

· 综述 ·

肝脏恶性肿瘤现代超低温冷冻治疗进展

方 文, 滕皋军

原发性及继发性肝癌为临床常见肿瘤,虽然手术切除仍为首选治疗方法之一,但由于患者常合并肝硬化、肿瘤多中心发生以及累及门静脉和肝静脉,切除率仍较低,化疗及放疗等效果也不令人满意^[1],探索其局部治疗仍为临床学家不断努力方向。近年来现代冷冻治疗技术因其治疗范围广、安全有效及微创等特点,显示了令人鼓舞的应用价值^[2-4]。

一、现代超低温冷冻史

低温冷冻治疗肿瘤应用已久,我国古代就有用冰块或冰盐水治疗乳房及颈部包块之记载。1961 年 Cooper^[5]液氮冷冻机的制成与应用标志现代冷冻史的开始,此后由于缺乏术中精确导引技术而一度停滞不前,直至上世纪 80 年代,术中超声的出现,使该技术再次引起人们极大的兴趣,并被广泛应用于肝脏、前列腺等实体肿瘤的治疗之中^[6,7]。90 年代氩氦刀用于临床,由于其冷冻过程的可控性及较细的冷冻刀头,使得其应用得以进一步普及^[8]。

二、冷冻器及其工作原理

常用的冷冻剂为液氮、氩气、NO 及 CO₂ 等,其制冷方式为直接注入直空管制冷、经加压膨胀方式(Joule-Thomson effect)或电热制冷(Peltier effect)。其制冷温度分别达 -196℃、-187.5℃、-89.5℃及 -78.5℃。现代液氮冷冻器可分为盘式或针状冷冻器,其表面温度可达 -165 ~ -195℃,其针状冷冻器最细直径可达 2 mm,可满足内镜及经皮穿刺冷冻的需求^[6]。氩氦刀为针状冷冻器,它利用氩气快速制冷,刀头处温度可达 -140℃,氦气缓慢复温,实验表明其快速冷冻速率及复温性能优于液氮冷冻器^[7,8]。

三、冷冻治疗肝脏肿瘤机制

关于冷冻治疗肿瘤的机制,多数学者认为可能是 ①细胞内冰晶(ICE)形成和冰晶的机械损伤,使细胞破坏溶解。②细胞脱水 and 皱缩。③细胞电解质浓缩和 pH 值改变。④微血管栓塞。⑤免疫学效应^[9,10]。以上机制的发生与冷冻速率、最终温度、冷冻持续时间及复温速率有关。快速冷冻-缓慢复

温模式被认为是细胞死亡的主要方式,虽然致使不同组织及肿瘤细胞死亡温度不一,但较一致的观点认为应低于 -40℃。冷冻-复温周期多应用 2 个周期模式,Mala 等^[11]表明 2 个周期冷冻-复温后冰球平均体积较单 1 个周期增大约 42%。冷冻持续时间多采用 15 ~ 20 min,文献表明应用 3 mm 冷冻刀头,15 min 后距刀头 12 mm 处可达 -40℃,而随着时间延长,更远距离处组织温度下降并不明显^[6]。

四、手术途径及导引监测方法

冷冻治疗肝脏肿瘤途径主要有开腹直视手术、经腹腔镜途径及经皮穿刺法 3 种。早期由于冷冻器为盘式或较粗大针式冷冻器,故常于手术中直视下进行。其优点为术后便于彻底止血,且穿刺冷冻部位不易受其他部位阻挡影响。创伤较大为其缺点。随着冷冻器械改进及引导设备的快速发展,经皮穿刺法及经腹腔镜途径得以广泛开展,并显示出微创技术的良好效果^[11-13]。早期术中监测冷冻范围采用针式测温电极,由于需插入多根监测电极,增加了创伤和技术的复杂性。近年来随着影像技术的发展,B 超、CT 及 MRI 被临床应用于冷冻过程的监测,可直接显示冰球的大小、形状以及与肝脏病灶的关系。实验表明冻球边缘覆盖至肿瘤边缘 1 cm 处,即可使肿瘤边缘细胞达 -40℃致死温度^[14]。在导向设备中,B 超易于实时监视,方便易行,但冰晶产生的反射界面使其远侧的冰球难以观察。CT 虽难以实时监测,但可观察较完整的冰球形态。近年来开敞式 MR 机及特制冷冻刀头,如玻璃冷冻刀头的出现,使 MRI 导向成为可能,使得冷冻范围的三维温度评估成为可能^[15,16]。在以上影像设备的导向下,可设计不同的冷冻刀头组合,以使病灶达到完全毁损^[17]。

五、肝脏肿瘤超低温冷冻治疗的适应证

冷冻治疗可广泛应用于原发性及继发性肝癌的治疗,尤其适用于无法手术切除的肿瘤^[6]。对于有出血倾向、腹水及肝功能较差(Child-C 级)患者不宜进行冷冻治疗^[18]。钱国军等^[4]认为经皮穿刺冷冻治疗时宜选择肿瘤直径 ≤ 5cm,且肿瘤数目不超过 3 个,对于直径 ≥ 5cm 肿瘤应结合 TACE 等治疗。

六、疗效

冷冻治疗被认为是治疗肝脏恶性肿瘤有效方法,但由于手术方法的不同和适应证标准不一,文献报道疗效差异较大。Ruers 等^[19]报道一组治疗 30 例不可切除结肠癌肝转移的长期随访研究,其 1、2 年生存率分别达 76%、61%。Seifert 等^[20]报道 49 例肝转移癌,其平均生存期达 23 个月。Zhou 等^[21]报道原发性肝癌的冷冻治疗,其 1、3 和 5 年生存率分别达 78.4%、54.1% 和 39.8%。Clavien 等^[22]报道肝动脉栓塞化疗后结合冷冻治疗 15 例原发性肝癌,5 年生存率达 79%,提示冷冻治疗与肝动脉栓塞结合可提高疗效,但尚未见相关实验及临床对照研究。

七、并发症

肝脏超低温冷冻治疗后并发症可能有出血、胆瘘、冷休克及肝、肾功能衰竭等。Seifert 等^[23]一项多中心性研究显示全球 2173 例肝脏冷冻治疗患者中病死率为 1.5% (33 例),其中急性心肌梗死、冷休克、出血及肝功能衰竭为主要死亡原因。心肌梗死的原因可能为冷冻部位距下腔静脉较近,导致大量低温血液回心及冷冻后细胞溶解造成高血钾所致,因此术中及术后应予以心电监护。冷休克的发生可能与冷冻组织体积过大及冷冻-复温周期数有关。术后出血可能与冰球破裂有关,术毕应彻底止血,穿刺通道可用明胶海绵条堵塞。对于肝表层的病灶可行开腹下治疗。另外术前结合行肝动脉栓塞治疗被认为可能减少出血的发生概率^[18]。

肝脏恶性肿瘤的超低温冷冻治疗为一种安全有效的治疗方法,它为不可手术切除的肝肿瘤患者提供了一条新的治疗途径。随着新型冷冻设备及引导技术的发展,必将因其微创、安全有效,从而迎来更加广泛的临床应用前景。

参 考 文 献

- Zhou XD, Yu YQ, Tang ZY, et al. Result of liver resection for primary liver cancer. *J Hep Bil Paner Surg*, 1994, 2: 118.
- Yeh KA, Fortunato L, Hoffman JP, et al. Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Am Surg*, 1997, 63: 63.
- Crews KA, Kuhn JA, McCarty TM, et al. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am J Surg*, 1997, 174: 614.
- 钱国军, 陈 汉, 吴胜佩, 等. 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 56 例临床分析. *腹部外科*, 2003, 16: 16.
- Cooper IS. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissue. *N Engl J Med*, 1963, 268: 743.
- Baust J, Gage AA, Ma H, et al. Minimally invasive cryosurgery-technological advances. *Cryobiology*, 1997, 34: 373.
- Hewitt PM, Zhao J, Akhter J, et al. A comparative laboratory study of liquid nitrogen and argon gas cryosurgery systems. *Cryobiology*, 1997, 35: 303.
- 于天骅, 王洪武, 周一欣, 等. Endocare 型氩氦刀冻结与复温性能的实验研究. *航天医学与医学工程*, 2003, 16: 60.
- Gage AA, Bust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*, 1998, 37: 174.
- Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*, 2002, 60: 40.
- Mala T, Edwin B, Tillung T, et al. Percutaneous cryoablation of colorectal liver metastases: Potentiated by two consecutive freeze-thaw cycles. *Cryobiology*, 2003, 46: 99.
- Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, et al. Perspectives and drawbacks of minimally invasive surgery for hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology*, 2002, 49: 56.
- Huang A, McCall JM, Weston MD, et al. Phase I study of percutaneous cryotherapy for colorectal liver metastasis. *Brit J of Surg*, 2002, 89: 303.
- Popken F, Seifert JK, Engelmann R, et al. Comparison of iceball diameter and temperature distribution achieved with 3-mm accuprobe cryoprobes in porcine and human liver tissue and human colorectal liver metastases in vitro. *Cryobiology*, 2000, 40: 302.
- Tack J, Speetzen R, Heschel I, et al. Imaging of interstitial cryotherapy-an in vitro comparison of ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Cryobiology*, 1999, 38: 250.
- Samset E, Mala T, Edwin B, et al. Validation of estimated 3D temperature maps during hepatic cryo surgery. *Magn Reson Imag*, 2001, 19: 715-721.
- Berger WK, Poledna J. New strategies for the placement of cryoprobes in malignant tumors of the liver for reducing the probability of recurrences after hepatic cryosurgery. *Intern J Colorect Dis*, 2001, 16: 331.
- Clavien PA, Kang KF, Morse M, et al. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6: 95.
- Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, et al. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Brit J Surg*, 2001, 88: 844.
- Seifert JK, Achenbach T, Heintz A, et al. Cryotherapy for liver metastases. *Intern J Colorect Dis*, 2000, 15: 161.
- Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14: 171.
- Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6: 95.
- Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg*, 1999, 23: 109.

(收稿日期 2004-04-26)

作者: [方文](#), [滕皋军](#)
作者单位: [210009, 南京, 东南大学附属中大医院放射科](#)
刊名: [介入放射学杂志](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2005, 14(1)
被引用次数: 2次

参考文献(23条)

1. [Zhou XD, Yu YQ, Tang ZY](#) [Result of liver resection for primary liver cancer](#) 1994
2. [Yeh KA, Fortunato L, Hoffman JP](#) [Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinoma](#) 1997
3. [Crews KA, Kuhn JA, McCarty TM](#) [Cryosurgical ablation of hepatic tumors](#) 1997
4. [钱国军, 陈汉, 吴胜佩](#) [经皮穿刺氩氮刀冷冻治疗肝癌56例临床分析](#)[期刊论文]-[腹部外科](#) 2003
5. [Cooper IS](#) [Cryogenic surgery:a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissue](#) 1963
6. [Baust J, Gage AA, Ma H](#) [Minimally invasive cryosurgery-technological advances](#) 1997
7. [Hewitt PM, Zhao J, Akhter J](#) [A comparative laboratory study of liquid nitrogen and argon gas cryosurgery systems](#) 1997
8. [于天骅, 王洪武, 周一欣](#) [Endocare型氩氮刀冻结与复温性能的实验研究](#)[期刊论文]-[航天医学与医学工程](#) 2003
9. [Gage AA, Bust J](#) [Mechanisms of tissue injury in cryosurgery](#) 1998
10. [Hoffmann NE, Bischof JC](#) [The cryobiology of cryosurgical injury](#) 2002
11. [Mala T, Edwin B, Tillung T](#) [Percutaneous cryoablation of colorectal liver metastases:Potentiated by two consecutive freeze-thaw cycles](#) 2003
12. [Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P](#) [Perspectives and drawbacks of minimally invasive surgery for hepatocellular carcinoma](#) 2002
13. [Huang A, McCall JM, Weston MD](#) [Phase I study of percutaneous cryotherpay for colorectal liver metastasis](#) 2002
14. [Popken F, Seifert JK, Engelmann R](#) [Comparison of iceball diameter and temperature distribution achieved with 3-mm accuprobe cryoprobes in porcine and human liver tissue and human colorectal liver metastases in vitro](#) 2000
15. [Tack J, Speetzen R, Heschel I](#) [Imaging of interstitial cryotherapy-an in vitro comparison of ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging](#) 1999
16. [Samset E, Mala T, Edwin B](#) [Validation of estimated 3D temperature maps during hepatic cryo surgery](#) 2001
17. [Berger WK, Poledna J](#) [New strategies for the placement of cryoprobes in malignant tumors of the liver for reducing the probability of recurrences after hepatic cryosurgery](#) 2001
18. [Clavien PA, Kang KF, Morse M](#) [Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis](#) 2002
19. [Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ](#) [Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery](#) 2001

20. [Seifert JK, Achenbach T, Heintz A Cryotherapy for liver metastases](#) 2000
21. [Zhou XD, Tang ZY Cryotherapy for primary liver cancer](#) 1998
22. [Clavien PA, Kang KJ, Selzner N Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis](#) 2002
23. [Seifert JK, Morris DL World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy](#) 1999

引证文献(2条)

1. [陈波, 许健, 曹建民, 胡小波, 周长圣, 高大志, 卢光明 氩氦刀冷冻治疗肺癌及疗效评估\[期刊论文\]-介入放射学杂志](#) 2009(7)
2. [吕玉波, 李成利, 柳明, 于静, 张传臣, 谢国华 磁共振引导下氩氦刀冷冻消融治疗颌面部巨大肿瘤初探\[期刊论文\]-中华临床医师杂志\(电子版\)](#) 2007(4)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200501035.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: 94b59e96-bc8d-4ebf-86f5-9e1c00016005

下载时间: 2010年10月27日