

冷冻治疗 320 例肝癌的并发症分析及处理

牛立志^{1,2} 王静^{1,2} 周亮² 吴炳辉¹ 穆峰^{1,2} 李海波¹ 胡勇¹ 胡以则¹ 左建生^{1,2}
徐克成^{1,2}

(1. 中国科学院广州生物院附属复大医院肿瘤科; 2. 广州复大肿瘤医院肿瘤科, 广州 510305)

【摘要】 目的 探讨冷冻治疗作为不可切除的中晚期肝肿瘤局部消融疗法的安全性。方法 320 例不能手术切除的肝癌患者在 CT、B 超下行氩氦刀经皮冷冻治疗, 观察其并发症的发生, 并采取相应的处理措施。结果 肝癌冷冻治疗出现一般并发症程度较轻, 对症处理即可恢复。严重并发症包括肝衰竭、肝破裂等, 重在预防。结论 氩氦刀冷冻治疗不可切除的实质性肝癌是一种简单、有效且相对安全的方法, 但要注意预防并发症的发生。

【关键词】 肝肿瘤; 冷冻疗法; 并发症

【中图分类号】 R735.7; R730.56 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-8664(2010)06-0508-03

Complications of cryoablation: 320 cases of liver cancer

NIU Li-zhi^{1,2}, WANG Jing^{1,2}, ZHOU Liang², et al

(1. Department of Oncology, GIHB Affiliated Fuda Hospital, Chinese Academy of Sciences; 2. Department of Oncology, Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 510300, China)

【Abstract】 Objective To analyze the complications after cryoablation applied to advanced liver cancer. **Methods** 320 cases of tumor patients were treated with cryoablation guided by ultrasound and (or) CT scan. The complications were monitored closely during surgery. If complications arose, appropriate measures were taken. **Results** Generally, complications were relatively minor and could be controlled with routine method. Serious complications included hepatic failure and rupture etc, thus preventive measures should be taken. **Conclusions** Cryoablation for liver cancer is a simple, effective and relatively safe method, but attention should be paid to the possible complications during surgery.

【Key words】 Liver neoplasms; Cryoablation; Complication

肝癌(liver cancer)是我国常见恶性肿瘤之一,死亡率高,起病常隐匿,一旦出现症状而来就诊者其病程大多已进入中晚期。冷冻治疗适用于较大肿瘤或散在分布或靠近大血管区,或合并肝硬化、肝储备功能受损而无法切除的、复发、转移的中晚期患者。我们回顾分析了我院从 2001 年 3 月至 2006 年 10 月应用 Cryocare Surgical System(CRYO-20 型,冷冻外科系统)经皮冷冻治疗手术无法切除的肝癌患者 320 例,获得了较好疗效。现将手术中出现的并发症报告如下。

资料与方法

1. 临床资料:本组肝癌患者 320 例,男 231 例,女 89 例。年龄 22~79 岁,平均 53 岁。全部病例均经手术和病理证实,原发性肝癌 235 例,转移性肝癌 85 例,属 I 期者 9 例(2.8%),II 期 215 例(67.2%),III 期 96 例(30.0%)。原发性肝癌中,217 例为肝细胞性肝癌,18 例为胆管细胞性肝癌。85 例转移性肝癌中,其原发病分别为结直肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和胃癌等。合并肝硬化者 260 例(81.3%)。肝部肿瘤直径 2~15 cm,平均 8.3 cm。全组术前 AFP 升高者(>20 ng/L) 235 例(73.5%),其中 AFP>4 000 ng/L 15 例(4.6%)。

2. 治疗方法:使用 Cryocare Surgical System(CRYO-20 型)冷冻外科系统。早期在 CT 或(和)

收稿日期:2010-03-10

作者简介:牛立志(1966-),男,陕西人,医学博士,副主任医师,副教授,从事肿瘤微创治疗专业。

讨 论

B 超引导下进带芯穿刺针,通过导丝经皮引入鞘管套后抽出内芯,将氩氦刀顺着穿刺鞘插入肿瘤固定,后期直接用直径为 1.7~2 mm 的冷冻探针直接穿刺,根据肿瘤大小、形状等特点可同时插入 2~4 支冷冻探针。如果肿瘤小于 2 cm 时,插入 1 支直径为 2 mm 的探针即可;如果肿瘤在 2~4 cm 之间,则插入 2 支冷冻探针;如果肿瘤达 5 cm 或更大时,则可插入 3~4 支探针。CT 扫描或 B 超证实刀头位置准确后,开启氩氦刀冷冻系统,开始输入氩气,冷冻温度显示 $-130^{\circ}\text{C} \sim -140^{\circ}\text{C}$,持续冷冻 15 min 后,然后停输氩气,改输氦气复温 5 min,使温度显示为 $10^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$,为一个冷冻-复温循环。此时复查 CT 或 B 超,观察冰球范围,冰球没有覆盖肿瘤组织时要“补刀”,然后再重复一次冷冻-复温循环,术中要求冷冻范围超过肿瘤边缘 1 cm,待两次循环结束后复查 CT 或 B 超。本组病例中,经皮穿刺 CT 引导 168 例, B 超引导 152 例。

结 果

本组病例行经皮冷冻治疗后,共 5 例死亡,治疗相关死亡率 1.5%。一般并发症如寒战发热、肝区疼痛等,对症处理后症状均改善或消失;血清酶升高,经 2~3 周后自行降低;血小板减少 32 例,其中 5 例输注血小板,其余使用药物对症处理后均恢复。一般并发症无死亡病例。严重或较严重并发症出现较少,其发生率为 11.9%。15 例出现胸腔渗液,经穿刺放液后症状改善;14 例出现腹腔出血,其中 3 例为肝破裂引起,9 例经保守治疗后停止出血,2 例通过手术止血,肝破裂 2 例死亡;4 例出现肝衰竭,3 例死亡;1 例出现胆漏,经引流后症状消失;1 例出现肝脓肿,经抗感染和引流后症状消失;2 例出现急性肾衰竭,经血液透析后症状恢复(表 1)。

表 1 本组患者主要并发症

并发症	例数	百分比(%)	死亡数
寒战发热	81	25.3	0
肝区疼痛	24	7.5	0
血清酶升高	286	89.4	0
血小板减少	32	10.0	0
胸腔渗液	15	4.7	0
腹腔出血	14	4.4	2
肝衰竭	4	1.3	3
胆漏	1	0.3	0
肝脓肿	2	0.6	0
急性肾衰竭	2	0.6	0

由于冷冻过程中,冰球大小可人为控制,因此与手术切除等较大侵袭性治疗比较,肝冷冻治疗的并发症和不良反应相对较少。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%^[1,2],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。下面对本组病例出现的并发症做一简要分析。

1. 寒战发热:多是肝癌冷冻术后,患者机体吸收大量肿瘤坏死物质所致的全身性应激反应,若温度低于 38.5°C 时,一般无须降温,均可自行恢复。若温度较高时,疑为伤口感染或大面积肿瘤本身所致,则需物理降温和药物对症处理。

2. 肝区疼痛:多为冷冻过程中,氩氦刀过多致侵袭性损伤、冷冻范围过大、冷冻时间过长等原因引起,所以我们在手术时要尽量控制冷冻范围,使冰球大小适中,分期分批冷冻,减少术后疼痛。

3. 血清酶升高:几乎所有接受肝冷冻治疗的患者均有不同程度的生化异常,包括血清转氨酶、碱性磷酸酶、血清胆红素升高等。血清酶升高是正常反应,系由于肝细胞冷冻坏死后释放细胞内酶所致。本组患者于 2~3 周后血清酶自行降低。

4. 血小板减少:肝冷冻治疗后常出现血小板降低,在短时间内可自行恢复。Pistorius 等^[3]观察了 6 例肝癌冷冻治疗后血小板的变化,发现术后血小板即开始下降,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。处理这种并发症时对症治疗,必要时输注血小板。

5. 胸腔渗液:主要发生于肝顶部肿瘤冷冻治疗后,为冷冻引起的胸膜炎反应。多数胸膜炎没有症状,胸腔渗液可自行吸收。我们在处理此并发症时,对患者胸腔进行穿刺放液后,渗出液全部吸收。

6. 腹腔出血:冷冻过程中,由于靶组织内血液被冰冻,一般无出血,待复温、探针拔出后,可从针道内出血。我们早期使用相对较粗的刀头直径为 3 mm、5 mm、8 mm,对靶组织的损伤应是出血的主要原因,因此目前采用直径为 1.7~2 mm 的细刀头穿刺是最好的预防出血的方法。肝破裂是肝冷冻治疗最严重的并发症。如果肿瘤较大且临近肝表面,冷冻范围较大,或使用多根探针,待复温后,可发生肝实质破裂而引起大出血。某些肿瘤呈外生性生长,即从肝表面向腹腔内生长,此种肿瘤冷冻治疗后也

易并发肝破裂。一旦发生此种并发症,可先采用输血、输新鲜血浆等保守治疗,若无效,即刻行 TACE 治疗止血,不能控制者需开腹探查止血。此外,我们应积极做好术前预防措施:(1)对增强 CT 血供丰富的、特别是外生性及边缘性肝肿瘤应先行介入栓塞;(2)在彩超引导下避开穿刺血管,穿刺时应经过正常肝组织再进入肿瘤;(3)对腹水患者应先放腹水再穿刺。本组病例肝破裂致大出血 3 例,有 2 例因抢救无效死亡。

7. 肝衰竭:指血清胆红素升高超过正常 1 倍、凝血酶原时间延长 3 s 以上的肝性脑病。接受肝冷冻治疗的患者有轻度的高胆红素血症属于正常,但胆红素重度升高常为肝衰竭的表现,应引起重视。本组病例中出现 4 例肝衰竭的并发症,3 例死亡。

8. 胆漏:由于胆管、胆囊没有“热池”效应,以致冷冻过程中易被冻伤。对邻近胆管胆囊的肿瘤进行冷冻治疗,尤其在合并远端胆管梗阻者,要特别注意预防胆管胆囊损伤。有文献^[4]报道胆漏发生率为 1%~10%。一旦发生胆漏,应给予经皮胆管引流,或放置胆管支架,或通过引流管向胆管内灌注温生理盐水。若同时损伤胆管和小血管,可发生动脉-胆管漏,表现为大量血性胆汁,这是最严重并发症,可威胁生命,常需紧急手术治疗。将外接温差电偶插入到冰球及胆道之间进行监测,以保护肝门区,可减少此种并发症发生。为预防此种并发症,Sarantou 等^[2]建议先向大胆管内放置金属支架,可在冷冻前 2 d 将支架放入右或左肝管内。不能用塑料支架,因冷冻时此种支架会裂开;Silverstein 等^[5]建议,预先插管至胆总管及肝内左右肝管,持续灌注温生理盐水,预防胆管损伤。本组病例仅有 1 例胆漏的并发症,引流后痊愈。

9. 肝脓肿:由冷冻术后感染所致,Riley 等^[6]报道 150 例患者接受 158 次肝冷冻治疗,术后有 12 例发生感染并发症,包括肝脓肿、腹腔内脓肿、上行性胆管炎等。Seifert 等^[1]报道的肝脓肿发生率为 0.6%。发生此种并发症,应用抗生素抗菌消炎和对脓肿穿刺引流。

10. 急性肾衰竭:Seifert 等^[1]报道,肝冷冻治疗死亡的病例中 12%系由于肾衰竭,其原因被认为是

肌红蛋白尿引发急性肾小管坏死。大量肌红蛋白在肾小管沉着,可引起肾损害,严重时可引起急性肾衰竭。Jungraithmayr 等^[7]报道,19 例冷冻患者中有 1 例经 6 个转移灶冷冻后出现败血症及血液动力学一次及一过性急性肾衰竭,需持续透析。本组病例行冷冻治疗后,急性肾衰竭发生于转移性肝癌术后,如乳腺癌肝转移、黑色素瘤肝转移、肠癌肝转移等,值得进一步研究。为预防此种并发症发生,术前应给予患者水化尿液、利尿等措施。冷冻治疗后 24~48 h 内,应常规给予输液、碱性药物,适当应用利尿剂、输注甘露醇等,并密切观察尿量改变,一旦发生肾衰竭,应立即予透析治疗。

冷冻治疗不能手术切除的中晚期肝癌,是一种有效、相对安全、侵袭性小的微创疗法,冷冻过程中通过 CT 或 B 超实时监控治疗范围,精确冷冻肿瘤,疗效满意。我们在今后的科研和临床研究中,仔细掌握肝癌冷冻的并发症及其处理措施,做好预防准备,在超声或 CT 引导下精细操作,尽量避免严重并发症发生。

参 考 文 献

- [1] Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy [J]. *World J Surg*, 1999, 23(2): 109-113.
- [2] Sarantou T, Bilchik A, Ramming KP. Complications of hepatic cryosurgery [J]. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14(2): 156-162.
- [3] Pistorius GA, Alexander G, Krisch CM, et al. Local platelet trapping as the cause of thrombocytopenia after hepatic cryotherapy [J]. *World J Surg*, 2005, 29(5): 657-661.
- [4] Onik G, Rubinsky B, Zemel R, et al. Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma [J]. *Cancer*, 1991, 67(4): 901-906.
- [5] Silverstein JC, Staren E, Velasco J. Thermal bile duct protection during liver cryoablation [J]. *J Surg Oncol*, 1997, 64(2): 163-164.
- [6] Riley DK, Babinchak TJ, Zemel R, et al. Infectious complications of hepatic cryosurgery [J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(5): 1001-1003.
- [7] Jungraithmayr W, Burger D, Olschewski M, et al. Cryoablation of malignant liver tumors: results of a single center study [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007, 4(4): 554-560.