

经皮冷冻治疗结直肠癌肝转移

徐克成 牛立志 穆 峰 周 亮 胡以则 杨大明 左建生

中国科学院广州生物医药与健康研究院附属复大医院冷冻治疗中心(510300)

背景:结直肠癌肝转移的手术切除率低,其他疗法效果亦欠佳。**目的:**探讨经皮冷冻治疗结直肠癌肝转移的疗效和安全性。**方法:**于超声或 CT 引导下,对 326 例不能手术切除的结直肠癌肝转移患者行经皮冷冻治疗,术后定期随访。**结果:**326 例患者共接受 526 次经皮冷冻治疗。治疗后 3 个月,基线 CEA 水平升高者中 77.6% 降至正常范围。280 例接受 CT 随访者中,冷冻病灶完全反应(CR)者 14.6%,部分反应(PR)41.1%,稳定(SD)24.3%,进展(PD)20.0%。中位随访期为 36 个月(7~62 个月),复发率为 41.7%。全部病例中位存活期为 29 个月(3~62 个月)。治疗后第 1、2、3、4、5 年存活率分别为 78%、62%、41%、34% 和 23%。肿瘤直径 ≤ 3 cm、肝右叶肿瘤、冷冻前 CEA ≤ 10 $\mu\text{g/L}$ 、冷冻后原先升高的 CEA 降至正常、冷冻治疗 2~3 次和冷冻后行经导管肝动脉化学栓塞(TACE)治疗者存活率较高。严重并发症发生率为 5.2%。**结论:**经皮冷冻治疗结直肠癌肝转移安全、有效,可作为肿瘤不能手术切除者的替代治疗手段。

关键词 结直肠癌肝转移; 冷冻疗法; 存活率分析; 随访研究

Percutaneous Cryosurgery for the Treatment of Colorectal Liver Metastases XU Kecheng, NIU Lizhi, MU Feng, ZHOU Liang, HU Yize, YANG Daming, ZUO Jiansheng. Cryosurgery Center for Cancer, The GIBH Affiliated Fuda Hospital, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou (510300)

Background: Most colorectal cancer patients with liver metastases are not the candidate for surgical resection, and the outcome of other therapies is also unsatisfactory. **Aims:** To investigate the efficacy and safety of percutaneous cryosurgery for the treatment of colorectal liver metastases. **Methods:** Three hundred and twenty-six patients with unresectable colorectal liver metastases underwent percutaneous cryosurgery under the guidance of ultrasound or CT. Regular follow-up was carried out after cryosurgery. **Results:** A total of 526 procedures of percutaneous cryosurgery were performed in these 326 patients. Three months after cryosurgery, the CEA levels of 77.6% of patients with elevated baseline CEA fell to normal range. Among 280 patients who received CT follow-up, cryotreated lesions showed complete response (CR) in 14.6% of patients, partial response (PR) in 41.1%, stable disease (SD) in 24.3% and progressive disease (PD) in 20.0%. The recurrence rate was 41.7% during a median follow-up of 36 months (range 7-62 months). The median survival was 29 months (range 3-62 months). The overall survival rate was 78%, 62%, 41%, 34% and 23% at 1-, 2-, 3-, 4- and 5-year, respectively, after cryosurgery. Patients with smaller hepatic tumors (≤ 3 cm in diameter), right lobe tumors, baseline CEA ≤ 10 $\mu\text{g/L}$, elevated baseline CEA falling to normal range after cryosurgery, 2-3 procedures of cryosurgery and additional post-procedural transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) had higher survival rate. The incidence of severe complications was 5.2%. **Conclusions:** Percutaneous cryosurgery is a safe and effective modality for the treatment of colorectal liver metastases. This technique should be regarded as an alternate approach when surgical resection is not possible.

Key words Colorectal Liver Metastases; Cryotherapy; Survival Analysis; Follow-Up Studies

肝转移是结直肠癌患者的主要死因。局限于肝内的转移灶可选择手术切除,患者 5 年存活率达 25%~39%^[1],但仅不到 25% 的患者有手术切除的机会^[2]。对于不能手术切除的结直肠癌肝转移,通常采用化疗或化学栓塞治疗,但效果不佳,患者中位存活期仅 12 个月左右^[3]。近年来冷冻治疗用于不能手术切除的肝肿瘤,效果令人鼓舞^[4]。本研究通过分析 326 例不能手术切除的结直肠癌肝转移患者的经皮

冷冻治疗结果,旨在探讨该方法的疗效和安全性。

对象与方法

一、研究对象

2001 年 3 月~2007 年 2 月,中国科学院广州生物医药与健康研究院附属复大医院共对 326 例结直肠癌肝转移患者行经皮冷冻治疗,其中男 243 例,女 83 例,年龄 32~84 岁,平均 54.8 岁。肝转移的诊断系

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2009.09.002

根据结直肠切除术中所见以及术后随访,结合肝脏影像学资料和 CEA 水平升高,其中 234 例经肝活检病理检查证实。

肝转移数 1、2、3 个和 >3 个者分别为 125 例 (38.3%)、105 例 (32.2%)、65 例 (19.9%) 和 31 例 (9.5%);肿瘤最大径 ≤ 3 cm、3~5 cm 和 >5 cm 者分别为 95 例 (29.1%)、124 例 (38.0%) 和 107 例 (32.8%)。65 例 (19.9%) 诊断结直肠癌时已发现转移 (同期转移),261 例 (80.1%) 系随后发现转移 (异期转移)。发现转移距结直肠切除术中位时间 12 个月 (0~42 个月),距冷冻治疗中位时间 4 个月 (1~14 个月),冷冻治疗距结直肠切除术中位时间 16 个月 (3~52 个月)。254 例 (77.9%) 基线 CEA 水平升高 ($>10 \mu\text{g/L}$)。216 例 (66.3%) 冷冻治疗前曾接受化疗。所有患者均经详尽检查评估为不能手术切除。冷冻治疗时已有肝外转移或肝衰竭者不纳入研究。所有患者均被告知有关冷冻治疗的指南。研究符合伦理学规范。

二、经皮冷冻治疗

采用 Endocare Cryocare™ 冷冻手术系统。于超声或 CT 引导下经皮将直径 1.7 mm 的冷冻探针插入肿瘤,探针数目视病灶大小而定,一般肿瘤直径 ≥ 3 cm 者,插入 3~5 根冷冻探针。先输出氩气以降温 (-187°C),待形成的冰球超过病灶边缘 1 cm 并持续 10~15 min 后,改注氮气进行复温 (67°C),复温时间与冷冻时间相等。共作 2 个冷冻-复温循环。第 2 个循环结束后拔出探针,于针道内填塞明胶海绵止血。

三、经导管肝动脉化学栓塞 (TACE) 治疗

肿瘤较大或多发,或冷冻治疗后 CEA 水平仍较高者,于 1~2 个月内接受 TACE 治疗。动脉内灌注药物为碘化油与多柔比星、顺铂、5-氟尿嘧啶或丝裂霉素 C 的混合物,同时予明胶海绵栓塞。

四、随访

冷冻治疗后每个月随访 1 次,连续 3 次,其后每 3~4 个月随访 1 次,行肝功能、CEA、腹部超声、CT 或正电子成像 (PET)-CT 检查。参照 WHO 实体瘤疗效评价标准评估冷冻治疗的疗效:完全反应 (CR) 为靶病灶消失 (瘢痕),部分反应 (PR) 为肿瘤缩小 $\geq 50\%$,稳定 (SD) 为肿瘤缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$,进展 (PD) 为肿瘤增大 $\geq 25\%$ 。

所有影像学资料均由同一位肝脏影像学医师评估。对影像学检查持续存在的结节,如 PET-CT 检查无肿瘤活动证据,或 CEA 水平降低或正常,或冷冻治疗后至少 6 个月未予其他治疗而病灶无变

化,视为肿瘤消除。对疑为复发的病灶,于超声引导下取活检,肝组织学检查结果阳性或影像学检查见病灶增大,结合 CEA 水平升高,判定为肿瘤复发。对复发的肿瘤,包括肝内复发和肝外复发 (转移),再次行冷冻治疗。

五、统计学分析

应用 SPSS 11.5 统计软件,以 Kaplan-Meier 生存曲线确定存活率,Log-rank 检验比较存活率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、经皮冷冻和 TACE 治疗

326 例患者共接受 526 次经皮冷冻治疗,175 例为单次冷冻,151 例为 2~4 次冷冻。

280 例患者于冷冻治疗后接受 TACE 治疗,98 例为单次治疗,120 例 2 次,62 例 3 次。

二、CEA 水平

冷冻治疗后 3 个月,254 例基线 CEA 水平升高者中 197 例 (77.6%) 降至正常范围,41 例 (16.1%) 升高,16 例 (6.3%) 无明显变化。

三、治疗反应

冷冻治疗后早期,肿瘤因冰冻边缘超过病灶而一过性增大,1 个月后逐渐缩小,6 个月时缩小最为明显。280 例接受 CT 随访者中,CR 41 例 (14.6%),PR 115 例 (41.1%),SD 68 例 (24.3%),PD 56 例 (20.0%)。

四、复发情况

中位随访期为 36 个月 (7~62 个月)。随访期内 136 例 (41.7%) 患者复发,其中 83 例 (61.0%) 仅肝内复发;34 例 (25.0%) 肝内无复发,但出现肺、脑、骨、淋巴结、腹膜等肝外转移;19 例 (14.0%) 肝内复发伴肝外转移,主要位于肺、骨和淋巴结。冷冻原位复发者 21 例,包括仅有原位复发者 7 例和原位复发伴肝内非原位复发者 14 例,占总复发例数的 15.4% 和总病例数的 6.4%。

五、存活率

全部病例中位存活期为 29 个月 (3~62 个月),随访期内死亡 196 例 (60.1%),存活 130 例 (39.9%),中位存活期分别为 26 和 36 个月。治疗后第 1、2、3、4、5 年存活率分别为 78%、62%、41%、34% 和 23%。

肿瘤直径 ≤ 3 cm、肝右叶肿瘤、冷冻前 CEA $\leq 10 \mu\text{g/L}$ 、冷冻后原先升高的 CEA 降至正常以及冷冻后行 TACE 治疗者存活率较高,而肿瘤数目、转

移发现时间、发现转移距冷冻时间、冷冻前化疗对存活率无明显影响(见表 1)。此外,存活率还与冷冻次数有关,接受 2~3 次冷冻者存活率高于单次冷冻者,但接受 3 次以上冷冻者存活率较低(见图 1)。

表 1 肿瘤特征和治疗与存活率的关系

临床参数	中位存活期(月)	存活率(%)		
		1 年	3 年	5 年
肿瘤数目				
≤3	38	81	40	20
>3	40	78	41	22
肿瘤直径				
≤3 cm*	39	92	64	34
>3 cm	21	70	41	21
肿瘤部位				
右叶 *	33	87	57	39
左叶	25	72	39	21
两叶	17	65	32	14
转移发现时间				
同期转移	30	76	43	24
异期转移	29	81	41	21
发现转移距冷冻时间				
≤3 个月	31	74	41	22
>3 个月	29	79	42	23
冷冻前 CEA 水平				
≤10 μg/L*	38	90	57	41
>10 μg/L	18	73	39	17
冷冻后 CEA 水平				
降至正常 *	39	91	61	39
未降至正常	16	71	37	15
冷冻前化疗				
是	30	75	40	24
否	29	77	41	21
冷冻次数				
1 次	21	70	34	19
2 次 *	38	87	55	36
3 次 *	39	90	54	34
>3 次	12	69	25	13
冷冻后 TACE				
是 *	38	84	57	47
否	18	76	25	15

*组内亚组间存活率比较, $P<0.01$

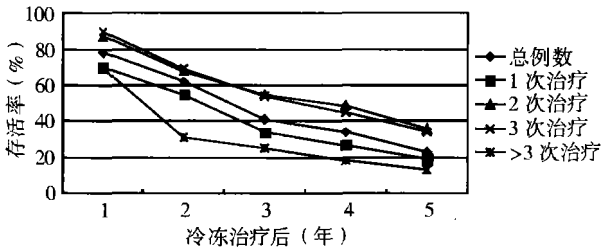


图 1 冷冻治疗次数与存活率的关系

六、并发症

103 例(31.6%)患者于 178 例次冷冻后诉短暂右上腹疼痛,108 例(33.1%)于 127 例次冷冻后有发热,124 例(38.0%)于 149 例次冷冻后血清转氨酶升高,上述不良反应多于 14 d 内消失。58 例(17.8%)于 67 例次冷冻后发生血小板减少,其中 4

例次需输注新鲜冰冻血浆或浓缩血小板,所有患者血小板计数均于 4 周内恢复正常。20 例(6.1%)于 23 例次冷冻后 7 d 内发生右侧胸腔积液,其中 18 例肝肿瘤位于膈下,多数于 14~20 d 内自发改善,仅 7 例次需胸腔引流。无一例患者于冷冻治疗期间死亡。

17 例(5.2%)患者发生严重并发症,其中 5 例死亡。5 例冷冻后 24~48 h 内发生肝破裂出血,其中 3 例死亡,2 例分别经剖腹止血和保守治疗后改善;1 例冷冻范围超过肝体积的 50%,于冷冻后第 9 d 死于肝衰竭;1 例一次性冷冻 8 枚大转移灶,术后 12 d 并发冷休克综合征死亡;3 例冷冻后 36~48 h 内发生胆瘘,经引流后缓解;5 例发生一过性肾功能不全,血清肌酐和尿素氮升高,持续 3~7 d 后自发改善;2 例冷冻处并发细菌性肝脓肿,予抗生素治疗和引流后康复。另有 2 例老年患者(72 岁和 76 岁)分别于冷冻后 17 d 和 23 d 死于急性心肌梗死和严重心律失常,与冷冻无直接关系。

讨 论

冷冻治疗近年来愈来愈多地应用于治疗肝肿瘤,一些研究显示其效果与手术切除不相上下^[9]。动物实验显示肝冷冻后血清成纤维细胞生长因子水平低于肝切除术后,残余肝肿瘤生长延缓^[6]。目前肝冷冻治疗主要用于不能手术切除的肝肿瘤,可单独应用,也可与肝切除术联用。

现已证明术中冷冻联合或不联合肝切除术对结直肠癌肝转移有良好效果^[7]。Ruers 等^[8]报道,30 例结直肠癌肝转移患者接受冷冻治疗或冷冻联合肝切除术,中位随访期为 26 个月,1 年和 2 年总存活率分别为 76%和 61%,中位存活期为 32 个月。Kerkar 等^[9]的回顾性研究中,98 例肝肿瘤患者(结直肠癌肝转移 56 例)接受冷冻治疗,中位随访期为 54 个月,1、2、3、5 年总存活率分别为 81%、62%、48%和 28%,中位存活期为 33 个月。Korpan^[10]纳入 123 例转移性肝癌患者(结直肠癌肝转移 82 例)的长期前瞻性随机临床试验显示,冷冻治疗的 3 年和 5 年存活率分别为 60%和 44%,与传统手术切除(51%和 36%)相比无明显差异。

术中冷冻治疗创伤较大,随着影像学技术的进步和冷冻设备的改良,创伤较小的经皮冷冻模式愈来愈多地应用于治疗不能手术切除的进展期癌症。Mala 等^[10]的前瞻性研究中,19 例结直肠癌肝转移患者接受 24 次冷冻治疗,其中 16 次于 MRI 引导

下经皮完成,2年无瘤存活率为48%。Adam等^[11]报道,64例不能手术切除的肝肿瘤患者随机接受经皮冷冻或射频消融治疗,在至少6个月的随访期内,两种方法的成功率均为83%。本组326例不能手术切除的结直肠癌肝转移患者接受经皮冷冻治疗后,CR 14.6%,PR 41.1%,SD 24.3%,PD 20.0%;中位随访期为36个月(7~62个月),全部病例中位存活期为29个月(3~62个月),治疗后第1、2、3、4、5年存活率分别为78%、62%、41%、34%和23%,与前述术中冷冻治疗结果相似^[8,9],2年存活率高于Mala等^[10]的报道。从经皮冷冻治疗的微创性和接受治疗的病例多为不能手术切除者这一角度而言,本组治疗结果相对满意。

影响存活率的首要因素为冷冻后复发,包括冷冻原位复发、肝内非原位复发(肝内转移)和肝外转移。Adam等^[12]评估了术中冷冻或冷冻联合肝切除术治疗25例不能手术切除的结直肠癌肝转移患者的结果,平均随访期为16个月,原位复发率为44%,肝内非原位复发率为60%,肝外复发率为40%。Seifert等^[13]报道的较大系列病例中,术中冷冻后中位随访期为22个月,原位复发率为33%。经皮冷冻治疗的局部复发率一般高于术中冷冻治疗,Adam等^[11]和Mala等^[10]报道的局部复发率分别达71%和44%。本组患者随访期内复发率为41.7%,其中61%仅肝内复发,14%为肝内复发伴肝外转移,25%仅肝外转移。与上述报道^[10,11]不同,本组冷冻原位复发例数仅占总复发例数的15.4%和总病例数的6.4%,与笔者等^[14]先前报道的经皮冷冻治疗肝细胞癌的原位复发率5%相似。

冷冻后存活率与肿瘤的大小和部位亦有关。Seifert等^[13]将结直肠癌肝转移患者按肿瘤大小分为 ≤ 2 cm、2.1~3 cm、3.1~5 cm和 > 5 cm四组,3年存活率分别为61.7%、49%、17.1%和15.7%。本组肿瘤直径 ≤ 3 cm者的3年和5年存活率分别为64%和34%,高于肿瘤直径 > 3 cm者的41%和21%。 -40°C 被认为是导致靶组织冷冻消融的最高阈值,而冷冻区边缘温度为 0°C ,因此为使肿瘤被全部包围在有效冷冻消融区内,冰球大小必须超过肿瘤边缘至少1 cm。显然,相对于较大的肿瘤,小肿瘤更易达到这一效果。此外,较大的肿瘤往往毗邻大血管,由于血流的温热效应,冰球边缘区温度难以降至有效消融肿瘤的阈值以下。Joosten等^[15]报道,69个不能手术切除的结直肠癌肝转移灶接受冷冻治疗后,6个转移灶复发,其中4个位于大血管附近。本组肿瘤

位于肝右叶者存活率高于肿瘤位于肝左叶或两叶受累者,一方面是由于肝右叶体积较大,冷冻有效区易于超过肿瘤边缘,另一方面可能与肝左叶病变更靠近大血管有关。

CEA水平是判断冷冻治疗预后的重要因素,冷冻前CEA水平升高和冷冻后原先升高的CEA不降低者预后较差。Weaver等^[16]报道,冷冻治疗前 $\text{CEA} > 10 \mu\text{g/L}$ 者中位存活期仅为10个月,CEA水平较低者存活期可达17~19个月。Seifert等^[13]的分析显示,冷冻前 $\text{CEA} \leq 5 \mu\text{g/L}$ 、 $5.01 \sim 100 \mu\text{g/L}$ 和 $> 100 \mu\text{g/L}$ 者冷冻后3年存活率分别为71.8%、31.3%和13.5%,冷冻后 $\text{CEA} \leq 5 \mu\text{g/L}$ 和 $> 5 \mu\text{g/L}$ 者3年存活率分别为41.2%和9.4%。本组结果与之相符,冷冻前 $\text{CEA} \leq 10 \mu\text{g/L}$ 者3年和5年存活率分别为57%和41%,高于 $\text{CEA} > 10 \mu\text{g/L}$ 者的39%和17%;冷冻后CEA降至正常者3年和5年存活率(61%和39%)亦高于CEA未降至正常者(37%和15%)。基线CEA水平升高者预后较差,可能是由于CEA具有细胞间识别和连接功能,可使结直肠癌细胞易于附着于转移部位,从而促进肝转移发生^[17]。冷冻后CEA仍维持高水平者存活率较低,则可能是由于已有肝外转移或肝内病变未能完全消融。

虽然肿瘤大小和CEA水平变化可能会影响冷冻治疗的预后,但本组肿瘤直径 ≤ 3 cm者仅占29.1%,基线CEA水平正常者亦仅为22.1%,不足以解释相对较为满意的治疗效果。根据本组资料和笔者的经验,冷冻治疗效果较好可能与以下因素有关:①精确靶向冷冻。本组初期治疗病例的复发率较后期治疗者为高,提示施术者冷冻和影像学监护技术的提高以及经验的积累与冷冻效果密切相关。本组患者的存活率与肿瘤数目无关,表明只要施术者技术熟练,就可以将影像学监测到的肿瘤完全消融。②冷冻设备的改良。本组采用以Joule-Thomson效应为原理的氩氦冷冻系统,冷冻速度快,加之冷冻探针细至1.7 mm,可对体积较大的不规则形靶病灶进行适形冷冻,消融效果较理想。③反复经皮冷冻治疗。经皮冷冻为微创技术,可反复进行,包括对肝外转移灶进行冷冻,这一特点是术中冷冻所不具备的。本组接受2~3次冷冻者存活率显著高于单次冷冻者,接受3次以上冷冻者存活率较低可能与病变过于严重有关。④冷冻后接受TACE治疗。业已证实对于肝细胞癌患者,肝切除术后行TACE治疗能改善患者的存活率^[18]。冷冻和手术切除对于

清除肿瘤的意义是相同的,因此冷冻后行 TACE 治疗是合理的。本组冷冻后行 TACE 治疗者存活率高于未行 TACE 者。

冷冻联合其他治疗可能是提高治疗效果的重要途径。笔者等曾采用经皮冷冻联合无水乙醇注射^[14]、TACE-经皮冷冻序贯疗法^[19]治疗不能手术切除的肝细胞癌,均取得满意效果。上述策略同样适用于结直肠癌肝转移。

经皮冷冻治疗的并发症并不多于术中冷冻治疗。本组 326 例患者共接受 526 次经皮冷冻治疗,无一例患者于治疗期间死亡。常见不良反应为腹痛、发热、转氨酶升高,与一般腹部手术后反应相似,但远较术后反应为轻。血小板减少是冷冻治疗后常见并发症,系冷冻区血小板过量聚集所致,多可自行恢复。胸腔积液常为肝顶部病变冷冻刺激膈肌引起,多可自行吸收。17 例患者发生严重并发症,包括肝破裂出血、肝衰竭、冷休克、胆瘘、肾功能不全和肝脓肿,发生率为 5.2%,5 例患者死亡,与肝冷冻治疗并发症世界性调查的结果相似^[20]。必须指出的是,上述严重并发症多发生于开展经皮冷冻治疗的最初 1~2 年内,主要与治疗适应证掌握不当和经验不足有关,近几年已很少发生。

综上所述,经皮冷冻治疗对于结直肠癌肝转移是一种安全、有效的治疗方法,初步研究显示其可作为不能手术切除的结直肠癌肝转移患者的替代治疗手段。今后应开展关于经皮冷冻治疗的前瞻性随机对照研究,包括与手术切除和术中冷冻进行比较,以进一步阐明其临床应用价值。

参考文献

- Moug SJ, Horgan PG. The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*, 2007, 16 (1): 53-58.
- Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol*, 2007, 16 (1): 71-83.
- Alberts SR. Evolving role of chemotherapy in resected liver metastases. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (31): 4952-4953.
- Hinshaw JL, Lee FT Jr. Cryoablation for liver cancer. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2007, 10 (1): 47-57.
- Korpan NN. Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow-up. *Ann Surg*, 1997, 225 (2): 193-201.
- Allen PJ, D'Angelica M, Hodyl C, et al. The effects of hepatic cryosurgery on tumor growth in the liver. *J Surg Res*, 1998, 77 (2): 132-136.
- Mala T. Cryoablation of liver tumours -- a review of mechanisms, techniques and clinical outcome. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2006, 15 (1): 9-17.
- Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, et al. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Br J Surg*, 2001, 88 (6): 844-849.
- Kerkar S, Carlin AM, Sohn RL, et al. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery*, 2004, 136 (4): 770-779.
- Mala T, Edwin B, Mathisen Ø, et al. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumour control. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39 (6): 571-578.
- Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg*, 2002, 137 (12): 1332-1340.
- Adam R, Akpınar E, Johann M, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg*, 1997, 225 (1): 39-50.
- Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 1998, 228 (2): 201-208.
- Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2003, 9 (12): 2686-2689.
- Joosten J, Jager G, Oyen W, et al. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31 (10): 1152-1159.
- Weaver ML, Ashton JG, Zemel R. Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14 (2): 163-170.
- Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, et al. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82 (5): 380-385.
- Zhong C, Guo RP, Li JQ, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135 (10): 1437-1445.
- Xu KC, Niu LZ, Zhou Q, et al. Sequential use of transarterial chemoembolization and percutaneous cryosurgery for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (29): 3664-3669.
- Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg*, 1999, 23 (2): 109-114.

(2009-07-09 收稿;2009-08-29 修回)