

· 临床研究 ·

术中冷冻消融在局部进展期胰腺癌治疗中的应用

张彬¹, 杨晓俊¹, 顾玉青¹, 杨桂元¹, 吴迎春², 李亚男¹, 钱祝银^{1*}

¹南京医科大学第二附属医院胰腺中心, ²超声医学科, 江苏 南京 210023

[摘要] 目的:分析评估术中冷冻消融技术治疗局部进展期胰腺癌的近期疗效及安全性。方法:回顾性分析2017年1月—2018年10月南京医科大学第二附属医院胰腺中心收治的30例接受术中冷冻消融治疗的局部进展期胰腺癌患者临床资料,通过总结手术方法,对照分析手术前后肿瘤指标、影像学表现、免疫指标及疼痛评分等参数,统计围手术期并发症率,评估该技术的有效性和安全性。结果:所有患者手术顺利,肿瘤平均大小(4.62 ± 1.49)cm,均为局部进展期胰腺癌(AJCC标准Ⅱb期4例,Ⅲ期26例),平均手术时间(124.0 ± 21.8)min;术后发生胰瘘8例(26.7%),其中A级瘘7例,B级瘘1例,发生胃排空延迟7例(23.3%);术后2周监测CA19-9水平持续下降($P < 0.05$),疼痛评分较术前明显降低($P < 0.01$),血清免疫学指标在术后1周上升达到峰值($P < 0.01$),术后2周回落,术后复查CT显示肿瘤体积有所减小。结论:术中冷冻消融治疗局部进展期胰腺癌安全有效,症状缓解率较高,进一步将冷冻消融的手术策略规范化,可使胰腺癌的局部消融治疗更精准,风险最小化。

[关键词] 术中冷冻消融;氩氦刀;局部进展期胰腺癌;冷冻免疫

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)05-689-06

doi:10.7655/NYDXBNS20190512

Intraoperative cryoablation therapy (IOCT) used in the treatment of locally advanced pancreatic cancer

Zhang Bin¹, Yang Xiaojun¹, Gu Yuqing¹, Yang Guiyuan¹, Wu Yingchun², Li Yanan¹, Qian Zhuyin^{1*}

¹Pancreas Center, ²Department of Ultrasound, the 2nd Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210023, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the short-term efficacy and safety of Intraoperative cryoablation therapy (IOCT) in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. **Methods:** The clinical data of 30 patients with locally advanced pancreatic cancer who underwent IOCT were analyzed retrospectively from January 2017 to October 2018. The following parameters were collected before and after the operation to assess the effectiveness and the safety of the procedure: tumor markers, clinical images, immunological markers, pain score and the rate of perioperative complications. **Results:** All the patients underwent a safe operation and the average tumor size was (4.62 ± 1.49) cm, all of which were locally advanced pancreatic cancer (4 cases of stage II b and 26 cases of stage III according the AJCC standard). The average operation time was (124.0 ± 21.8) min. There were 8 cases of pancreatic fistula (26.7%), including 7 cases of grade A fistula and 1 case of grade B fistula. 7 cases had gastric emptying obstruction (23.3%), and there was a sustained decrease in CA19-9 level at 2 weeks after the operation ($P < 0.05$). The pain score was significantly lower than that before the operation ($P < 0.01$). Serum immunological markers increased to peak 1 week post-operatively ($P < 0.01$), and returned to normal after 2 weeks. CT showed that the size of the tumor had decreased ($P=0.054$). **Conclusion:** intraoperative argon-helium cryoablation is safe and effective in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. The rate of remission is high. Therefore, further standardization of the technique can improve the accuracy of the local ablation of pancreatic cancer and can minimize complications.

[Key words] intraoperative cryoablation; argon-helium knife; locally advanced pancreatic cancer; cryo-immunology

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(05): 689-694]

[基金项目] 南京市卫生科技发展专项资金项目一般性课题(YKK18188)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qianzhuyin@163.com

胰腺癌是一种早期诊断困难、手术切除率低、病死率高、预后差的常见消化道恶性肿瘤,患者总体中位生存期不足6个月,5年生存率仅3%^[1-3]。虽然手术治疗仍然是可能根治胰腺癌的唯一手段,但是可切除的胰腺癌比例不足20%^[4-5],大多数胰腺癌患者在首次确诊时就已经丧失根治手术机会。因此,单纯采用外科手术治疗胰腺癌整体效果有限,多学科多手段联合治疗是现阶段胰腺癌诊治的必由之路。本科采用术中冷冻消融技术(intraoperative cryoablation therapy, IOCT)治疗局部进展期胰腺癌30例,临床观察安全有效,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析南京医科大学第二附属医院胰腺中心2017年1月—2018年10月接受术中冷冻消融治疗的胰腺癌患者30例,收集临床资料进行统计。本组病例均经术前或术中病理检查证实为胰腺癌,病检率100%。根据AJCC胰腺癌分期标准(8版)^[6],本组病例分别为Ⅱb期4例,Ⅲ期26例;其中Ⅱb期病例均为肿瘤侵犯门静脉-肠系膜上静脉,且基础情况较差,无法耐受联合血管切除重建的患者;Ⅲ期病例均为肿瘤侵犯腹腔干或肠系膜上动脉(T4),属局部不可切除的胰腺癌患者;有远处转移(M1)的Ⅳ期胰腺癌病例不纳入统计。本组患者的具体临床资料见表1。

1.2 方法

常规进腹探查,辅以术中超声,进一步明确肿瘤无法切除,探查肝脏、腹盆腔无肉眼及超声所见的转移病灶。切断胃结肠韧带,暴露胰腺和肿瘤,胰头颈部及胰腺钩突肿瘤常规行Kocher法游离十二指肠和胰头后间隙,胰体尾部的肿瘤需在横结肠系膜下方屈氏韧带处及胃后用纱垫填塞保护。术中超声定位由具有丰富上腹部超声经验的超声科医师执行。用超声高频探头引导,行肿瘤穿刺组织条活检2~3处,术中快速病理检查。穿刺点用止血棉压迫止血。

超声探查肿瘤位置、大小及其与血管、胰管的毗邻关系,设计冷冻方案,明确采用冷刀的数量、规格、进针的位置与方向、冷冻功率与时间。CRYOCARE低温手术系统、氩氦刀(CRYO-20,4代8刀升级型)(HealthTronics公司,美国)。一般选用1.7 mm的冷刀,在超声引导下按设计方案穿刺进针,直至肿瘤底部。预冷冻模式(2%功率,-10℃)固定冷

表1 患者一般资料

Table 1 General information of patients

指标	数值
男/女[n(%)]	17(56.7)/13(43.3)
年龄(岁)	52~76(中位61)
肿瘤部位[n(%)]	
胰头颈部	13(43.3)
胰腺钩突	6(20.0)
胰体尾部	11(36.7)
肿瘤平均大小(cm)[n(%)]	4.62 ± 1.49
< 2	0(0.0)
2~4	17(56.7)
> 4	13(43.3)
术前合并症[n(%)]	
疼痛	21(70.0)
梗阻性黄疸	16(53.3)
消化道梗阻	5(16.7)
肿瘤侵犯血管[n(%)]	
门静脉/肠系膜上静脉	19(63.3)
腹腔干及分支/肠系膜上动脉	16(53.3)
分期: I / II / III / IV (n)	0/4/26/0
术前CA19-9平均(U/mL)[n(%)]	936.55 ± 1 015.08
< 37	6(20.0)
37~1 000	13(43.3)
> 1 000	11(36.7)

刀。一般冷冻阶段采用功率60%~100%,冷冻范围即冰球大小与冷刀直径、冷冻功率呈正相关。低功率下冰球呈长水滴形,功率越大,冰球形状越饱满。冷冻过程中用流动水少量持续冲洗穿刺部位,避免周围组织冻伤(图1)。一般冷冻时间8~15 min,冷冻过程中始终用超声监测冰球的大小及与肿瘤和周边结构的关系,直至冰球覆盖满意(以尽可能达到或超出肿瘤边缘且不损伤周围血管、肠管、胆道等结构为宜)。冰球在超声图像上表现为以刀尖为中心的水滴状,边缘呈小尖锥状强回声,内部均匀低回声伴后方声影,并逐渐向两侧及后方扩大,冰球下边缘因伪影较难分辨,故需要多角度观察冰球形态(图2);冷冻结束后,复温至30℃,视为1个周期,一般重复2个周期,冷冻治疗结束后,分段充分复温至30℃,轻轻旋转刀身,松动后可拔刀。穿刺点用止血棉压迫止血,再用4-0 prolene线“8”字缝合关闭穿刺点。

对于肿瘤较大或形态不规则的病例,需要2根或更多冷刀联合使用。根据肿瘤形态设计冷刀的数量、规格、功率、穿刺方向等,使冰球能最大限度覆盖肿瘤病灶。在冷冻过程中随着时间推移各独立冷

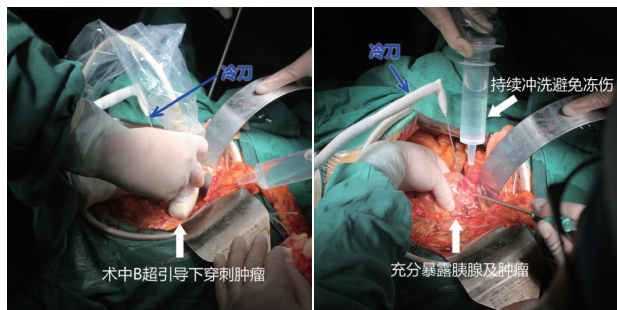


图1 开放手术中冷冻消融

Figure 1 Cryoablation in open surgery

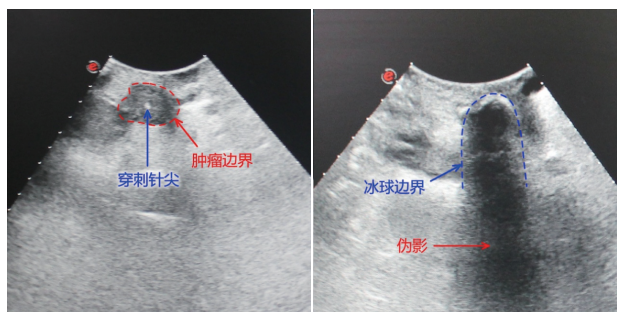


图2 冷冻消融术中超声典型表现

Figure 2 Typical ultrasound images during cryoablation

刀的冰球会逐步融合,最终形成一个较大的冰球覆盖整个病灶区域(图3)。一般冷刀间距不超过2 cm,过大间距会使冰球融合不完全,造成肿瘤残留。

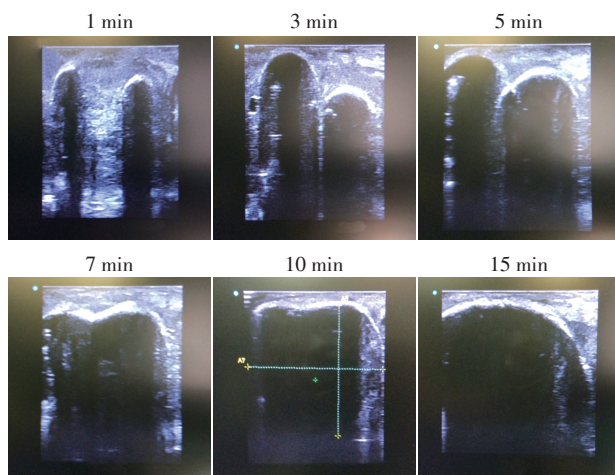


图3 双针冷冻消融术中冰球融合的超声表现

Figure 3 Ultrasound images of ice balls fusion during double-probe cryoablation

对于有胆道梗阻或消化道梗阻的患者,冷冻治疗后根据情况加做姑息性胆管-空肠吻合和(或)胃-空肠吻合。对于术前疼痛症状明显的患者,可联合腹腔神经丛阻滞术,提高术后镇痛的效果,但胰体部肿瘤行冷冻同时作腹腔神经丛阻滞会增加术后胃排空延迟的风险,故需谨慎采用。

1.3 统计学方法

采用SPSS16.0统计软件进行数据统计。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,手术前后数据对照研究采用配对样本的 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术资料

本组患者术中记录手术时间、冷刀穿刺角度及深度、冷冻时间及周期、有无加做胃空肠或胆管空肠吻合手术等用于统计;术后多长时间点监测引流液计量及淀粉酶含量,观察记录拔管时间、肛门排气和进食时间等,评价术后恢复情况,统计相关并发症率。其中术后胰瘘及术后胃排空延迟的诊断及分级标准按国际胰腺外科研究小组(ISGPS)的定义^[7-8],术后腹腔引流管拔管指征以连续3 d引流液淀粉酶正常且引流量 <50 mL为标准。具体结果见表2。

2.2 围手术期疗效评价

手术前后分别行血清肿瘤指标、免疫指标检测,腹部增强CT扫描,进行疼痛评分等用于对照研究,具体结果见表3。

2.3 术后随访

每个IOCT术后患者按常规随访方案,每月监测肿瘤指标动态变化,正常随访每3个月或血清肿瘤指标提示可能复发者行腹部增强CT检查。对于全身情况良好的患者,术后1个月起给予吉西他滨或替吉奥为基础的全身化疗;对于胰体尾肿瘤侵犯腹腔神经引起较明显疼痛的患者,给予局部放射治疗。本组患者术后随访1~22个月,后期失访4例(13.3%),最长生存者术后存活已超过20个月,至今生存。具体生存率见表4。

3 讨论

3.1 局部进展期胰腺癌的诊治现状

胰腺癌恶性程度高,手术切除率低,整体预后差。尽管胰腺外科手术技术不断提高,对传统意义上交界可切除胰腺癌的切除率和R0切除率逐年提高,但胰腺癌的预后仍无显著改善,长期生存相当少见^[9-10]。这与胰腺癌早期诊断困难,首次诊断时局部进展期胰腺癌比例高有关。外科手术技术的改进和提高仅能使不足20%的可切除胰腺癌患者受益^[4-5],因此,对占80%以上的进展期胰腺癌患者行切实有效的治疗,延长生存时间,改善生活质量,是提高胰腺癌整体预后的关键。对于局部进展期

表2 围手术期资料
Table 2 Perioperative data

指标	数值
手术时间(min)	124.0 ± 21.8
冷刀数量:1/2/3 根(n)	7/19/4
冷冻周期	2
第1次冷冻时间(min)	8~15
第1次冷冻功率(%)	60~100
第2次冷冻时间(min)	5~10
第2次冷冻功率(%)	80~100
联合姑息手术[n(%)]	
无	9(30.0)
胃肠吻合	11(36.7)
胃肠+胆肠吻合	10(33.3)
腹腔引流液淀粉酶(U/mL)	
POD 1	1 044.7 ± 1 621.5
POD 3	559.6 ± 1 569.5
POD 5	274.2 ± 703.3
术后胰瘘[n(%)]	8(26.7)
A级(生化漏)	7(23.3)
B级	1(3.3)
C级	0(0.0)
平均术后拔管时间(d) [n(%)]	6.93 ± 2.37
≤7	16(53.3)
8~14	11(36.7)
> 14	3(10.0)
术后胃排空障碍[n(%)]	7(23.3)
A级	4(13.3)
B级	2(6.7)
C级	1(3.3)
平均术后进食时间(d)[n(%)]	4.36 ± 1.08
≤3	8(26.7)
4~7	18(60.0)
> 7	4(13.3)

胰腺癌的综合治疗现有的方案多有不确定性,提倡多学科多手段联合治疗,开展并参与相关临床研究^[11]。

目前局部进展期胰腺癌的治疗以全身化疗为主,可根据情况辅以局部放疗、中医药及支持对症治疗等。由于胰腺癌对放化疗等均不敏感,效果往往不甚理想^[12]。针对进展期胰腺癌的化疗方案常引起较为明显的胃肠道反应和骨髓抑制等不良反应。对于肿瘤局部侵犯出现胆道梗阻或消化道梗阻的,一般行内镜下支架置入、经皮肝穿刺引流,或行姑息性内引流手术,达到减轻黄疸和解除梗阻的目的。但该类方法对原发肿瘤无杀伤作用,不能控制疼痛及肿瘤进展,后期可能再次出现梗阻、远处转移等并发症。因此,进展期胰腺癌缺乏疗效可靠的治疗方法,整体预后差^[13]。

3.2 冷冻消融技术

冷冻消融技术是一种以物理作用杀伤细胞为原理的肿瘤治疗技术。首先,通过影像学定位精准穿刺病灶,通过可控温度和范围的冷刀,将病变组织在数十秒内急速冷冻至-150℃以下,在刀尖形成冰球,再快速加热处于结冰状态的病变组织,重复的冷冻-复温过程中,细胞内冰晶和细胞外液渗透压梯度可直接造成肿瘤细胞脱水 and 爆裂;其次,冷冻能使肿瘤周围的微血管内皮细胞损伤致血小板聚集造成血栓,破坏肿瘤血供,间接杀伤肿瘤;再次,破碎肿瘤细胞内的微结构释放后作为抗原,可特异性激活肿瘤免疫,逆转机体免疫抑制状态,达到较好控制肿瘤进展的目的^[14-15]。

冷冻消融技术在临床应用已有20余年,已经是一种成熟的临床证实有效的肿瘤治疗方法。在肝

表3 手术前后对照研究
Table 3 Data comparison before and after operation

观察指标	术前	术后1周(P值)	术后2周(P值)
血清肿瘤指标			
CA19-9(U/mL)	927.2 ± 978.8	384.1 ± 542.4(0.041)	269.9 ± 392.1(0.014)
CA125(U/mL)	77.1 ± 117.0	75.2 ± 94.2(0.430)	32.9 ± 50.6(0.103)
免疫指标			
CD4 ⁺ T(个/μL)	485.4 ± 132.9	547.0 ± 128.1(0.112)	453.3 ± 111.8(0.246)
CD8 ⁺ T(个/μL)	263.3 ± 48.7	288.7 ± 75.1(0.152)	289.7 ± 83.6(0.161)
CD4 ⁺ Treg(%)	8.66 ± 2.46	9.89 ± 3.16(0.134)	8.40 ± 3.04(0.254)
NK(个/μL)	115.4 ± 29.7	154.4 ± 27.7(0.006)	124.0 ± 18.5(0.185)
TNF(ng/mL)	1.05 ± 0.17	1.45 ± 0.36(0.003)	1.43 ± 0.26(0.005)
疼痛评分(分)	5.80 ± 1.26	3.60 ± 1.35(0.005)	2.10 ± 0.99(<0.001)
CT示肿瘤大小(最大径cm)	4.47 ± 1.36	—	3.70 ± 1.07(0.054)

表4 术后生存率统计

Table 4 Postoperative survival rate

术后	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月
存活(n)	29	24	18	10	3
随访(n)	30	27	23	17	7
生存率(%)	96.7	88.9	78.3	58.8	42.9

脏、肺脏、前列腺等实体肿瘤的治疗中,取得了确切满意的效果^[16]。冷冻消融特有“热池效应”,大血管遇冷会扩张,血流速度加快,迅速将冷量带走,可有效避免3 mm以上大血管的损伤。因此,冷冻消融相比射频等热消融方法更安全,对于胰腺这种毗邻重要血管的器官而言意义更大^[17],术中超声可观察到热池效应的发生(图4)。

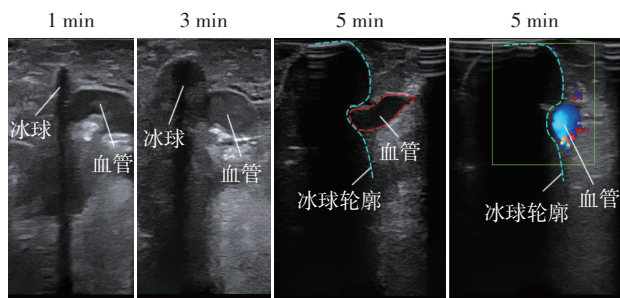


图4 热池效应

Figure 4 Heat sink effect

进展期胰腺癌预后极差,1年生存率仅12%左右,平均中位生存时间<6个月^[5]。本组患者经IOCT治疗后,临床症状有较明显缓解,半年、1年的生存率分别为88.9%和58.8%,显著高于进展期胰腺癌姑息治疗生存率的平均水平。而且冷冻消融通过灭活肿瘤周围的神经,能达到较好的镇痛效果。本组病例术后疼痛评分较术前有显著下降,对减轻患者癌性疼痛、改善术后生活质量有重要意义。

3.3 术中冷冻消融治疗胰腺癌的优势

虽然冷冻消融治疗肿瘤已很成熟,但是该技术在胰腺癌治疗中的应用仍存在空白,相对其他实体肿瘤,胰腺癌冷冻消融治疗难度较大,主要的原因有两方面:①胰腺的解剖位置深,前方有胃、结肠、网膜等大量组织脏器遮挡,穿刺的空间较小,即使在B超、CT等影像学技术引导下,穿刺路径的选择也非常有限,常常导致不能覆盖满意的治疗范围;②胰腺组织质地较脆,与重要血管毗邻,肿瘤往往早期侵犯血管,这些特点决定了胰腺肿瘤的冷冻消融风险较高,胰瘘、血管损伤、胃肠道损伤、腹腔感染等并发症严重,甚至有致命的风险。因此,目前

大部分报道的经皮肤穿刺胰腺肿瘤冷冻治疗在保证安全的前提下,往往冷冻范围偏小,导致肿瘤残余多,影响治疗效果^[18-19]。

术中冷冻消融治疗胰腺癌有其独有的优势:①胰腺外科医师熟悉胰腺周围的解剖结构,尤其是血管、胰管的解剖关系,能有效控制术中损伤,减少并发症率,更安全可靠,且并发症处理能力强;②暴露肿瘤后可多角度穿刺,辅以术前3D成像模拟冷冻方案设计和术中超声引导监测,覆盖更满意,治疗范围更精确;③可联合应用冷冻消融与手术治疗手段,如胰头部恶性肿瘤冷冻消融联合姑息性胆肠吻合和胃肠吻合,可在冷冻消融灭活肿瘤的同时,解除肿瘤造成的胆道和消化道梗阻。

本组病例均顺利完成手术,术后胰瘘发生率26.7%,仅1例B级瘘,无C级瘘;胃排空延迟发生率23.3%;经对症处理后均短期内好转,无重大并发症,无二次手术,所有病例均顺利出院。临床观察表明,IOCT安全可靠,并发症轻且均在可控范围。

3.4 冷冻免疫

冷冻消融可致肿瘤细胞崩解,大量细胞内容及细胞因子释放进入循环系统,包括炎症细胞活素、热休克蛋白、DNA、RNA等,以抗原形式被抗原提呈细胞吞噬,诱导T细胞增殖和应答,促进辅助性T淋巴细胞和细胞毒性淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的生成,增加全身自然杀伤(natural killer, NK)细胞的活性,最终形成获得性细胞免疫^[14]。肿瘤细胞冷冻时能维持胞浆内细胞器及细胞超微结构的完整,待质膜裂解后释放有效抗原;而热消融往往导致破坏性细胞坏死,热损伤使蛋白质变性,降低完整的抗肿瘤抗原,且热凝固常阻碍抗原释放进入循环。因此,冷冻消融后的免疫反应现象显著高于包括射频消融、微波消融在内的热消融技术^[21]。

冷冻治疗诱导的免疫反应有时间依赖性,即冷冻治疗后,肿瘤特异性免疫反应只能维持一段时间,随后迅速下降,单纯的冷冻免疫尚不能有效控制肿瘤的复发或转移^[22];且免疫反应具有双重性,当冷冻病灶较大较多时,由于细胞凋亡诱导调节T细胞(regulatory T cells, Treg)的负向抑制,会导致“高带耐受”现象,出现免疫无反应^[23]。因此联合冷冻消融技术及免疫调节剂治疗,将冷冻免疫效果达到最大化,是目前研究的热点^[24]。

从手术前后数据对比发现,NK细胞和肿瘤坏死因子在术后1周较术前明显升高($P < 0.01$),而在术后2周有所回落,符合冷冻免疫的时间依赖性。

CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和CD4⁺Treg细胞手术前后对比差异无统计学意义,可能与手术造成免疫抑制及样本量偏少有关。本课题组已开展冷冻免疫相关的基础研究,拟阐明冷冻免疫与冷冻消融各参数间的关系,有利于制定更科学合理的冷冻免疫治疗策略。

综上所述,局部进展期胰腺癌目前缺乏切实有效的治疗方法。冷冻消融技术能直接灭活肿瘤病灶,控制肿瘤进展,改善生活质量,是临床证实安全有效的肿瘤治疗方法。IOCT治疗局部进展期胰腺癌减少了误损伤和并发症的发生率,穿刺更精准可靠,能使冷冻消融技术的疗效最大化,风险最小化。IOCT为核心的综合治疗可能成为目前局部进展期胰腺癌的有效治疗方法之一,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1):7-30
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132
- [3] Chen WQ, Liang D, Zhang SW, et al. Pancreatic cancer incidence and mortality patterns in China, 2009 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12):7321-7324
- [4] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2011, 378(9791):607-620
- [5] Lin QJ, Yang F, Jin C, et al. Current status and progress of pancreatic cancer in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(26):7988-8003
- [6] Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, et al. Exocrine pancreas. pancreatic adenocarcinoma [M]. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed, New York:Springer-Verlag, 2016:
- [7] Bacci C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After [J]. *Surgery*, 2017, 161(3):584-591
- [8] Wentz MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying(DGE)after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery(ISGPS)[J]. *Surgery*, 2007, 142(5):761-768
- [9] Zijlstra M, Bernards N, de Hingh IH, et al. Does long-term survival exist in pancreatic adenocarcinoma? [J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(3):259-264
- [10] Salem AI, Alfi M, Winslow E, et al. Has survival following pancreaticoduodenectomy for pancreas adenocarcinoma improved over time? [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(6):643-649
- [11] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014)[J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30(1):73-79
- [12] 王黎,李丹明. 放化疗治疗中晚期胰腺癌疗效的Meta分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(1):129-135
- [13] Varahachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy.[J]. *ANN Surg Oncol*, 2006, 13:1035-1046
- [14] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(3):199-208
- [15] Luo XM, Niu LZ, Chen JB, et al. Advances in cryoablation for pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22:790-800
- [16] Head HW, Dodd GD 3rd. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1):S167-178
- [17] Xu K, Niu L, Yang D, et al. Cryosurgery for pancreatic cancer [J]. *Gland Surg*, 2013, 2(1):30-39
- [18] Ierardi AM, Lucchina N, Bacuzzi A, et al. Percutaneous ablation therapies of inoperable pancreatic cancer: a systematic review [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(4):431-439
- [19] D'Onofrio M, Ciaravino V, De Robertis R, et al. Percutaneous ablation of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(44):9661-9673
- [20] Jansen MC, van Hillegersberg R, Schoots IG, et al. Cryoablation induces greater inflammatory and coagulative responses than radiofrequency ablation or laser induced thermotherapy in a rat liver model [J]. *Surgery*, 2010, 147(5):686-695
- [21] Si T, Guo Z, Hao X. Immunologic response to primary cryoablation of high-risk prostate cancer [J]. *Cryobiology*, 2008, 57(1):66-71
- [22] Urano M, Tanaka C, Sugiyama Y, et al. Antitumor effects of residual tumor after cryoablation: the combined effect of residual tumor and a protein-bound polysaccharide on multiple liver metastases in a murine model [J]. *Cryobiology*, 2003, 46(3):238-245
- [23] den Brok MH, Suttmuller RP, Nierkens S, et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(7):896-905
- [24] Waitz R, Solomon SB, Petre EN, et al. Potent induction of tumor immunity by combining tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(2):430-439

【收稿日期】 2019-02-13