症

32 例患者共完成 33 次 MWA,均按治疗计划获得技术成功;术后 1 个月胸部强化 CT 为评价均为完全消融,无死亡患者。术后 11 例次出现气胸,其中 6 例次予胸腔闭式引流;1 例次出现肺部曲霉感染,对症治疗后好转,未出现需输血的咯血或胸腔出血;5 例出现消融后综合征,对症治疗后 3 d 后症状消失。术后 24 h 复查 CT 发现几乎所有患者均存在患侧胸膜渗出,部分患者同时可见对侧胸膜渗出,均不需穿刺置管引流。术中无因患者疼痛中断治疗,术后均为轻度疼痛,有 2 例穿刺部位不适感持续 1 个月以上,余患者疼痛均在 1 周内消失。

截至 2018 年 3 月 31 日末次随访,8 例(34.8%,8/23)出现局部进展,局部 mPFS 为(47.2±5.8)个月(图 2),1 年、2 年局部控制率分别为 87.3%、67.5%。3 例局部进展患者接受局部二次 MWA,其中 1 例

80 岁男性腺癌患者同时接受培美曲塞(0.8 dL/21 d)全身化疗方案 2 周期。

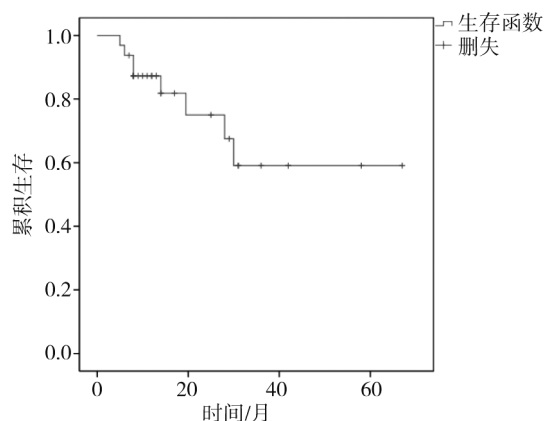


图 2 MWA 后局部 mPFS 曲线

2.2 生存情况

中位随访时间为 18.5(7~70)个月。至末次随访共有 9 例(28.1%,9/32)死亡,其中 3 例为非肿瘤原因。mOS 为 38 个月(95%CI 12.7~63.3)(图 3),1、3、5 年总生存率分别为 100%、58.7%、31.9%;mCSS 为 67 个月(95%CI 33.7~100.3)(图 4),1、3、5 年肿瘤特异性生存率分别为 100%、65.6%、52.5%。

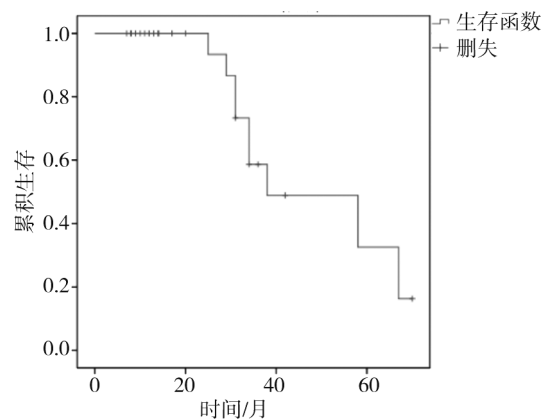


图 3 MWA 后 mOS 曲线

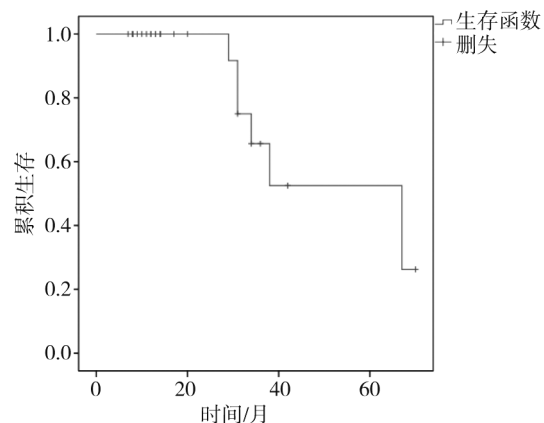


图 4 MWA 后 mCSS 曲线

2.3 远处进展

共有 6 例出现明确远处转移,1 例 94 岁男性患者 MWA 后 2 年确诊直肠癌并接受外科手术治疗;2 例接受表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)靶向治疗;2 名接受姑息性放疗。

3 讨论

有研究表明早期 NSCLC 患者不接受治疗的可能性随年龄增高而变大^[9]。但未经任何治疗的 I 期 NSCLC 患者生存不容乐观,其中无明确手术禁忌者 mOS 为 16.6 个月,5 年生存率为 10.1%;手术禁忌者 mOS 和 5 年生存率分别为 7.6 个月和 4.0%^[10]。Jeppesen 等^[11]对比分析不能手术 NSCLC 患者(T1~2 N0M0)接受立体定向放射治疗(SBRT)治疗与否的临床结局(治疗组、非治疗组平均年龄分别为 73 岁、78 岁,肿瘤平均直径分别为 3.2 cm、3.7 cm),结果 mOS 分别为 40 个月、9.9 个月,5 年生存率分别为 37.0%、6.0%。本组患者平均年龄均>80 岁,但 mOS、5 年生存率均显著优于上述不治疗组,与 SBRT 治疗组接近。

现有早期肺癌外科手术替代治疗中 SBRT 被认为是肿瘤局部控制率最佳治疗方案^[12]。Haasbeek 等^[13]回顾性分析 193 例 75 岁以上 I 期 NSCLC 患者 SBRT 治疗效果,中位随访期为 12.6 个月,3 年局部控制率为 89%,但并未转化为更佳 OS,1、3 年总生存率分别为 86%、45%。本组 1、3 年总生存率分别为 100%、58.7%。本组患者出现肿瘤局部进展后可予以再次 MWA 治疗,而二程放疗对肺功能损伤使得 SBRT 很难重复。

经皮肺热消融术是一种相对安全的微创治疗手段,除不能纠正的凝血功能障碍或血小板减少外,几乎无绝对禁忌证,可在一些医疗机构,甚至以门诊手术方式开展。治疗前有肺功能缺陷患者术后可能会经历短暂呼吸系统症状加重,需予以持续 1 d 至 3 周氧疗^[14]。对于经皮肺消融术,很难清晰地定义可耐受其治疗的肺功能下限。de Baere 等^[14]报道采用经皮肺 RFA 治疗一秒用力呼气量(FEV1)<0.8 L/s 患者,结果未出现术后并发症。尽管会对肿瘤周围肺组织产生热效应,但 Dupuy 等^[15]发现 RFA 手术前后肺功能并未发生显著改变,甚至术后患者用力肺活量(FVC)较术前有显著改善。这可能是消融后瘢痕形成使气道阻塞得以缓解的缘故。Horner-Rieber 等^[16]近期报道早期 NSCLC 患者 SBRT 治疗后肺总量(TLC)、FVC、FEV1 和 FEV1 比率(FEV1%)

均较治疗前显著下降,气道阻力显著增加;FVC 下降不低于 0.54 L 为影响 OS 的独立危险因素。Yang 等^[17]报道 11 例单肺患者经皮穿刺肺 MWA 术,结果无一例出现呼吸衰竭等肺功能相关严重并发症,因此认为经皮肺热消融在保护肺功能方面较 SBRT 更有优势。本组术后 30 d 内对无患者死亡,与既往肺部 MWA 文献报道一致^[18-21]。Husain 等^[3]回顾性研究共纳入 71 175 例 I 期 NSCLC 接受外科手术治疗患者,其中 75 岁以上患者 19 083 例,结果发现术后 30 d 内总死亡率在 CCI 指数 2 分组为 5.8%,CCI 指数 1 分组为 4.1%,与 75 岁以下组差异有显著统计学意义;肺叶切除术使 75 岁以上患者术后 30 d 死亡风险升高(6.6%),明显高于肺亚叶切除患者(3.9%)。有多项研究比较了 RFA 和肺亚叶切除治疗早期 NSCLC 患者效果,结果显示两术式术后 OS 差异无统计学意义^[22-25]。作为与 RFA 优势相似且操作时间更短、效率更高的 MWA 术,其在 I 期高龄 NSCLC 患者中的临床应用价值,值得关注。本组主要并发症为需置管引流气胸和肺部曲霉感染,需引流气胸发生率为 18.8%(6/32),略高于以往文献报道,可能与 25%(8/32)患者伴 COPD 有关。Zheng 等^[26]报道认为肺气肿是 MWA 术后需引流气胸的危险因素之一。本组曲霉感染发生率为 3.1%(1/32),高于 Huang 等^[27]近期报道的 1.4%,可能与本研究样本量小、伴发糖尿病、COPD 等易感因素比率较高有关。

综上,本研究显示 CT 导引 MWA 治疗高龄老人早期周围型 NSCLC 安全有效。本研究作为回顾性小样本研究存在固有缺陷,所得结论有待前瞻性大样本研究进一步验证。MWA 治疗高龄老人早期周围型肺癌研究,尚缺乏能提供高级别循证医学证据的与其它治疗手段(如肺亚叶切除、放疗等)的比较研究,相关基础研究(如复杂热场分布、对机体免疫的影响等)比较滞后^[28]。如何提高局部完全消融率、降低复发及制定公认的符合热消融技术自身规律的疗效判断标准,也是今后研究方向。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [2] Detillon DD, Driessen EJ, Aarts MJ, et al. Changes in treatment patterns and survival in elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer with the introduction of stereotactic body radiotherapy and video-assisted thoracic surgery[J]. Eur J Cancer, 2018, 101: 30-37.

- [3] Husain ZA, Kim AW, Yu JB, et al. Defining the high-risk population for mortality after resection of early stage NSCLC[J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16: E183-E187.
- [4] Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000, 174: 57-59.
- [5] 邹旭公, 李晓群. 肺恶性肿瘤射频消融治疗现状[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 646-650.
- [6] Xiong L, Dupuy DE. Lung ablation: whats new?[J]. J Thorac Imaging, 2016, 31: 228-237.
- [7] 叶欣, 范卫君, 王徽, 等. 热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤的专家共识(2017年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20: 433-445.
- [8] Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria: a 10-year update[J]. Radiology, 2014, 273: 241-260.
- [9] Dalwadi SM, Szeja SS, Bernicker EH, et al. Practice patterns and outcomes in elderly stage I non-small-cell lung cancer: a 2004 to 2012 SEER analysis[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19: E269-E276.
- [10] Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The natural history of operable non-small cell lung cancer in the National Cancer Database[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101: 1850-1855.
- [11] Jeppesen SS, Schytte T, Brink C, et al. A comparison of stereotactic body radiation therapy(SBRT) versus no treatment in medically inoperable patients with early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90: S642.
- [12] Speicher PJ, D'Amico TA. Weighing the relative importance of short-term versus long-term outcomes when comparing surgery versus stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10: S2022-S2024.
- [13] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, et al. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥ 75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy[J]. Cancer, 2010, 116: 406-414.
- [14] de Baere T, Tselikas L, Catena V, et al. Percutaneous thermal ablation of primary lung cancer[J]. Diagn Interv Imaging, 2016, 97: 1019-1024.
- [15] Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial[J]. Cancer, 2015, 121: 3491-3498.
- [16] Horner-Rieber J, Dern J, Bernhardt D, et al. Parenchymal and functional lung changes after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer-experiences from a single institution[J]. Front Oncol, 2017, 7: 215.
- [17] Yang X, Ye X, Zhang L, et al. Microwave ablation for lung cancer patients with a single lung: clinical evaluation of 11 cases[J]. Thoracic Cancer, 2018, 9: 548-554.
- [18] Acksteiner C, Steinke K. Percutaneous microwave ablation for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) in the elderly: a promising outlook[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2015, 59: 82-90.
- [19] 刘晶晶, 吴志远, 黄蔚, 等. CT引导下肺部肿瘤同轴穿刺活检联合微波消融治疗的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 141-146.
- [20] Healey TT, March BT, Baird G, et al. Microwave ablation for lung neoplasms: a retrospective analysis of long-term results[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 206-211.
- [21] Yang Q, Qi H, Zhang R, et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a review of 147 tumors[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 481-489.
- [22] Kwan SW, Mortell KE, Talenfeld AD, et al. Thermal ablation matches sublobar resection outcomes in older patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 1-9.
- [23] Safi S, Rauch G, op den Winkel J, et al. Sublobar resection, radiofrequency ablation or radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer[J]. Respiration, 2015, 89: 550-557.
- [24] Crabtree T, Puri V, Timmerman R, et al. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection(ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation(ACOSOG Z4033)[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145: 692-699.
- [25] Ambroggi MC, Fanucchi O, Dini P, et al. Wedge resection and radiofrequency ablation for stage I nonsmall cell lung cancer[J]. Eur Respir J, 2015, 45: 1089-1097.
- [26] Zheng A, Wang X, Yang X, et al. Major complications after lung microwave ablation: a single-center experience on 204 sessions[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98: 243-248.
- [27] Huang G, Ye X, Yang X, et al. Invasive pulmonary aspergillosis secondary to microwave ablation: a multicenter retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 6: 1-8.
- [28] 郑加生, 叶欣. 中国肿瘤消融治疗的现状与未来[J]. 中华医学杂志, 2017, 97: 2401-2403.

(收稿日期:2018-06-27)

(本文编辑:边 皓)