

冷冻消融联合¹²⁵碘粒子治疗恶性胸腺瘤疗效观察

周亮 曾健滢 张志凯 姚飞 汪媛 陈继冰 李家亮 牛立志 徐克成

【摘要】 目的 对冷冻联合¹²⁵碘粒子治疗非可手术切除恶性胸腺瘤的安全性及有效性进行分析,以探讨该疗法在不可切除的恶性胸腺瘤的临床价值。**方法** 对本院19例冷冻联合¹²⁵碘粒子治疗非可手术切除恶性胸腺瘤的病例术后并发症和无进展生存期进行回顾性分析。**结果** 术后未见严重并发症,术后不良反应主要包括胸腔积液(11例,占58%)、咳嗽(4例,占21%)、纵隔腔、心包腔积液和气胸(各1例,占16%)、低烧和胸闷(各2例,占11%),在对症治疗后1周内治愈。经冷冻联合¹²⁵碘粒子治疗患者无进展生存期为14~29个月(平均18个月),肿瘤直径是否 \geq 或 $<$ 8 cm与恶性胸腺瘤冷冻后复发时间无关($P=0.6753$)。**结论** 冷冻联合¹²⁵碘粒子疗法对治疗非可手术切除的恶性胸腺瘤安全、有效,可作为非可切除恶性胸腺瘤的一种治疗选择。

【关键词】 胸腺瘤; 冷冻外科手术; 无进展生存期

胸腺瘤来源于胸腺上皮细胞,是纵隔最常见肿瘤之一,发生率约占所有恶性肿瘤的0.2%~1.5%^[1]。对于早期^[2-3]或中晚期胸腺瘤^[4]来说,手术切除或者联合放疗是治疗的金标准,良性胸腺瘤患者术后5年生存率可达60%,但恶性胸腺瘤患者生存时间相对较短,术后5年生存率仅为20%。近几年来,肿瘤局部消融技术,如射频消融,微波消融和冷冻消融正逐步走向临床,成为晚期实体肿瘤患者的一种治疗选择,其中冷冻消融治疗可在CT引导下直接观察冷冻区域,确保肿瘤被冰球完全覆盖而坏死^[5-6]。另外,冷冻治疗还能保留术部胶原结构^[7]、大血管和气管的完整性^[8],诱导抗肿瘤免疫反应,且可同时原发灶及转移灶进行冷冻^[9-11],因此,该疗法已广泛用于肝癌^[11-12],肾癌^[13-14]和前列腺癌^[15]等肿瘤的姑息治疗。2012年Yamauchi等^[16]发表的个案报道中提出经皮冷冻可作为姑息性治疗局部晚期、治疗不反应的纵隔肿瘤的综合疗法。因此,本研究对广州复大肿瘤医院19例冷冻联合¹²⁵碘粒子治疗不可手术切除恶性胸腺瘤病例的术后并发症和生存期进行回顾性分析,现将结果报道如下。

一、资料与方法

1. 入组标准: (1) 治疗前卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS) \geq 70、无明显重症肌无力症状(myasthenia gravis, MG); (2) 血小板计数 \geq

$80 \times 10^9/L$ 、白细胞计数 $\geq 3 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $\geq 2 \times 10^9/L$ 和血红蛋白含量 $\geq 90 g/L$; (3) 前凝血酶国际标准化比值 ≥ 1.5 ; (4) 无III级高血压、严重冠状动脉疾病、骨髓抑制、呼吸系统疾病以及急慢性感染; (5) 患者术前均签署知情同意书,并经医院伦理委员会审核通过。

2. 一般资料: 2004年3月至2012年1月共入组接受恶性胸腺瘤冷冻消融术的患者19例。其中男7例,女12例。均经影像学及活检穿刺确诊。用TNM分期系统诊断为I期的13例、II期3例、III期1例(颈淋巴结转移)和IV期2例(锁骨、胸壁和肝转移),合计肿瘤24个。19例患者中东南亚其他国家国籍7例,中国籍12例。年龄23~71岁,平均53岁。所有患者放弃外科切除术治疗、放疗或化疗并同意进行冷冻治疗。原因包括以下: (1) 发生多发性转移,无法手术切除; (2) 患者拒绝手术切除或放疗,要求微创冷冻治疗; (3) 术后复发及放疗化疗无效后寻求其他疗法; (4) 年龄过大。

3. 治疗方法: 经皮冷冻术: 所有患者对胸腺瘤原发灶及转移灶均施以经皮冷冻术。手术选用美国Endocare公司氩氦刀冷冻外科系统(CRYO-20型)和2~8根直径为3 mm的冷冻探针(CRYO-42型)。CT扫描确定到位后,将冷冻探针从肋间插入肿瘤中心,开启氩氦刀冷冻外科系统输入氩气,探针针尖冷冻温度迅速达到 $-180^\circ C$,CT下观察一低密度区即为冰球形成并覆盖肿瘤,最大持续冷冻时间一般为15 min,氩气停输后改输氮气复温5 min,为一个冷冻-复温循环。术中要求冷冻范围超过肿瘤边缘

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.12.041

作者单位: 510665 广州,暨南大学医学院附属复大肿瘤医院肿瘤科 广州市复大肿瘤医院

通讯作者: 李家亮, Email: fudaclub@gmail.com

0.5 cm, 待两次循环结束后复查CT。为确保冷冻范围, 对直径达5~9 cm肿瘤使用3~4根冷冻探针, 直径>9 cm肿瘤使用5~8根冷冻探针(图1)。冷冻术后向针道注射1 ml纤维蛋白原以确保止血。

¹²⁵碘粒子植入: 除原发灶外, 淋巴结及转移灶亦一并进行冷冻。另外, 对受肿瘤侵袭的气管、胸主动脉、气管、胸主动脉、迷走神经、食管和心肌等的高风险区域, 我院采用冷冻联合¹²⁵碘粒子(上海Syncor Pharmaceutica公司)植入术进行治疗: 即在灶区冷冻消融后, 根据术前制订三维治疗计划系统、粒子植入和术后质量评估, 在CT引导下, 用介入穿刺针分别穿刺到灶区周边不规则、可能冷冻消融不完全的危险区域内, CT扫描确认到位后用粒子枪对靶区依次植入¹²⁵碘粒子。粒子活度为0.7 mCi, 半衰期为60.1 d, 间隔0.5 cm 1粒。根据病灶的大小位置放置的粒子数量不等, 通常少于20粒。

4. 随访: 本研究中局部肿瘤进展情况根据影像学评价肿瘤冷冻治疗后疗效。术后第1天和第7天行胸部超声探查。术后第1个月和每隔3~4个月行动态CT检查以获得影像学随访结果, 并由3位影像学医师诊断病例影像学结果判定肿瘤是否复发或有进展。无进展生存期(progress-free survival, PFS)由冷冻术当天起算。

5. 统计学分析: 采用美国San Diego公司Graph Pad软件进行统计学处理, 采用Kaplan-Meier方法描绘生存曲线图, 用Long-rank检验比较两组患者PFS, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 疗效: 我院对低风险胸腺瘤患者采用冷冻治疗单一疗法($n=6$), 受肿瘤侵袭危险区域的高风险患者采用冷冻联合碘粒子植入术的联合治疗法($n=13$), CT下可见瘤体显著减小(图2)。为明确该疗法对控制恶性胸腺瘤生长的间隔时间, 本研究对19例患者的PFS进行分析后发现: 19例接受冷冻术的患者中, PFS范围为14~29个月(平均18个月)。根据瘤体直径(< 8 cm 或 ≥ 8 cm)将患者分为两组, 患者肿瘤直径范围分别为3~7.9 cm和9~11 cm, 平均PFS分别为18个月和17个月, Long-rank检验比较两组患者PFS差异无统计学意义($P=0.675$, 图3)。如通过胸部CT复查发现新进展的恶性胸腺瘤患者给予再次冷冻, 其数据不纳入本次研究。

2. 手术并发症: 所有患者均未见术中和术后严重并发症, 例如心脏损伤(因冷冻引起的心率、动

脉舒张压和收缩压改变)和瘤体周边重要脏器或神经损伤。术后不良反应见表1。其中胸腔积液患者经胸腔闭式引流术后1周内症状消失、咳嗽患者在2周内自愈、纵隔和心包积液、气胸的患者对症治疗1周后症状消失、轻微发热和胸闷患者均在3 d内自愈。同时, 影像学结果显示肿瘤经冷冻术后短期内会呈膨隆状态, 但与术前相比, 未见患者表现不适。

表1 冷冻治疗恶性胸腺瘤术后不良反应

| 不良反应 | 发生例数 | 比率(%) |
|--------|------|-------|
| 微量胸腔积液 | 11 | 58 |
| 咳嗽 | 4 | 21 |
| 纵隔积液 | 1 | 16 |
| 心包积液 | 1 | 16 |
| 气胸 | 1 | 16 |
| 轻微发热 | 2 | 11 |
| 胸闷 | 2 | 11 |

三、讨论

对非转移胸腺瘤患者而言, 手术切除是其首选的治疗方式, 但还是有部分患者由于各种原因手术不能进行。Spaggiari等^[17]就胸腺瘤患者不能进行手术的原因进行分析后指出: 基本体征较差和不能耐受胸外科手术的, 或者肿瘤广泛蔓延至肺、胸主动脉、迷走神经、食管和心肌, 或者肿瘤体积庞大的患者不适合接受胸腺瘤手术治疗。对这些患者, 可在术前辅助放疗以增加手术概率^[18-19], 或在非完全切除后进行辅助放疗^[20]。然而, 在制订治疗方案时务必明确放疗可能会引起肺炎、心包炎等短期后遗症和冠状动脉狭窄等长期后遗症等副作用^[21]。另外, 化疗也常被用于非可切除的、进展性的或有弥漫性转移的胸腺瘤患者^[22]。而冷冻消融疗法, 可通过直接冷冻癌灶使癌组织坏死, 已在众多实体瘤的治疗上获得类似于手术切除效果。对于胸腺瘤的冷冻治疗来说, 临床上只有少数几篇文章进行报道^[16,23]。Yamauchi等^[16]认为, 经皮冷冻消融术可作为难治性纵隔肿瘤一种姑息性治疗方法。因此, 本文通过对本院19例非可手术切除恶性胸腺瘤的患者进行冷冻消融, 并对术后并发症进行初步观察。同时, 为减少肿瘤复发, 在冷冻同时会给予¹²⁵碘粒子植入治疗, 并观察经皮冷冻联合¹²⁵碘粒子治疗非可手术切除恶性胸腺瘤的临床效果。

首先, 对恶性胸腺瘤冷冻消融的并发症进行了观察。所有患者术后未见严重并发症发生, 如心脏、食道或肺损伤。氩氦刀冷冻术后并发症包括少量的胸腔积液、纵隔、心包积液和气胸, 可通过对症治

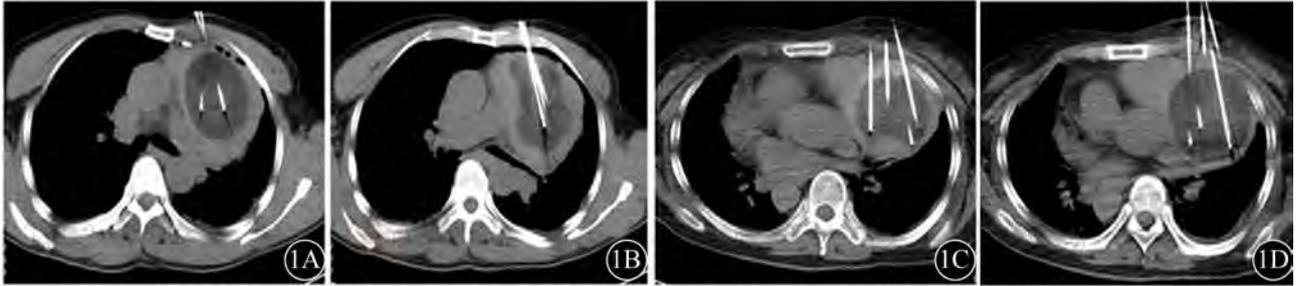


图1 CT示4例患者胸腺瘤冷冻术中。白色箭头所指为冷冻探针(1A、1B、1C和1D的探针数分别为2、3、4和5根), 探针周边低密度区为被冰球覆盖的肿瘤

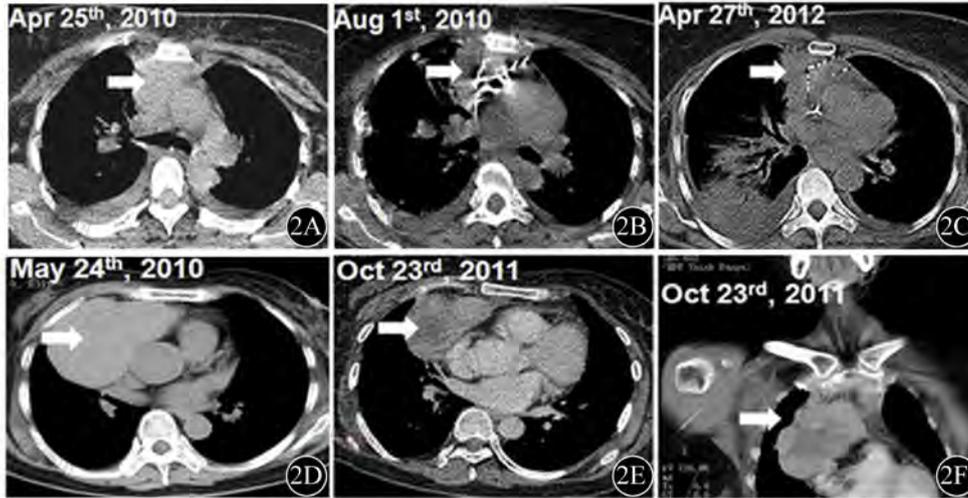


图2 CT增强扫描示2例恶性胸腺瘤接受冷冻/联合碘粒子植入治疗术前术后瘤体改变。白色箭头所示为瘤体部位。2A~2C: 1例患者接受冷冻联合碘粒子植入术疗法, 分别为联合治疗前、联合治疗当时和联合治疗后24个月胸部CT增强扫描图。2D~2F: 另1例患者接受冷冻术单一疗法, 分别为冷冻术前和冷冻术后第17个月CT增强扫描图

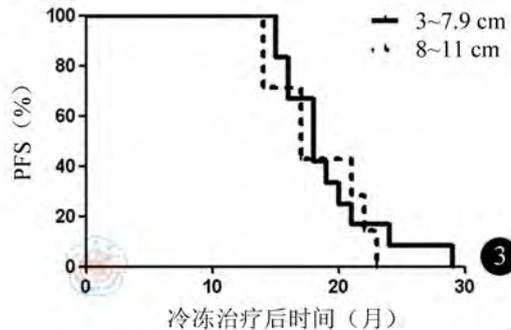


图3 不同瘤体直径 (<8 cm 或 ≥8 cm) 患者的PFS差异无统计学意义 (P=0.675 3)

疗迅速缓解。因此, 从术后并发症来看, 经皮冷冻消融术治疗不可切除的恶性胸腺瘤具有一定的安全性。其次, 对患者的无进展生存期进行了初步分析。结果显示, 经皮冷冻联合碘粒子治疗不可切除恶性胸腺瘤的PFS为18个月。同时, 由于肿瘤直径 ≥8 cm可作为独立的预测复发的指标^[24-25], 本次研究将患者分成肿瘤直径 <8 cm组和 ≥8 cm组, 以分析肿瘤大小对疗效是否存在影响。研究结果显示: 两组的PFS相比无显著统计学差异 (18个月和17个月, P=0.675 3)。因此, 肿瘤直径是否 ≥或 <8 cm

与恶性胸腺瘤冷冻后复发时间无关。

综上所述, 氩氦刀经皮冷冻联合碘粒子治疗可能是不可切除恶性胸腺瘤的一种治疗选择。与外科切除和化疗等其他疗法相比, 恶性胸腺瘤冷冻疗法联合粒子植入存在其独特的优势: (1) 消融方法简单, 侵入性低, 安全性较好。(2) 术后复发可重复手术率近100%。(3) 通过对可能冷冻消融不完全的危险区域进行了¹²⁵碘粒子种植术, 可防止冷冻不彻底, 延缓肿瘤复发的时间, 患者的PFS较为稳定 (平均18个月)。但由于入组患者较少, 本次观察

仅可作为经皮冷冻疗法对不可切除恶性胸腺瘤患者治疗效果的一个初步评估。与胸腺瘤切除术复发可再次手术切除相类似^[26], 本次研究中恶性胸腺瘤冷冻后发生复发的患者也再次给予冷冻治疗, 然而, 恶性胸腺瘤反复多次冷冻的临床价值需要另外进行评估。

参 考 文 献

- [1] Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy of invasive thymoma[J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8(8): 1419-1423.
- [2] Mangi AA, Wright CD, Allan JS, et al. Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(4): 1033-1037.
- [3] Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(3): 878-884; discussion 884-885.
- [4] Fabre D, Fadel E, Mussot S, et al. Long-term outcome of pleuropneumectomy for Masaoka stage IVa thymoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(5): e133-138.
- [5] Li J, Chen J, Zhou L, et al. Comparison of dual- and triple-freeze protocols for hepatic cryoablation in a Tibet pig model[J]. *Cryobiology*, 2012, 65(1): 68-71.
- [6] 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(3): 245-249.
- [7] Littrup PJ, Mody A, Sparschu R, et al. Prostatic cryotherapy: ultrasonographic and pathologic correlation in the canine model[J]. *Urology*, 1994, 44(2): 175-183; discussion 183-184.
- [8] Maiwand MO. The role of cryosurgery in palliation of tracheo-bronchial carcinoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 15(6): 764-768.
- [9] Chen JB, Li JL, He LH, et al. Radical treatment of stage IV pancreatic cancer by the combination of cryosurgery and iodine-125 seed implantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(47): 7056-7062.
- [10] Chen J, Liang B, Yuan Y, et al. Comprehensive treatment of malignant mesothelioma patients after the failure of systemic chemotherapy[J]. *Cryobiology*, 2012, 65(3): 284-288.
- [11] Mu F, Niu L, Li H, et al. Percutaneous comprehensive cryoablation for metastatic hepatocellular cancer[J]. *Cryobiology*, 2013, 66(1): 76-80.
- [12] Zhang W, Yu H, Guo Z, et al. Percutaneous cryoablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 17 patients[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(3): 231-238.
- [13] Buy X, Lang H, Garnon J, et al. Percutaneous renal cryoablation: prospective experience treating 120 consecutive tumors[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(6): 1353-1361.
- [14] Ahrar K, Ahrar JU, Javadi S, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided cryoablation of small renal tumors at 1.5 T[J]. *Invest Radiol*, 2013, 48(6): 437-444.
- [15] Borre M. Percutaneous focal cryoablation of prostatic cancer[J]. *Ugeskr Laeger*, 2011, 173(10): 733.
- [16] Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, et al. Palliative percutaneous cryoablation in a patient with locally advanced invasive thymoma[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(2): 505-507.
- [17] Spaggiari L, Casiraghi M, Guarize J. Multidisciplinary treatment of malignant thymoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(2): 117-122.
- [18] Akaogi E, Ohara K, Mitsui K, et al. Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels[J]. *J Surg Oncol*, 1996, 63(1): 17-22.
- [19] Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(9): 3093-3099.
- [20] Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(2): 440-445.
- [21] Koppitz H, Rockstroh JK, Schüller H, et al. State-of-the-art classification and multimodality treatment of malignant thymoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(5): 540-548.
- [22] Girard N, Mornex F, Van Houtte P, et al. Thymoma: a focus on current therapeutic management[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(1): 119-126.
- [23] Chen CK, Chou TY, Chen CB, et al. Image-guided cryoablation for metastatic diaphragmatic thymoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23(8): 1097-1099.
- [24] Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(4): 1134-1140.
- [25] Wright CD, Wain JC, Wong DR, et al. Predictors of recurrence in thymic tumors: importance of invasion, World Health Organization histology, and size[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(5): 1413-1421.
- [26] Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(2): 673-684.

(收稿日期: 2014-04-24)

(本文编辑: 吴莹)