

## 氩氦刀冷冻消融治疗脑胶质瘤的现状与展望

李 鹏<sup>①</sup> 李文良<sup>①</sup> 孙增峰<sup>①</sup> 综述 郭 志<sup>②</sup> 审校

**摘要** 胶质瘤是中枢神经系统难治性肿瘤,冷冻消融治疗作为一种新兴的肿瘤治疗技术在胶质瘤治疗中的价值正逐渐被重视。本文回顾了大量文献,从病理及分子生物学角度总结了冷冻消融治疗胶质瘤的机制;通过众多临床病例分析了冷冻疗法的适用范围、临床疗效和存在的问题;基于国内外前瞻性研究展望了冷冻治疗胶质瘤的发展方向及前景。冷冻消融可以通过直接导致坏死和凋亡、改变局部微循环和调节抗肿瘤免疫等机制摧毁肿瘤细胞;在影像学技术实时监控下冷冻可以成为很好的手术辅助手段,现已取得了满意的临床效果;另外冷冻技术与化疗、放疗、免疫治疗等方法联合应用可更有利于发挥其治疗作用。随着冷冻设备的改进和冷冻技术的完善,冷冻消融将在胶质瘤治疗中占有重要的地位。

**关键词** 氩氦刀 冷冻消融 胶质瘤

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20121335

### Status and prospect of argon-helium cryosurgery system for the treatment of gliomas

Peng LI<sup>1</sup>, Wenliang LI<sup>1</sup>, Zengfeng SUN<sup>1</sup>, Zhi GUO<sup>2</sup>

Correspondence to: Zhi GUO; E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, <sup>2</sup>Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China.

**Abstract** Glioma is one of the most refractory tumors affecting the central nervous system. As a new technique, cryoablation has been considered for the treatment of glioma. Considering previous studies, we summarized the mechanism of cryoablation to treat glioma based on pathology and molecular biology perspectives. We also analyzed the indications, effects, and problems of cryoablation in clinical practice. Furthermore, we proposed that this technique may be used in future trends and applications. The mechanism of eradicating tumor cells by cryoablation involves the following: (1) using an ultralow temperature to induce necrosis and apoptosis; (2) changing the local microcirculation of tumors; and (3) adjusting anti-tumor immunity. As an alternative surgical treatment, cryoablation could improve the therapeutic effects by real-time medical imaging. Cryoablation combined with chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, and other methods could provide a more effective treatment for gliomas. Therefore, cryotherapy could be a possible treatment for glioma and become a sustained research field.

**Keywords:** argon-helium cryosurgery system, cryoablation, glioma

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统原发性肿瘤,长久以来缺乏有效的治疗手段。特别是高级别恶性胶质瘤呈弥漫浸润性生长,边界不清,具有发病率、复发率、死亡率高和治愈率低的“三高一低”特点,中位生存期仅1年左右。氩氦刀冷冻消融作为一种日趋成熟的技术可对多种良、恶性实体肿瘤施行精确治疗并取得满意的疗效,如前列腺癌、胰腺癌、肝癌、肺癌等<sup>[1]</sup>,在胶质瘤治疗中的应用也成为研究热点。

### 1 氩氦刀治疗胶质瘤的背景

早在19世纪有对冷冻治疗的描述,现代的冷冻治疗理念应溯源至20世纪40年代,由此开始了对冷冻损伤机制的研究。20世纪60年代发现冷冻可以直接导致细胞损伤,解冻过程可以导致血管阻塞,并且发明了可以自动控温的液氮冷冻设备,首次将冷冻和立体定向技术结合用于丘脑切开以治疗帕金森病,随后应用于切除脑内的良、恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。近年美国Endocare公司研制成功了一种新型超低温介入冷

热消融氩氦微创靶向治疗技术(Endocare Cryocare™ Surgical System, 简称氩氦刀)。氩氦刀克服了液氮的缺点,能更好的控制降温速度、保护正常组织和减少并发症,在全世界各地医院广泛使用。

## 2 氩氦刀治疗胶质瘤的机理及相关基础研究

经大量的病理学研究证实,胶质瘤组织经超低温冷冻消融治疗后,呈现一个与冰球形状相符的不可逆的充血、水肿、出血、变性和凝固性坏死过程。

### 2.1 冷冻治疗直接导致肿瘤的坏死与凋亡

在胶质瘤冷冻中心区可观察到大片非特异性坏死区,冷冻坏死区和存活胶质瘤细胞之间出现清晰凋亡过渡带,此带中凋亡细胞呈弥漫性分布。细胞凋亡在冷冻后6 h开始出现并进行性增强,24~48 h达峰值,4 d后出现第二个高峰<sup>[3]</sup>。

### 2.2 冷冻治疗引起肿瘤局部微循环的变化

冷冻早期局部血管收缩,血流减少,随着温度降至-40~-100℃时,微动脉和微静脉内冰晶形成,血流停滞,加重组织缺氧、坏死。复温过程中,组织温度升至0℃以上时循环逐渐恢复,伴随着血管扩张和通透性增加,局部出现逐渐加重的水肿反应。复温后约30~45 min,微循环血栓形成,血流停滞,由此引起的坏死范围会大于冰球形成的范围,0~20℃内的肿瘤细胞也会受累<sup>[4]</sup>。冷冻一般不会损伤直径>350 μm的大血管。

血管内皮生长因子(VEGF)是影响血管生成的重要因素,冷冻后由于内皮细胞破坏、致癌基因表达下调,会使VEGF蛋白表达水平下降,于2~3 d达最低水平。随后血流停滞所致的缺血、缺氧会上调VEGF基因的表达,引起肿瘤毛细血管的新生,微血管数量逐渐升高<sup>[5]</sup>。

### 2.3 冷冻治疗调节机体抗肿瘤免疫机制

冷冻可以使宿主的免疫系统对经冷冻治疗的肿瘤组织更敏感。冷冻后病灶边缘仍未被完全破坏或处于亚死亡状态的肿瘤组织可以通过免疫调节作用致死<sup>[6]</sup>。

超低温冷冻治疗上调抗肿瘤免疫的机制主要包括:1)冷冻治疗可以使T淋巴细胞增殖,提高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和NK细胞水平,白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、可溶性白介素2受体(soluble interleukin 2 receptor, SIL-2R)亦明显增高,激活T淋巴细胞的功能。2)肿瘤细胞反复冻融,细胞破裂、细胞膜溶解,促使细胞内和处于遮蔽状态的抗原释放,进一步刺激机体的免疫系统产生相关的抗体,并由补体启动特异性免疫反应对肿瘤细胞产生杀伤作用。3)肿瘤细胞的坏死,使肿瘤诱导产生免疫抑制因子的来

源被清除,肿瘤免疫抑制状态解除。

Li等<sup>[7]</sup>研究表明胶质瘤经氩氦刀冷冻治疗后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞明显升高,抑制性CD8<sup>+</sup>细胞增多,而CD4<sup>+</sup>与CD8<sup>+</sup>比值相对上调,表明氩氦冷冻治疗可上调机体抗肿瘤免疫功能。前列腺癌动物模型中,冷冻后细胞免疫及体液免疫功能均增强,IL-12、IFN-α等显著升高,NK细胞活力明显上升,并能观察到对肿瘤抗原的攻击,而且抗肿瘤免疫可以使转移灶缩小<sup>[8]</sup>。对乳腺癌动物模型的研究发现,冷冻治疗后6周由于肿瘤免疫增强的作用仍能使肿瘤继续缩小<sup>[9]</sup>。

## 3 氩氦刀治疗胶质瘤的临床应用

自20世纪60年代就有用冷冻疗法治疗难治性胶质瘤的报道,但因难以较好的控制降温速度、冷冻范围、容易出现并发症等缺陷,限制了该疗法的应用。氩氦刀则克服了上述缺点,成为胶质瘤治疗的一种新方法。目前氩氦刀仍仅作为手术治疗的辅助手段,肿瘤经冷冻消融后减少术中出血便于手术切除,提高了手术的安全性,减少术后并发症。但目前尚无确切证据表明术中氩氦刀冷冻辅助治疗可以降低术后复发率、延长生存期。

Maroon等<sup>[10]</sup>报道氩氦刀治疗颅内、脊髓及眶内肿瘤71例,其中64例颅内肿瘤患者冷冻较好行辅助手术切除,有效摧毁了残留的肿瘤组织,患者得到较好的短期预后。牛军等<sup>[11]</sup>报道12例氩氦刀辅助开放手术切除较大的颅内肿瘤,全切11例,术中出血极少。刘健等<sup>[12]</sup>报道8例Ⅱ~Ⅳ级胶质瘤患者术中在氩氦刀辅助下达到肿瘤镜下全切,术中及术后未见不良反应及神经功能缺失。张世忠等<sup>[13]</sup>报道1例直径4.5 cm的颞叶胶质瘤行钻颅立体定向冷冻消融治疗,术后未见水肿等严重并发症。

胶质瘤生长于脑实质内,肿瘤多与功能区相毗邻,如何既有效的控制肿瘤,又避免出现严重脑水肿、功能缺失等并发症,是治疗过程中的重点问题。术中运用影像、温度监控技术对冰球及冷冻周围区域进行实时监控是必不可少的。目前术中常采用的方法有测温探针、超声、CT、MRI等。

CT和MRI引导下氩氦刀冷冻消融为胶质瘤的治疗开辟了新的途径,术中CT和MRI可清晰地显示病变的范围,实时监控冷冻消融形成的冰球大小<sup>[14]</sup>。MRI对冰球的实时监测更优于CT,冷冻过程中的实际坏死范围与MRI监测图像接近。由于细胞在0~20℃不能被完全消灭,所以实际坏死的范围会稍小于影像学观察的预期范围<sup>[15]</sup>。另外CT、MRI均可提供三维图像,MRI还可通过恰当的模拟软件预测并绘制等温线,术前MRI功能成像还可识别脑皮质功能

区。对于病灶较小或难以耐受开放性手术的患者,可以选择CT及MRI引导下微创氩氦刀冷冻消融治疗,一般可在局部麻醉下进行,肿瘤消融较为彻底,术后患者恢复快,明显提高了患者生存质量。

郝晓伟等<sup>[16]</sup>报道在螺旋CT引导下经局部麻醉下钻颅进行冷冻消融治疗15例胶质瘤及颅内转移瘤,降低了手术风险,术后未见严重并发症,但其远期疗效尚有待观察。Li等<sup>[17]</sup>报道6例囊性转移瘤在MRI监控下行微创冷冻治疗,2例术后出现短时的高颅压症状,3~7 d观察到肿瘤缩小,缩小持续6周以上。吴立华等<sup>[18]</sup>报道1例动态MRI监测下氩氦刀微创治疗颅内胶质瘤,定位精确,未见不良反应。

但立体定向引导下的微创冷冻治疗因未切除肿瘤减压、无法直视下观察术中情况、缺少减压窗等原因而存在较高的风险。Song等<sup>[19]</sup>通过兔颅内VX2肿瘤模型研究发现,治疗后急性并发症致死率高达35%,致死原因主要是冷冻后脑组织的水肿及出血。

#### 4 氩氦刀联合其他治疗方式治疗胶质瘤

虽然氩氦刀冷冻消融治疗恶性胶质瘤有诸多优势,但疗效仍未令人满意。如何使氩氦刀在胶质瘤的治疗中发挥优势应是目前冷冻外科及神经外科思考的重点。以冷冻为基础与手术、放疗、化疗以及免疫治疗等方法联合使用可能为胶质瘤的治疗带来新希望。

化疗药物品种繁多,作用机制多样、给药方式灵活等,使化疗与冷冻治疗联合应用有了更为广阔的发展空间。冷冻与化疗两者间存在互补性:1)作用机制不同:冷冻治疗导致细胞的直接死亡(包括坏死和凋亡),化疗主要是抑制细胞的增殖。2)作用时相不同:冷冻表现为急性的损伤和迟发的血管生成,化疗表现为持续的细胞增殖抑制作用。3)作用部位不同:冷冻主要作用在冷冻肿瘤中心区域,化疗对肿瘤边缘及周围的细胞更有效。

冷冻与化疗可能会存在以下协同作用机制:1)冷冻可使毛细血管的内皮细胞受损,血管通透性增加,利于药物渗透。2)冷冻后8~15 d瘤周毛细血管密度增加,可能会增加肿瘤局部的药物浓度。3)预先给予化疗药物,可能会使预先受损的肿瘤细胞对低温的耐受力下降,提高冷冻的致死温度,减少临近组织的损伤。4)化疗后肿瘤浸润的范围缩小,便于冷冻彻底并控制肿瘤。5)冷冻治疗后的免疫增强作用可以减轻化疗所导致的免疫功能下降,减轻化疗的毒副作用。

冷冻联合化疗的有效性在许多动物实验中已经得到证实。王辉等<sup>[20-21]</sup>研究发现,冷冻、化疗的联合

应用使凋亡率明显增加,冷冻能够提高胶质瘤对5-FU的化疗敏感性;26例大脑半球不同部位胶质瘤冷冻切除术中、术后联合5-FU化疗,取得较好的治疗效果。Forest等<sup>[22]</sup>在肺癌小鼠模型研究发现,冷冻联合长春瑞滨效果优于单纯冷冻或化疗。Baust等<sup>[23]</sup>指出,冷冻治疗后续给予小剂量化疗可以增加冷冻周边区细胞的坏死。冷冻过程中局部使用化疗药物也是一种很有前景的治疗手段。Le Pivert等<sup>[24]</sup>建立了小鼠皮下前列腺癌动物模型,冷冻后局部放置5-FU化疗囊,肿瘤生长得到较好的抑制。虽然冷冻联合化疗的优势已被证实,但最佳的给药剂量、时机和途径尚待进一步研究。

体外试验研究发现冷冻联合放疗同样具有协同作用和相互的增敏作用<sup>[25]</sup>。聂舟山等<sup>[26]</sup>在氩氦刀术后残余肝癌灶内植入放射性粒子行间质内放疗,可以杀灭残留癌细胞,取得了一定疗效。但目前冷冻联合放疗治疗胶质瘤的研究尚少。

联合基因治疗也是冷冻治疗胶质瘤研究的热点之一。Jiang等<sup>[27]</sup>研究发现联合治疗是通过激活凋亡和炎症反应两种方式促进细胞死亡。具体机制可能是冷冻上调肿瘤细胞膜表面上肿瘤坏死因子受体(TNFR)的表达以利于更加充分的发挥TNF- $\alpha$ 作用,并且可以提高机体对TNF- $\alpha$ 毒副作用的耐受力,突出TNF- $\alpha$ 的抗肿瘤作用。Huang等<sup>[28]</sup>应用C6胶质瘤动物模型研究冷冻联合重组人肿瘤坏死因子- $\alpha$ (rhTNF- $\alpha$ )治疗发现,两者联合具有协同抗肿瘤作用,联合治疗组肿瘤体积和生存期与其他各组相比有显著性差异。Goel等<sup>[29]</sup>报道冷冻联合TNF- $\alpha$ 可使前列腺肿瘤明显缩小,并能提高肿瘤的致死温度。

综上所述,氩氦刀作为一种新型、有效的治疗手段,逐渐被神经外科医生重视,大量的基础和临床研究已经证实氩氦刀外科辅助治疗和立体定向微创介入治疗的有效性和可行性。氩氦刀与化疗、放疗、基因治疗等其他治疗手段的联合应用是冷冻治疗胶质瘤的未来发展方向,或可为恶性胶质瘤的临床治疗发展带来新的进步。

#### 参考文献

- 1 Tang Y, Yuan ZN, Liu FH, et al. Cryotherapy and cryoimmunotherapy for pancreatic cancer[J]. Chin J Clin Oncol, 2013, 14(39): 997-999. [唐 勇,苑占娜,刘风华,等.胰腺癌冷冻治疗及冷冻免疫[J].中国肿瘤临床,2012,14(39):997-999.]
- 2 Gage AA, Baust JG. Cryosurgery for tumors[J]. J Am Coll Surg, 2007, 205(2):342-356.
- 3 Clarke DM, Robilotto AT, Rhee E, et al. Cryoablation of renal cancer: variables involved in freezing-induced cell death[J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6(2):69-79.
- 4 Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, et al. Best practice statement on

- cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer[J]. J Urol, 2008, 180(5):1993–2004.
- 5 Ohno N, Terada N, Bai Y, et al. Application of cryobiopsy to morphological and immunohistochemical analyses of xenografted human lungcancer tissues and functional blood vessels[J]. Cancer, 2008, 113(5):1068–1079.
- 6 Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses[J]. Cryobiology, 2009, 58(1):1–11.
- 7 Li M, Liu J, Zhang SZ, et al. Cellular immunologic response to primary cryoablation of C6 gliomas in rats[J]. Technol Cancer Res Treat, 2011, 10(1):95–100.
- 8 Matin SF, Sharma P, Gill IS, et al. Immunological response to renal cryoablation in an in vivo orthotopic renal cell carcinoma murine model[J]. J Urol, 2010, 183(1):333–338.
- 9 Sabel MS, Su G, Griffith KA, et al. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(4):1187–1193.
- 10 Maroon JC, Onik G, Quigley MR, et al. Cryosurgery re-visited for the removal and destruction of brain, spinal and orbital tumours[J]. Neurol Res, 1992, 14(4):294–302.
- 11 Niu J, Duan YP, Yu ZB, et al. Cryosurgery of 12 cases intracranial tumors with cryocare surgical system[J]. Clin J Med Offic, 2003, 31(4):63–65. [牛军, 段云平, 于志斌, 等. 氩氦刀冷冻治疗颅内肿瘤 12 例[J]. 临床军医杂志, 2003, 31(4):63–65.]
- 12 Liu J, Hong L, Sun YH. Treatment of cerebral gliomas with cryocare surgical system by craniotomy[J]. Guizhou Med Journal, 2003, 27(7):608–610. [刘健, 洪流, 孙业忠. 开放性氩氦靶向冷冻治疗脑胶质瘤[J]. 贵州医药, 2003, 27(7):608–610.]
- 13 Zhang SZ, Zhang JR, Xu RX, et al. Cryosurgery of cerebral gliomas with cryocare surgical system guided by stereotactic technology[J]. Chin J Minim Invasive Neurosurg, 2000, 5(2):103–106. [张世忠, 张积仁, 徐如祥, 等. 立体定向引导氩氦刀靶向冷冻治疗脑胶质瘤[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2000, 5(2):103–106.]
- 14 Gangi A, Tsoumakidou G, Abdelli O, et al. Percutaneous MR-guided cryoablation of prostate cancer: initial experience[J]. Eur Radiol, 2012, 22(8):1829–1835.
- 15 Shyn PB, Oliva MR, Shah SH, et al. MMRI contrast enhancement of malignant liver tumours following successful cryoablation[J]. Eur Radiol, 2012, 22(2):398–403.
- 16 Hao XW, Zhan YG. Cryosurgery of 15 cases brain tumors with cryocare surgical system under guided by CT[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2008, 11(5):115–116. [郝晓伟, 赵勇刚. 螺旋CT引导下氩氦刀治疗脑肿瘤 15 例[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(5):115–116.]
- 17 Li C, Wu L, Song J, et al. MR imaging-guided cryoablation of metastatic brain tumours: initial experience in six patients[J]. Eur Radiol, 2010, 20(2):404–409.
- 18 Wu LH. Minimum invasiveness treatment of intracranial tumors with interventional MRI guided cryocare surgical system[J]. Chin J Minim Invasive Neurosurg, 2008, 13(2):172–173. [吴立华. 磁共振介入氩氦刀微创治疗颅内胶质瘤 1 例[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(2):172–173.]
- 19 Song J, Li C, Wu L, et al. MRI-guided brain tumor cryoablation in a rabbit model[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 29(3):545–551.
- 20 Wang H, Xu HJ, Qin J. Effect of Cryotherapy and 5-fluorouracil on Apoptosis of G422 Glioma Cells[J]. Chin J Cancer, 2004, 23(4):412–415. [王辉, 涂汉军, 秦军. 冷冻联合 5-氟尿嘧啶对 G422 胶质瘤细胞凋亡的影响[J]. 癌症, 2004, 23(4):412–415.]
- 21 Wang H, Zhou ZM, Hu JT, et al. Treatment of gliomas by cryosurgery Combined with chemotherapy[J]. Chin J Clin Neurosurg, 2008, 13(3):141–143. [王辉, 周章明, 胡均涛, 等. 冷冻切除联合 5-氟尿嘧啶治疗脑胶质瘤[J]. 中国临床神经外科杂志, 2008, 13(3):141–143.]
- 22 Forest V, Peoc'h M, Campos L, et al. Benefit of a combined treatment of cryotherapy and chemotherapy on tumour growth and late cryo-induced angiogenesis in a non-small-cell lung cancer model[J]. Lung Cancer, 2006, 54(1):79–86.
- 23 Baust JG, Gage AA, Klossner D, et al. Issues critical to the successful application of cryosurgical ablation of the prostate[J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6(2):97–109.
- 24 Le Pivert PJ, Morrison DR, Haddad RS, et al. Percutaneous tumor ablation: microencapsulated echo-guided interstitial chemotherapy combined with cryosurgery increases necrosis in prostate cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2009, 8(3):207–216.
- 25 Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors[J]. J Urol, 2008, 179(4):1277–1281.
- 26 Nie ZS, Feng HS, Wen JY, et al. A clinical study of Argon Helium Cryoablation in the treatment for primary hepatic carcinoma[J]. China Cancer, 2008, 17(5):443–445. [聂舟山, 冯华松, 温居一, 等. 氩氦刀冷冻消融治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(5):443–445.]
- 27 Jiang J, Goel R, Iftekhar MA, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced accentuation in cryoinjury: mechanisms in vitro and in vivo[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(8):2547–2555.
- 28 Huang KM, Peng M, Feng YQ, et al. Cryosurgery and rhTNF- $\alpha$  play synergistic effects on a rat cortex C6 glioma model[J]. Cryobiology, 2012, 64(1):43–49.
- 29 Goel R, Swanlund D, Coad J, et al. TNF- $\alpha$ -based accentuation in cryoinjury—dose, delivery, and response[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(7):2039–2047.

(2012-09-19 收稿)

(2013-05-15 修回)

(本文编辑:邢颖)



#### 作者简介

李鹏 硕士研究生, 主治医师。研究方向为神经系统肿瘤。

E-mail: tjzlylp@163.com