

· 论 著 ·

# 氩氦刀冷冻治疗小肝癌 145 例

潘 凡, 江 艺, 张小进, 吕立志

**[摘要]** 目的 探讨氩氦刀冷冻治疗小肝癌的方法、安全性和近期疗效。方法 选择小肝癌 145 例在超声引导下经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗。术后定期复查肿瘤标志物及 CT 或 MRI。结果 小肝癌 145 例, 治疗后肿瘤标志物降至正常范围或 CT、MRI 提示肿瘤完全消融达 120 例, 占 82.8%, 其中转移性肝癌 44 例, 治疗后肿瘤标志物降至正常或 CT、MRI 提示完全坏死 30 例, 占 68.2%。结论 超声引导下小肝癌的经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗是安全、有效的。

**[关键词]** 小肝癌; 氩氦刀冷冻; 外科手术

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)05-0419-03

## Argon-Helium Cryoablation in treatment of small liver carcinoma: a report of 145 cases

PAN Fan, JIANG Yi, ZHANG Xiao-jin, LV Li-zhi. Department of Hepatobiliary Surgery, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate methods, safety and clinical results of the Argon-Helium Cryoablation therapy for the small liver carcinoma. **Methods** 145 patients with the small liver carcinoma were selected to undergo the Argon-Helium Cryoablation therapy under ultrasound guidance. The patients were followed up with examination of the tumor marker and CT or MRI. **Results** 82.8% of the 145 small liver carcinoma ( $\leq 5$  cm) were in completed necrosis after therapy, and AFP level in all patients reached the normal range. Thirty (68.2%) sampling metastatic hepatic carcinomas were in complete necrosis after therapy by CT or MRI examination. **Conclusion** The Argon-Helium Cryoablation therapy under ultrasound guidance is safe and effective.

**[Key words]** small liver carcinoma; Argon-Helium Cryoablation; operation

肝癌是常见的恶性肿瘤之一,世界每年大约有 2500 万肝癌死亡,我国肝癌死亡人数约占全球的 40% 左右,目前针对肝癌的传统治疗手段包括手术、放疗、介入、中医中药、射频消融及生物治疗等方法,其中首选为手术切除肿瘤<sup>[1]</sup>。小肝癌(肿瘤直径 $\leq 5$  cm)患者接受外科手术治疗的效果是令人满意的,有文献<sup>[2]</sup>报道,小肝癌患者经过手术治疗后,5 年和 10 年生存率分别为 58.2% 和 38.4%。但由于相当一部分小肝癌患者确诊时已属晚期,或由于高龄、基础疾病多、肝硬化程度重等因素无法耐受手术。氩氦刀冷冻消融术是近年来新开展的冷冻治疗肝癌的新技术,其原理是用局部超低温冷冻的方法毁损肿瘤组织,由于电脑控制冷冻区域因此不会导致过多正常肝组织被毁损,使一些无法耐受肝叶切除手术或已经发生肝内转移的小肝癌患者可以接受该治疗。本文选择氩氦刀冷冻治疗原发性或转移性小肝癌 145 例,现报告如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 2007 年 5 月至 2011 年 11 月 B 超引导下经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗小肝癌 145 例,男 110 例,女 35 例;年龄 30~84 岁,平均 52 岁。其中原发性肝癌 101 例,转移性肝癌 44 例(转移来自结直肠癌 31 例,胃癌 4 例、乳腺癌 5 例、食管癌 4 例),患者肝功能为 Child A 或 B 级。病灶数目 1~4 个,平均为 2 个,肿瘤直径 1~5 cm。均采用单次氩氦刀治疗,所有患者均采用局部麻醉或静脉基础麻醉。

**1.2 仪器设备** 美国 Endocare 公司生产的氩氦超导手术系统,配有直径 2、3、5 和 8 mm 的治疗刀,根据肿瘤大小、部位分别予以选择使用,吸收性止血直径 2~5 mm。

### 1.3 方法

**1.3.1 操作步骤** 根据肿瘤大小、部位确定氩氦刀使用的数量和型号,常用 1~4 把冷刀。根据产生最大冷冻消融肿瘤体积和避开周围重要脏器确定穿刺点和进针角度、深度,并在体表做好标记。麻醉成功后,常规消毒铺巾,B 超探头引导下于肋间或肋缘下进带芯穿刺针,将针尖穿刺进入肿瘤中部后拔出

**作者简介:** 潘 凡(1980-),男,福建福州人,博士,主治医师,从事肝胆外专业

**作者单位:** 350025 福建福州,南京军区福州总医院肝胆外科

内芯,引入金属导丝后再拔出穿刺针,通过导丝经皮引入鞘管套后抽出导丝,将氩氦刀顺穿刺鞘插入肿瘤固定,开启氩氦刀冷冻系统电脑主机,刀尖区域应在 1 min 内降至  $-140^{\circ}\text{C}$  左右,持续冷冻 20 min,将冰球范围超过肿瘤边缘 1cm 以上,开启氦气加热系统直到将温度加热至  $30^{\circ}\text{C}$  以上,再重复 1 次冷-热循环,结束后拔刀,经鞘塞入直径 2~5 mm 止血绶,拔出鞘并加压包扎。术后予以止血、抗感染及保肝治疗。

**1.3.2 疗效判定** 所有患者均随访 1 年以上,治愈标准为复查 MR 或 CT 等影像资料提示所有目标病灶坏死或消失,无新增病灶,肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原等)降至正常范围,并维持 4 周以上。

## 2 结果

本组小肝癌 145 例,采用 1 刀或 4 刀组合,82.8% 达到完全消融。术后随访,被消融的病灶未见残留或复发,其中转移性肝癌 44 例,治疗后肿瘤标志物降至正常或 CT、MR 提示完全坏死 30 例,占 68.2%。本组未发生术中及术后胆漏、出血、感染及血气胸等并发症。常见的问题有:①由于冷冻范围过大导致低体温引起寒颤及心率减慢,本组出现 5 例次,经保温等处理迅速缓解;②术中皮肤冻伤,本组未出现;③本组患者均有不同程度发热,一般  $<38.5^{\circ}\text{C}$ ,持续 1~4 d,对症处理后均可缓解;④术后出现肝功能异常 42 例,出现胸腔积液、腹水 35 例,经积极的补充白蛋白、利尿、保肝等措施后均好转。

## 3 讨论

**3.1 氩氦刀冷冻治疗肝癌的机制** 关于冷冻治疗的基本机制,多数学者<sup>[3]</sup>认为:组织细胞的低温坏死始于细胞内冰晶形成,在冷冻导致细胞的低温致死过程中,四个因素起着较为关键的作用:冷冻时间、最低温度、结冰温度、冷冻次数。在温度降低过程中,如果结冰速度过慢,细胞组织间隙形成的冰会从细胞内部吸收水分,组织内部的水会妨碍细胞内部结冰,从而保护了细胞免于坏死。因此冰晶的迅速形成是冷冻成功的关键,一旦发生,结晶就通过细胞间的桥梁延伸到所有的细胞组织。具体到氩氦刀治疗肝癌的机理,是将超低温技术和升温技术相结合,冷刀中空,其内先后输入高压常温氩气和高压常温氦气,氩气在刀尖迅速膨胀,在接近超导刀的区域,温度迅速降至  $-140^{\circ}\text{C}$  左右,使冰晶迅速在细胞内外形成,其使肿瘤细胞脱水破裂,再借氦气在刀尖急剧膨胀,使肿瘤细胞升温,冰晶膨胀,冰体爆裂,从

而摧毁肿瘤。

### 3.2 氩氦刀冷冻治疗小肝癌的适应证及其优点

氩氦刀冷冻治疗小肝癌具有创伤小和恢复快的特点,但并非所有小肝癌患者都适合。基础疾病少、肝功能储备好的小肝癌患者首先选择的仍然是外科手术。氩氦刀冷冻治疗小肝癌的主要适应证是:①合并严重肝炎、肝硬化,肝功能较差不能耐受手术切除者;②复发性肝癌,尽管肿瘤直径较小,但由于残肝体积不足,切除后肝功能可能失代偿者;③转移性多发小肝癌;④主瘤切除后,残肝或切缘有残余者;⑤患者高龄、基础疾病多,麻醉风险大者;⑥肿瘤位于大血管边缘或肝门部,手术有风险或风险较大者。氩氦刀冷冻治疗小肝癌有其独特的优点<sup>[4-8]</sup>:①出血少或无出血,冷冻可以使小血管收缩甚至凝结,有较好的止血作用;②氩氦刀冷毁导致坏死的肿瘤细胞可以刺激宿主免疫系统产生细胞免疫和体液免疫反应,提高抗肿瘤的能力;③防止或减少术中癌细胞扩散;④病灶冷冻呈凝固性坏死,并随着时间的流逝逐渐纤维化。根据本组治疗的统计,小肝癌经冷冻后,82.8% 达到完全消融。术后随访,被消融的病灶未见残留或复发。说明氩氦刀冷冻消融对于小肝癌具有良好的效果,可显著延长患者的生存时间。

**3.3 并发症及其预防** 氩氦刀冷冻治疗小肝癌是一种安全、有效的方法,只要严格选择合适的病例,严格掌握适应证,术前、术中、术后规范操作,安全性较高。可能出现的并发症有:①冷冻过程中由于温度过低,出现冷休克。因此治疗时,必须给予患者充分的保暖;②肝脏周围重要脏器损伤后,可出现胆漏、血气胸等并发症。只要能做到术中精确定位,离周围重要组织适当距离,基本可避免发生;③术中及术后出血是一个严重并发症。有文献<sup>[9-10]</sup>报道出血发生率为 1%。当肝组织在解冻阶段冻裂时,冷冻的肝组织有出血倾向。但只要能循穿刺道填入止血绶,均可避免该并发症,若情况紧急可行肝动脉栓塞或剖腹探查止血。

综上所述,氩氦刀冷冻治疗对原发性或转移性的小肝癌都是有效的。氩氦刀在小肝癌中的应用增加了患者的生存几率,使得原本因为种种原因放弃治疗的患者得到了治疗的机会。徐克成<sup>[11]</sup>和江艺等<sup>[12]</sup>建议对小肝癌均可行氩氦刀冷冻消融术。根据本组临床经验,我们认为对于肿瘤数目在 4 个以下无法行手术切除或患者基础疾病多、年龄大无法耐受手术切除的小肝癌病例,对其进行超声引导下的经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗是一种安全、有效的治疗手段。

【参考文献】

[1] 曹建民, 史东宏, 许健, 等. 肝癌的氩氦刀冷冻治疗近期疗效探讨[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17(4): 258-261.

[2] 樊嘉, 周俭, 吴志全, 等. 原发性肝癌的外科治疗: 20 年 7566 例的临床经验[J]. 中华消化外科杂志, 2009, 8(2): 99-102.

[3] 张阳, 梁宪斌, 张丽红, 等. 氩氦刀联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(4): 757-759.

[4] 王春年, 陆萌英, 王新真, 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(12): 1414-1417.

[5] Lau WK, Blute ML, Weaver AL, et al. Matched comparisons of radical nephrectomy vs nephron sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney[J]. Mayo Clin Proc, 2000, 75(12): 1236-1242.

[6] 黄斌, 周石. TACE 联合氩氦刀冷冻术治疗大块型肝细胞癌的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20(1): 28-30.

[7] 吴斌, 肖越勇, 张肖, 等. 肝癌冷冻消融治疗中 CT 和 MRI 引导效果对照研究[J]. 中华放射学杂志, 2011, 44(8): 856-862.

[8] 陈晔, 陈梅, 李杏梅, 等. 氩氦刀联合肝动脉介入栓塞化疗治疗中晚期肝癌疗效分析[J]. 中原医刊, 2008, 35(2): 8-10.

[9] 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(1): 16-18.

[10] 史秋生, 陈晨, 杜联芳, 等. 经皮氩氦刀冷冻治疗恶性肿瘤的应用研究[J]. 中国综合临床, 2008, 24(6): 595-597.

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

[12] 江艺, 吕立志, 潘凡, 等. 补救性肝移植治疗小肝癌疗效分析[J]. 东南国防医药, 2011, 13(2): 119-121.

(收稿日期: 2011-12-26; 修回日期: 2012-03-14)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)

(上接第 395 页)

所有数值均以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 用 Pearson 相关分析系统进行相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比分析 两种方法检测 AFP、CEA、PSA、CA125 的结果见表 1, 显示检测结果之间无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

种特定编码微球都对应相应的检测项目。③免疫反应: 先把针对不同待测物的荧光编码微球混合, 然后加入微量待测物, 所形成的免疫复合物再与荧光素标记抗体结合。④激光分析: 微球成单列通过两束激光, 一束判定微球的荧光编码从而决定被测物的特异性; 另一束测定微球上的被测物分子的荧光强度从而决定被测物的量。

肿瘤标志物的检测越来越受到重视, 单个肿瘤标志物检测常有漏诊的发生<sup>[2]</sup>, 而多种肿瘤标志物联合检测可以提高肿瘤早期诊断的敏感性<sup>[3-5]</sup>。对检测结果的正确性也要求更高, 影响检测结果的因素有很多, 如标本的采集、测定方法和试剂的选择等等。由于液态芯片技术具有高通量多指标并行检测的特点, 顺应了临床要求, 具有广阔的应用前景。本文结果显示, 用液态芯片技术和化学发光免疫分析技术分别检测 AFP、CEA、PSA、CA125, 两者结果无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 尤其在本文的结果范围内, 有显著的相关性 ( $P < 0.01$ )。

【参考文献】

[1] 张保强, 张晓. Luminex 液态芯片在临床及科研中的应用[J]. 当代医学, 2012, 18(4): 18-20.

[2] 郑大东, 钟勇. 肿瘤标志物及 PET 未见异常的肺癌 1 例[J]. 东南国防医药, 2012, 14(1): 70.

[3] 赵春生, 裴春江. 化学发光免疫技术检测肿瘤标志物的影响因素和联合应用[J]. 中外医学研究, 2011, 9(7): 37-38.

[4] 谢明水, 吴健民, 刘国政. 多肿瘤标志物液态芯片技术检测恶性肿瘤的临床应用价值[J]. 华中医药杂志, 2006, 30(1): 25-26.

[5] 周凯, 李鹏, 张萌, 等. 液态芯片检测多种肿瘤标志物在胃癌中的应用[J]. 中华全科医学, 2010, 8(12): 1534.

(收稿日期: 2012-05-24; 修回日期: 2012-07-11)

(本文编辑: 张仲书)

表 1 两种方法检测 AFP、CEA、PSA、CA125 结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	n	化学发光免疫分析	液态芯片技术
AFP(μg/L)	61	8.52 ± 16.12	8.63 ± 16.10
CEA(μg/L)	63	4.29 ± 2.44	3.79 ± 2.40
PSA(μg/L)	52	3.30 ± 3.46	3.55 ± 3.59
CA125(IU/ml)	50	24.72 ± 20.19	26.05 ± 20.70

2.2 相关性分析 对两组结果进行相关性分析, 显示两种方法检测 AFP、CEA、PSA 和 CA125 的相关系数(*r*)分别为 0.998、0.998、0.962 和 0.990, 均为显著相关 ( $P < 0.01$ )。

3 讨论

标记免疫分析技术的发展迅猛, 各种新方法不断出现。液态芯片技术是美国 Luminex 公司于 21 世纪初研制出的后基因组时代的技术平台, 又称悬浮陈列、流式荧光技术, 与化学发光技术及时间分辨荧光技术等同属发光技术, 具有高通量多指标并行检测的特点, 虽然在生命科学领域的研究中有广泛的应用, 但尚未在临床广泛应用<sup>[1]</sup>。液态芯片技术的检测原理为: ①编码微球: 用不同配比的两种荧光染料将直径 5.6 微米的聚苯乙烯微球染成不同荧光色, 从而获得不同荧光编码的微球。②交联抗体: 把针对不同待测物质(肿瘤标志物)的抗体以共价交联的方式结合到特定编码微球上, 每