

磁共振引导下氩氦刀冷冻消融联合化疗治疗老年晚期肺癌的临床研究

杜大新, 王兰朋, 张全刚, 孙京涛, 吴立华, 刘东海

[摘要] 目的 探讨磁共振引导下氩氦刀冷冻消融联合化疗治疗老年晚期肺癌的效果。方法 选择 2012 年 6 月—2015 年 6 月收治的老年晚期肺癌患者 215 例。按治疗方法分为观察组 112 例和对照组 113 例, 对照组采用单纯化疗, 观察组在对照组基础上采用磁共振引导下氩氦刀冷冻消融。观察两组近期疗效、T 淋巴细胞亚群水平变化情况及生存时间。结果 观察组肿瘤控制率、临床受益率均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD3 +、CD4 + 和 CD4 + /CD8 + 水平均高于治疗前, CD8 + 低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组 CD3 +、CD4 + 和 CD4 + /CD8 + 水平高于对照组, CD8 + 低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组生存时间长于对照组 ($P < 0.05$)。结论 磁共振引导下氩氦刀冷冻消融联合化疗治疗老年晚期肺癌能提高临床效果, 延长生存时间, 提高机体免疫力。

[关键词] 肺肿瘤; 老年人; 磁共振成像; 介入性; 冷冻消融术

[中国图书资料分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-140X(2017)09-0040-04

[DOI] 10.3969/j.issn.2095-140X.2017.09.010

MRI-guided Argon-helium Cryoablation Combined with Chemotherapy in Treatment of Elderly Patients with Advanced Lung Cancer

DU Da-xin^a, WANG Lan-peng^a, ZHANG Quan-gang^b, SUN Jing-tao^a, WU Li-hua^b, LIU Dong-hai^c (a. Department of Cardiothoracic Surgery, b. Department of MRI intervention Therapy, c. Department of Scientific Research, People Hospital of Langfang, Langfang, Hebei 065000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate magnetic resonance imaging (MRI)-guided argon-helium cryoablation combined with chemotherapy in treatment of elderly patients with advanced lung cancer. **Methods** A total of 215 elderly patients with advanced lung cancer were admitted during June 2012 and June 2015 were divided into observation group ($n = 112$) and control group ($n = 113$) according to treatment methods. Control group received chemotherapy only, while observation group was treated with MRI-guided argon-helium cryoablation on the basis of treatment for control group. The short-term efficacy, changes of T lymphocyte subsets levels and survival time were observed in two groups. **Results** Tumor control and clinical benefit rates in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, CD3 +, CD4 + and CD4 + /CD8 + levels were significantly higher, while CD8 + levels were significantly lower than those before treatment in two groups ($P < 0.05$); in observation group, the CD3 +, CD4 + and CD4 + /CD8 + levels were significantly higher, while CD8 + level was significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). Survival time in observation group was significantly longer than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** MRI-guided argon-helium cryoablation combined with chemotherapy in treatment of elderly patients with advanced lung cancer can improve clinical effect, prolong survival time and enhance the immunity.

[Key words] Lung neoplasms; Aged; Magnetic resonance imaging; interventional; Cryoablation

近年来,全世界肺癌发病率呈现逐年升高态势,居于恶性肿瘤的首位。该现象在我国尤为明显,不但肺癌发病总体数量增长迅速,其病死率亦居高不下。由于多种原因导致多数患者确诊时已处于疾病

晚期,失去了手术治疗的机会^[1]。目前,临床对于肺癌的治疗仍以化疗为主,但患者的生存率及生存质量改善情况仍不满意。随着近年科学技术的进步和发展,经过临床探索和应用,射频消融、微波消融、氩氦刀冷冻消融等介入治疗技术相继出现并取得了较好的临床效果,而且影像导引技术推动了介入治疗技术在临床的广泛应用。本研究对磁共振引导下氩氦刀冷冻消融联合化疗治疗老年晚期肺癌患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨其临床效果和

[基金项目] 廊坊市科技支撑计划项目(2014013047)

[作者单位] 065000 河北 廊坊 廊坊市人民医院胸心外科(杜大新、王兰朋、孙京涛),磁共振介入诊疗科(张全刚、吴立华),科研部(刘东海)

安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:①均经细胞或组织病理学确诊(痰检、支气管镜或经皮穿刺活检)。②术前常规检查无穿刺禁忌证(包括凝血功能无显著异常、无肾功能衰竭、无严重心脏疾病、肺功能无明显异常等)。③经医技检查确定临床分期为Ⅲ或Ⅳ期。④病灶大小及位置适合冷冻消融且不会发生严重并发症。⑤年龄 ≥ 60 岁。

1.1.2 排除标准:①经病理无法确诊的肺癌患者。②年龄 < 60 岁。③各项指标不能耐受氩氦刀冷冻消融及化疗。

1.2 一般资料 选择2012年6月—2015年6月廊坊市人民医院收治的老年晚期肺癌患者225例,其中男134例,女91例;年龄60~88岁,平均71岁;病理类型:鳞癌110例,腺癌95例,大细胞癌20例;临床分期:Ⅲb期131例,Ⅳ期94例。按治疗方法分为观察组112例和对照组113例。两组性别、年龄、病理类型、临床分期和肿瘤直径比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组老年晚期肺癌患者一般临床资料比较[例(%)]

临床资料	观察组 ($n = 112$)	对照组 ($n = 113$)
性别		
男	66(58.9)	68(60.2)
女	46(41.1)	45(39.8)
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	70.1 \pm 2.8	72.7 \pm 1.2
类型		
中央型	49(43.7)	51(45.1)
周围型	63(56.2)	62(54.9)
病理类型		
鳞癌	54(48.2)	56(49.6)
腺癌	47(42.0)	48(42.5)
大细胞癌	11(9.8)	9(8.0)
临床分期		
Ⅲb期	65(58.0)	66(58.4)
Ⅳ期	47(42.0)	47(41.6)
肿瘤直径(均数,cm)	3.9	3.9

注:对照组采用单纯化疗,观察组在对照组基础上采用磁共振引导下氩氦刀冷冻消融

1.3 仪器 以色列 Galil Medical 公司生产的 Cryo-Hit 氩氦刀冷冻消融系统,氩氦刀穿刺针规格为14 G、16 G、18 G,针头温度 $-120 \sim -165^{\circ}\text{C}$,扫描设备采用新奥博为公司生产的0.3 T开放式磁共振,

光学导引采用新奥博为公司生产的 IGS-MF 型手术导航系统。

1.4 治疗方法 对照组根据患者情况行 TP(紫杉醇 $175 \text{ mg}/\text{m}^2$,d1+顺铂 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$,d1)、NP(长春瑞滨 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$,d1,8+顺铂 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$,d1)、GP(吉西他滨 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$,d1,8+顺铂 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$,d1)一线化疗方案,化疗4个周期。观察组对照组基础上于化疗前1周给予氩氦刀冷冻消融治疗1次。根据病灶部位、形状、大小及周边脏器毗邻关系选择穿刺路径、穿刺针数量以及冷冻消融的范围。术前应制定详细手术计划,包括手术过程及相应并发症的应对措施,并应做好严重并发症的紧急开胸准备,术前备血、抢救药品,术中术后进行持续心电监护。手术开始后,使患者平卧、侧卧或垫高身体一侧,以利于氩氦刀穿刺,扫描定位后,局部利多卡因浸润麻醉,在导航图像及实时导航模拟线引导下,穿刺进针,进针到达位置后扫描图像进行确认,无误后,按计划穿刺其余氩氦刀针,全部冷冻针穿刺完毕,扫描确认穿刺针位置,判定位置合适,开启冷冻模式,期间每2 min扫描1次,观察冰球形成范围,一般冰球覆盖范围应超过瘤体边缘1 cm,待冰球达到预定大小后,转为复温模式,1个消融循环即结束,一般每个消融位置消融2个循环,每个循环为20 min。若病灶较大,1次冷冻巨大范围容易发生低体温等并发症,可分区域冷冻,待一个区域冷冻完毕后,调整冷冻针至另一区域,继续冷冻。术前建立静脉通路,术中及术后应持续吸氧、心电、血压及血氧监测,且术后监测时间应 $\geq 12 \text{ h}$ 。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效评价标准:化疗4个周期后复查胸部CT薄层平扫或强化,测量肿瘤直径或体积变化,进行近期疗效评价,评价标准以WHO实体瘤评价标准为依据^[2]。①完全缓解(CR):瘤体完全消失;②部分缓解(PR):瘤体缩小 $> 50\%$;③稳定(NC):瘤体缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$,无新病灶出现;④进展(PD):瘤体增大 $> 25\%$,或出现新病灶。以上变化持续时间至少 > 4 周。客观控制率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$,临床受益率=(CR+PR+NC)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 T淋巴细胞亚群:治疗前和化疗结束后采用流式细胞仪检测外周静脉血T淋巴细胞亚群:CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+水平变化。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2

检验。用 Kaplan-Meier 法计算中位生存时间,生存分析采用 Log-rank 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 近期疗效比较 观察组肿瘤客观控制率和临床受益率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 两组治疗前 CD3 +、CD4 +、CD8 + 和 CD4 + /CD8 + 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 CD3 +、

CD4 + 和 CD4 + /CD8 + 水平均高于治疗前,CD8 + 低于治疗前 ($P < 0.05$);且观察组 CD3 +、CD4 + 和 CD4 + /CD8 + 水平高于对照组,CD8 + 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 随访结果 两组均随访至 2016 年 6 月。观察组生存时间为 (18.20 ± 1.55) 个月,对照组为 (13.10 ± 1.80) 个月。观察组生存时间长于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组老年晚期肺癌患者近期疗效及临床获益率比较(例)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	客观控制率(%)	临床受益率(%)
观察组	112	66	23	16	7	79.46 ^a	93.75 ^a
对照组	113	44	22	28	19	58.41	83.19

注:对照组给予单纯化疗,观察组在对照组基础上采用磁共振引导下氩氦刀冷冻消融;与对照组比较,^a $P < 0.05$

表 3 两组老年晚期肺癌患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 + (%)	CD4 + (%)	CD8 + (%)	CD4 + /CD8 +
观察组	112	治疗前	55.97 \pm 5.26	38.51 \pm 3.78	30.57 \pm 1.47	1.26 \pm 0.22
		治疗后	65.46 \pm 4.62 ^{ac}	41.69 \pm 2.95 ^{ac}	22.63 \pm 3.01 ^{ac}	1.58 \pm 0.19 ^{ac}
对照组	113	治疗前	53.18 \pm 5.31	37.54 \pm 7.78	30.91 \pm 2.83	1.21 \pm 0.29
		治疗后	60.95 \pm 5.23 ^a	40.89 \pm 6.24 ^a	25.88 \pm 2.82 ^a	1.36 \pm 0.34 ^a

注:对照组给予单纯化疗,观察组在对照组基础上采用磁共振引导下氩氦刀冷冻消融;与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

肺癌的发病率和病死率均位于癌症的首位。近年来,对中晚期老年肺癌开展了多种方式的综合介入治疗。氩氦刀冷冻消融技术是利用两种惰性气体——氩气和氦气,在压力减低时吸收热量和释放热量的特性,以穿刺探针为介质,对肿瘤进行物理消融治疗,其消融范围可控,相对于开放式手术,氩氦刀冷冻消融不会过度损伤正常肺组织,更多地保留了肺的储备能力,使大量晚期肺癌或肺功能受损严重不能耐受手术的患者得到有效的治疗^[2]。其治疗机制可能为以下方面:①超低温可使肿瘤细胞内部水分结晶膨胀,在复温过程中导致细胞破裂;②低温与高温的交替循环,可直接损伤直径 < 4 mm 的血管,使其供应区的肿瘤细胞缺血坏死;③肿瘤细胞碎裂逸出的核酸片段可刺激机体产生特异性免疫,可进一步攻击其他同源肿瘤细胞,但目前尚无确切实验证据。

有研究报道,采取全麻开胸氩氦刀治疗肺癌,其优点是手术过程更加直观,如发生严重并发症可以及时给予相应处理,并可根据术中情况更改手术方式,但其不足之处是增加了患者全麻及开放手术的

风险和经济负担^[3]。在我国,氩氦刀冷冻消融治疗多采用 CT 导引,主要缺点是反复扫描产生的电离辐射可对患者和术者造成损伤^[4-6]。随着科学技术的进步,磁共振导引应运而生,不但避免了电离辐射带来的损伤,且因其成像原理的特殊性,大幅提高了穿刺精度,并可动态观察治疗过程,使磁共振导引立体定向穿刺更安全、准确。以往有研究报道,磁共振引导下氩氦刀冷冻消融治疗肺癌效果较好且安全性较高^[7-8]。本研究结果显示,观察组肿瘤控制率和临床受益率均高于对照组。提示氩氦刀冷冻消融联合化疗治疗老年晚期肺癌效果优于单纯化疗。

肿瘤的发生与机体免疫功能失衡关系密切。既往研究显示,机体抗肿瘤反应包括以 T 淋巴细胞免疫机制为主的细胞免疫和以免疫球蛋白为主的体液免疫^[9-11]。其中, T 淋巴细胞免疫机制失衡与肿瘤细胞生长、转移密切相关。临床常用的 T 淋巴细胞亚群包括 CD4 + 和 CD8 + T 淋巴细胞,其水平高低与机体免疫功能关系密切,CD4 + /CD8 + 比值水平升高,机体免疫功能增强^[12-13]。有研究报道,氩氦刀冷冻消融后,部分肿瘤患者外周血中自然杀伤细胞以及巨噬细胞水平升高,且以 CD4 + 升高为主,但这些细胞是否由裂解肿瘤细胞内含物刺激产生以及

是否参与了后续的肿瘤免疫有待进一步研究证实^[14-16]。本研究结果显示,治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于治疗前,CD8⁺ 低于治疗前;且观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,CD8⁺ 低于对照组。提示氩氦刀冷冻消融治疗老年晚期肺癌可增强患者免疫能力和机体抗肿瘤能力。

对于老年晚期肺癌一般采取化疗为主、放疗为辅的治疗模式,大多数的患者治疗方式单一,不但受益率较低,而且不良反应大,虽延长了生存时间,但同时降低了生存质量。目前,晚期肺癌仅支持治疗的生存期为 4~6 个月。本研究结果显示,观察组生存时间为(18.20±1.55)个月,对照组为(13.10±1.80)个月,观察组生存时间长于对照组。提示磁共振引导下氩氦刀冷冻消融联合化疗治疗老年晚期肺癌可延长患者生存时间。

氩氦刀冷冻消融术在国内外开展时间较长,关于其治疗效果经过国内外学者的大量回顾性研究也已得到证实。关于老年肺癌治疗的模式标准在我国缺乏规范性研究^[17-18],但肺癌的综合治疗模式已提出多年并得到广泛认可,随着综合介入治疗手段的不断进步,磁共振引导下氩氦刀冷冻消融治疗老年肺癌将会成为主要方式之一^[19-20]。

综上所述,磁共振引导下氩氦刀冷冻消融治疗老年肺癌临床效果较好,可提高患者免疫力,延长生存时间,为老年晚期肺癌患者提供更多治疗选择。

[参考文献]

- [1] Kim T Y, Yang S H, Lee S H, et al. A phase III randomized trial of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2002, 25(3):238-243.
- [2] 张积仁. 氩氦靶向肿瘤治疗技术[M]. 香港:先锋生物科技出版公司, 2003:1-79.
- [3] Maiwand M O, Evans J M, Beeson J E. The application of cryosurgery in the treatment of lung cancer[J]. Cryobiology, 2004, 48(1):55-61.
- [4] 冯华松, 段蕴铀, 聂舟山, 等. 氩氦靶向治疗肺部肿瘤 725 例临床研究[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(11):906-909.
- [5] 王洪武, 刘静, 周一欣, 等. 氩氦靶向治疗肺癌的基础研究与临床实践[J]. 海军医学杂志, 2003, 24(1):24-28.
- [6] 孙秋德, 王东. CT 靶向引导下氩氦刀治疗中晚期肺癌的临床评价[J]. 中国疗养医学, 2015, 24(3):241-243.
- [7] 刘吉福, 李迎春, 武珊珊, 等. 晚期肺癌冷冻消融治疗的探讨[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2006, 13(4):355-357.
- [8] 杜大新, 王兰朋, 张全刚, 等. 磁共振引导下氩氦刀消融肺癌的有效性及安全性研究[J]. 河北医药, 2016, 38(17):2657-2660.
- [9] 邱菊香, 严海莹, 刘照平, 等. 冷冻消融对非小细胞肺癌免疫功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(6):48-50.
- [10] 石文波, 曹华, 冉瑞智, 等. 生物免疫疗法联合放化疗应用于局限性非小细胞肺癌治疗效果及对免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1):18-21.
- [11] 朱佳佳, 尤寅骏. 康莱特注射液联合 GP 方案对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的改善作用[J]. 河南中医, 2016, 36(11):1943-1945.
- [12] 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(7):579-583.
- [13] 胡珊珊, 张顺, 蔡挺. 免疫化学联合疗法治疗中晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 临床荟萃, 2015, 30(3):283-289.
- [14] 费夏玮, 刘光香, 汪维, 等. 氩氦刀冷冻消融治疗免疫 Vx2 肾癌外周血细胞因子的变化[J]. 现代泌尿外科杂志, 2013, 18(6):549-552.
- [15] 李娜, 薄常文, 邹长鹏, 等. 氩氦刀冷冻治疗对非小细胞肺癌患者生存质量及免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(24):37-39.
- [16] 宋光, 王健, 姚绍鑫. 非小细胞肺癌患者 CT 引导下氩氦刀冷冻消融治疗前后外周血细胞因子和免疫功能的变化及意义[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(4):564-566.
- [17] 黄军祯, 王大健. 支气管肺癌介入治疗的新近进展[J]. 微创医学, 2008, 3(3):228-230.
- [18] 王宪东, 刘大治, 赖小刚, 等. 有合并症的高龄肺癌围手术期处理[J]. 创伤与急危重病医学, 2014, 2(2):108-110.
- [19] 周剑平, 高蓓莉. 老年晚期非小细胞肺癌患者药物治疗现状和趋势[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(7):598-605.
- [20] 王瑞涛. 原发性肺癌介入治疗的现状与进展[J]. 武警后勤学院学报:医学版, 2013, 22(11):1049-1052.

(收稿时间:2017-04-05 修回时间:2017-05-06)