

肝癌的冷冻治疗

李国英 张慧 综述

【中图分类号】R815, R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2002)05-0446-02

冷冻治疗作为一种局部肿瘤原位灭活方法近来引起了广泛的关注,特别是近几年来开展的影像导向下肝癌的冷冻治疗使此项治疗方法更趋向于微创、安全。自 1963 年 Cooper 报道将液氮作为冷源循环于密封的金属管内制成可控的冷冻治疗装置以来^[1],冷冻治疗才得以成为临床广泛应用的外科治疗手段。80 年代真空绝缘冷头的发明以及影像导向方法的发展使冷冻治疗可用于深部组织脏器的介入治疗^[2]。

治疗设备和影像导向方法

1. 冷冻设备

用于肝癌治疗的冷冻设备为冷冻治疗机,近几年来国内外对此装置都进行了研制和改进。它包括主机、冷冻剂瓶及各种类型的冷冻探头或探针。主机系统可通过控制冷冻剂的流动来控制冷冻探头/探针的冷冻温度和冷冻时间。冷冻探头/探针的杆部均为真空绝缘,仅在其尖端形成冻凝区。冷冻探头/探针被设计成各种形态和规格可根据病变情况选用,根据其末端的形状可产生不同大小和形态的冰球。目前冷冻探头的形状有盘状、球状及椭圆状,冷冻探针有杆状和锥状,后者可用于经皮介入冷冻治疗。

2 影像导向方法

肝癌冷冻治疗的最大问题是精确的判断冷冻组织的范围,明确冷冻区域和肿瘤边缘正常肝组织的冷冻程度。在肝癌冷冻治疗的初期是通过温差电偶或电极监测确定组织的冻凝程度,但是因为电极放置的不准确性及病变边缘的不规则性使此项技术的应用受到限制。

影像学导向为肝癌的冷冻治疗提供了极大的方便,Onik^[3]等首先报道超声检查技术用于肝癌冷冻治疗的实时监测,在冷冻期间冷冻的病变中心为低回声,边缘为高回声伴明显的声影,冰球融化时高回声的边缘逐渐消退、病变范围变小。病变完全融化后其回声较冷冻前更低,因此超声易于识别冷冻的和未冷冻的组织,可方便地用于手术中。超声作为冷冻治疗的监测手段其优点是时间分辨率高,可进行实时监测;主要的缺点是组织的分辨率低,特别是深部组织的空间分辨率较低,不能显示冰球后方的组织。

CT 亦可用于冷冻治疗的导向监测手段。Reiser 等^[4]于 1983 年发现水由液态冷冻成固态时其 CT 值减小,密度变低。Morser 等^[5]于 1987 年通过对脑组织的冷冻实验证实非冷冻和冷冻的脑组织的 CT 值相差 80HU。CT 图像的空间分辨率高,特别是多层面螺旋 CT 的容积扫描可为冷冻治疗提供更优良的监测图像,但金属的冷冻探头及探针在 CT 图像上可产生伪影。

作者单位: 250031 济南,军区总医院放射科(李国英);济南军区司令部门诊部 B 超室(张慧)
作者简介: 李国英(1963~),女,山东济南人,主管技师,主要从事医学影像质量控制及质量保障方面的研究。

MRI 用于肝癌冷冻治疗的导向监测技术是近几年发展起来的一项新方法,其组织分辨率及空间分辨率高、多平面成像、可实时或接近实时的显示图像,具有其他影像学方法无可比拟的优势。常规 MRI 可引导冷冻探针精确地置入病灶内,并可监测冰球的形成,冰冻组织在常规 MRI 上表现为均匀的无信号区域^[6]。近年来许多作者报道采用超快速 T₂W 梯度回波序列实时显示冷冻区温度并对冷冻部位进行定量温度测量使肝癌的冷冻治疗更为精确^[7,8],可最大限度的保护正常肝组织,是一项前景广阔的影像导向方法。

肝癌的冷冻治疗原理

冷冻治疗是使癌组织原位冻凝-融化的一个过程,它对癌组织的杀伤是无选择性的,温度在 -40℃ 以下时,所有细胞都会发生细胞内凝固。冷冻治疗造成的组织损伤分为直接和间接损伤。直接损伤包括细胞内外冰形成,细胞脱水破裂;间接损伤为细胞结构完整性的破坏、小血管损伤引起的小血小板-纤维素栓子的沉积导致的组织缺血坏死^[9]。冷冻治疗时产生 3 个冻凝区:①冷冻头周围的快速冻结区;②冰球中间区域的中速冻凝区;③冰球外围区域的慢速冻凝区。在快速冻结区由于细胞内形成广泛的冰晶导致细胞死亡。在中速冻凝区细胞内外均有冰晶形成。在慢速冷冻区细胞广泛脱水,细胞内电解质紊乱、酸碱平衡失调,随之周围血管损伤、扩张并伴有血栓形成血供停止造成局部组织坏死。电子显微镜显示冷冻治疗后的动态病理学变化:冷冻 2h 可见冷冻区细胞膜破裂,细胞结构开始溶解;6h 肝细胞坏死明显;1d 后肝细胞破坏形成碎片;3d 后可见冷冻区与周围组织之间界限分明的凝固性坏死;7d 后坏死区形成纤维组织。30d 后纤维包膜形成,病变区缩小。45d 后病变区仅存留白色薄层纤维组织周围环绕正常肝组织^[10]。多次冻凝-融化较单次冻凝组织损伤更大,坏死更为显著。近年来对肝癌的冷冻治疗多采用两个冻融周期:肿瘤快速冻凝形成局部冰球→冰球外围 1cm 范围缓慢溶解→冰球边缘再次冻凝→冰球完全融化治疗结束^[11]。

冷冻治疗时,在冻凝-融化过程中造成的组织坏死伴有抗原刺激物质的释放,形成自身疫苗即肿瘤特异性抗原,导致机体对肿瘤的特异免疫反应。Bayjoo 等^[12]证实冷冻治疗后自然杀伤细胞的毒性增强。实验冷冻治疗后已经观察到自身抗体免疫反应、区域淋巴结反应和肿瘤吸收增强。刘剑仑等^[13]对 34 例肝癌患者冷冻前后细胞免疫及体液免疫进行了检测,并与 30 例正常对照组进行比较。结果表明冷冻前患者的细胞免疫及体液免疫功能均有不同程度的损害,冷冻治疗后则发生显著改善,部分指标达到或接近正常对照组。证实冷冻治疗对肝癌患者的细胞免疫及体液免疫功能的恢复均具有一定的调节作用。

肝癌冷冻治疗的适应证与禁忌证

适应证:①肝内多个病灶,不能手术切除者;②合并肝硬化

肝功能差不能耐受手术者;③肝癌术后复发不能耐受再次手术者;④肿瘤靠近肝门或肝内较大脉管,手术切除困难者;⑤多发的转移性肝癌。

禁忌证:①严重的肝肾功能不全;②大量腹水;③肝外有转移;④肿瘤巨大,大于肝脏整体积的 70% 以上;⑤全身状况差或恶病质^[14]。

操作方法

1. 手术直视冷冻治疗

采用硬膜外麻醉,经右肋缘切口显示肿瘤部位。对表浅的肿瘤应用盘状冷冻探头直接压迫肿瘤进行冷冻治疗。对于较深部位的肿瘤首先行超声术中定位,根据肿瘤的大小和形态插入不同类型的冷冻探头,肿瘤较大时可暂时阻断肝脏血流以提高冷冻效率。冷冻可采用多个冻凝周期(一般采用 2 个)。在第 2 个冻凝周期完成后,应对探头进行加热待冻凝区完全融化时方可将探头取出以免损伤肝脏组织^[15]。

2. 影像学导向下经皮冷冻治疗

此法对于 5cm 以下肿瘤的治疗较为理想,其定位准确、创伤性小。首先进行影像学检查,根据病变位置、与毗邻结构的关系设计穿刺部位,避开肝内较大的脉管。采用 Seldinger 技术穿刺将导丝置入达病灶边缘,沿导丝插入扩张管对通道扩张,拔出扩张管后沿导丝引入导管,通过导管将冷冻探针插入病灶中心部,在影像学监测下进行冷冻治疗。肿瘤全部体积及周围 5mm 正常组织被冻凝形成冰球方为满意,一般进行 2 次冻凝,病灶完全融化后方可取出冷冻探针。穿刺通道可填塞适量明胶海绵以防止出血^[16]。

冷冻开始时即给予患者甘露醇、低剂量多巴胺和碳酸氢钠以利尿和碱化尿液,防止冷冻产生的肌球蛋白血症和肌球蛋白尿导致肾衰。术后应定期检验尿液使其 pH 值保持弱碱性^[17]。

并发症

肝癌的冷冻治疗如严格掌握适应证和禁忌证,术中严密监测,一般无严重并发症,但可能出现下列并发症:①低体温综合征:多数患者在冷冻治疗后会有轻度的体温减低,经静脉输入温液体或采用升温治疗一般可恢复,极少数患者可出现低温性休克。②肌蛋白血症:其发生机制尚不十分清楚,与冷冻的组织量有关,在冰球融化时即可监测到肌红蛋白,常在 1~3d 消退,通过利尿、碱化尿液等措施可防止。③发热:肿瘤冷冻性坏死所致,一般发生在术后的 2~7d,体温不超过 39℃,经对症处理可恢复。④医源性冷冻损伤:包括肝破裂、胆漏、出血及邻近组织损伤,通过精确定位、控制冷冻组织范围可防止。

肝癌的冷冻治疗效果

肝癌的冷冻治疗效果与多种因素有关,通常局限性病灶在 5cm 以下者治疗效果优于较大的弥漫性病变。临床选择合适的病例,影像学精确的定位,冷冻范围超出病灶边缘 1~2cm,冷冻彻底可获得类似肝叶切除的效果。一组 235 例肝癌冷冻治疗的 1、3、5 年的生存率分别为 78.4%、54.1%、39.8%,其中 8 例肿瘤直径在 5cm 以下者生存率分别为 97.2%、77.1% 和

55.4%^[18]。国内近期一组 53 例肝癌的冷冻治疗配合手术和化疗 1、2、3 年生存率分别为 73.6%、62.5%、52.8%,其中 12 例直径 ≤ 5 mm 的小肝癌其 1、2、3 年生存率分别为 91.7%、83.3%、75%^[19],表明冷冻治疗配合其他疗法,对肝癌进行治疗可显著提高疗效。

参考文献

- Cooper IS. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissue[J]. N Engl J Med, 1963, 268 (5): 743-749.
- Steele G Jr. Cryoablation in hepatic surgery[J]. Semin Liver Dis, 1994, 14(1): 120-126.
- Onik G, Kane R, Steele G, et al. Monitoring hepatic cryosurgery with sonography[J]. AJR, 1986, 14(6): 665-669.
- Reiser M, Drukier AK, Ulzsch B, et al. The use of CT in monitoring cryosurgery[J]. Eur J Radiol, 1983, 3(1): 123-128.
- Moser RP, Abbott IR, Stephens CL, et al. Computerized tomographic imaging of cryosurgical ice ball formation in brain[J]. Cryobiology, 1987, 24(2): 368-375.
- Tacke J, Adam G, Haage P, et al. MR-guided percutaneous cryotherapy of the liver: in vivo evaluation with histologic correlation in an animal model[J]. Magn Reson Imaging, 2001, 13(1): 50-56.
- Butts K, Sinclair J, Daniel BL, et al. Temperature quantitation and mapping of frozen tissue[J]. Magn Reson Imaging, 2001, 13(1): 99-104.
- Haage P, Tacke J. MRI-controlled percutaneous cryotherapy of liver metastases[J]. Radiologe, 2001, 41(1): 77-83.
- Gage AA, Montes M. Destruction of hepatic and splenic tissue by freezing and heating[J]. Cryobiology, 1982, 19(2): 172-179.
- Bischof M, Christov K, Rubinsky B. A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue: cryosurgical implication[J]. Cryobiology, 1993, 30(5): 482-492.
- Stewart GJ, Preketes A, Horton M, et al. Hepatic cryotherapy: double freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man[J]. Cryobiology, 1995, 32(3): 215-219.
- Bayjoo P, Rees RC, Goepel JR, et al. Natural killer cell activity following cryosurgery of normal and tumor bearing liver in an animal model[J]. J Clin Lab Immunol, 1991, 35(2): 129-132.
- 刘剑仑, 刘剑勇, 韦长元, 等. 冷冻治疗对肝癌患者免疫功能的调节[J]. 广西医学, 2000, 22(3): 456-458.
- 周信达. 肝癌冷冻治疗的几个问题[J]. 肝胆外科杂志, 1997, 5(1): 6-7.
- 周信达. 不能切除肝癌的外科处理[J]. 腹部外科, 1998, 11(1): 6-7.
- Kane RA. Ultrasound guided hepatic cryosurgery for tumor ablation[J]. Semin Intervent Radiol, 1993, 10(2): 132-142.
- Weaver ML, Atkinson D, Zemel R. Hepatic Cryosurgery in the treatment of unresectable metastases[J]. Surg Oncol, 1995, 5(2): 231-236.
- 黄志强. 肝癌[M]. 重庆: 重庆出版社, 1996. 299-301.
- 刘剑仑, 李挺, 杨南武, 等. 冷冻治疗肝癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2000, 5(1): 97-98.

(2001-10-11 收稿)