

肝癌的冷冻治疗

徐克成, 牛立志

徐克成, 牛立志, 广州复大肿瘤医院肿瘤冷冻治疗中心 广东省广州市 510300

徐克成, 1963年南通医学院本科毕业, 主要从事消化病(肝病)临床研究。

作者贡献分布: 徐克成和牛立志对此文贡献均等, 两人共同设计, 牛立志负责肝癌临床冷冻治疗的实施, 徐克成负责临床指导和文章写作。

通讯作者: 徐克成, 510300, 广州市新港西路167号, 广州复大肿瘤医院. xukc@vip.163.com

电话: 020-84196175 传真: 020-84195515

收稿日期: 2007-05-18 修回日期: 2007-11-30

Cryosurgery for hepatocellular carcinoma

Ke-Cheng Xu, Li-Zhi Niu

Ke-Cheng Xu, Li-Zhi Niu, Cryosurgery Center for Cancer, Guangzhou Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 510300, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ke-Cheng Xu, Guangzhou Fuda Cancer Hospital, 167 Xingang Western Road, Guangzhou 510300, Guangdong Province, China. xukc@vip.163.com

Received: 2007-05-18 Revised: 2007-11-30

Abstract

Cryosurgery is an important treatment modality for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). There are different forms of cryosurgery for HCC including intraoperative cryoablation with or without excision, laparoscopic liver cryosurgery, percutaneous liver cryoablation under the guidance of ultrasonography, CT or MRI. Cryoablation, as a local therapy for HCC, has certain advantages over other forms of treatment. It is able to destroy only tumor tissue in the liver while sparing more noninvolved tissues. Tumors close to the vessel systems can safely undergo cryoablation due to the warming effect of circulating blood in large blood vessels. Liver cryoablation is more effective than surgical resection for multiple liver tumors. Cryosurgery in combination with transarterial chemoembolization (TACE), alcohol injection or ^{125}I iodine seed implantation has a complementary efficacy. Clinically, cryosurgery for HCC is performed according to the following principles. Intraoperative or percutaneous cryosurgery may be performed for liver tumors $< 5\text{ cm}$ or $\leq 3\text{ cm}$, TACE for liver tumors $> 5\text{ cm}$ followed by percutaneous cryosurgery. Liver tumors > 5

cm with an irregular margin, may also undergo intraoperative or percutaneous cryosurgery followed by alcohol injection or ^{125}I iodine seed implantation in the margins of tumors.

Key Words: Cryosurgery; Hepatocellular carcinoma

Xu KC, Niu LZ. Cryosurgery for hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(3): 229-235

摘要

冷冻疗法已成为治疗不能手术切除肝癌的重要手段。冷冻方法可选择手术中冷冻, 切除或不切除肿瘤、腹腔镜下冷冻, 或在超声、CT或MRI监测下, 经皮冷冻。作为一局部治疗, 冷冻具有超越其他治疗方法的若干优点: 仅消融肝内肿瘤组织, 而少伤及正常组织; 由于大血管流动血流的温热作用, 冷冻可安全地治疗临近大血管的肝肿瘤; 冷冻比之手术更适宜治疗肝多发性肿瘤。冷冻联合肝动脉化学栓塞(TACE)、酒精注射或 ^{125}I 碘粒子植入, 有相辅相成的作用。对于冷冻在肝癌治疗中应用, 可归结如下: (1)小于5 cm, 尤其小于3 cm的肝癌, 数目不超过3个, 可以手术中冷冻或经皮冷冻。(2)大于5 cm的肝癌, 先作TACE, 再给予经皮冷冻。(3)大于5 cm, 边缘不整, 预计冷冻不完全的肝癌, 可予手术中或经皮冷冻, 同时在冷冻区周边部注射酒精或植入 ^{125}I 碘粒子。

关键词: 冷冻疗法; 肝肿瘤

徐克成, 牛立志. 肝癌的冷冻治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16(3): 229-235

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/229.asp>

0 引言

原发性肝癌的首选治疗是手术切除, 术后5年生存率30%-40%, 但只有10%左右的肝癌能得以手术切除。肝移植在选择性病例中可取得良好效果, 但也只适用于小肝癌, 肿瘤超过3 cm或有3个以上瘤结节者, 移植后效果不佳。近年来微创消融技术应用于肝癌治疗, 这些方法包括化学消融(酒精和醋酸)、热消融(射频, 微波和超声)和

■背景资料

原发性肝癌的首选治疗是手术切除, 但只有一少部分肝癌能得以手术切除。肝移植在选择病例中可取得良好效果, 但也只适用于小肝癌, 肿瘤超过3 cm或有3个以上瘤结节者, 移植效果不佳。目前冷冻疗法已成为治疗不能手术切除的肝癌的重要手段。

■同行评议者

秦华东, 教授, 黑龙江省哈尔滨医科大学附属第二医院普外四科

■研究前沿

冷冻疗法是一种原位肿瘤消融手段,与手术切除相比较,冷冻治疗更具有优点。

冷消融^[1]

1970年德国Stucke和Hirte^[2]首先介绍冷冻治疗肝恶性肿瘤。1976年Ikeda^[3]在实验研究中发现冷冻肝肿瘤后出现对远隔病变的免疫反应。随后,包括我国在内许多国家相继应用冷冻治疗肝肿瘤^[4-6]。目前,冷冻疗法已成为治疗不能手术切除的肝癌的重要手段。据Siefert *et al*^[4]在1988年统计,全世界有72个单位应用冷冻技术,共治疗肝癌2173例。我们对2001-03/2006-10共1030例肝癌患者作了冷冻治疗,其中原发性肝癌710例,继发性肝癌320例,多数采用经皮途径完成^[6]。本文主要介绍原发性肝细胞癌冷冻治疗。

1 病例选择

冷冻疗法主要适用于不能手术切除的肝癌患者。选择病例时应考虑以下几点^[6-7]:(1)肝内肿瘤因为瘤块过大,邻近大血管、胆管或重要脏器,或呈多发性分布难以手术切除者和由于肝储备功能不良难以耐受手术者,可考虑作手术中或经皮冷冻治疗。(2)与手术切除联合应用,以求完全清除癌组织。(3)肝内肿瘤十分邻近肝内胆管汇合部患者,不适合冷冻治疗,但对邻近大血管(如肝动脉和门静脉)的肿瘤,由于血液的温热作用,冷冻一般不会伤及血管壁,因此可谨慎地进行冷冻治疗。(4)肝内肿瘤范围超过全肝50%者,不适宜作冷冻治疗。(5)有腹水存在者,应先消除腹水,再考虑冷冻治疗。对肝储备功能较差者,应主要考虑作经皮或经腹腔镜冷冻,而不宜作剖腹冷冻。(6)有肝外转移患者,一般不宜作冷冻治疗。但如转移灶数目不多或仅于一处(如肺),可同时作转移灶冷冻治疗。

2 冷冻方法

取决于肝癌的部位和大小,患者肝功能和全身状态,以及术者的技术和设备条件。冷冻方法可选择^[4]:(1)手术中冷冻:对肿瘤先冷冻,再切除,或仅冷冻而不予切除^[7-8]。(2)经皮冷冻:在超声、CT或MRI引导下,经皮穿刺插入冷冻探针,将肝内肿瘤消融^[9-10]。对于位于肝上部,邻近下腔静脉、肝静脉和膈肌的肝癌,经腹途径常不易显露病变,可取经胸途径^[11]。(3)腹腔镜下肝冷冻治疗:在腹腔镜直视下将肝内肿瘤部分或全部予以冷冻^[12-14]。

冷冻过程中必须密切监测温度和冰球的演变。氩氦冷冻系统冷冻探针头部设有温差电偶,开机后即显示温度,可进行动态监测整个冷、

热循环治疗的过程,同时配备有4支外接温差电偶,长约12 cm,可插入肿瘤周边区,实时监控温度变化。要求靶区温度应低于-40℃。

冷冻治疗开始后,在超声上出现以探针为中心的向外逐渐扩大的强回声团;随着冰球快速的增大,出现一结石样强回声半月形光环,其后有大片的无回声区声影。组织学显示,上缘强回声半月形光环反映为靶组织完全结冰,发生冷冻坏死^[15-16]。

停止冷冻,自然复温或氦气复温时,随着整个冰球全部溶解,结石样回声由内向外逐渐消失,形成一个低密度的回声区,其周围与正常组织之间有明显的暗环。经过2个轮回冷冻-复温治疗后,肿瘤区外围与正常组织交界处的暗环更为明显。

应用彩色多普勒血流显像(CDFI)可监视肝肿瘤局部血流的变化。原发或转移性肝癌的血供90%-95%来自肝动脉,CDFI不仅可以观察正常肝脏血管的走向、分布,而且可以检测出异常的血管,特别是肿瘤血管。原发性肝癌的CDFI特点是:彩色血流可呈提篮状,包绕癌瘤,伸向瘤内或呈散状彩点分布,动脉和门静脉血流流速加快。冷冻治疗时随着冰球扩展到整个癌瘤,可见瘤体外围的彩色血流逐渐减慢以至全部消失。治疗后局部CDFI示血流消失为肿瘤灭活的重要指标之一。

近年来,随着介入MRI技术的发展,临床上应用MRI引导作肝癌经皮冷冻治疗。与超声仅显示冰球前部,后部因声影不能显示不同,MRI能显示冰球的全部轮廓^[17]。但由于费用昂贵,且操作较复杂,目前尚未能推广应用。

3 冷冻后处理

定期检查肿瘤标记(如AFP、CEA)和超声、CT,以了解有无肿瘤复发。必须指出的是,肝癌冷冻后的CT表现可类似于肝脓肿或梗塞,需仔细鉴别,以避免将治疗后正常的表现误认为并发症。在平扫CT或MRI上,冷冻区显示出较原肿瘤区稍大(覆盖肿瘤区)的低密度或低信号区域,增强扫描后局部无强化,提示肿瘤坏死。按Kuszyk *et al*^[18]统计,经冷冻治疗的病变,CT上主要表现为低密度,54%呈楔形,29%呈圆形,21%呈泪滴形,36%含有气体,93%内有出血,静脉造影后54%的病灶显示外周性增强影。

4 临床报道

4.1 单纯冷冻治疗 剖腹冷冻治疗肝细胞癌的资料较多^[19-23]。Shafir *et al*^[19]于1996年报告39例肝

癌接受冷冻治疗, 其中结直肠癌肝转移25例, 肝细胞癌4例, 在平均随访期14 mo内, 所有接受完全性冷冻治疗的病例均生存, 其中51%的病例无病生存. Crews *et al*^[8]报告40例肝恶性肿瘤经开放性冷冻治疗后, 存活率18 mo的肝细胞癌患者占60%, 结直肠癌肝转移患者占30%. Adam *et al*^[24]评价了34例不能切除性肝细胞癌和结直肠癌肝转移患者冷冻治疗的结果. 无术中死亡. 在平均随访期16 mo内, 局部复发率在肝细胞癌为0%, 在结直肠癌肝转移为44%, 2年累积生存率分别为63%和52%, 分别有67%和20%的病例无疾病证据. Lam *et al*^[9]应用冷冻疗法治疗根治性肝切除后复发的肝细胞癌患者4例, 在12-23 mo的随访期内均生存. Sheen *et al*^[25]报告57例恶性肝肿瘤患者接受冷冻治疗, 其中一组41例结直肠癌肝转移, 另一组16例非结直肠癌转移性肝肿瘤(内5例肝细胞癌). 2组治疗后中位存活期分别为22和37 mo. Wren *et al*^[26]认为冷冻疗法主要作为肝癌的姑息治疗, 但在选择性病例中可达到治愈目的. 12例伴肝硬化的肝细胞癌患者(Ⅱ期2例, Ⅲ期1例, Ⅳ-A期7例, Ⅳ-B期2例)接受冷冻治疗, 在冷冻治疗后平均存活期为19 mo, 在作出诊断后为29 mo. 3例在冷冻后平均17 mo死于复发, 4例在冷冻后19 mo、诊断后38 mo复发, 但仍生存, 2例Ⅱ期患者分别在冷冻治疗后10和32 mo仍无复发. Rehrig *et al*^[27]报告24例肝细胞癌接受冷冻治疗, 其中6例为原发性, 18例为继发性, 在中位随访期33.7±6.8 mo, 总存活率为46%. Bilchik *et al*^[28]报告40例肝恶性肿瘤接受手术中冷冻治疗, 其中结直肠癌肝转移27例, 肝细胞癌8例. 这些患者接受冷冻治疗的原因是肿瘤位于两叶或中心区、肝功能储备差、有其他疾病或肝楔形切除后切缘有癌肿残余. 术后18 mo存活率在肝细胞癌患者为60%, 结直肠癌肝转移患者为30%. 9例在平均17.7 mo的随访期内无疾病证据. Kosowski *et al*^[29]对8例肝细胞癌和25例转移性肝癌作冷冻治疗. 13例的肿瘤为单个, 其余为多发性. 术后冷冻相关性并发症不超过9%, 总死亡率3%. Jungraithmayr *et al*^[30]对19例不能手术切除的肝癌患者进行冷冻治疗和冷冻加手术切除. 术后1年内27.3%的患者仍无复发生存, 中位生存期21 mo, 1和3年生存率分别为62.5%和15.8%. Kerkar *et al*^[31]回顾性分析98例肝癌(其中包括肝细胞癌14例)接受冷冻治疗的转规, 1、2、3和5年总生存率分别为81%、62%、48%和28%, 中位生存期33 mo, 无肝复发生存率分别为76%、

肿瘤大小	n	存活率(%)			
		1年	2年	3年	4年
< 5 cm	8	100.0	100.0	62.5	62.5
5-10 cm	104	89.4	69.2	54.8	46.2
>10 cm	40	70.0	49.5	37.5	27.5
总数	152	86.4	72.9	51.6	45.4

42%、24%和16%, 中位无肝复发生存期为20 mo; 冷冻病变的复发率5%.

Zhou *et al*^[32]1998年报告接受手术中冷冻治疗的235例肝细胞癌患者, 1、3、5年生存率分别为78.4%、54.1%和39.8%, 其5年生存率与一般报告的肝切除后5年生存率(41.3%)几乎无差别. 2005年周信达 *et al*^[33]又报告对84例接受冷冻切除的肝癌患者随访结果. 无手术死亡和严重并发症发生, 1、3和5年生存率分别为98.7%、83.9%和64.0%, 复发率分别为15.1%、30.1%和39.0%. Cha *et al*^[34]发现单纯冷冻和冷冻加手术切除的效果无差异. 他们在38例不能切除的肝癌患者比较了两种治疗方式. 结果显示: 1、2和4年总生存率分别为82%、65%和54%, 4年生存率在单纯冷冻组为64%, 冷冻加切除组为42%, 45 mo无病生存率分别为25%和36%, 局部复发率分别为12%和11%, 两组均无明显差异.

近年来, 经皮冷冻治疗肝癌已积累了较丰富经验. Nakazaki *et al*^[35]报告10例肝细胞癌和5例结直肠癌肝转移患者接受经皮冷冻治疗, 所有病例的肿瘤均小于3 cm. 结果显示病变呈完全反应者(CR)6例, 部份反应者(PR)5例, 无变化者(NC)2例, 进展者(PD)2例.

2001-03/2005-03徐克成 *et al*^[6]对550例肝细胞癌作了经皮冷冻治疗, 其中152例单独接受冷冻治疗, 并随访4年. 经临床评价, 这些病例的肿瘤均为不可手术切除性. 1、2、3和4年生存率分别为86.4%、72.9%、51.6%和45.4%, 肿瘤小于5 cm的患者存活率高于大于5 cm的患者(表1). 这一结果与Zhou *et al*^[32-33]报告的开放性冷冻治疗的结果相似.

4.2 冷冻和肝动脉化学栓塞联合治疗 肝动脉化学栓塞(TACE)可使肝癌瘤块缩小. 先予TACE, 待肿瘤缩小后再予冷冻, 可扩大冷冻有效范围, 提高冷冻效率, 减少复发.

Clavien *et al*^[36]报道15例不能切除性肝癌患者接受TACE和冷冻联合治疗, 所有病例均伴有肝硬化. 除1例外, 全部病例在冷冻治疗前均接

■相关报道
报道称, 射频消融与手术切除或冷冻治疗联合应用, 与单用射频治疗相比, 可减少出血和血小板减少等并发症发生, 缩短住院时间.

■应用要点

对于不能切除的肝癌,无论是原发性或继发性,微创治疗是一可替代手术的重要选择,其中以冷冻疗法最受关注,因为他不仅能治疗小肝癌,而且对大肝癌和邻近大血管的肝癌也适用。

受一次或几次TACE,未作TACE的1例患者在冷冻治疗后发生出血被迫再次接受手术。在平均随访期2.5年内,3例出现肝癌复发,13例均生存,最长者已生存5年,实际5年存活率为79%。

Qian *et al*^[37]报道34例原发性和转移性肝癌接受TACE-经皮冷冻治疗,在3-15 mo随访期内,41.1%的患者被认为获得临床治愈,表现为肿瘤标志物降至正常,CT/MRI显示肿瘤完全坏死。

2001-03/2004-06,我们对360例肝细胞癌患者作了TACE-冷冻序贯治疗^[38]。肝内肿瘤均大于5 cm,220例的肿瘤为单发,其余为多发,但数目不超过5个。所有病例经过详细评价被认为是肿瘤不可切除。TACE后2 wk检查CT,观察有无肿瘤缩小,如无缩小,再作1-2次TACE。冷冻治疗系在超声或CT引导下经皮完成。随访期6-36(中位21) mo。在随访期,超声和/或CT显示肿瘤CR者30例(8.3%),PR者228例(63.3%),NC者66例(18.3%),PD者36例(10.0%)。治疗前AFP升高者229例,治疗后86.9%的病例AFP明显降低或降至正常范围。在取得CR和PR的病例中,26.7%有肝内复发,但仅15.9%复发出现在冷冻部位。

4.3 冷冻与酒精注射联合治疗 经皮酒精注射是治疗小肝癌的方法,冷冻治疗肝癌的主要问题是冷冻区周边部难以彻底消融。在冷冻区边缘注射酒精,可弥补此缺陷。

Wong *et al*^[39]对12例肝癌患者先作超声引导下冷冻治疗,术后检查如有肿瘤复发或残存肿瘤,则给予酒精注射。全组病例1年存活率为50%,2年存活率30%。有1例患者治疗前肝癌大小达8 cm,治疗后无瘤生存已3年,另一例治疗前肿瘤大小13 cm,治疗后无瘤生存已2.5年。该2例肝癌均处于IV-A期(按TNM分期系统)。

2001/03-2003/01,我们对65例肝癌作了经皮冷冻治疗^[10,40]。其中,36例肿瘤大小超过6 cm。对这些患者,在给予经皮冷冻治疗后1-2 wk,于肿瘤边缘部注射无水酒精。在5-21(平均14) mo的随访期内,33例(50.8%)无瘤生存,22例(33.8%)生存,但出现复发,其中2例发生骨转移,3例肺转移,余17例肝内复发,但仅3例复发发生于原冷冻部位。此种低原位复发率,显然与酒精注射联合治疗有关。

4.4 冷冻联合¹²⁵碘粒子植入治疗 ¹²⁵碘粒子放射短程射线,较持久照射局部瘤组织。在冷冻区边缘和因特殊解剖位置无法有效冷冻的部位,植入¹²⁵碘粒子,也可弥补冷冻的不足,提高疗效。徐克成 *et al*^[6]对61例肝癌患者(男46例,女15例,年

龄28-78(中位41)岁,原发性43例,转移性18例),在冷冻的同时或稍后于冷冻区周边部埋置¹²⁵碘粒子,平均每例植入粒子29粒。41例接受随访18-42 mo,1、2和3年存活率分别为78%、65%和54%。

4.5 不良反应 肝冷冻治疗的不良反应总发生率为15%-20%,低于肝切除后的20%-30%。冷冻相关死亡率为1.5%^[41-42],与肝切除后相当,但接受肝冷冻者常为不适宜作肝切除者,这些患者在冷冻前即已处于较严重的基础状态。

1999年Seifert *et al*^[41]对应用冷冻疗法的299家中心发出询问,有134家作了回答。其中108家来自美国和加拿大,18家来自欧洲,5家来自亚洲和澳洲。72家中心共作肝冷冻治疗2173例,其中21例并发冷休克。该21例中,15例伴急性肾衰竭,12例伴急性呼吸窘迫综合征,8例伴弥漫性血管内凝血,13例伴血小板减少,6例伴肝衰竭,10例伴低血压休克,死亡6例。在22家中心中,每家至少有一例肝冷冻后死亡。在2173例接受肝冷冻患者中,死亡33例(1.5%)。死亡病例中20%以上是由于急性心肌梗死,在冷冻时可发生严重心律不齐,此可能与冷冻邻近下腔静脉的肿瘤时回心血流被降温,或细胞溶解后暂时性高血钾有关,坏死组织也可能释放能促发心肌梗死的某种物质。

肝冷冻治疗后常出现血小板降低。Pistorius *et al*^[43]观察了6例肝癌冷冻治疗后血小板变化,发现术后即开始下降,2 d后降至术前一半水平,第5天后逐渐上升,第10天恢复正常。血小板减少可导致血凝固异常、出血等并发症。处理在于密切观察,对症治疗,必要时输注血小板。

血小板减少的机制尚不完全清楚。已知血小板降低程度与冷冻损伤范围有明显相关性,因此目前认为冷冻本身是导致血小板减少的主要原因。Pistorius *et al*^[43]给患者冷冻前静脉注射核素铟(indium)标记的血小板,发现全身血小板放射性半减期为 1.4 ± 0.2 d,明显短于未作冷冻治疗的病例(2.4 d),血小板平均寿命为 3.0 ± 0.3 d,也短于对照组(5.2 d)。应用伽玛照相机全身扫描,显示肝及冷冻区域内血小板过量积聚,表现为肝(包括冷冻区)/脾放射性比率明显高于未冷冻的对照组。将MRI扫描图和伽玛照相图结合起来分析,发现冷冻区域容量占全肝的 $8.3\% \pm 1.3\%$,而冷冻区域放射性相当于非冷冻区域全部放射性,如按每单位容量计算,则冷冻区域血小板积聚量是肝内非冷冻区域的10

倍. 上述研究结果提示, 肝冷冻治疗后血小板减少是由于肝内冷冻区域大量摄取及破坏血小板所致.

徐克成 *et al*^[6]曾分析1500例接受经皮冷冻治疗者发生的不良反应, 其中320例接受了肝冷冻治疗. 5例死亡, 治疗相关死亡率1.5%, 如除外寒战发热、肝区疼痛、血清酶升高和血小板减少等不良反应, 严重或较严重不良反应发生率为11.3%(表2).

5 讨论

5.1 冷冻疗法治疗肝癌的优点 冷冻疗法是一原位肿瘤消融手段, 与手术切除相比较, 冷冻治疗肝癌具有若干优点^[19,28,44]: (1)仅破坏肿瘤组织, 而不伤及或较少伤及非肿瘤组织, 这对肝细胞癌患者极为重要, 因为这些患者多数伴有肝硬化, 肝储备功能受损. (2)由于流动血流的温热效应, 如下腔静脉和门静脉等大血管能耐受冷冻, 因此, 邻近这些血管的肿瘤可安全地被冷冻治疗, 而手术切除这些部位的肿瘤常常甚为困难. (3)肝细胞癌常发生在肝硬化基础上, 由于肝硬化常累及全肝, 因此癌肿常为多发性, 对此种肝癌, 冷冻治疗比之手术切除更为可行.

5.2 不同冷冻途径的比较 肝癌冷冻途径有术中、腹腔镜下和经皮穿刺几种, 各有优缺点^[45]. 早先多采用开腹手术冷冻, 其优点是可准确进行冷冻, 同时可切除肿瘤, 且能探查腹腔内其他脏器. 在手术切除肿瘤后对切缘进行冷冻可显著减少局部复发率^[46]. 但需全身麻醉, 对患者侵袭性大, 不适用于全身和肝功能状况较差的患者; 腹腔镜下冷冻侵袭性相对较小, 也可探查腹腔其他脏器, 但仅适用于治疗肝表面尤其肝下表面的肿瘤, 难以同时应用多根探针冷冻; 经皮冷冻对患者侵袭小, 无需全身麻醉, 如能充分应用超声、CT或MRI监测, 也能准确地对靶组织进行冷冻, 可根据肿瘤大小, 同时应用多根探针冷冻, 且可反复冷冻, 适合肿瘤复发后再次治疗. 按国内经验, 经皮冷冻的患者存活期基本与手术冷冻的患者相似, 但不能探查腹腔内其他病变, 对肝下表面的肿瘤, 经皮冷冻不易达到完全消融目的, 且易并发癌结节破裂和出血, 对此种肿瘤, 以手术冷冻为宜.

对于肝上部, 邻近下腹静脉、肝静脉和横膈的肝肿瘤, 尤其对以前作过肝切除的残肝内肿瘤, 可经胸腔途径进行手术中冷冻. Stella *et al*^[11]用此法治疗复发性不能切除性结肠肝转移13

表 2 320例患者经皮肝冷冻治疗的不良反应

不良反应	n	%	转归
寒战发热	81	25.3	对症处理后改善
肝区疼痛	24	7.50	对症处理后消失
血清酶升高	286	89.38	2~3 wk后降低
腹腔出血	11	3.44	9例经保守治疗的停止, 2例手术止血
肝破裂	3	0.94	2例死亡
肝衰竭 ¹	4	1.25	3例死亡
胸腔渗液	15	4.69	经穿刺放液后, 全部吸收
胆漏	1	0.31	引流后治愈
肝脓肿	2	0.63	抗感染和引流后治愈
血小板减少	32	10	5例输血小板, 其余对症处理, 均恢复

¹指血清胆红素升高超过正常1倍、凝血酶原时间延长3 s以上、肝性脑病.

例, 共治疗17个肿瘤, 无一例手术死亡, 3例出现微小并发症, 中位住院日10 d, 冷冻治疗后, 3年存活率60%, 5年存活率58%.

5.3 肝冷冻和肿瘤播散 曾有人顾虑肝冷冻会促发肝癌播散. 但进一步研究证明这种顾虑是不必要的, 这是因为冷冻速度极快, 可迅速将癌细胞固定和附近微血管内血液冻凝, 从而阻止癌细胞脱落和扩散, 是为冷固定(cryosolidification). El-Shakhs *et al*^[47]作了以下实验: 将鼠结肠癌细胞直接注入鼠肝内, 制造实验性肝癌. 对照鼠在4~6 wk后被处死. 治疗组在诱发肿瘤后2 wk接受冷冻治疗, 再2~4 wk后被处死. 对照组中75%(9/12)发生肺转移, 而治疗组中仅38%(6/16)发生肺转移; 腹腔种植发生率在两组分别为42%和50%. 这一结果说明肝冷冻不会促发癌转移. Allen *et al*^[48]的实验也显示冷冻不会促进肝内残余肿瘤生长. 给鼠左肝植入肿瘤块, 14 d后给予肝切除或冷冻处理, 然后从门静脉注入肿瘤细胞, 观察肿瘤在肝内种植情况. 结果显示: 冷冻组肝内肿瘤结节(115±38)明显少于切除组(278±74, $P=0.04$).

有人根据一些实验结果, 对肝癌治疗采用手术切除或冷冻孰优孰劣提出质疑. Jacob *et al*^[49]报告实质性肝肿瘤鼠, 冷冻治疗后存活率高于接受肝切除鼠. 有认为肝切除可损害Kupffer细胞功能, 抑制全身免疫^[50], 而冷冻治疗后留在原位的瘤组织坏死后, 释放抗原, 可激发机体抗肿瘤免疫. 部分肝切除后肝产生生长因子, 血中纤维生长因子(FGF)水平升高, 而冷冻后无此现象. 由此设想, 也许冷冻比手术切除更适合肝癌的

■同行评价
本文临床资料较多, 数据丰富, 是一篇难得的好文章.

治疗,至少在手术中包含冷冻,可能对提高患者存活率有益。

5.4 射频消融与冷冻治疗的比较 某些学者评价了射频消融对不能切除性肝癌的治疗价值,认为比冷冻治疗更为安全。Pearson *et al*^[51]报告并发症发生率在冷冻治疗后为40.7%,而射频治疗后仅3.3%,早期局部复发也较多见于冷冻治疗后。但多数学者认为冷冻与射频消融两者均是安全的,易为患者耐受的治疗手段。局部肿瘤清除的有效性取决于许多因素,包括肿瘤大小、数目、部位和类型,到底选择哪一种治疗往往取决于使用者的经验和习惯。事实上,两者各有优缺点。射频消融治疗肝癌有肯定效果,也较安全,但仅限于治疗小肿瘤(<3 cm),而冷冻则可用于治疗较大的不能切除性肝癌。Bilchik *et al*^[52]在308例不能手术切除的肝肿瘤比较了两种治疗手段。对大于3 cm的肿瘤中位消融时间如用射频为60 min,如用冷冻则为15 min;局部复发率也以射频治疗的病例为多(38% *vs* 17%)。有报告射频消融与手术切除或冷冻治疗联合应用,与单用射频治疗相比,可减少出血和血小板减少等并发症发生,缩短住院时间。

6 结论

对于不能切除的肝癌,无论是原发性或继发性,微创治疗是一可替代手术的重要选择,其中以冷冻疗法最受关注,因为他不仅能治疗小肝癌,对大肝癌和邻近大血管的肝癌均适用。冷冻疗法可在手术中应用,也可经腹腔镜或经皮穿刺完成治疗过程。在超声或CT引导下,经皮冷冻消融治疗不能切除性肝癌,可获得类似于手术中冷消融所取得的存活率。冷冻与其他疗法如TACE、酒精注射和¹²⁵碘粒子植入联合应用可提高疗效。冷冻治疗的不良反应主要有出血和肝破裂,但如能仔细掌握适应证,在超声或CT监视下精细操作,多能避免严重并发症发生。

对于冷冻疗法在肝癌治疗中应用,可归结为以下:(1)小于5 cm,尤其小于3 cm的肝癌,数目不超过3个,可以手术中冷冻或经皮冷冻。(2)大于5 cm的肝癌,先作TACE 1-2次,再给予经皮冷冻。(3)大于5 cm,边缘不整,预计冷冻不完全的肝癌,可予手术中冷冻,切除或不切除肿瘤,或给予经皮冷冻,同时在冷冻区周边部注射酒精或植入¹²⁵碘粒子。(4)伴门静脉癌栓的肝癌,给予经皮冷冻,门静脉内植入¹²⁵碘粒子。

7 参考文献

- 1 徐克成,江石湖. 消化病现代治疗. 第1版. 上海: 上海科技教育出版社, 2001: 345-359
- 2 Stucke K, Hirte D. Cryosurgery of malignant liver tumors. *Acta Hepatosplenol* 1970; 17: 416-422
- 3 Ikeda K. Immune response of distant lesions following cryosurgery in the experimental tumor system. *Fukushima J Med Sci* 1976; 23: 45-67
- 4 Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb* 1998; 43: 141-154
- 5 Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Ma ZC. Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. Report of 60 cases. *Cancer* 1988; 61: 1889-1892
- 6 徐克成,牛立志. 肿瘤冷冻治疗学. 第1版. 上海: 上海科技教育出版社, 2007: 169-191
- 7 Korpan NN. Liver cryosurgery for primary and secondary liver tumors. in: Korpan NN (ed). *Basics of Cryosurgery*. Wein New York: Springer-Verlag, 2001: 117-120
- 8 Crews KA, Kuhn JA, McCarty TM, Fisher TL, Goldstein RM, Preskitt JT. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am J Surg* 1997; 174: 614-617; discussion 617-618
- 9 Lam CM, Yuen WK, Fan ST. Hepatic cryosurgery for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1998; 68: 104-106
- 10 Xu KC, Niu LZ, He WB, Guo ZQ, Hu YZ, Zuo JS. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2686-2689
- 11 Stella M, De Cian F, Mariani F, Quaglia F, Baldo S, Mithieux F, Meeus P, Kaemmerlen P, Rivoire M. Cryosurgery with transpleurodiaphragmatic approach in the treatment of non-resectable and recurrent hepatic metastasis from the colorectum. *Suppl Tumori* 2005; 4: S44
- 12 Lezoche E, Paganini AM, Feliciotti F, Guerrieri M, Lugini F, Tamburini A. Ultrasound-guided laparoscopic cryoablation of hepatic tumors: preliminary report. *World J Surg* 1998; 22: 829-835; discussion 835-836
- 13 Pistorius G, Menger MD, Feifel G. Minilaparotomy vs the percutaneous approach for minimally invasive hepatic cryosurgery. *Surg Endosc* 2000; 14: 207-209
- 14 Tait IS, Yong SM, Cuschieri SA. Laparoscopic in situ ablation of liver cancer with cryotherapy and radiofrequency ablation. *Br J Surg* 2002; 89: 1613-1619
- 15 Ross WB, Horton M, Bertolino P, Morris DL. Cryotherapy of liver tumours--a practical guide. *HPB Surg* 1995; 8: 167-173
- 16 Onik G, Gilbert J, Hoddick W, Filly R, Callen P, Rubinsky B, Farrel L. Sonographic monitoring of hepatic cryosurgery in an experimental animal model. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 1043-1047
- 17 Silverman SG, Sun MR, Tuncali K, Morrison PR, vanSonnenberg E, Shankar S, Zou KH, Warfield SK. Three-dimensional assessment of MRI-guided percutaneous cryotherapy of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 707-712
- 18 Kuszyk BS, Choti MA, Urban BA, Chambers TP, Bluemke DA, Sitzmann JV, Fishman EK. Hepatic tumors treated by cryosurgery: normal CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:

- 363-368
- 19 Shafir M, Shapiro R, Sung M, Warner R, Siclar A, Klipfel A. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996; 171: 27-31
- 20 Hobbs KE. Cryosurgery: its role in liver tumours. *HPB Surg* 1993; 7: 89-91
- 21 Ravikumar TS, Buenaventura S, Salem RR, D'Andrea B. Intraoperative ultrasonography of liver: detection of occult liver tumors and treatment by cryosurgery. *Cancer Detect Prev* 1994; 18: 131-138
- 22 Lau WY, Leung TW, Leung KL, Ho S, Leung N, Chan M, Lin J, Li AK. Cytorreductive surgery for hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3: 161-166
- 23 Wong LL, Limm WM, Cheung AH, Fan FL, Wong LM. Hepatic cryosurgery: early experience in Hawaii. *Hawaii Med J* 1995; 54: 811-813
- 24 Adam R, Akpinar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 39-38; discussion 48-50
- 25 Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 1396-1401
- 26 Wren SM, Coburn MM, Tan M, Daniels JR, Yassa N, Carpenter CL, Stain SC. Is cryosurgical ablation appropriate for treating hepatocellular cancer? *Arch Surg* 1997; 132: 599-603; discussion 603-604
- 27 Rehrig ST, Marshall S, Meghoo C, Peoples GE, Shriver CD. 5-year qualitative results of isolated cryosurgical ablation for hepatic malignancy at Walter Reed Army Medical Center(1). *Curr Surg* 2001; 58: 81-85
- 28 Bilchik AJ, Sarantou T, Wardlaw JC, Ramming KP. Cryosurgery causes a profound reduction in tumor markers in hepatoma and noncolorectal hepatic metastases. *Am Surg* 1997; 63: 796-800
- 29 Kosowski K, Nowak W, Danciewicz W, Milanowski W, Skucinski J. Cryotherapy of liver tumors. *Przegl Lek* 2005; 62: 1436-1439
- 30 Jungraithmayr W, Burger D, Olschewski M, Eggstein S. Cryoablation of malignant liver tumors: results of a single center study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 554-560
- 31 Kerkar S, Carlin AM, Sohn RL, Steffes C, Tyburski J, Littrup P, Weaver D. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery* 2004; 136: 770-779
- 32 Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 171-174
- 33 周信达, 汤钊猷, 余耀, 马曾辰, 吴志全, 张博恒. 冷冻肝切除对降低肝癌术后复发的初步评价. *中华外科杂志* 2005; 43: 439-441
- 34 Cha C, Lee FT Jr, Rikkers LF, Niederhuber JE, Nguyen BT, Mahvi DM. Rationale for the combination of cryoablation with surgical resection of hepatic tumors. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 206-213
- 35 Nakazaki H, Watanabe M, Hasebe Y, Takita W, Ooshiro M, Seo A, Kurihara A, Kobayashi K, Teramoto T, Hirano K. Percutaneous cryosurgery for liver tumors. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28: 1599-1602
- 36 Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, Morse MA, Suhocki PV. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 95-101
- 37 Qian GJ, Chen H, Wu MC. Percutaneous cryoablation after chemoembolization of liver carcinoma: report of 34 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 520-524
- 38 徐克成, 牛立志, 何卫兵, 郭子倩, 左建生, 胡以则. 化学栓塞-经皮冷消融序贯治疗不能切除的原发性肝癌. *现代消化及介入诊疗* 2004; 9: 134-137
- 39 Wong WS, Patel SC, Cruz FS, Gala KV, Turner AF. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma: results, complications, and alcohol ablation. *Cancer* 1998; 82: 1268-1278
- 40 徐克成, 牛立志, 胡以则, 何卫兵, 郭子倩, 左建生. 经皮冷消融联合酒精注射治疗不能切除的肝细胞癌. *中华消化杂志* 2003; 23: 544-547
- 41 Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999; 23: 109-113; discussion 113-114
- 42 Sarantou T, Bilchik A, Ramming KP. Complications of hepatic cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 156-162
- 43 Pistorius GA, Alexander C, Krisch CM, Feifel G, Schilling MK, Menger MD. Local platelet trapping as the cause of thrombocytopenia after hepatic cryotherapy. *World J Surg* 2005; 29: 657-660; discussion 661
- 44 Mala T. Cryoablation of liver tumours -- a review of mechanisms, techniques and clinical outcome. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006; 15: 9-17
- 45 Calvin HL. Minimally invasive hepatic cryosurgery. In: Korpan NN. *Basics of Cryosurgery*. WeinNewYork: Springer-Verlag, 2001: 133-135
- 46 Shen P, Hoffman A, Howerton R, Loggie BW. Cryosurgery of close or positive margins after hepatic resection for primary and metastatic hepatobiliary malignancies. *Am Surg* 2002; 68: 695-703; discussion 703
- 47 El-Shakhs SA, Shimi SA, Cuschieri A. Effective hepatic cryoablation: does it enhance tumor dissemination? *World J Surg* 1999; 23: 306-310
- 48 Allen PJ, D'Angelica M, Hodyl C, Lee J, You YJ, Fong Y. The effects of hepatic cryosurgery on tumor growth in the liver. *J Surg Res* 1998; 77: 132-136
- 49 Jacob G, Li AK, Hobbs KE. A comparison of cryodestruction with excision or infarction of an implanted tumor in rat liver. *Cryobiology* 1984; 21: 148-156
- 50 Panis Y, Nordlinger B. Experimental models for hepatic metastases from colorectal tumors. *Ann Chir* 1991; 45: 222-228
- 51 Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, Granchi J, Curley SA. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999; 178: 592-599
- 52 Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, Ramming KP, Morton DL. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000; 135: 657-662; discussion 662-664

编辑 李军亮 电编 郭海丽