

Clinical application of the argon helium cryoablation on malignant tumors under the guidance of ultrasound and CT

ZHAO Yong-jie, SHI Qiu-sheng*

(Centre of Mini-Invasive Treatment, the First Hospital Affiliated to Henan University
of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical application of the argon helium cryoablation on malignant tumors under the guidance of ultrasound or CT. **Methods** Forty-five patients with 49 foci of malignant tumors, who were not fit to surgical resection or were reluctant to be taken the operation, were treated with Cryo-HitTM cryotherapy system under the guidance of ultrasound or CT. The patients were divided into ≤ 3 cm and > 3 cm groups in size. The ice-balls and its coverage, the histopathology and the shrinkage were observed post cryoablation. **Results** The ice-balls were demonstrated within 50 seconds after cryoablation in 87.5% cases. And the arc and angled arc hyperechogenicity with shadow were sonographically showed on the trans- and longitudinal cryoablation section, respectively. With the temperature went up, the arc hyperechogenicity with shadow became gradually weak to disappear. At the result, the inhomogeneous echogenicity were seen in the cryoablated area. The hypodensities were seen at cryoablated area on the CT imaging. The various changes were histopathologically seen, such as the loose cytoplasm, vacuole degeneration, pyknosis, karyorrhexis, karyolysis, etc. The ice-ball coverage was significantly different in the two groups. The possibility value is less than 0.05. The shrinkage of the cryoablated lesions was more significantly different. The possibility value is less than 0.01. **Conclusion** The cryoablated treatment was safe and effective and helpful to patients with the malignant tumors under the guidance of ultrasound or CT, especially for the patients in early stage.

[Key words] Cryoablation; Argon helium cryoablation; Ultrasound; Tomography, X-ray computed; Malignant tumor

超声和 CT 引导下氩氦刀冷冻治疗恶性肿瘤的临床应用

赵勇洁, 史秋生*

(河南科技大学第一附属医院微创治疗中心, 河南 洛阳 471003)

[摘要] **目的** 探讨超声和 CT 引导下氩氦刀冷冻治疗恶性肿瘤的临床应用价值。 **方法** 无法手术切除或不愿手术切除的恶性肿瘤患者 45 例 49 个病灶, 在超声或 CT 引导下进行氩氦刀冷冻治疗, 肿瘤分为 ≤ 3 cm 和 > 3 cm 两组, 观察术中冰球形成和冰球覆盖病灶率、术后病理变化和病灶缩小率。 **结果** 87.5% 的冰球在冷冻开始后 50 s 内形成, 声像图表现为横断面上靶区内的弧形强光带后方伴声影, 纵断面上靶区内“成角凸起”的强光带后方伴声影。随着复温, 强光带消失, 冷冻区呈不均匀高回声; CT 扫描, 冷冻消融区为类圆形的低密度区。治疗后组织病理学可见细胞浆疏松、空泡样改变、细胞核固缩、核浓染、核碎裂及溶解。两组术中冰球覆盖率 $\geq 80\%$ 、 $< 80\%$ 者分别为 72.7%、27.3% 和 26.3%、73.7%, 两组冰球覆盖率差别有显著性意义 ($P < 0.05$)。术后 3 个月, ≤ 3 cm 和 > 3 cm 两组中, 病灶缩小率 $\geq 50\%$ 的分别占 81.8% 和 28.9%, 两组病灶缩小率差别有极显著性意义 ($P < 0.01$)。 **结论** 超声和 CT 引导下氩氦刀冷冻治疗恶性肿瘤, 定位准确, 影像学改变明显、疗效确切、安全可靠, 特别对小病灶效果显著。

[关键词] 冷冻治疗; 氩氦刀; 超声; 体层摄影术, X 线计算机; 恶性肿瘤

[中图分类号] R730.56; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2007)02-0258-04

[作者简介] 赵勇洁(1968—), 女, 河南三门峡人, 在读硕士, 主治医师。研究方向: 肿瘤的微创治疗。E-mail: zhao_yjie@yahoo.com.cn

[通讯作者] 史秋生, 河南科技大学第一附属医院微创治疗中心, 471003。E-mail: sqs63004@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2006-09-20 **[修回日期]** 2006-11-09

超声或 CT 引导下氩氦刀冷冻是 20 世纪 90 年代末快速发展起来的一种新型肿瘤微侵袭治疗技术, 主要用于肝癌肺癌患者^[1-4]。我院自 2004 年 10 月以来, 应用该技术对肝脏、肺及其他脏器的实质性肿瘤进行了治疗, 收到了良好效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2004 年 10 月—2006 年 4 月我院采用氩氦刀冷冻技术治疗恶性肿瘤患者 45 例 49 个病灶,年龄 38~78 岁,男 25 例,女 20 例,均经组织病理学证实。原发性肝癌 5 例,肝转移癌 13 例,原发性肺癌 2 例,肺转移癌 15 例,腹腔转移癌 1 例,盆腔转移癌 1 例,肾上腺转移癌 2 例,腰大肌转移癌 1 例,甲状腺癌 1 例,鼻窦癌 1 例,颅脑胶质瘤术后复发 1 例,颅脑转移瘤 1 例,肾癌术后复发 1 例。

1.2 仪器 以色列 GML 公司的 Cryo-Hit™ cryotherapy system 冷冻治疗设备,可同时植入 3 个低温探针。日立 EUB-420AE 型超声诊断仪配 3.5 MHz 凸阵穿刺探头、日立 300S 型 CT 设备引导冷冻治疗。国产迈瑞 PM-9000 型监护仪用于术中患者生命体征的监测。

1.3 手术与准备

1.3.1 定位与布针方案 术前充分了解患者病变的部位、大小、毗邻关系。超声确定氩氦冷冻探针的植入部位、穿刺路径、进针深度等。CT 引导时,首先于肿瘤相应部位的体表粘贴一橡皮盖或胶布团做标记,然后行 CT 扫描确定肿瘤的最大径线、测量进针深度等。布针方案以不损伤周围重要组织和结构为原则,采用单根或多根冷冻探针,最大限度破坏肿瘤组织。

1.3.2 手术步骤 常规消毒铺巾,定位点处切开 2~5 mm 皮肤和皮下组织,18G 穿刺针经穿刺探头或 CT 引导将导丝植入预定部位,沿导丝植入带外鞘的扩张管,到位后拔出扩张管及导丝,沿外鞘植入氩氦探针。根据肿瘤大小选择探针规格。然后将外鞘退出 3~5 cm 使氩氦探针头部裸露接触肿瘤组织,启动冷冻装置,首先导入冷媒氩气,探针裸露区在 50 s 内迅速使局部温度降至-130℃以下,持续 15 min 左右,超声动态监测整个过程。然后关闭氩气并导入热媒氦气,使探针的温度短时间内迅速恢复至 20~40℃,一个冷热循环治疗过程结束。每次可同时植入 2~3 根氩氦探针。如果病灶较大,探针原地不动,可重复上述冷热循环过程一次,或改变穿刺角度后重新植入氩氦探针,然后再重复上述冷热循环一次,以求增大冰球的直径。也可改变穿刺角度后重复以上过程。复温后拔出氩氦探针,沿外鞘填塞明胶海绵封闭针道,边填塞边退外鞘,直到皮下。如果为肺脏或易加压部位则不用明胶海绵填

塞。最后消毒包扎,结束整个治疗过程。术后重点监测血压及有无气胸的发生。对于颅脑肿瘤,应首先在颅骨上开窗,然后在 CT 引导下进行氩氦冷冻治疗。

1.4 观察指标 冰球形成的时间、表现及其变化,术中冰球覆盖病灶率,术后病理变化和病灶缩小率。

1.5 统计学处理 SPSS 11.0 统计软件包处理资料,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有显著性意义, $P<0.01$ 差别有极显著性意义。

2 结果

2.1 冰球形成的时间 超声引导下 24 个病灶,冰球形成时间(表 1)。

表 1 不同部位不同性质的病变冰球形成时间

病变	病灶数	冰球形成的时间(s)		
		<40	40~50	>50
原发性肝癌	5	1	3	1
胆囊癌肝转移	5	1	4	0
食管癌肝转移	5	0	4	1
结肠癌肝转移	3	0	3	0
直肠癌肝转移	1	0	1	0
肺癌肾上腺转移	2	0	1	1
腹腔转移癌	1	0	1	0
盆腔转移癌	1	0	1	0
肺转移癌	1	0	1	0
合计	24	2(8.3%)	19(79.2%)	3(12.5%)

表 2 不同大小的肿瘤术中冰球覆盖病灶率

分组	病灶数目	冰球覆盖率≥80%	冰球覆盖率<80%
≤3 cm	11	8(72.7%)	3(27.3%)
>3 cm	38	10(26.3%)	28(73.7%)

注: $\chi^2=6.036,P=0.014$

2.2 术中冷冻区的表现及其变化

2.2.1 超声表现 冰球形成后,单根冷冻探针表现为,横断面时靶区内出现一弧形强光带,后方伴轻度声影,纵断面时冰球的强光带呈弧形略向前凸起,与探针近端本身的笔直强回声光带之间构成“成角凸起”声像图。如果同时植入两根探针,横断面上冰球呈“M”形强光带,后方伴宽大声影,若三根探针同时使用,则表现为一个“花瓣样”或大的融合低回声区(图 1~3)。随着冰球的增大,强光带变宽、弧度变大。复温后,弧形强回声光带逐渐减弱,并很快消失,声影也消失,冷冻区呈不均匀回声增强,边界不清晰(图 4、5)。

2.2.2 CT 表现 氩氦刀冷冻治疗后即刻平扫,冷冻消融区密度明显减低,边界清晰,呈卵圆形,CT 值为-10~15 Hu,近似液体密度(图 6),复温后扫描,低密度区的冰球渐

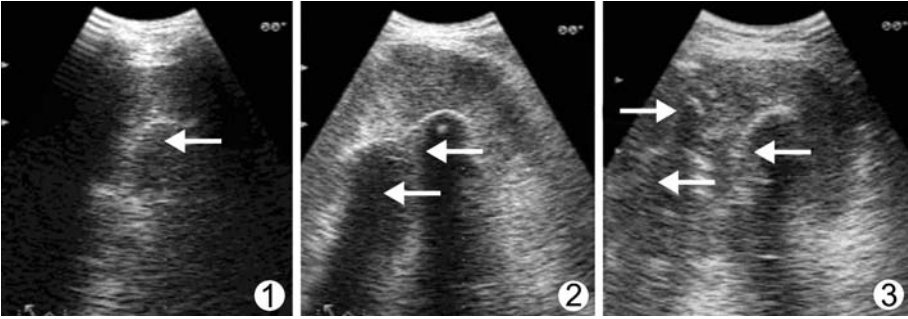


图 1 肝癌患者氩氦冷冻治疗中,靶区横断面呈一弧形强光带,后方伴轻度声影(箭头)

图 2 肝癌患者,植入两根探针,横断面上冰球呈“M”形强光带,后方伴宽大声影,箭头示两个冰球

图 3 腹腔平滑肌肉瘤患者,植入三根探针同时治疗,多个弧形强光带构成“花瓣样”,箭头示三根探针所形成的三个冰球,超声角度不同,冰球的大小形态有所不同

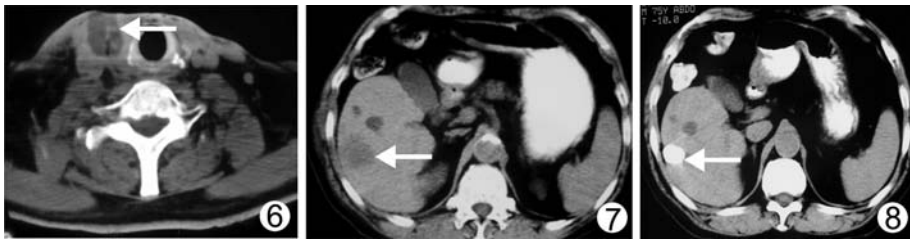


图6 甲状腺癌患者,氩氦冷冻后即刻扫描,圆形低密度区为冰球,中央为食管 图7 肝细胞肝癌患者,术前肝内偏低密度区 图8 术后6个月,原病灶区呈高密度瘢痕组织形成

表3 49个病灶治疗后不同时间的病灶缩小率

缩小率	术后1个月			术后3个月		
	≤3 cm	>3 cm	合计	≤3 cm	>3 cm	合计
>80%	0(0%)	0	0	6(54.6%)	0	6(12.8%)
50%~80%	2(18.2%)	1(2.6%)	3(6.1%)	3(27.3%)	11(30.6%)	14(29.8%)
<50%	9(81.8%)	26(68.4%)	35(71.4%)	2(18.1%)	16(44.4%)	18(38.3%)
无缩小	0	11(29.0%)	11(22.5%)	0	9(25.0%)*	9(19.1%)

*:术后1个月复查肿瘤无变化或增大的病例中,有2例在3个月随访时无影像学资料,故3个月时为47个病灶

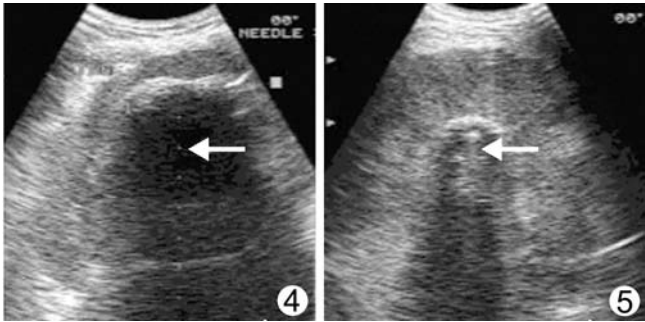


图4 与图3同一病人,三根探针同时治疗结束前,冰球融合成大片状低回声区(箭头) 图5 与图3为同一患者,复温中的横断面,超声所见的弧形强回声光带减弱、声影变淡

恢复至肿瘤原来的密度。

2.3 术中冰球覆盖率 分成直径≤3 cm和>3 cm两组(表2)。

2.4 术后病灶缩小率 最大径≤3 cm肿瘤,3个月病灶缩小率≥50%者占81.8%(9/11);最大径>3 cm肿瘤,3个月病灶缩小率≥50%者占30.6%(11/36)。两组相比,差别有极显著性意义($\chi^2=7.082, P=0.008$)(表3)。

2.5 术后一般情况及其并发症 所有患者术后一天即可下地活动,未诉特殊不适。1例原发性肝癌术中超声显示肝肾间隙少量出血,3例肺癌术中出現少量气胸,从穿刺处抽出约5 ml气体后继续冷冻治疗。8例患者术后出现一过性发热,体温为37.5~38.8℃,1天后体温正常,5例诉治疗部位轻微疼痛。均未处理,上述表现自行消失。

2.6 病理变化 冷冻治疗后即刻穿刺活检,组织病理学显示靶区细胞胞浆疏松、空泡样改变及部分坏死。术后10天穿刺组织病理学显示靶区大面积坏死,细胞核固缩、核浓染、核碎裂及溶解等一系列改变。

3 讨论

氩氦刀是一种冷冻治疗设备的简称,它由主机、冷冻探针及相应的导线构成的一个系统。氩气通过探针使局部温度迅速降低、氦气通过探针使局部温度迅速升高,这样冷热交替的突变温度使得局部组织出现变性、坏死,从而达到治疗肿瘤的目的。冷冻后细胞内冰晶形成是细胞毁损的主要原因^[5]。氩氦刀就是运用了氩气较液氮制冷速度快^[6],能迅速降温、而氦气迅速升温的原理,使肿瘤细胞崩解坏死。动物实验证明,肝脏氩氦刀靶向低温冷冻和热融解术后切除的标本,可见氩氦探针邻近组织表现为凝固性坏死,周围有损伤区,最外围可见厚约1~5 mm的肉芽组织和炎症反应^[7]。我们对氩氦冷冻治疗后部分患者行穿刺活检,不同时间的病理学改变不同,

表现为细胞浆疏松、空泡样改变、细胞核固缩、碎裂、溶解等病理特征。

临床使用的探针直径为2 mm、3 mm、5 mm、8 mm,可分别产生最大直径2~3 cm、5~6 cm、7~8 cm、9~10 cm的冷冻消融区。本组资料中使用的探针直径为2 mm、3 mm,根据肿瘤的大小和形状、部位及布针方案,同时使用多根探针或一根探针冷冻后改变探针深度或方向后继续治疗,最大限度地破坏肿瘤组织。术后3个月,病灶缩小率50%以上者已达到81.8%(≤3 cm组)和30.6%(>3 cm组),收到了理想的效果。

冰球形成时,术中超声显示在冰球表面形成一弧形强光带,后方伴声影,冰球全貌不能显示。我们认为,冰球的强回声和后方的声影与形成的冰球及其超声特性有关。通过探针将高压氩气输送到病灶时,局部组织迅速降温,组织液迅速在细胞内外形成冰晶,使得冷冻组织与非冷冻损伤组织之间声阻抗差迅速增大,故在二者界面处呈现强回声。同时我们知道,冰是一种晶体状态,具有各向异性,在不同的方向上具有不同的介电常数、电阻率、折射系数和吸收系数。当超声作用于冰晶上时,会发生反射、折射、散射、吸收等物理现象,致使超声能量衰减,因此冰球后方表现为声影。

本组资料中,超声动态观察发现,冷冻开始后,有79.2%(19/24)冰球在40~50 s可监测到,8.3%(2/24)在30余秒后出现,12.5%(3/24)时间超过50 s,提示冷冻治疗效果迅速。而冰球的声像图形状,由于使用的探针根数不同而不同,我们根据冰球横断面上弧形强光带的宽度、纵断面上“成角凸起”的强光带长度推测出冰球的大小,从而指导整个治疗的布针方案。

本组18例肝癌中,仅1例(5.6%)术中第一个循环治疗结束时,超声显示肝肾间隙内出现无回声图象,停止治疗,密切监测生命体征,避免了严重并发症的发生。17例肺癌治疗

中,3例(17.7%)发生少量气胸,及时抽出。本组未出现冷休克,胆汁性腹膜炎,大量出血、大量气胸等严重并发症。提示超声和CT能实时、动态、多方向全程监测整个治疗过程,能及时发现并发症,使病人更安全可靠。

宋华志报道^[8],冷冻后当时的直径与解剖测量的直径基本吻合,冷冻5 min足以杀死肝细胞,并且冷冻范围会向周围组织扩展1~2 mm,冷冻组织的边缘就是组织后来死亡的边缘。冷冻范围均可按肿瘤的实际大小设计,冰球的大小、病灶覆盖率可成为术中评估疗效的一个指标。王洪武认为,氩氦刀靶向治疗肺癌中,根治性冷冻为有效冷冻范围大于肿瘤边缘1 cm以上,且冰球包绕全部肿瘤组织者为临床治愈,其疗效接近手术切除,冷冻范围占肿瘤体积80%以下为姑息性冷冻^[9]。陈栋^[10]报道40例原发性肝癌的术后1~4个月CT变化,根据病灶大小分为<3 cm、3~5 cm、>5 cm三组,观察无强化、边缘强化及大部强化,认为<3 cm的效果好,>5 cm的肝癌疗效欠佳。本组资料显示肿瘤在1个月内部分病灶缩小,到3个月复查时,部分病灶仍有缩小的趋势。在≤3 cm组中,缩小50%以上的肿瘤9个,占81.8%(9/11),而在>3 cm组中仅11个,占30.6%(11/36),两组相比, $P<0.01$,差别有极显著性意义。本组一例直径3 cm的肝癌患者,术后六月原病灶区呈高密度瘢痕组织(图7、8)。

由于病灶的形状各异,周围往往会有大血管、胆管或是邻近重要结构或组织,我们在治疗时,提出了“保护性残留”治疗肿瘤的概念,即既要达到最大范围冷冻肿瘤组织,又不损伤重要组织或结构。即使是残余肿瘤,也是以几何倍数生长的,而大范围的冷冻坏死吸收又是一个缓慢的过程,所以治疗后单用影像学资料所显示的瘤灶范围大小来判断疗效是不完全的。

国外学者认为氩氦冷冻治疗肿瘤,可以作为手术切除的替代疗法,或与其他手段联合治疗,应用范围更加广泛^[11,12]。通过我们的临床研究,我们认为,氩氦刀治疗原发或继发肿瘤,尤其是病灶位于血管附近、广泛浸润而难于手术的病人更为适合。术后一般情况良好,恢复快,并发症少,改善了患者的生活质量,为肿瘤综合治疗提供了新的手段。

[参考文献]

[1] Wang HW, Liu J. The influence of cryosurgery on great vessels

and heartin patients with lung cancer[J]. Chin J Lung Cancer, 2004,17(5):423-426.

[2] Fang CH, Zhong HC, Chen XW, et al. Treatment of advanced liver neoplasm by intraoperative argon super cryosurgery system[J]. Chin J Gen Surg, 2005, 20(2):87-88.

[3] Richard L, Arthur M, Christopher James G, et al. The extent of cryosurgery increases the complication rate after hepatic Cryoablation[J]. Am Surg, 2003, 69(4):317-324.

[4] Deng ZS, Wang HW, Liu J. Numerical simulation of freezing and rewarming in cryosurgery by the endocare cryoprobe system[J]. Space Medicine & Medical Engineering, 2004, 17(6):448-452.

[5] Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery[J]. Cryobiology, 1998, 37(3):171-186.

[6] Hewitt PM, Zhao J, Akhter J, et al. A comparative laboratory study of liquid nitrogen and argon gas cryosurgery systems[J]. Cryobiology, 1997, 35(4):303-308.

[7] Kuszyk BS, Boitnott JK, Choti MA, et al. Local tumor recurrence following hepatic cryoablation: radiologic-histopathologic correlation in a rabbit model[J]. Radiology, 2000, 217(2):277-286.

[8] Song HZ, Li DZ, Yi FT. The study of cooling time and ultramicro-pathology in liver using cryocare surgical system[J]. Journal of Biomedical Engineering Research, 2005, 24(2):127-128.

宋华志, 李德忠, 易峰涛. 氩氦刀冷冻时间与肝脏组织及超微病理研究[J]. 生物医学工程研究, 2005, 24(2):127-128.

[9] Wang HW. The treatment of lung cancer with percutaneous targeted argon-helium cryoablation guided by computer tomography[J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2002, 11(8):463-464.

王洪武. CT引导下经皮穿刺氩氦刀靶向治疗肺癌[J]. 中国肿瘤, 2002, 11(8):463-464.

[10] Chen D, Qian GJ, Cheng HY, et al. CT evaluation of cryoablation therapy of liver tumors using cryocare surgical system[J]. Chinese Journal of Medical Computed Imaging, 2003, 9(2):121-123.

陈栋, 钱国军, 程红岩, 等. 肝癌氩氦刀冷冻治疗的CT评价[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2003, 9(2):121-123.

[11] Wren SM, Coburn MM, Tan M, et al. Is cryosurgical ablation appropriate for treating hepatocellular cancer[J]. Arch Surg, 1997, 132(6):599-604.

[12] Xu KC, Niu L, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterology, 2003, 9(12):2686-2689.