

冷冻消融联合免疫治疗隆突性皮肤纤维肉瘤

李逸飞¹ 王尊宪¹ 陈慧颖¹ 刘丽² 王晓悦² 窦鹏挥¹(通讯作者)

1 佳木斯大学附属第一医院肿瘤综合科, 黑龙江佳木斯, 154000;

2 佳木斯大学, 黑龙江佳木斯, 154000;

摘要: 隆突性皮肤纤维肉瘤(Dermatofibrosarcoma Protuberans, DFSP)是一种特殊类型的软组织肉瘤, 可无明显阳性体征, 且易复发。近年来, 冷冻消融作为一种局部微创治疗方法与免疫检查点抑制剂联合应用已在多种实体瘤中显示出协同效应, 其中, 在局部晚期或难以手术切除的DFSP患者中具有较大的治疗潜力, 或将为临床提供新的治疗方案, 以延长患者生存期并提高生活质量。本文将探讨冷冻消融联合免疫治疗DFSP的临床价值及应用前景。

关键词: 隆突性皮肤纤维肉瘤; 冷冻消融; 免疫治疗

DOI: 10.69979/3029-2808.26.01.073

DFSP是一种罕见的起源于成纤维细胞的低度恶性软组织肉瘤。尽管DFSP总体上是一种罕见的实体肿瘤, 但它仍然是皮肤肉瘤中最常见的类型。DFSP的年发病率约为0.8~5例/100万人口, 且多在20到50岁之间高发, 男性与女性的发病率相近。其中50%~60%的病例发生在躯干, 四肢占20%~30%, 还有10%~15%发生在头颈部区域^[1]。DFSP的早期症状与体征往往不具有特异性, 常被忽视, 通常表现为生长缓慢、无痛的皮肤病变, 其特征为破坏性、局部侵袭性和缓慢生长的皮下结节, 且皮肤表面常形成外观为紫红色或粉红色的隆起^[2]。随着病变的进展, 肿块逐渐增大, 并可能会出现表面溃疡或出血。DFSP根据组织病理学特征可分为许多亚型分别为经典型、黏液型、纤维肉瘤型、色素型以及颗粒细胞型等亚型, 其中以经典型最常见, 但纤维肉瘤型的局部复发、转移和死亡风险均明显高于经典型DFSP。随着复发和切除的次数增加, 肿瘤逐渐向着纤维肉瘤型转变, 恶性程度逐渐增高, 其中50%的纤维肉瘤型患者会有局部复发, 10%~15%的患者会发生肿瘤的转移, 但放疗和靶向治疗可以在一定程度上缓解该病局部复发和转移的发生率^[3]。

1 冷冻消融联合免疫治疗机制

冷冻消融可以通过直接机制和间接机制引起细胞的损伤和组织的坏死。直接机制为通过低温使细胞内形成冰晶, 破坏细胞器和质膜; 同时细胞外结成冰晶, 导致胞外渗透压升高, 发生脱水皱缩, 升高温度, 细胞内重结晶, 加剧机械损伤。而细胞微环境的改变和血管的损伤为间接机制^[4]。在肿瘤内形成冰晶时会损伤微血管内皮细胞, 使肿瘤的局部发生缺血, 而在复温过程中血小板与损伤的血管内皮接触, 导致血栓的发生同时血管

发生收缩, 血液循环受阻, 引起肿瘤组织凝固性坏死。冷冻消融后坏死细胞可以募集巨噬细胞和中性粒细胞等, 激发先天性免疫反应, 经树突状细胞抗原提呈诱导发生全身免疫反应, 进而破坏周围肿瘤细胞, 可能使消融病灶远处未经治疗的肿瘤自发减小或消失, 这就是所谓的“远隔效应”。在冷冻消融手术过程中, 氮气或其他冷媒在冷冻探针上快速膨胀吸收周围热量, 使肿物的温度迅速降低结成冰晶, 再迅速升温使其解冻, 导致细胞破裂和细胞微血管断裂, 使肿块区域内的组织细胞发生损伤^[5]。

2 冷冻消融在软组织肉瘤中的研究进展

冷冻消融因其操作简便、微创性佳、患者耐受性良好等特点, 已成为皮肤恶性肿瘤的重要治疗选择。在隆突性皮肤纤维肉瘤(DFSP)的治疗中, 冷冻消融展现出了可靠的安全性和有效性^[6]。Xu等的研究纳入19例局部复发(无纤维肉瘤区域)的DFSP患者, 所有病例均在局麻下顺利完成冷冻消融术, 且未发生严重并发症。术后常见的不良反应包括低热、局部水肿、短暂性神经损伤及局部疼痛等, 但均属轻度且可自行或经对症处理后缓解。该研究观察到, 单次冷冻消融的局部复发率较高, 推测可能与肿瘤毗邻重要神经血管结构导致消融范围不足有关。在较大肿瘤(>5cm)亚组中, 平均9.5个月后于冰冻病灶边缘复发, 值得注意的是, 重复消融显著改善了疗效, 接受二次消融的患者复发率降至54%, 而三次消融后复发率归零, 5年无进展生存率达100%。这一结果表明, 对于局部复发的DFSP患者, 序贯冷冻消融是一种安全且有效的治疗策略。其中肿瘤消融范围是影响局部复发率的关键因素, 所以在手术过程中术者

应注意肿瘤消融范围。细胞致死温度需 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ，而冰球边缘仅达 0°C ，故冰球应超出肿瘤边缘 $\geq 1\text{ cm}$ 以确保完全坏死。考虑到DFSP浸润性生长特性，建议将消融范围扩展至肿瘤外 $3\text{--}5\text{ cm}$ 以降低复发风险。术中仍需要对重要的神经和血管以及皮肤进行保护，避免造成不可逆的损伤。

3 免疫治疗在软组织肉瘤中的研究进展

近期研究表明，ICIs为治疗晚期或转移性DFSP带来新的希望。Jimenez等^[7]开展的II期临床试验显示，帕博利珠单抗治疗晚期DFSP的客观缓解率(ORR)达到令人鼓舞的水平。值得注意的是，该药物不仅能够诱导肿瘤显著缩小，更重要的是其疗效具有持久性，多数患者疾病控制均保持稳定。这些发现使其可能成为不适合手术或传统治疗的晚期DFSP患者的重要选择。作为一种PD-1抑制剂，纳武利尤单抗在DFSP治疗中也显示出良好的应用前景。临床报道显示，一例经过多程治疗失败的转移性DFSP患者在接受纳武利尤单抗挽救治疗后，肿瘤负荷显著减轻，疾病控制获得明显改善。这一案例为免疫治疗在难治性DFSP中的应用提供了有力证据。PD-L1抑制剂阿替利珠单抗通过阻断肿瘤细胞PD-L1与免疫细胞PD-1的相互作用，可有效恢复抗肿瘤免疫应答。虽然其在DFSP中的研究数据有限，但已有病例报告显示，该药物可使传统治疗失败的转移性DFSP患者观察到肿瘤显著消退，临床状况明显改善。这表明阿替利珠单抗也有可能成为手术不可切除的晚期DFSP患者的有效治疗选择。但目前，阿替利珠单抗或任何免疫检查点抑制剂在DFSP中的应用仍处于探索阶段。

4 冷冻消融联合免疫治疗在软组织肉瘤中的研究进展

在联合治疗中，Regen等人研究指出，冷冻消融作为一种微创手术，其独特的细胞破坏机制可促进肿瘤抗原的释放并增强免疫原性，从而可能增强免疫系统对局部和远处癌细胞的识别与攻击能力，扩大免疫治疗发挥的作用，也称为远隔效应^[8]。

5 讨论

冷冻消融作为一种成熟的微创治疗手段，已在各分期和类型的肿瘤治疗中展现出重要价值，主要适用于自愿选择微创治疗的早期肿瘤患者以及无法耐受手术的晚期患者^[9]。随着技术的不断完善，冷冻消融正逐步

发展为传统手术的重要替代方案。然而，在皮肤纤维肉瘤这一特殊领域，冷冻消融与免疫治疗的联合应用仍需更深入的探索^[10]。

参考文献

- [1]Kreicher KL, Kurlander DE, Gittleman HR, et al. Incidence and Survival of Primary Dermatofibrosarcoma Protuberans in the United States. *Dermatol Surg.* 2016;42 Suppl 1:S24-S31.
- [2]Allen A, Ahn C, Sangüeza OP. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Dermatol Clin.* 2019;37(4):483-488.
- [3]陈友鑫,蔡震.隆突性皮肤纤维肉瘤发病机制及治疗进展[J].中华整形外科杂志,2022,38(10):1193-1198.
- [4]Alkhailifa H, Mohammed F, Taurin S, Greish K, Taha S, Fredericks S. Inhibition of aquaporins as a potential adjunct to breast cancer cryotherapy. *Oncol Lett.* 2021;21(6):458.
- [5]Partridge B, Rossmeisl JH, Kaloss AM, Basso EKG, Theus MH. Novel ablation methods for treatment of gliomas. *J Neurosci Methods.* 2020;336:108630.
- [6]陈目,刘威,刘宝林.肿瘤冷冻消融术的作用机理及应用[J].中国生物医学工程学报,2023,42(06):757-768.
- [7]智雅婧,郑媛,那顺孟和.氩氦刀冷冻消融靶向治疗中晚期恶性肿瘤的应用进展[J].当代医学,2021,27(15):191-194.
- [8]Wu C, Cao B, He G, et al. Stereotactic ablative brachytherapy versus percutaneous microwave ablation for early-stage non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study. *BMC Cancer.* 2024 Mar 6;24(1):304.
- [9]黄甘法,陈祖毅,张佰纳,等.冷冻消融联合免疫及靶向治疗肝癌的研究进展[J].现代临床医学,2025,51(02):128-131.
- [10]Baldanzi G. Immune Checkpoint Receptors Signaling in T Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3529. Published 2022 Mar 24. doi:10.3390/ijms23073529