

- status. Indian J Gastroenterol, 2011, 30:84-88.
- [14] Singh N, Bhardwaj P, Pandey RM, et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with chronic pancreatitis with and without diabetes mellitus. Indian J Gastroenterol, 2012, 31:226-331.
- [15] Schoenberg MH, Büchler M, Pietrzyk C, et al. Lipid peroxidation and glutathione metabolism in chronic pancreatitis. Pancreas, 1995, 10:36-43.
- [16] Santini SA, Spada C, Bononi F, et al. Liver, pancreas and biliary tract enhanced lipoperoxidation products in pure pancreatic juice; evidence for organ-specific oxidative stress in chronic pancreatitis. Dig Liver Dis, 2003, 35:888-892.
- [17] Sliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H, Jabłonowska M, et al. The effect of smoking on expression of IL-6 and antioxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis. Pancreatol, 2012, 12:295-304.
- [18] Salim AS. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the treatment of recurrent pain produced by chronic pancreatitis. A new approach. Arch Surg, 1991, 126:1109-1114.
- [19] Banks PA, Hughes M, Ferrante M, et al. Does allopurinol reduce pain of chronic pancreatitis? Int J Pancreatol, 1997, 22:171-176.
- [20] Braganza JM, Bilton D, Schofield D, et al. Placebo-controlled trials of antioxidant therapy including S-adenosylmethionine in patients with recurrent nongallstone pancreatitis. Drug Investig, 1994, 8:10-20.
- [21] Uden S, Bilton D, Nathan L, et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther, 1990, 4:357-371.
- [22] Uden S, Schofield D, Miller PF, et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther, 1992, 6:229-240.
- [23] Amoli MM, Mousavizadeh R, Sorouri R, et al. Curcumin inhibits in vitro MCP-1 release from mouse pancreatic islet. Transplant Proc, 2006, 38:3035-3038.
- [24] Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar, Alvres JF, et al. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. Indian J Med Res, 2005, 122:315-318.
- [25] Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology, 2009, 136:149-159.
- [26] Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. Digest Liver Dis, 2001, 33:58-62.
- [27] Kirk GR, White JS, McKie L, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. J Gastrointest Surg, 2006, 10:499-503.
- [28] Shah NS, Makin AJ, Sheen AJ, et al. Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy. World J Gastroenterol, 2010, 16:4066-4071.
- [29] Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. Gastroenterology, 2012, 143, 3:655-663.

(收稿日期:2012-10-15)

(本文编辑:屠振兴)

胰腺癌冷冻治疗现状

牛立志 王玉娥 曾健滢 李家亮 徐克成

胰腺癌是世界范围内临床常见的消化道恶性肿瘤之一,具有起病隐匿、进展快、恶性程度高、易早期发生转移和预后差等特点。近年来的发病率上升明显,约占消化道恶性肿瘤的8%~10%、全身恶性肿瘤的1%~4%^[1]。胰腺癌确诊时50%以上患者存在远端转移,失去手术时机^[2]。目前不可手术治疗的胰腺癌患者主要治疗手段为放化疗,但疗效不尽人意。如一线药物吉西他滨化疗是IV期胰腺癌的标准治疗方法,但评价的病例的生存期仅为5.6个月^[3]。因此,探索胰腺癌新的治疗手段以延长患者生存期具有重大意义。

冷冻治疗^[4]是一种原位消融技术,通过将冷冻探针插入

靶组织,或将致冷源直接作用于靶组织,将局部温度迅速降至临界(-140~-180℃)以下,使细胞外与细胞内产生冰晶或形成易溶性晶体,或破坏靶组织内(或邻近)血管,影响或断绝肿瘤的营养与氧供应,达到破坏靶组织的目的。由于其内在的优势,已经成功应用于肺癌、肝癌、肾细胞癌和前列腺癌等实体肿瘤的消融治疗^[5-9]。随着氩氦刀冷冻设备的普及和冷冻技术应用逐渐成熟,冷冻治疗也应用到胰腺癌治疗领域,并展现出其独特优势。目前,冷冻疗法主要是作为手术无法切除晚期胰腺癌(主要是指胰周大血管被侵犯者)^[10]、全身情况欠佳者、伴有心血管疾病、因肝功能不全难以耐受手术切除者以及对放疗、化疗不敏感病例的一种治疗选择。本文就胰腺癌冷冻治疗的基础研究及临床应用的相关进展做一简要综述。

一、胰腺癌冷冻治疗的基础研究

1. 有效性:胰腺癌冷冻是一种物理作用的过程,其有效

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.03.021

基金项目:海珠区科技计划项目(2010-Y-27)

作者单位:510664 广州,中国科学院广州生物院附属复大医院
广州复大肿瘤医院

通信作者:徐克成,Email:fudaclub@gmail.com

性主要体现在胰腺组织冷冻后形态病理学和细胞超微结构改变。2001 年, Korpan^[11] 对犬胰腺冷冻后发现, 冷冻后, 立即在探头周围形成冰球, 界限清楚, 冷冻区与未冷冻组织有明显界限; 数小时后冷冻区可见无菌性坏死和血栓形成; 4 周后, 冷冻区出现疏松结缔组织, 伴大量血管; 9~12 周后, 局部出现紧密结缔组织。Korpan 等^[12] 为观察冷冻后 IV 胰腺实质细胞的超微结构差异, 在另一个实验中, 对犬胰腺进行 -80℃ 和 -180℃ 两种温度的对比冷冻。结果发现冷冻中心区胰腺外分泌细胞在复温时发生改变, 胰腺外分泌细胞营养不良的超微结构改变增加。Korpan 等认为即时和逐步受损的冷冻区胰腺细胞导致无菌性坏死, 然后是正常组织的无菌性凋亡, 并同时存在血管毛细管变化和循环停滞的抗血管生成机制。Chiu 等^[13] 对猪胰体部行冷冻术, 7 d 后见胰腺冷冻区组织明显坏死及细胞超微结构被破坏。冷冻区边缘细胞胞膜破裂, 胞质内富含粗面内质网和分泌颗粒, 有肉芽组织增生及血管炎, 从而推断冷冻区边缘的胰腺组织也受到严重冷冻损伤。Li 等^[14] 通过不同氩气输出功率对猪胰头部进行对比冷冻实验, 结果显示 10% 氩气输出功率的冷冻组织损伤区与 100% 的氩气输出功率相似, 但完全坏死区显著增大, 冰球半径超出肿瘤边缘 5 mm 即可保证肿瘤组织的完全坏死。

2. 安全性: 胰腺冷冻的安全性, 一直是胰腺癌冷冻基础研究和临床实践中的关键问题。Korpan^[11] 认为冷冻治疗胰腺癌几无禁忌证, 主张大多数病例用冷冻代替常规治疗。然而由于胰腺具有特殊解剖位置, 胰头被包绕在十二指肠肠襻区域, 胰周有多条重要血管, 有主胰管及胆管经过, 加之胰腺是具有内外分泌功能的重要器官, 因此, 对胰头部冷冻, 除造成胰腺正常组织坏死或损伤外, 也可能造成十二指肠、胰周血管、胰管及胆管的损伤, 发生血管壁及肠段坏死、胰瘘、胆瘘及局部粘连等严重并发症。因此, 氩氦刀冷冻消融胰腺组织引起的并发症严重程度, 甚至是否会引起急性胰腺炎, 成为氩氦刀冷冻系统能否用于治疗胰腺肿瘤的关键问题。早在 1970 年, Myers 等^[15] 通过一根 PR-5 冷冻探针对 12 只猴子胰腺表面灌注液氮进行冷冻, 结果发现除 1 只猴子发生胆、十二指肠梗阻及坏死外, 其余猴子十二指肠的冻伤范围均少于 1/5 周径, 血清淀粉酶和脂肪酶在术后 1~3 d 显著升高, 随后逐渐恢复正常, 未见胰腺炎发生。2010 年 Chen 等^[16] 对猪胰腺分别采用液氮倾倒和 LCS2000 冷冻外科系统液氮源冷冻探针冷冻的方式进行安全性比较。结果表明, 液氮倾倒的表面冷冻方式容易导致胰腺损伤并诱发急性胰腺炎, 而足够深度和作用时间的超低温可彻底破坏胰腺组织和预防冷冻后胰腺炎。2012 年 Li 等^[14] 对猪胰头部行氩氦刀冷冻术后发现, 胰十二指肠区肠段、胃底部、肝脏及胆囊等发生粘连及轻度损伤; 血清淀粉酶、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 和 C-反应蛋白水平在术后第 1、3、5 天高于空白对照组, 随后逐渐下降, 表明胰腺氩氦刀冷冻术后短期内引发局部和全身轻微的炎症反应, 但没有导致急性胰腺炎的发生。

冷冻对血管的损伤是胰腺冷冻安全性研究的一个重要方面。有研究表明, 氩氦刀冷冻时会使靶区内微血管、小血管破裂, 形成血凝和血栓^[17], 使该灶区血管阻断, 造成缺血

缺氧, 局部代谢发生障碍而逐渐死亡, 这一般被认为是肿瘤的治疗作用^[18]。而对于胰腺周边大血管, 多个研究表明, 由于血流的热降效应, 即使受到冷冻损伤, 也不会影响其主要功能^[19-20]。这些结果均表明冷冻治疗胰腺癌的安全性好, 未来的研究热点将是在确保安全性的前提下如何获得最大有效性。

二、胰腺癌冷冻治疗的临床研究

1. 对患者生存期的影响: 目前对胰腺癌冷冻治疗^[21-24] 多与其他治疗手段联合进行。如碘粒子联合氩氦刀冷冻治疗^[25-26]、冷冻术并内引流术(胆囊或胆管空肠吻合+胃空肠吻合术)、联合区域性灌注性化疗、联合腹腔神经丛无水乙醇区域性注射镇痛^[10, 27-28] 以及采用两极消融探针进行冷冻联合射频消融^[29] 等方法。其中 7 篇报道的 268 例胰腺癌冷冻患者的 1 年生存率为 0~63.6%, 平均生存期为 5~14 个月。与其他胰腺癌治疗手段相比较, 冷冻联合多种疗法有助于胰腺癌患者总体生存期延长。在一篇回顾性分析中, 作者对 74 例单独行传统旁路手术疗法(PB) 与 68 例姑息旁路疗法联合冷冻(PBC) 治疗不可手术切除 III、IV 期胰腺癌患者中位生存期及 1 年生存率进行比较, 发现 PBC 组平均生存期为 350 d, 1 年生存率为 44.4%, PB 组中, 平均生存期为 257 d, 1 年生存率为 23.0%^[28]。

2. 并发症: 胰腺癌冷冻术后并发症主要有胃排空障碍、胆瘘、胰瘘、消化道及腹腔出血、发热^[10, 22-25, 27-28]。其中提及胃排空障碍的文献有 4 篇(112 例)^[10, 24, 27-28], 发生率为 4.9%~36.8%。提及胰瘘 7 篇(228 例)^[10, 22-25, 27-28], 发生率为 0~7.4%。提及胆瘘 6 篇(184 例)^[22-25, 27-28], 发生率为 0~6%。提及消化道出血 4 篇(89 例)^[24-25, 27-28], 发生率为 0~12.5%。提及胰腺炎 7 篇(228 例)^[10, 22-25, 27-28], 发生率为 0~5%。提及腹腔出血 3 篇(167 例)^[10, 23, 25], 发生率为 0~7.9%。提及发热 3 篇(131 例)^[23-25], 发生率为 9.92%~63.2%。上述并发症经对症治疗后恢复良好。

3. 对机体免疫的影响: 深低温冷冻治疗肿瘤不仅可以引起肿瘤组织坏死, 还可以引起机体抗肿瘤免疫功能增强。周刚等^[30] 采用流式细胞术和 ELISA 法分别测定 37 例胰腺癌患者冷冻前后外周血 T 细胞亚群 CD₃、CD₄、CD₄/CD₈, NK 细胞及 TNF- α 的水平。结果显示术后 30 d CD₄ 和 NK 细胞均较对照组明显升高, TNF- α 水平显著下降, 提示冷冻消融治疗可增强胰腺癌患者的细胞免疫功能。这可能是因为冷冻消融治疗后坏死的肿瘤组织留在体内, 且瘤细胞表面膜蛋白的浓度增加, 高分子膜蛋白去聚合化或裂解为小分子膜蛋白, 后者能增加膜蛋白末端序列抗原决定簇的浓度, 去除抗原决定簇的空间阻碍而增加抗原的利用度, 从而更有利激发机体的细胞免疫应答^[31-32]。

综上所述, 冷冻治疗胰腺癌具有安全性和有效性, 并发症发生率低, 并能有效延长患者生存期, 但大宗病例临床研究报告相对甚少, 需要新的更多数据予以支持。由于冷冻治疗术具有治疗不可手术切除胰腺癌的独特优势, 加以联合其他治疗手段, 可预见冷冻治疗胰腺癌疗法将在临床上得以广泛应用并发展。

参 考 文 献

- [1] Saif MW. Is there a standard of care for the management of advanced pancreatic cancer?. Highlights from the Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, FL, USA. January 25-27, 2008. JOP, 2008,9:91-98.
- [2] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin, 2011,61:212-236.
- [3] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first - line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol, 1997,15:2403-2413.
- [4] Ng KK, Lam CM, Poon RT, et al. Comparison of systemic responses of radiofrequency ablation, cryotherapy, and surgical resection in a porcine liver model. Ann Surg Oncol, 2004,11:650-657.
- [5] Rees J, Patel B, MacDonagh R, et al. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int, 2004,93:710-714.
- [6] Maiwand MO, Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: clinical results and technical aspects. Technol Cancer Res Treat, 2004,3:143-150.
- [7] Kuang M, Lu MD, Xie XY, et al. Liver cancer: increased microwave delivery to ablation zone with cooled-shaft antenna—experimental and clinical studies. Radiology, 2007,242:914-924.
- [8] Kaufman CS, Rewcastle JC. Cryosurgery for breast cancer. Technol Cancer Res Treat, 2004,3:165-175.
- [9] Gill IS, Novick AC. Renal cryosurgery. Urology, 1999,54:215-219.
- [10] 李波, 李敬东, 陈晓理, 等. 无法切除的胰腺癌的冷冻手术治疗(附 44 例报告). 中华肝胆外科杂志, 2004,10:523-525.
- [11] Korpan NN. Basics of cryosurgery. Wein New York: Springer-Verlag, 2001.
- [12] Korpan NN, Hochwarter G, Sellner F. Cryoscience and cryomedicine: new mechanisms of biological tissue injury following low temperature exposure. Experimental study. Klin Khir, 2009,80-85.
- [13] Chiu D, Niu L, Mu F, et al. The experimental study for efficacy and safety of pancreatic cryosurgery. Cryobiology, 2010,60:281-286.
- [14] Li J, Zhou L, Chen J, et al. Pancreatic head cryosurgery: safety and efficiency in vivo - a pilot study. Pancreas, 2012,41:1285-1292.
- [15] Myers RS, Hammond WG, Ketcham AS. Cryosurgical necrosis of the head of the pancreas. Ann Surg, 1970,171:413-418.
- [16] Chen XL, Ma Y, Wan Y, et al. Experimental study of the safety of pancreas cryosurgery: the comparison of 2 different techniques of cryosurgery. Pancreas, 2010,39:92-96.
- [17] Buch B, Papert AI, Shear M. Microscopic changes in rat tongue following experimental cryosurgery. J Oral Pathol, 1979,8:94-102.
- [18] 王洪武, 宋华志. 肿瘤超低温冷冻治疗. 北京:人民卫生出版社, 2010.
- [19] McIntosh GS, Hobbs KE, O'Reilly AP. In situ freezing of the pancreas and portal vein in the pig. Cryobiology, 1985,22:183-190.
- [20] 陈晓理, 王东, 严律南, 等. 胰十二指肠肿瘤隔离冷冻治疗的可行性研究. 中国普外基础与临床杂志, 1998,5:324-325.
- [21] Korpan N, Hochwarter G. Pancreatic cryosurgery-a new surgical procedure for pancreatic cancer. Eur J Clin Invest, 1997,27:A33.
- [22] Kovach SJ, Hendrickson RJ, Cappadona CR, et al. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer. Surgery, 2002,131:463-464.
- [23] 牛立志, 何丽华, 胡以刚, 等. 超声联合 CT 引导下经皮冷冻治疗胰腺癌 85 例. 中华普通外科学文献(电子版), 2011,5:377-382.
- [24] 易峰涛, 宋华志, 李静. 术中氩氦刀治疗晚期胰腺癌. 中华肝胆外科杂志, 2006,12:186-187.
- [25] Xu KC, Niu LZ, Hu YZ, et al. Cryosurgery with combination of (125) iodine seed implantation for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. J Dig Dis, 2008,9:32-40.
- [26] Xu KC, Niu LZ, Hu YZ, et al. A pilot study on combination of cryosurgery and (125) iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. World J Gastroenterol, 2008,14:1603-1611. PMID: 2693760.
- [27] 武清, 张家兴, 钱建新, 等. 手术联合氩氦靶向冷冻消融在中晚期胰头癌中的应用(附 15 例报告). 中国肿瘤临床, 2005,32:1403-1405.
- [28] Li J, Chen X, Yang H, et al. Tumour cryoablation combined with palliative bypass surgery in the treatment of unresectable pancreatic cancer: a retrospective study of 142 patients. Postgrad Med J, 2011,87:89-95.
- [29] Petrone MC, Arcidiacono PG, Carrara S, et al. US-guided application of a new hybrid probe in human pancreatic adenocarcinoma: an ex vivo study. Gastrointest Endosc, 2010,71:1294-1297.
- [30] 周刚, 牛立志, 邱大卫, 等. 冷冻消融治疗对胰腺癌患者细胞免疫功能影响的观察. 中华肿瘤防治杂志, 2011,18:1939-1941.
- [31] Redondo P, del Olmo J, Lopez-Diaz de Cerio A, et al. Imiquimod enhances the systemic immunity attained by local cryosurgery destruction of melanoma lesions. J Invest Dermatol, 2007,127:1673-1680.
- [32] Roy A, Lahiri S, Lahiri P, et al. Immunologic and survival studies in mice immunised with cryodestroyed ascites fibrosarcoma (AFS) cells. Indian J Exp Biol, 1990,28:1026-1030.

(收稿日期:2012-09-13)

(本文编辑:吕芳萍)