

•非血管介入 Non-vascular intervention•

靶向刀治疗 I 期肺癌临床应用

徐家华, 顾小强, 李鑫, 熊一白, 李宏伟, 杨金祖, 于观贞, 钱建新, 武清

【摘要】目的 探讨国产靶向刀治疗 I 期肺癌方法的近期疗效和安全性。**方法** 收集 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日 CT 引导下国产靶向刀冷冻消融治疗术的 I 期肺癌患者 24 例。通过 CT 术中冷冻冰球的参数, 评价目标病灶完全消融率和近期的局部复发率、手术相关并发症及 1 年生存率。**结果** 24 例完全消融率为 100%, 在 12 个月的随访期间, 24 例患者全部存活, 3 患者出现术后少量气胸, 无咯血, 无严重并发症和死亡。**结论** 国产靶向刀治疗 I 期肺癌安全有效, 能有效灭活瘤体。

【关键词】 肺癌; 冷冻消融; 靶向刀

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-010-0958-04

Clinical application of targeted knife in treating stage I lung cancers XU Jiahua, GU Xiaoqiang, LI Xing, XIONG Yibai, LI Hongwei, YANG Jingzu, YU Guanzheng, QIAN Jianxin, WU Qing. Department of Oncology, Affiliated Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: WU Qing, E-mail: wq13311772201@163.com

【Abstract】Objective To explore the short-term efficacy and safety of domestic cryoablation targeted knife in the treatment of stage I lung cancers. **Methods** A total of 24 patients with stage I lung cancer, who underwent CT-guided cryoablation with domestic targeted knife during the period from January 1, 2016 to June 30, 2018, were collected. The parameters of frozen ice spheres obtained from intraoperative CT scan were used to assess the complete ablation rate, the short-term local recurrence rate, the surgery-related complications and the one-year survival rate. **Results** The complete ablation rate was 100%. During the follow-up period lasting for 12 months, all 24 patients survived, 3 patients had a small amount of pneumothorax after cryoablation. No hemoptysis, serious complications or death occurred. **Conclusion** For the treatment of stage I lung cancers, cryoablation with domestic targeted knife is safe and effective, and the tumor body can be effectively inactivated. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 958-961)

【Key words】 lung cancer; cryoablation; targeted knife

肺癌是目前临床上最常见的恶性肿瘤, 已成为肿瘤致死的主要原因之一。近年来, 随着肺癌筛查的广泛开展, 尤其是多排螺旋 CT(HRCT)对肺磨玻璃样结节(GGO)的检出灵敏, 早期肺癌检出率明显提高。Fleischner 学会 GGO 处理指南中指出: 对较大病灶(实性成分大于 6 mm 者)应给予积极的处理^[1]。

随着科学的不断探究, 新的治疗方法不断问世,

肿瘤靶向微创治疗技术已逐渐受到人们的重视。冷冻消融是肿瘤局部治疗技术之一, 从 20 世纪 90 年代以来, 已广泛应用于前列腺癌、肝癌^[2]、肾癌等肿瘤的治疗中, 并取得令人瞩目的疗效。肺癌冷冻消融治疗, 近期亦有相关报道^[3-6]。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 1 月 1 日于我科行经 CT 引导下经皮穿刺靶向刀冷冻消融术治疗的 I 期肺癌患者 24 例, 男 8 例, 女 16 例, 年龄 54~72 岁, 中位年龄 65 岁。24 例患者

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.010.011

基金项目: 上海市专科疾病临床“五新”转化项目(16CR3039A)

作者单位: 200030 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

通信作者: 武清 E-mail: wq13311772201@163.com

中均为经穿刺活检明确为原发性支气管肺癌(腺癌 17 例;微浸润腺癌 7 例),直径为 1.5~3.0 cm,临床分期为 I 期,所有患者经血气分析及肺功能检查明确肺功能良好,无冷冻治疗禁忌证,在充分了解手术风险后,均签署手术知情同意书。

1.1.2 仪器设备 冷冻设备采用靶向刀(型号:AT-2008-II)治疗系统,以氩气、氮气作为冷媒,氩气、氮气工作压力为 1 200 psi,本组研究全部使用刀头直径 1.5 mm 的直型冷刀,冷冻范围 30 mm×30 mm×40 mm。影像引导设备采用 GE MRCT。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据患者的术前影像资料,依据病灶的位置,大小,与气管、大血管及膈肌、胸膜距离,选择合适体位(仰卧、俯卧或侧卧),设计最优进针路线。经 CT 扫描引导下确定进针点和进针角度及深度。体表做好标记后,常规消毒铺巾,局麻下首先置入 18 G PTCd 穿刺针,穿刺肿瘤位置满意后置入血管鞘内导丝后,交换置入 5F 血管鞘,再经由血管鞘置入消融刀于设计冷冻靶区,启动靶向刀冷冻靶区迅速降温,以双循环,各 10 min 温模式(即:启动靶向刀,靶区快速降温至-150~-160 ℃,冷冻时间持续 10 min,每间隔 5 min CT 扫描评估冷冻范围;第 1 循环冷冻结束后快速复温 2 min 左右可至靶区温度升至 40 ℃左右后,迅速开启第 2 循环冷冻,每间隔 5 min CT 扫描评估冷冻范围)。术中保证冰球覆盖靶病灶边缘 5 mm 以上。术毕快速复温至常温后退出冷刀,经血管鞘,由扩张管推送明胶海绵条数条,边推送明胶海绵边退出血管鞘至皮下,穿刺点敷料覆盖。CT 重复扫描,明确无气胸及肺内出血后送返病房,常规止血、吸氧、心电监测、对症处理。

1.2.2 随访及疗效评估 术后监测生命体征 24 h,术后 3 周内行胸部 CT 复查,观察有无气胸、血气胸、肺泡内瘀血;术后 3 d 内复查血常规、血肝肾功能检查;治疗术后第 1、3、6 和 12 个月行胸部 CT 复查,随访靶区及病灶变化,病灶无明显强化及靶区瘢痕纤维化判断为病灶的完全消融^[4]。

2 结果

本组病例术中均行 2 次循环冷冻消融,每循环冷冻 10 min,并 CT 扫描记录冰球大小,测得冰球三径大小,以 $V=1/2ABC$ 求得冰球体积。第 2 循环 10 min 后冰球略大于第 1 循环后冰球,但无统计学差异(图 1)。本组国产冷冻刀经 2 循环 20 min 可形成最

长径为 3.1~6.7 cm,并为氮气制冷,其所形成之冰球不亚于国外氩氦刀之冰球,(表 1)。

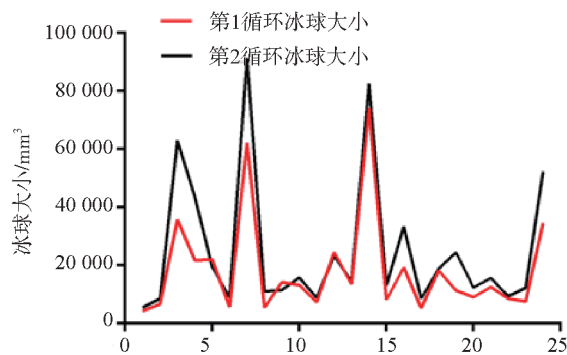


图 1 两循环冰球大小示意图

表 1 不同循环次数与冰球大小的对比

例数	循环数/次	总冷冻时间/min	冰球大小/cm
24	1~4	10~40	3.2×1.8
34	1~4	24~30	2.0~7.0(最长径)
30	2	30	4.6±3.13(最长径)
47	2	20	2.4(最长径)
24	2	30	3.1~6.7(最长径)

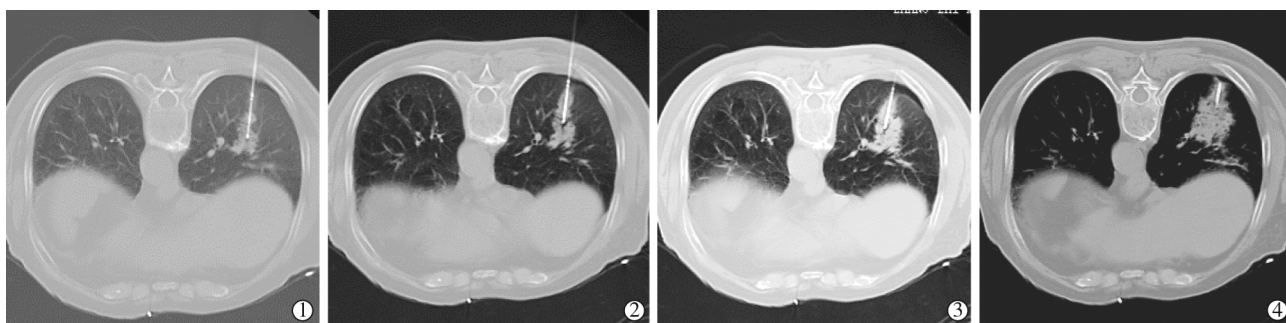
于术后第 1 周,第 1、3、6 和 12 个月行胸部增强 CT 检查,明确术后病灶及消融区域大小及病灶 CT 值以配对 t 检验分析显示每一时间点组间平均差异,没有统计学意义。

所有 24 例经冷冻消融患者均随访时间 12 个月以上,病灶完全消融率 100%,12 个月内无一例复发,1 年生存率 100%(图 2,3)。

3 讨论

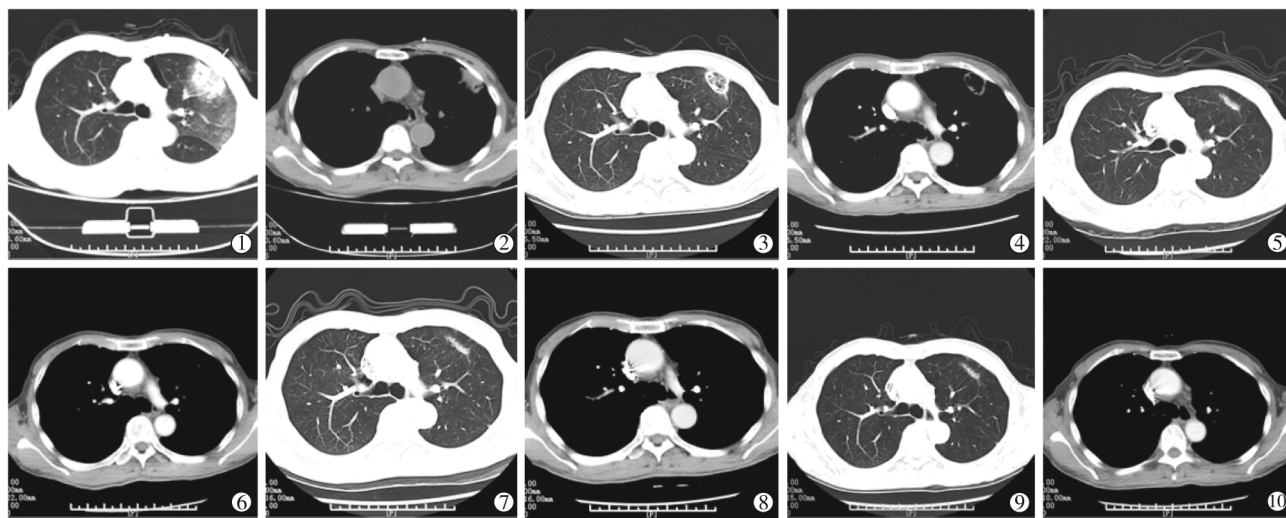
在冷冻疗法中,一种被称为冷冻剂的压缩液化气通过一个小孔流出进入膨胀室,膨胀时,压缩的液体变成气态,造成严重的温度下降。这是基于焦耳-汤姆逊效应,氩氦冷冻消融可使消融中心区域温度在 60 s 内降至-160 ℃。极低温可使肿瘤细胞发生以下改变:①快速冷冻细胞内外冰晶形成引起的机械损伤;②温度下降细胞脱水和皱缩;③细胞脱水后,细胞电解质浓度升高,加剧了蛋白质变性;④细胞膜脂蛋白成分变性;⑤血流瘀积和微血栓形成;⑥死亡的瘤细胞形成肿瘤抗原,增强人体免疫功能^[7]。

在 CT 引导下冷冻消融冰球清晰可见^[8],可实时评估消融范围,这使得冷冻消融较之射频、微波消融对肺尖、胸膜下、邻近心包、膈肌旁病灶也能安全、直观的进行手术。研究证明:温度<-19.1 ℃,冰球边缘 3.1 mm 内组织细胞可达到完全坏死^[9-10]。因此,本组设计冰球边缘超过肿瘤边缘 5 mm,以达到肿



① 第 1 循环 5 min 冰球 30 mm×8 mm;② 第 1 循环 10 min 冰球 38 mm×8 mm;③ 第 2 循环 5 min 冰球 45 mm×5 mm;④ 第 2 循环 10 min 冰球 50 mm×6 mm.

图 2 第 1 循环冰球形成



① 术后 3 d CT 复查肺癌;② 术后 1 周内(术后 3 d)CT 纵隔窗;③ 术后 1 个月 CT 肺癌;④ 术后 1 个月 CT 纵隔窗,呈鸡蛋壳样改变;⑤ 术后 3 个月 CT 肺癌;⑥ 术后 3 个月 CT 纵隔窗;⑦ 术后 6 个月 CT 肺癌;⑧ 术后 6 个月 CT 纵隔窗;⑨ 术后 12 个月 CT 肺癌;⑩ 术后 12 个月 CT 纵隔窗。

图 3 肺癌冷冻消融随访图像

瘤完全消融。本组设计 2 次循环冷冻消融,关于冷冻循环次数,研究表明 3 循环与 2 循环冰球大小无明显统计学差异,但 3 循环较 2 循环肺泡内出血减少^[11-12],而且本组病例选择 I 期肺癌,肿瘤较小,2 个循环就足够,且省了时间。冷冻消融对周围神经纤维可直接破坏,并能减少炎症因子及细胞毒素的释放,手术本身有术后止痛作用,且手术只需在局麻状态下进行^[13-14]。

Soanes 等^[15]发现了在前列腺癌患者接受冷冻治疗后肺部转移病灶可自动消退,并以前列腺癌动物模型实验^[16]证实,冷冻术后血液中可检测到前列腺特异性抗体,认为在冷冻消融后坏死的肿瘤组织可作为抗原,激活宿主的免疫系统,机体产生肿瘤的特异性抗体,使剩余的肿瘤组织及远处转移瘤缩小,并据此,提出了冷冻体液免疫的概念。Den Brok 等^[17]报道了冷冻治疗后的小鼠引流淋巴结内示踪抗原明显增多,且抗原内树突状细胞(DC)增多,可

能与冷冻后坏死的肿瘤组织作为抗原被 DC 提取有关,释放的抗原通过淋巴管流入淋巴结,然后被 DC 提取,激活相应的 B 细胞,使其活化增长,产生特异性抗体。Sable 等^[18]通过小鼠皮下移植乳腺癌模型冷冻治疗后,NK 细胞活性增强,其产生的 IL-2、INF- γ 、TNF- α 可以增强其他细胞和体液因子的抗肿瘤作用。Osada 等^[19-20]对 13 例晚期肝癌患者进行冷冻治疗,并检测其术前后的细胞因子 IL-10 水平降低,TNF- α 水平及 Th1/Th2 比值增高,除了冷冻治疗的局部肿瘤坏死外,也同样观察到远处的肿瘤缩小。

靶向刀治疗 I 期肺癌安全有效,既能有效灭活瘤体也可增强自身免疫活性来达到双重治疗的作用。

[参考文献]

- [1] Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated fleischner society guidelines for managing incidental pulmonary nodules: common

- questions and challenging scenarios [J]. Radiographics, 2018, 38: 1337-1350.
- [2] 王辅明, 刘敬禹, 杨朝爱, 等. 国产冷冻设备(靶向刀)治疗肝癌临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 530-532.
- [3] 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.
- [4] Inoue M, Nakatsuka S, Jinzaki M. Cryoablation of early-stage primary lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 521691.
- [5] Abtin F, Quirk MT, Suh RD, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma: safety, early-term efficacy, and predictors of local recurrence[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 213-221.
- [6] Claudio P, Barbara S, Rosa MF, et al. CT-guided thin needles percutaneous cryoablation (PCA) in patients with primary and secondary lung tumors: a preliminary experience[J]. Eur J Radiol, 2013, 82: e246-e253.
- [7] Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation: what should you use and why? [J]. Radiographics, 2014, 34: 1344-1362.
- [8] Chaudhry A, Grechushkin V, Hoshmand M, et al. Characteristic CT findings after percutaneous cryoablation treatment of malignant lung nodules[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94: e1672.
- [9] Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, et al. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer[J]. Eur Urol, 2010, 57: 223-232.
- [10] Chosy SG, Nakada SY, Lee FT, et al. Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine [J]. J Urol, 1998, 159: 1370-1374.
- [11] Pan PJ, Bansal AK, Genshaft SJ, et al. Comparison of double-freeze versus modified triple-freeze pulmonary cryoablation and hemorrhage volume using different probe sizes in an in vivo porcine lung[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 722-728.
- [12] Gamon J, Koch G, Ramamurthy N, et al. A pitfall of cryoadhesional displacement during cryoablation of lung metastasis to require modification of triple-freeze protocol [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39: 960-964.
- [13] Lin M, Liang SZ, Wang XH, et al. Clinical efficacy of percutaneous cryoablation combined with allogenic NK cell immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. Immunol Res, 2017, 65: 880-887.
- [14] 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.
- [15] Soanes WA, Ablin RJ, Gonder MJ. Remission of metastatic lesions following cryosurgery in prostatic cancer: immunologic considerations[J]. J Urol, 1970, 104: 154-159.
- [16] Ablin RJ, Soanes WA, Gonder MJ. Elution of in vivo bound antiprostatic epithelial antibodies following multiple cryotherapy of carcinoma of prostate[J]. Urology, 1973, 2: 276-279.
- [17] Den Brok MH, Suttmuller RP, Nierkens S, et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity[J]. Br J Cancer, 2006, 95: 896-905.
- [18] Sabel MS, Nehs MA, Su G, et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 90: 97-104.
- [19] Osada S, Imai H, Tomita H, et al. Serum cytokine levels in response to hepatic cryoablation [J]. J Surg Oncol, 2007, 95: 491-498.
- [20] Katzman D, Wu S, Sterman DH. Immunological aspects of cryoablation of non-small cell lung cancer: a comprehensive review[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13: 624-635.

(收稿日期: 2019-02-11)

(本文编辑: 俞瑞纲)