

·讲 座 Lecture·

CT 引导下经皮冷冻消融治疗肺磨玻璃结节的研究

李向阳, 穆 峰, 陈继冰, 马洋洋, 牛立志

【摘要】 目的 评价 CT 引导下经皮冷冻消融治疗肺磨玻璃结节的安全性和可行性。**方法** 2016 年 6 月至 2019 年 11 月, 28 例肺磨玻璃结节患者中有 13 例为既往肺癌患者, 15 例为疑似肺肿瘤患者, 共 35 枚结节, 平均大小 1.04 cm。患者接受了 CT 引导下同步穿刺活检及经皮冷冻消融, 评估冷冻消融后的不良事件、肺功能和治疗效果。使用 SPSS 20.0 进行统计分析。**结果** 所有患者均未出现严重并发症, 10 例(35.7%)患者出现气胸, 9 例(32.1%)出现痰中带血, 对症治疗后所有症状均得到缓解, 术后 1 个月肺功能恢复 > 95%。接受随访 36 个月的 CT 断层扫描中, 所有患者的肺磨玻璃结节均被成功消融, 无复发。**结论** CT 引导下经皮冷冻消融是治疗肺磨玻璃结节是可行、安全、有效的。

【关键词】 冷冻消融; 穿刺活检; 肺磨玻璃结节; 肺癌

中图分类号: R734.2 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2021)-10-1072-05

CT-guided percutaneous cryoablation for the treatment of pulmonary ground-glass nodules LI Xiangyang, MU Feng, CHEN Jibing, MA Yangyang, NIU Lizhi. Central Laboratory, Affiliated Fuda Cancer Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong Province 510665, China

Corresponding author: NIU Lizhi, E-mail: niuboshi@fudahospital.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and feasibility of CT-guided percutaneous cryoablation for the treatment of pulmonary ground-glass nodules. **Methods** A total of 28 patients with ground-glass nodule (GGN) of lung, including 13 patients with a history of previous lung cancer and 15 patients with suspected lung tumor, who were admitted to authors' hospital during the period from June 2016 to November 2019 to receive CT-guided percutaneous biopsy with simultaneous cryoablation, were enrolled in this study. A total of 35 GGN lesions were detected in the 28 patients, the mean diameter of lesions was 1.04 cm. After cryoablation, the adverse events, lung function and therapeutic effect were evaluated. Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS 20.0 version) was used to conduct statistical analyses. **Results** No serious complications occurred in all patients. Ten patients (35.7%) developed pneumothorax and 7 (32.1%) patients developed bloody sputum, which were relieved after symptomatic treatment. One month after cryoablation, the recovery degree of lung function was over 95%. CT reexamination performed during the follow-up period of 36 months showed that all the GGN lesions were successfully ablated with no recurrence in all patients. **Conclusion** For the treatment of pulmonary GGN lesions, CT-guided percutaneous cryoablation is clinically feasible, safe and effective. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1072-1076)

【Key words】 cryoablation; puncture biopsy; pulmonary ground-glass nodule; lung cancer

随着增强薄层 CT 扫描在肺癌筛查中的广泛应用, 临床上发现了越来越多的肺磨玻璃结节(ground-glass nodule GGN)^[1-2]。根据 CT 上 GGN 内有无实性组织成分可将其分成单纯型(pure GGN, pGGN)和混合型 GGN(mixed GGN, mGGN)^[3-4]。多项

研究显示, 实性和 mGGN 病理诊断恶性率较高, 多数是原位腺癌, 也可是微浸润腺癌, 甚至是浸润腺癌^[5-6], 早期手术切除通常会产生令人满意的结果。

根据肺癌筛查 NCCN 指南 2019·V4 版中 pGGN 在 ≥ 6 mm 时建议 6~12 个月确定稳定性, 手

术仅应用在其大小或体积发生显著增大时,对 pGGN 患者通常进行密切的随访。然而,一些高度怀疑恶性 GGN 患者由于严重的心肺功能,不适合手术或不愿意手术治疗,对于这些患者,CT 引导下经皮冷冻消融提供了一个更安全的解决方案。本研究回顾性分析了拒绝接受手术或不适合手术肺 GGN 患者。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 筛选 2016 年 6 月至 2019 年 11 月,暨南大学附属广州复大肿瘤医院临床收治并完成 3 年随访的 28 例 GGN 患者入组。纳入 16 例男性和 12 例女性患者,患者年龄为 52~76 岁,平均(64±10)岁。5 例患者同侧有 2 枚结节,1 例双侧有 3 枚结节,共计消融 35 枚结节,GGN 的平均长径为 1.04 cm(0.7~1.5 cm)。其中 mGGN 有 15 例,单纯 GGN 13 例;有肺部手术史的患者 19 例。肺部 CT 主要表现为片状高密度影,密度轻而不均匀,边缘模糊而隐约可见。治疗前所有患者均签署了手术治疗知情同意书。

术前 GGN 患者病理情况:①13 例确诊为恶性 GGN 的患者,在冷冻消融前经皮同轴穿刺活检,其中 8 例为原位腺癌,5 例为微浸润腺癌;②11 例 GGN 患者行同步活检消融;③4 例病灶<1 cm 的 GGN 患者拒绝活检。

1.1.2 患者的选择 冷冻消融 GGN 的入组标准:①经过定期观察,影像学有变化,建议外科干预;②影像学提示恶性程度高(如分叶、毛刺、血管集束征等),建议外科干预的患者;③因高龄、肺功能差,而不适合或拒绝手术;④多发 GGN 手术后,复发患者;⑤GGN 最大直径<1.5 cm,且实性成分<50%;

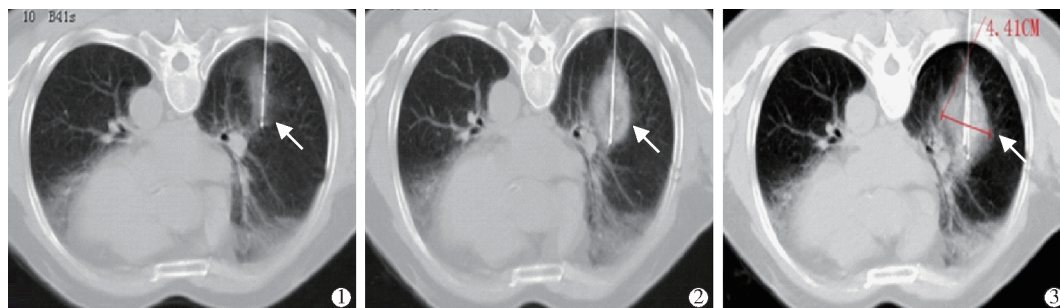
⑥长期观察持续存在的结节,患者心理压力,高焦虑,恐惧切盼处理的患者。

排除标准:①经增强 CT、PET-CT 和 MRI 检查证实存在区域淋巴结转移或远处转移;②血小板计数<70×10⁹/L。

1.2 方法

1.2.1 经皮穿刺活检和冷冻消融治疗 根据术前胸部 CT 或 PET-CT 所示 GGN 位置,患者采用仰卧位、俯卧位或侧卧位以便获得最佳穿刺入路。冷冻消融采用以色列 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。美国 Angiotech 公司产全自动活检枪组件(包括 17 G 同轴引导活检针,18 G 全自动穿刺活检枪)。术前预设进针点、进针角度及深度,穿刺途径避开骨骼、神经及大血管等。穿刺部位常规消毒、铺洞巾、采用全身静脉麻醉配合局部浸润麻醉,用 2%利多卡因 5 mL 加 0.75%布比卡因 5 mL 局部浸润麻醉穿刺点。术前半小时内应用血凝酶预防性止血。取 17 G 同轴引导活检针,按计划角度进针至胸膜外后,再次扫描并明确路径。按计划穿刺到位,再次行病灶区 CT 平扫,确定进针至病灶,同时再平行或交叉插入冷冻针,启动低功率冷冻固定病灶,退出活检针芯,取全自动穿刺活检枪调至 1.3 cm 档位后进入,于不同角度击发弹射取病变组织,标本满意后确定针道内无血液溢出后插入针芯,退出同轴引导活检针,穿刺部位压迫止血^[7]。取得 2~3 条病理组织后,取出固定后完成活检。冷冻消融前增强 CT 扫描,再次确定肿瘤位置、形状、大小及其与邻近脏器、大血管和神经的关系,见图 1。

对于单针难以完全消融的结节(针距肿瘤边缘>5 mm),采用双针法,将第 2 根 1.47 mm 的冷冻探针插入靶区,形成“夹击冷冻”,每一根针距肿瘤



75 岁,男,右肺磨玻璃样阴影,CT 扫描显示 GGN 大小为 1.12 cm × 0.87 cm:①冷冻消融术中,先插入第一个低温探头;②第一个周期第一个低温探头释放能量,形成一个冰球固定结节;③经第二个周期,冰球能完全覆盖结节,两个冷冻探头共同完成消融

图 1 GGN 冷冻消融术中 CT 影像变化

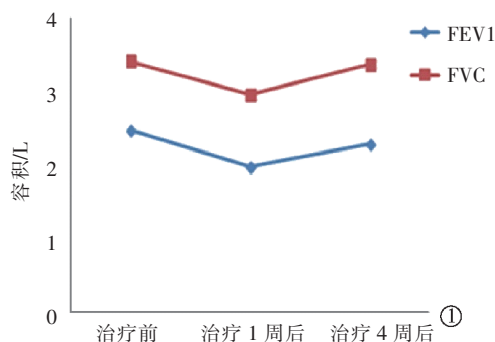
边界 <5 mm,两根针距离 <1.5 cm^[8]。采用三循环冷冻法^[9],每循环冷冻 5 min,复温 3 min 为 1 次循环;每次循环结束时,CT 扫描检测冰球范围是否覆盖肿瘤边缘范围。最后一次确认冰球能完全覆盖肿瘤(大于结节直径或超过边缘 1 cm),以达到更好的消融效果,冰球平均大小为 $(4.36\pm0.28)\times(3.43\pm0.39)\times(3.26\pm0.32)$ cm^{3[10]}。

1.2.2 肺功能检测 分别于治疗前、治疗后 1 周、4 周测定 1s 组用力呼气容积(forced expiratory volume in the 1s, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV1/FVC 比值。每例评估 3 次,记录 FEV1 最大值;在冷冻消融后进行 CT 随访,以评估消融病灶的初始变化和与手术相关的不良反应。

1.2.3 随访 在冷冻消融后进行 CT 随访,以评估消融病灶的任何初始变化和任何与手术相关的副作用。患者在冷冻消融后 1~3 个月及 6 个月分别行三阶段胸部 CT 检查,随访平均 36 个月(21~48 个月)。

1.3 研究终点和统计分析

研究终点包括不良事件和局部疗效。使用国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版评估,记录 1 级不良事件,包括 2 级和 4 级不良事件。使用 SPSS 20.0 统计软件分析。



①肺功能变化 FEV1、FVC;②FEV1/FVC

2 结果

2.1 安全性

所有患者均顺利完成消融治疗,11 例患者完成同步活检;术后 13 例(46.4%)出现低烧($<38.5^{\circ}\text{C}$)、恶心、呕吐及全身不适;9 例(32.1%)出现咳嗽,其中轻度 6 例,重度 3 例,在给予有效抗菌药物治疗后痊愈。消融 1 d 后,10 例(35.7%)患者出现少量气胸,其中 2 例出现迟发性气胸,需要置管引流;9 例(32.1%)患者出现痰中带血,3 例(10.7%)患者出现少量咯血,少量咯血患者给予注射用凝血酶,痰中带少量血丝患者术后给予口服云南白药,1 周内症状均消失。

2.2 术中活检结果

11 例患者行同步活检消融,3 例为原位腺癌,2 例为鳞癌,活检阳性 5 例(45.5%),6 例病理活检未查见癌细胞。

2.3 有效性

冷消融后 1 周检测肺功能,FEV1、FVC、FEV1/FVC 指标均低于冷消融前;然而,冷冻消融 4 周后肺功能恢复至 $>95\%$,见图 2。

针对 GGN 的病变范围小、易滑脱,经皮穿刺困难,用“双探针”法,第一个冷冻针首先插入释放低能量来冻结和固定结节,然后再活检及插入第二个

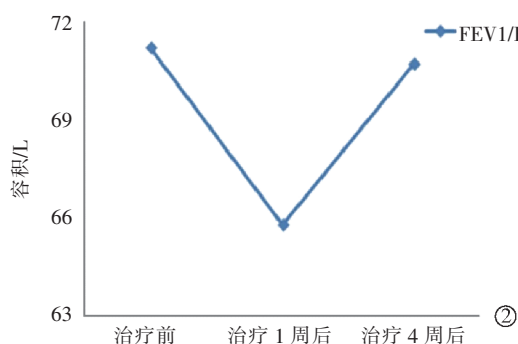


图 2 冷冻消融后肺功能变化

低温探针完成消融;应用该方法可有效预防 GGN “脱靶”,提高了冷冻消融的准确性和成功率。

冷冻消融 1 年后,28 例 GGN 患者成功冷冻消融,无一例复发;其中 1 例患者在冷冻消融后 13.5 个月死于复发性其他癌症,27 例患者随访平均达 36 个月,没有复发,结果令人满意。

3 讨论

近年来,CT 引导下冷冻消融对肺癌的治疗方法

被临床证明是安全、有效的^[11-12]。冷冻消融还具有较高的局部控制率,同时并发症也是可控的^[13]。在非小细胞肺癌 NCCN 指南 2019·V6 版中推荐:如筛查的 GGN 病灶 >15 mm 或是实性的结节 ≥ 5 mm,均应进行活检或手术切除。Chen 等^[14]提出部分实性 GGN 结节直径 >10 mm,因肿瘤大小和实体成分是预测侵袭性的重要因素,就需要尽早手术治疗。对于 GGN <2 cm、实性成分 $<50\%$ 肺癌患者、一般没有淋巴结转移的,进行亚肺叶切除或消融治疗成为

合理选择^[15]。Duann 等^[16]报道以 GGN 表现的早期肺腺癌患者手术治疗后,5 年生存率高达 100%。de Baere 等^[17]报道 CT 引导下经皮冷冻消融治疗肺部肿瘤时,局部肿瘤控制率为 94.2%。

2015 年 Kim 等^[18]首次报道冷冻消融治疗单纯肺 GGN 患者的尝试,左肺下叶的一个 5 mm 大小的纯 GGN 被成功冷冻,在 6 个月的随访中,没有复发。Liu 等^[19]对 14 例单纯 GGN 患者进行了冷冻消融的临床报道,GGN 平均直径为 1.08 cm,所有 GGN 被成功消融,平均随访 24 个月,无复发,结果令人满意。Shimizu 等^[20]报道用肺叶切除术治疗 GGN 肺癌,手术会较多地影响肺功能储备,特别是 FEV1 下降了 11%,因此,GGN 的经皮冷冻消融值得进一步研究探讨及推广。

本课题组前期冷冻消融实验研究显示^[9,11-12],在肺组织冷冻消融区中,冰球边缘周围磨玻璃样改变>冰球区,冰球边缘区就是坏死区;因此对 GGN 冰球可以标示消融边界。外科手术的边界要达到 2 cm 或大于 GGN 的直径,而消融边界很难达到 2 cm,一般要求超 1 cm,因此对于<1.5 cm 的 GGN 能达到手术一样的要求,对<1.5 cm 的 GGN 消融可能是的最佳适宜尺寸。Kodama 等^[21]报道的一组 GGN 射频消融局部复发率为 14.3%,因为热消融以边缘消融后的 GGN 改变为依据,与 GGN 本身难以区别,很难判断消融边界,因此热消融的局部残留易复发,而冷冻消融边界明确,消融彻底,本研究随访 36 个月,无复发。

本研究对 28 例 GGN 患者共 35 枚 GGN 进行了冷冻消融,结果令人满意。冷冻消融治疗 GGN 的优势是最大程度上避免了直接肺叶切除造成的肺功能丧失,降低了围手术期肺部并发症的发生率。有文献报道,微波消融后,在随访中发现 43% 的消融患者出现空洞改变^[22]。冷冻消融相比微波消融,消融后肺的空洞发生少,更安全、更有利于术后恢复。

气胸是经皮穿刺活检和冷冻消融最常见的并发症,气胸的发生不但与肺组织本身有关,而且与穿刺胸膜次数呈正相关^[23-25]。本研究采用全自动活检枪的瞬间取材大大缩减了穿刺针在肺内停留时间,相应地降低了发生气胸的风险。用全自动活检枪活检同步冷冻消融,对形状不规则的肺结节,全自动活检枪多点多次取材,取材成功后,按穿刺时的定位插入冷冻探针,要求操作者依据定位设计、角度、深度,最好首次穿刺精准、成功,这样气

胸发生率明显降低。出血亦是穿刺活检中常见并发症,包括肺内出血和胸腔内出血,主要受病灶内血管、病灶周围血管、穿刺路径是否经过血管等因素影响^[26]。肺穿刺引起的出血包括咯血及肺野内出血。咯血可能与肺内血管及气管的损伤有关。肺野出血主要由于穿刺过程中损伤肺组织及细小血管,由于肺内小病灶在穿刺取材时定位困难,常需多次肺内调整穿刺针方向。在 11 次 GGN 穿刺中,针道少许渗血(3/11)分析原因主要与肺内进针路径中血管损伤、GGN 较小,定位较难,在多次定位中导致损伤增加穿刺针活检过程中提插出血有关。

穿刺活检同步冷冻消融治疗,存在穿刺活检为炎性成分的可能,对于病理结果为阴性的病例,考虑肿瘤的不均匀性,穿刺结果为阴性不能完全代表,因此需要定期复查。穿刺活检同步冷冻消融将两次手术一次完成,提高了效率,理论上也减少了并发症的发生。本研究中 4 例 GGN 患者未做病理活检,因 GGN 偏小(≤ 1.0 cm),结合影像学 and 肿瘤标志物及患者病史,高度可疑是恶性病变,向患者家属交代该方法的获益及风险,患者自身心理压力,高焦虑,恐惧,患者最终结合多方面考虑拒绝同步活检直接冷冻消融治疗。对于<1 cm 的 GGN 穿刺阳性率低,更多依靠影像诊断;术前病理是浸润性腺癌的不考虑冷冻消融。有部分良性结节经皮消融的可能,未来的结局及并发症需要进一步确认。在本次研究中,接受冷冻消融的患者在手术后,均没有发生 2 级以上的疼痛。术中及术后疼痛的发生率较低,被认为是冷冻消融相对于其他热消融的一个特殊优势。

本研究还存在一些局限性,首先,这是一项回顾性的单机构研究,纳入研究病例较少;其次,还需要进行一项随机对照试验,比较冷冻消融和亚肺叶切除术对 GGN 患者的疗效。

冷冻消融对于不适合手术切除的 GGN 是很好的选择,未来会得到越来越广泛的应用。对于肺部不适合手术切除的肿瘤,微创治疗是未来发展的方向之一,影像引导下的经皮冷冻消融技术在治疗肺部肿瘤方面具有:创伤小、疗效明确、安全性高、患者恢复快、操作相对简单、适应人群广等特点。冷冻消融术是一种可以与其他后续治疗策略相结合的治疗方法,为了更好地阐明这种治疗策略的有效性和安全性,有必要用该技术对受试者进行大量前瞻性多中心的临床研究。

[参考文献]

- [1] 俞文峰, 安 舟, 王志田, 等. CT 引导下经皮肺穿刺对于实性肺小结节的诊断: 单中心经验总结[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23: 414-418.
- [2] Silva M, Pastorino U, Sverzellati N. Lung cancer screening with low - dose CT in Europe: strength and weakness of diverse independent screening trials[J]. Clin Radiol, 2017, 72: 389-400.
- [3] Lee KH, Goo JM, Park SJ, et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9: 74-82.
- [4] Lococo F, Cusumano G, De Filippis AF, et al. Current practices in the management of pulmonary ground-glass opacities: a survey of SICT members[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106: 1504-1511.
- [5] Chae HD, Park CM, Park SJ, et al. Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas [J]. Radiology, 2014, 273: 285-293.
- [6] Zhang Y, Shen Y, Qiang JW, et al. HRCT features distinguishing pre-invasive from invasive pulmonary adenocarcinomas appearing as ground-glass nodules[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 2921-2928.
- [7] 李亚丹, 周志刚, 高剑波, 等. 全自动活检枪在 CT 引导下肺亚厘米结节穿刺活检中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 1082-1085.
- [8] 肖越勇, 吴 斌, 张 肖, 等. CT 引导下经皮穿刺适形冷冻消融治疗肺癌的临床分析[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 185-189.
- [9] 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.
- [10] Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2013, 143: e278S-e313S.
- [11] Niu L, Xu K, Mu F. Cryosurgery for lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2012, 4: 408-419.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Chen PH, Chang KM, Tseng WC, et al. Invasiveness and surgical timing evaluation by clinical features of ground - glass opacity nodules in lung cancers[J]. Thorac Cancer, 2019, 10: 2133-2141.
- [15] 吕依倡, 叶 波. 肺部亚厘米结节诊疗进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23: 365-370.
- [16] Duann CW, Hung JJ, Hsu PK, et al. Surgical outcomes in lung cancer presenting as ground-glass opacities of 3 cm or less: a review of 5 years' experience[J]. J Chin Med Assoc, 2013, 76: 693-697.
- [17] 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.
- [18] Kim KY, Jin GY, Han YM, et al. Cryoablation of a small pulmonary nodule with pure ground-glass opacity: a case report [J]. Korean J Radiol, 2015, 16: 657-661.
- [19] Liu S, Zhu X, Qin Z, et al. Computed tomography - guided percutaneous cryoablation for lung ground-glass opacity: a pilot study[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15: 370-374.
- [20] Shimizu K, Ikeda N, Tsuboi M, et al. Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2 cm and revealed by ground-glass opacity at CT[J]. Lung Cancer, 2006, 51: 173-179.
- [21] Kodama H, Yamakado K, Hasegawa T, et al. Radiofrequency ablation for ground-glass opacity-dominant lung adenocarcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 333-339.
- [22] Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, et al. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients[J]. Radiology, 2008, 247: 871-879.
- [23] Sachdeva M, Ronaghi R, Mills PK, et al. Complications and yield of computed tomography-guided transthoracic core needle biopsy of lung nodules at a high-volume academic center in an endemic coccidioidomycosis area [J]. Lung, 2016, 194: 379-385.
- [24] Lee HY, Lee IJ. Assessment of independent risk factors of developing pneumothorax during percutaneous core needle lung biopsy: focus on lesion depth[J]. Iran J Radiol, 2016, 13: e30929.
- [25] Otto S, Mensel B, Friedrich N, et al. Predictors of technical success and rate of complications of image-guided percutaneous trans-thoracic lung needle biopsy of pulmonary tumors[J]. PLoS One, 2015, 10: e0124947.
- [26] Yin ZY, Lin ZY, Wang Y, et al. Risk factors of complications after CT-guided percutaneous needle biopsy of lumps near pulmonary hilum[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35: 278-282.

(收稿日期: 2020-06-09)

(本文编辑: 俞瑞纲)