

## •非血管介入 Non-vascular intervention•

## 国产冷冻设备(靶向刀)治疗肝癌临床应用

王辅明, 刘敬禹, 杨朝爱, 陈文会, 江旭, 杨继金

**【摘要】 目的** 探讨国产靶向刀治疗肝癌方法的近期疗效及安全性。**方法** 收集 2016 年 6 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日于 CT 引导下国产靶向刀冷冻消融治疗术的肝癌患者共计 41 例(52 个病灶), 通过 MRI 评价目标病灶完全消融率和近期的局部复发率及手术相关并发症。**结果** 41 个病例完全消融率为 90.2%, 在平均约 8 个月的随访时间里, 41 例患者全部存活, 术后 3、6 个月的累积局部复发率分别为 17.1%、25.9%, 所有患者均未出现严重并发症。**结论** 国产靶向刀治疗肝癌安全有效, 能有效灭活局部瘤体。

**【关键词】** 肝癌; 冷冻消融; 靶向刀; 国产

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-06-0530-04

**Clinical application of domestic cryoablation device in the treatment of liver carcinomas** WANG Fuming, LIU Jingyu, YANG Chaoyi, CHEN Wenhui, JIANG Xu, YANG Jijin. Department of Interventional Therapy, Affiliated Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: YANG Jijin, E-mail: jijinyang@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical short-term efficacy and safety of the use of domestic cryoablation device (targeted knife) in treating liver carcinomas. **Methods** The clinical data of a total of 41 patients with liver carcinoma (52 lesions in total), who received CT-guided cryoablation by using domestic cryoablation device during the period from June 1, 2016 to June 30, 2017, were collected. The complete ablation rate of target lesions, the short-term local recurrence rate and the surgery-related complications were evaluated with MRI. **Results** The complete ablation rate of the lesions in 41 patients was 90.2%. During an average follow-up period of about 8 months, all the 41 patients remained alive. The postoperative 3-month and 6-month cumulative local recurrence rates were 17.1% and 25.9% respectively, and no serious complications occurred in all patients. **Conclusion** For the treatment of liver carcinomas, the use of domestic cryoablation device is safe and effective, it can effectively inactivate the local tumor. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 530-533)

**【Key words】** liver carcinoma; cryoablation; targeted knife; domestic product

肝癌是我国常见的恶性肿瘤, 目前无论针对原发还是转移性肝癌, 手术切除是首选的治疗方法。但是手术切除的适应证受多种因素限制<sup>[1-2]</sup>, 切除率仅占 10%~20%<sup>[3-4]</sup>, 因此消融术已经作为肝癌的常规治疗手段, 常用的消融术主要包括射频、微波、冷冻等, 冷冻消融术作为其中一种消融技术, 具有消

融冰球边界清楚、参与激活机体肿瘤免疫功能、不损伤大血管、没有明显疼痛等优势, 而且对于原发性和转移性肝癌均适用, 在联合其他方式的综合治疗后可以极大地改善患者的预后, 因此在临床中获得越来越广泛的应用<sup>[5-15]</sup>。目前国内采用的冷冻设备主要以美国或以色列进口的氩氦刀为主, 氩氦冷冻消融工作原理基于焦耳-汤姆逊理论, 利用氩气在冷刀尖膨胀制冷消融肿瘤组织, 并且利用氦气在冷刀尖膨胀加热复温, 通过重复冷热交替增加对肿瘤组织的消融范围和消融效能。氩氦刀需使用氩气、氦气这两种高压气体作为冷媒, 其价格相当昂

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.06.008

基金项目: 国家临床重点专科军队建设项目

作者单位: 200433 上海 第二军医大学附属长海医院介入科

通信作者: 杨继金 E-mail: jijinyang@sina.com

贵,仅在国内为数不多的一线城市可以购得,这在一定程度上限制了氩氦刀在国内的普及和发展。本研究使用国产冷冻设备(靶向刀)同样基于焦耳-汤姆逊理论,同氩氦刀的主要区别在于仅需使用价格便宜的常规压力的工业氩气和氮气作为冷媒制冷消融肿瘤组织,利用电加热复温完成热循环。本研究探讨靶向刀在治疗肝癌的近期疗效及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料 收集 2016 年 6 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日于我科行 CT 引导下经皮穿刺靶向刀冷冻消融术治疗的肝癌患者 41 例,其中 3 例共行 2 次冷冻消融治疗(其中 2 例第 1 次病灶未完全消融,遂行第 2 次消融,另外 1 例为术后 5 个月后肝内出现新发转移病灶),其余 38 例均行 1 次冷冻消融治疗。男 33 例,女 8 例,年龄 27~82 岁,中位年龄 58 岁。41 例患者中包括原发性肝癌 20 例,转移性肝癌 21 例(均为结直肠癌肝转移)。原发性肝癌患者均符合原发性肝细胞癌诊断标准<sup>[16]</sup>,肝转移癌患者均有明确的肿瘤病史及有肝穿刺病理学诊断或符合临床综合诊断标准。患者肝功能为 Child A/B 级。病灶数目为 1、2 个病灶(单个病灶 30 例,2 个病灶 11 例)。病灶直径为 0.6~4 cm( $\leq 1$  cm 病灶 5 个、1~3 cm 病灶 37 个,3 cm 以上病灶 10 个)。病灶位于肝右叶 40 个,肝左叶 12 个。所有患者一般情况良好,无明显心肺功能障碍,无冷冻治疗禁忌症,在充分了解手术风险后,均表示同意接受冷冻治疗,并签定相关知情同意书。

1.1.2 仪器设备 冷冻设备采用国产靶向刀(型号 AT-2008-II)作为冷冻治疗系统,以氩气和氮气作为冷媒,有 4 个独立输出通道,本组研究全部使用刀头直径 1.5 mm(冷冻区域长 3 cm)的直型冷刀。影像引导设备采用 SIEMENS 64 排螺旋 CT。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据患者的术前影像资料,分析目标病灶的部位、大小选择冷刀数量,选择合适体位(仰卧、俯卧或侧卧)在 CT 扫描引导下确定穿刺点和进针角度、深度,并在体表做好标记。穿刺点消毒、铺巾,根据 CT 扫描图像按预定穿刺途径将冷刀插入冷冻靶区,启动靶向刀冷冻靶区迅速降温至 $-140$ 至 $-160$  °C,冷冻时间持续 6~15 min,开启复温模式(3 min 左右)使靶向区复温至 50°C 以上,重

复上述冷热循环 1 次后治疗结束。在冷冻消融开始 3 min 后 CT 扫描 1 次,之后每隔 2 min 扫描 1 次,观察冰球范围,若冰球靠近膈肌、肠管、胆囊、心包等重要脏器,立刻停止冷冻循环。若经 2 次循环消融后,冰球仍然没有完全覆盖病灶边缘(冰球范围超出肿瘤范围 5 mm 以上定义为完全覆盖),复温后调整刀头位置,增加 1 次循环。术毕撤出冷刀,伤口给予纱布覆盖。术后常规保肝、止血、对症等治疗。

1.2.2 疗效及安全性评估 治疗术后 1 个月行肝脏增强 MRI 检查观察目标病灶的情况,目标病灶 MR 增强检查后病灶周围完全无强化,病灶周围形成明显环状影与周围正常肝组织分界清,则判定为病灶的完全消融。之后每隔 1 至 2 个月复查肝脏 MRI,若发现病灶区域内出现活性或病灶周围出现新的活性灶则判定为局部复发。所有患者长期随访生存率。观察所有患者术中、术后疼痛、发热、邻近脏器损伤、大出血、冻伤等手术相关并发症情况,所有患者在术前 1 d、术后 1~3 d 检查并评估血常规、及肝肾功能指标。

## 2 结果

冷冻消融术后对所有患者进行随访,随访时间最短为 1 个月最长为 13 个月,其中随访时间 3 个月以上为 33 例,6 个月以上为 26 例,41 例患者术后 1 个月复查肝脏 MRI 共计 4 例患者目标病灶残留活性,完全消融率为 90.2%(37/41)。治疗后 3 个月内共计复发 4 例,6 个月内共计复发 7 例,根据患者随访时间及发现病灶复发时间,通过统计学软件 SPSS 计算术后 3、6 个月内的局部累积复发率分别为 17.1%、25.9%。未完全消融的 4 例患者,2 例选择再次冷冻消融,另外 2 例及其他局部复发的患者均进一步接受射频消融、TACE 或靶向治疗等其他抗肿瘤治疗。所有患者冷冻消融术中、术后,并未出现胆漏、出血、感染、冷休克等严重并发症。治疗术中、术后有 19.5%(8/41)的患者出现肝区轻微疼痛不适(疼痛评分均 $<3$  分);术后 34.1%(14/41)患者出现不同程度发热,一般均低于 39.0°C;53.6%(22/41)患者术后 ALT、AST 指标出现升高,29.2%(12/41)患者术后出现血小板指标不同程度下降;19.5%(8/41)的患者出现术后白细胞不同程度的下降;4.9%(2/41)患者术后出现少量气胸;9.8%(4/41)患者出现针道周围皮肤冻伤。图 1。



①术前肝脏 MR 图像;②靶向刀消融术前 CT 图像;③冷冻消融术中 CT 图像,冰球完全覆盖病灶;④术后 3 个月复查肝脏 MR 图像

图 1 原发性肝癌肝移植术后肝左叶复发病灶冷冻治疗前后图像对比

### 3 讨论

冷冻消融治疗肝癌的合理性主要源于射频消融肝癌的丰富经验以及冷冻消融治疗其他实体瘤如肾癌、前列腺癌和肺癌的优异临床效果<sup>[17-18]</sup>。相对于射频、微波消融的主要优势在于治疗时在影像引导下治疗冰球清晰可见,可实时对治疗区域的精确评估,这一特性也使得冷冻消融有更高的安全性和更多的消融适应部位。本组研究的共计 52 个病灶中,其中 28 个病灶位于肝包膜下、膈顶、肝门部、胆囊旁等部位(图 1,病灶靠近心包膜),如果选择常用的射频或者微波消融,治疗过程中势必疼痛反应较大,这就增加了麻醉的需要,大大减低了患者的依从性。另外部分病灶曾行射频消融术,但是治疗效果不佳,病灶周围仍有活性,射频治疗后的病灶局部组织凝固坏死形成瘢痕样结构,若再次行射频消融,射频针难以在病灶内完全展开。本研究中的所有目标病灶在选择靶向刀冷冻消融治疗后,均顺利完成治疗过程。

国产靶向刀使用氩气和氮气作为冷媒,利用氩气冷冻速率快、氮气冷冻终点温度低的特点,可以在 60~90 s 内使得冷冻靶区达到 $-150^{\circ}\text{C}$ ,基本达到和进口氩氦刀相媲美的冷冻效率。本研究中共计完成的冷冻消融的 41 例(共计 52 个病灶),冷冻术后完全消融率为 90.2%,所有患者目前均存活,目标病灶治疗后 3、6 个月的局部累积复发率分别为 17.1%、25.9%。Rong 等<sup>[19]</sup>对 866 例肝癌患者行经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗进行研究随访,包括 1 401 个病灶,冷冻消融治疗了 1 197 个,完全缓解 1 163 个(97.2%),术后 5 年生存率为 59.5%。本组研究中患者随访时间较短,无法评价远期疗效及生存率,但是完全消融率及近期的疗效值得肯定。

冷冻消融是一种微创技术,受肝功能分级、冷冻针直径、肿瘤位置和面积及消融时间等因素的影响,并发症的发生率不一,较为严重的并发症常与治疗

经验尚不成熟有关。Rong 等<sup>[20]</sup>回顾性研究 1 595 例氩氦刀冷冻消融病例中,出现严重并发症为 3.4%(主要包括冷休克、肝破裂出血、胆漏、肠瘘、严重肝损伤等),次要并发症共计 14.3%(主要包括发热、肝区疼痛、轻微肝损伤、自限性血气胸等)。本研究中的所有患者均未出现严重并发症,部分患者出现的一些次要并发症在常规对症处理后均逐渐恢复。较为严重的并发症主要为皮肤冻伤,4 例(9.8%)患者出现针道周围皮肤冻伤,可能是因为靶向刀的刀头较细且质地偏软,在穿刺的过程易出现刀头弯曲变形使得刀芯中空结构改变造成温度绝缘保护层损坏而导致刀头全长形成低温,在冷冻过程中主要表现为刀头及刀柄的结霜。4 例出现皮肤冻伤的患者在术后 1 个月后复查肝脏 MRI,针道周围正常肝脏组织并未出现影像学异常,因此在发现刀头结霜后及时停止冷冻过程并不会造成针道周围正常肝脏组织的冻伤。对于局部皮肤的冻伤,按常规皮肤冻伤治疗处理后可逐渐恢复。部分患者术后出现血小板的明显下降,对于合并肝硬化的患者,基础血小板较低的患者应当慎用冷冻消融。本组研究中并未出现任何严重并发症的发生,可能因为本组研究中总体例数较少,而且纳入研究的目标病灶普遍较小(最大病灶直径 4 cm,直径小于 3 cm 的病灶占 77%),一般认为病灶直径 $>6\text{ cm}$ ,冷冻消融相关的严重并发症发生率会明显增加。

靶向刀冷刀的直径为 1.5 mm,可以直接穿刺抵达病灶,而部分进口氩氦刀则需要 18 G 穿刺针预先穿刺形成通道,引入超硬导丝及 5 F 血管鞘,才能够引入冷刀,操作较为复杂,手术创伤及出血风险大大增加。冷冻治疗中所需要的冷刀数目及摆放位置取决于目标病灶的大小及形状,根据同等型号进口氩氦刀相关研究经验,对于直径 $<2\text{ cm}$ 的病灶一般使用 1 把冷刀即可达到完全消融<sup>[21]</sup>,较大病灶需要应用多把冷刀,各冷刀之间的冷冻效果有协同



作用。我们在使用过程中对于直径 $<3$  cm 的病灶,一般使用单把冷刀冰球基本可以完全覆盖目标病灶。对于 3 cm 以上的病灶,则需要 2 把以上冷刀联合消融。本研究中绝大部分病灶消融采用 2 次循环。少部分病灶在 2 次循环后,CT 扫描后发现冰球覆盖效果欠佳,复温后适当调整刀头位置增加 1 次循环,因为增加冷冻消融时间及次数仅有限增加冰球的体积<sup>[22]</sup>。本组研究中靶向刀的单次冷冻循环时间为 6~15 min,根据病灶大小及冷冻过程中 CT 监视下的实时冰球大小控制冷冻时间长短,当冰球覆盖病灶周围组织 5 mm 即可停止,并不建议过多的消融病灶周围正常肝脏组织,尤其是合并肝硬化的病人更应该尽量保留正常肝脏组织<sup>[23]</sup>。有些文献观点认为冰球覆盖 5 mm 的病灶旁组织似乎不足,对于确定冷冻消融有效、安全边缘还需进一步研究。

本研究认为国产靶向刀冷冻消融术可以作为治疗肝癌局部消融的有效选择,安全性较高,近期的治疗效果值得肯定,且较进口氩氦刀价格便宜。该研究不足之处主要是,因为靶向刀是近 2 年研发使用的国产冷冻设备,缺乏长期治疗效果及生存率的评价,但总的来说是不可切除肝癌的一种有效治疗手段。

#### [参考文献]

- [1] Hananel N, Garzon J, Gordon PH. Hepatic resection for colorectal liver metastases[J]. Am Surg, 1995, 61, 444-447.
- [2] Cha C, Lee FT Jr, Rikkers LF, et al. Rationale for the combination of cryoablation with surgical resection of hepatic tumors[J]. Gastrointest Surg, 2001, 5: 206-213.
- [3] Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumors[J]. Br J Surg, 2003, 90: 272-289.
- [4] Garcea G, Poleminivi N, O' Leafy E, et al. Two-stage liver resection and chemotherapy for bilobar colorectal liver metastasis[J]. Eur J Surg Oncol, 2004, 30: 759-764.
- [5] Littrup PJ, Ahmed A, Aoun HD, et al. CT-guided percutaneous cryotherapy of renal masses[J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18: 383-392.
- [6] Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, et al. Cryotherapy for breast fibroadenomas[J]. Radiology, 2005, 234: 63-72.
- [7] Ladd AP, Rescorla FJ, Baust JG, et al. Cryosurgical effects on growing vessels[J]. Am Surg, 1999, 65: 677-682.
- [8] Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responsesp[J]. Cryobiology, 2009, 58: 1-11.
- [9] Arciero CA, Sigurdson ER. Liver-directed therapies for patients with primary liver cancer and hepatic metastases[J]. Curr Treat Options Oncol, 2006, 7: 399-409.
- [10] Li Z, Fu Y, Li Q, et al. Cryoablation plus chemotherapy in colorectal cancer patients with liver metastases[J]. Tumour Biol, 2014, 35: 10841-10848.
- [11] 周 霖, 杨永平, 冯永毅, 等. 氩氦刀冷冻治疗原发性肝癌的初步临床研究[J]. 癌症, 2009, 28: 58-62.
- [12] 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[J]. 腹部外科, 2003, 16: 16-18.
- [13] 王春平, 陆荫英, 王新珍, 等. 经皮氩氦刀冷冻消融治疗原发性肝癌的疗效观察 (附 300 例报告)[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33: 1413-1417.
- [14] 黄 斌, 周 石. TACE 联合氩氦刀冷冻术治疗巨块型肝细胞癌的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 28-31.
- [15] 叶伟东, 纪建松, 涂建飞, 等. 氩氦刀冷冻消融联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 392-395.
- [16] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver[J]. J Hepatol, 2001, 35: 421-430.
- [17] 张志田, 郑斐群, 张永胜, 等. MRI 评价氩氦刀冷冻治疗前列腺癌 16 例疗效[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 527-529.
- [18] 陈 波, 许 健, 曹建民, 等. 氩氦刀冷冻治疗肺癌及疗效评估[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 510-514.
- [19] Rong G, Bai W, Dong Z, et al. Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria[J]. PLoS One, 2015, 10: e123065.
- [20] Rong G, Bai W, Dong Z, et al. Cryotherapy for cirrhosis-based hepatocellular carcinoma: a single center experience from 1595 treated cases[J]. Front Med, 2015, 9: 63-71.
- [21] Hinshaw JL, Lee FT Jr. Cryoablation for liver cancer[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2007, 10: 47-57.
- [22] Muller-Schweinitzer E. Arterial smooth muscle function after prolonged exposure to a medium containing dimethyl sulfoxide (Me2SO) and storage at -196 degrees C[J]. Cryobiology, 1994, 31: 330-335.
- [23] Lee DI, McGinnis DE, Feld R, et al. Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: intermediate results[J]. Urology, 2003, 61: 83-88.

(收稿日期:2017-08-27)

(本文编辑:俞瑞纲)