



口腔黏膜黑色素瘤冷冻消融治疗专家共识

任国欣¹ 孙沫逸² 唐瞻贵³ 李龙江⁴ 孟箭⁵ 孙志军⁶ 刘绍严⁷ 何悦¹ 尚伟⁸
李刚⁹ 张杰¹⁰ 武和明¹¹ 李一⁴ 黄绍辉¹² 张世周¹³ 龚忠诚¹⁴ 王军¹⁵ 王安训¹⁶
李志勇¹⁷ 黄志权¹⁸ 苏彤¹⁹ 李吉辰²⁰ 杨凯²¹ 李伟忠²² 谢卫红²³ 席庆²⁴ 赵科²⁵
玄云泽²⁶ 黄立²⁷ 孙传政²⁸ 韩冰²⁹ 陈彦平³⁰ 陈文革³¹ 吴云腾¹ 魏东亮¹ 郭伟¹

1. 200011, 上海交通大学医学院附属第九人民医院; 2. 口腔颌面系统重建与再生全国重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 陕西省口腔疾病临床医学研究中心, 空军军医大学第三附属医院口腔颌面头颈肿瘤科; 3. 中南大学湘雅口腔医院; 4. 四川大学华西口腔医院; 5. 徐州市中心医院; 6. 武汉大学口腔医院; 7. 中国医学科学院肿瘤医院; 8. 青岛大学附属医院; 9. 西安交通大学口腔医院; 10. 北京大学口腔医院; 11. 南京医科大学附属口腔医院; 12. 中国医科大学附属口腔医院; 13. 山东第一医科大学附属省立医院; 14. 新疆医科大学第一附属医院; 15. 甘肃省肿瘤医院; 16. 中山大学附属第一医院; 17. 浙江大学医学院附属口腔医院; 18. 中山大学孙逸仙纪念医院; 19. 中南大学湘雅医院; 20. 哈尔滨医科大学附属第一医院; 21. 重庆医科大学附属第一医院; 22. 南方医科大学南方医院; 23. 郑州大学第一附属医院; 24. 解放军总医院; 25. 贵州省人民医院; 26. 延边大学附属医院; 27. 福州医科大学附属第一医院; 28. 云南省肿瘤医院; 29. 吉林大学附属口腔医院; 30. 河北医科大学第四医院; 31. 山西省人民医院

【摘要】 冷冻消融治疗有着悠久的历史,其抗肿瘤机制、组织病理变化已较明确,且大量临床实践表明冷冻消融治疗安全有效,理论上是一种理想的肿瘤治疗手段。以往一直受冷媒和冷冻设备的限制,制约了其疗效和临床应用。随着以氩氦刀为代表的新一代冷冻消融设备的出现,在制冷效率、消融范围、精准测温等方面取得了长足的进步,极大地推动了肿瘤冷冻消融技术的推广。该共识系统性地总结了冷冻消融技术的机制、口腔黏膜黑色素瘤冷冻治疗的适应证、临床治疗流程、不良反应及处理、冷冻联合治疗等,旨在为口腔黏膜黑色素瘤冷冻消融治疗的规范化开展提供参考。

【关键词】 口腔黏膜; 黑色素瘤; 冷冻消融治疗; 专家共识

【中图分类号】 R739.8 **【文献标志码】** A **【doi】** 10.3969/j.issn.1001-3733.2024.02.001



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Expert consensus on cryoablation therapy of oral mucosal melanoma

REN Guoxin¹, SUN Moyi², TANG Zhangui³, LI Longjiang⁴, MENG Jian⁵, SUN Zhijun⁶, LIU Shaoyan⁷, HE Yue¹, SHANG Wei⁸, LI Gang⁹, ZHANG Jie¹⁰, WU Heming¹¹, LI Yi⁴, HUANG Shaohui¹², ZHANG Shizhou¹³, GONG Zhongcheng¹⁴, WANG Jun¹⁵, WANG Anxun¹⁶, LI Zhiyong¹⁷, HUNAG Zhiquan¹⁸, SU Tong¹⁹, LI Jichen²⁰, YANG Kai²¹, LI Weizhong²², XIE Weihong²³, XI Qing²⁴, ZHAO Ke²⁵, XUAN Yunze²⁶, HUANG Li²⁷, SUN Chuangzheng²⁸, HAN Bing²⁹, CHEN Yanping³⁰, CHEN Wenge³¹, WU Yunteng¹, WEI Dongliang¹, GUO Wei¹. 1. 200011, Shanghai Ninth

基金项目: 上海市中央引导地方科技发展资金(编号: YDZX20223100003007); 中国抗癌协会 CACA 指南进临床“蒲公英计划”口腔颌面头颈肿瘤规范诊疗推广专项基金(编号: 2023-05-01); 2023 年上海交通大学医学院附属第九人民医院罕见病注册登记项目(编号: JYHJB202307)

通信作者: 郭伟 E-mail: guoweicn@sjtu.edu.cn

People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, China; 2. State Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shaanxi Key Laboratory of Stomatology, Department of Maxillofacial Oncology, The Third Hospital Affiliated of Air Force Military Medical University, Xi'an; 3. Xiangya Stomatological

Hospital Central South University, Changsha; 4. West China Stomatological Hospital, Sichuan University, Chengdu; 5. Xuzhou Central Hospital; 6. Hospital of Stomatology Wuhan University; 7. Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing; 8. The Affiliated Hospital of Qingdao University; 9. Hospital of Stomatology Xi'an Jiaotong University; 10. Peking University Hospital of Stomatology, Beijing; 11. Affiliated Stomatological Hospital of Nanjing Medical University; 12. China Medical University, Hospital of Stomatology, Shenyang; 13. Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan; 14. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi; 15. Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou; 16. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou; 17. The Stomatology Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou; 18. Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou; 19. Xiangya Hospital Central South University, Changsha; 20. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University; 21. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 22. Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou; 23. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; 24. Chinese PLA General Hospital, Beijing; 25. Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang; 26. Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji; 27. The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou; 28. Yunnan Cancer Hospital, Kunming; 29. Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun; 30. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang; 31. Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan

[Abstract] Cryoablation therapy with explicit anti-tumor mechanisms and histopathological manifestations has a long history. A large number of clinical practice has shown that cryoablation therapy is safe and effective, making it an ideal tumor treatment method in theory. Previously, its efficacy and clinical application were constrained by the limitations of refrigerants and refrigeration equipment. With the development of the new generation of cryoablation equipment represented by argon helium knives, significant progress has been made in refrigeration efficiency, ablation range, and precise temperature measurement, greatly promoting the progression of tumor cryoablation technology. This consensus systematically summarizes the mechanism of cryoablation technology, indications for oral mucosal melanoma (OMM) cryotherapy, clinical treatment process, adverse reactions and management, cryotherapy combination therapy, etc., aiming to provide reference for carrying out the standardized cryoablation therapy of OMM.

[Key words] Oral mucosa; Melanoma; Cryoablation therapy; Expert consensus

1 冷冻治疗的历史、沿革、现状

冷冻治疗是一种应用低温消除病变组织的医学技术。19世纪中期,英国医师 Arnott 最先将冷冻技术应用到恶性肿瘤的治疗中,他用冰和盐的混合溶液来冷冻乳腺癌及宫颈癌,并观察到了良好的临床疗效^[1]。此后,冷冻技术逐渐发展,使用的介质也不断改良,历经液化氧气、固体二氧化碳、液氮、乙醇混合物、氟利昂等多个阶段^[1],但由于缺乏有效的设备,冷冻治疗的深度较低,一直局限在皮肤等相对表浅部位肿瘤的应用。

20世纪60年代,Cooper等^[2]设计了以液氮为制冷剂的低温治疗机和冷冻治疗探针,其可以对人体深部组织进行控制性冷冻,冷冻治疗开始用于深部组织肿瘤,迎来了冷冻治疗设备研发和临床应用新热潮。随着医学影像学技术发展和新冷冻设备的问世,冷冻治疗又发生了巨大的变革,代表则是氩氦刀技术^[3-4]。其定位精确、创伤小,将超低温靶向冷冻和快速复温有机结合,使冷冻治疗进入了靶向化、微创化的时代。

2 冷冻治疗的机制

冷冻破坏肿瘤组织的方式主要有两种:即刻损伤

和延迟损伤^[5-6]。即刻损伤是冷冻和复温对组织和细胞的直接作用,延迟损伤则是微循环衰竭和冷冻诱发的免疫反应所致。

2.1 即刻损伤

2.1.1 细胞内外冰晶形成造成机械性损伤 冷冻初期(-4~-21℃),细胞外冰晶形成,对细胞膜造成机械性损伤。冰晶形成引起细胞外溶质浓度增大,渗透压升高。此时由于细胞膜的屏障作用,细胞内尚未形成冰晶导致细胞内的水分外移,细胞脱水皱缩。细胞皱缩达到最大时,水分不再由细胞内进入细胞外。但细胞外冰晶的持续形成,使得细胞内外仍然存在化学梯度,继而引发细胞外溶质进入到细胞内,对细胞产生机械作用力。温度进一步降低到-40℃时,细胞内形成均质性冰晶,细胞器受到不可逆损伤,这一阶段的破坏对于细胞是致死性的^[7-10]。

在复温过程中,许多小冰晶先融化,但其分子会附着在尚未融化的较大冰晶表面,形成对细胞更大损伤的大冰晶,从而对细胞产生更强的破坏作用。同时,由于细胞外成为低渗状态,及细胞膜渗透性的增加,细胞外水又反而被吸收到细胞中,使细胞膨胀,最终破裂^[11]。

2.1.2 细胞生化改变 细胞膜和线粒体中的脂蛋白复合物由于温度的急剧下降而变性,生物膜流动性改变,生化反应受到影响;细胞内的酶蛋白构象改变,变性、失活,损害细胞代谢^[5]。此外,冷冻初期的细胞内高浓度电解质亦可导致细胞代谢障碍。

2.2 延迟损伤

2.2.1 组织内血液循环障碍 冷冻后,肿瘤组织血流量迅速减少^[12]。主要变现为血管内皮细胞破坏,管壁通透性增加,引起组织水肿^[13-14]。随后血小板聚集,微血栓形成,血流停滞,组织缺氧,导致局部组织缺血直至坏死。而临近肿瘤的大血管由于“热池效应”,不会造成损伤。即便发生损伤,在 24 h 内一般也会恢复^[5]。

2.2.2 免疫反应 冷冻治疗后,低温区(主要是组织内部)靶细胞直接发生坏死,而温度较高区(主要是冷冻边缘区)的细胞则主要发生凋亡^[15]。组织内部的坏死由于细胞内容物释放,会诱导树突细胞(DC)成熟,促进细胞免疫应答。而边缘区发生的细胞凋亡^[15],不能释放细胞内容物,不能诱导 DC 细胞成熟, T 细胞呈现无力化^[16]。

3 冷冻治疗的病理变化

冷冻后,组织内会形成冰球。冷冻后 1 h,冷冻区域与周围组织分界明显。显微镜下可见中心区域呈广泛凝固性坏死。电镜下冷冻区呈细胞死亡的改变,如细胞膜部分断裂、胞质空泡化、线粒体外膜断裂、染色质浓缩、核膜丧失^[17]。冷冻区的外围是一个边界清晰,但相对薄的冷冻边缘^[18]。它是细胞受到低温损伤的最外围,超出该边缘的组织则为未冻结的低温区。边缘区对治疗结果至关重要。在冷冻时,边缘区的组织温度在 0~-20℃ 之间,部分肿瘤细胞可能因此存活下来,成为肿瘤复发的潜在因素^[19]。

在冷冻的数天后,冷冻区域仍然以坏死为主。随后的数周至数月内,这些坏死组织被免疫细胞清除,取而代之的是纤维结缔组织。

4 口腔黏膜黑色素瘤(oral mucosal melanoma, OMM) 冷冻治疗的临床证据

OMM 是一种我国较常见的黑色素瘤亚型,常发生局部复发、颈淋巴转移和远处转移,预后极差。OMM 起源于口腔黏膜表层,限于口腔特殊的解剖结构,常规的外科切除往往造成过多的口腔组织缺损和结构破坏,严重影响口腔功能。而冷冻治疗可以在根治肿瘤的同时更好地保留口腔的正常组织和重要结构,达到了保存口腔功能的目的。临床实践证明冷冻治疗是 OMM 较理想的局部治疗方法。OMM 冷冻治疗史可追

溯至上世纪 70 年代。上世纪 80 年代起亦有一些国外学者开始报道冷冻在 OMM 中的应用^[20-21]。由于手术损伤小,疗效良好,逐渐成为 OMM 原发灶的首选治疗模式。周正炎等^[22]研究表明,液氮喷射冷冻治疗可显著提升 OMM 患者的 3 年生存率(手术组 28.8% vs 冷冻组 77.7%)及 5 年生存率(手术组 14.8% vs 冷冻组 50%)。周国瑜等^[23]对 107 例 OMM 病例的研究显示单纯手术治疗、单纯液氮喷射冷冻治疗和综合治疗口腔颌面部恶性黑色素瘤的 3 年生存率为 0、37.5%、31.25%; 5 年生存率分别为 0、57.14%、36.07%,单纯手术组与后两组存在显著差异,但后两者疗效无统计学差异。韩如雪等^[24]对 156 例 OMM 患者两种活检方法的预后数据表明,液氮喷射冷冻活检后患者的颈部淋巴结和远处转移的发生率均显著低于切取活检组,且 3 年和 5 年生存率更高,说明冷冻下活检较常规切取活检能显著降低 OMM 的颈淋巴结及远处转移率,推荐 OMM 应采用冷冻下活检。进一步肯定了冷冻在 OMM 治疗过程中的重要性。

5 OMM 冷冻治疗的适应证和禁忌证

适应证:OMM 原发灶的治疗应首选冷冻^[25],根据中国抗癌协会整合诊治指南(CACA)《口腔颌面黏膜恶性黑色素瘤》推荐的临床分期方法^[26]选择不同的冷冻方式,临床 I~II 期病变采用液氮冷冻即可达到良好效果;临床 III~IV 期,特别是上颌侵入鼻腔、鼻窦、甚至已近颅底者,常规冷冻无法达到有效深度,可采用氩氦刀冷冻消融,或先手术暴露肿瘤,边冷冻边切除或切除后在基底区补充冷冻。对口腔黏膜黑斑,可尽早采用冷冻方法消除,阻断其向 OMM 演化。

禁忌证:冷冻治疗总体上非常安全,无绝对禁忌症,如患者有严重的冰冷性荨麻疹、冷球蛋白血症,及其他严重全身系统疾病,应由专科医师进行评估后决定是否接受手术。累及口咽及会厌的 OMM,在冷冻时应防止液氮的误吸、误咽,造成呼吸道和消化道黏膜冻伤水肿进而发生呼吸道梗阻,宜采用全麻下及先行预防性气管切开术,再行冷冻治疗。

6 冷冻治疗方法

6.1 液氮接触冷冻法

治疗时用棉签蘸取液氮后立即放置于肿瘤组织处,直到病变部位发白变硬,待液氮接近完全气化后,及时更换蘸满液氮的棉签于患处,总的冷冻时间为 5 min,复温后再进行下一周期治疗,共进行 2 个周期。该方法最为方便、安全,无需借助复杂设备,但冷冻深

度及范围均较低^[27]。此外,液氮冷冻器也都配备不同规格、形状的接触式金属冷冻头,使用时不需反复蘸取液氮,比棉签冷冻更精准,便捷。

液氮接触法适用于厚度<1 mm 的表浅、面积<1 cm² 或多发散在的 OMM,在无冷冻喷射器械条件下,也可用接触法冷冻两个周期后,再行切除手术,也适用于包括口腔的黑斑、白斑、红斑等癌前病变的治疗。

6.2 液氮喷射冷冻法

喷射法是 OMM 冷冻最常用的方法,其设备简单、便于操作、安全、实施条件要求低,适合各级医院普遍开展。喷射法主要使用便携式液氮治疗仪,其利用“相变制冷”原理制冷。治疗时需在肿瘤表面铺设一薄层棉花,按压通气孔,释放液氮。该法可使组织迅速降温,冷冻速度快、破坏力强,适用于形状不规则、范围较大的病灶。缺点是液氮喷射时,术者需通过控制喷射速度来控制冷冻范围,避免冻伤病灶周围正常组织,且需要助手及时吸走未经气化的液氮,避免伤及正常组织,特别是呼吸道黏膜。

液氮喷射冷冻适合于厚度不超过 1 cm、范围广泛的较大病灶的 OMM。厚度超过 1 cm 的肿瘤宜采用手术切除或氩氦刀冷冻消融。

操作及注意事项:(1)药棉能够起到较好的吸附液氮作用,棉花厚薄应均匀适当,应略大于肿瘤组织 1 mm。铺药棉时,要注意肿瘤组织表面保持干燥;(2)冷冻时需保证良好的负压吸引,避免液氮误吸误咽。冷冻时可让患者的头偏向一侧,保持适当匀速的液氮喷射及通畅的负压吸引,并告知患者正确的呼吸方式;(3)由于黏膜黑色素瘤富含血供,冷冻时肿瘤组织易出血,应充分止血,否则冷冻效果将明显降低;(4)对于腭部病灶,较深且腭板明显侵犯者,或上颌骨受侵犯者,原则上在冷冻基础上结合颌骨手术切除治疗,如腭板切除或上颌骨次全切除;对侵及牙槽的牙龈黏膜黑色素瘤,冷冻后应采用颌骨方块切除或部分切除术。

6.3 氩氦冷冻消融技术

随着氩氦冷冻消融技术(氩氦刀)的发展,OMM 的治疗迎来了新的机遇,该技术同时兼具超低温冷冻、快速复温、免疫增强等多重效能,疗效优于单纯高热或单纯冷冻治疗。单个消融针最大可形成直径 2 cm、长 5 cm、温度-130~-150 ℃ 的消融范围,且可以多路消融针同时冷冻形成更大的消融治疗范围,在 CT 引导下,从口腔或颌面皮肤进路可抵达口腔颌面部任意部位包括 OMM 在内的恶性肿瘤的治疗,通常要求消融区覆盖肿瘤靶区外 1 cm 左右。因而氩氦刀无论治疗温度和治疗范围(深度)都优于液氮冷冻,杀灭肿瘤细

胞更彻底有效。氩氦刀理论上适用于所有实体肿瘤的局部治疗,对晚期及其他治疗手段失败的患者均有机会应用。目前已经在肺癌、肝癌、皮肤癌等多种实体瘤中得到应用^[28-30],该技术同样适合在晚期 OMM 原发灶的治疗。一些经冷冻或手术治疗后复发于鼻腔、上颌窦、咀嚼肌间隙等部位的深部病损仍可获得良好的疗效。对于无法一次完成冷冻消融的巨大病灶,可以分次进行,通常间隔时间为 2~3 周,期间可联合化疗、免疫等全身治疗,以期发挥冷冻的抗肿瘤免疫增强效应。

氩氦刀技术的开展不但需要进行专业人员资质培训,还需要专门的设备和场地,价格也较昂贵,国内开展还不普遍。

6.4 OMM 的冷冻下活检术

OMM 应常规采用冷冻条件下活检。研究结果表明^[24] 常温下切取活检增加颈淋巴结和远处转移概率,影响远期生存率。故推荐在第二周期冷冻后冰晶未完全融化时切取活检。但应注意冷冻后的 OMM 组织形态发生变形、细胞内生化发生变化,干扰常规染色和免疫组化染色,需有一定经验的病理医生作出诊断。

7 OMM 冷冻治疗的流程

7.1 治疗前准备

同局麻手术的各项常规化验检查,诸如血常规、血生化、心电图等。清洁口腔,术前 4 h 禁食等。

液氮喷射和氩氦刀冷冻技术流程见图 1~2。



图 1 液氮喷射冷冻流程图

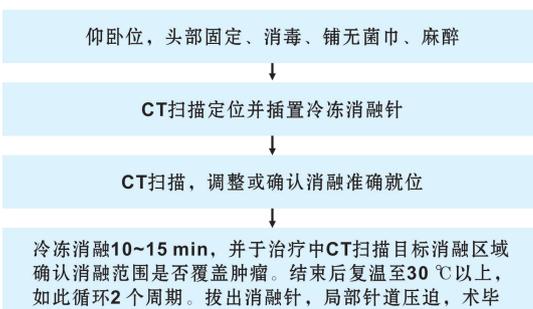


图 2 OMM 氩氦刀冷冻消融流程图

7.2 麻醉及体位

冷冻治疗通常采用局部麻醉即可满足治疗需要,体位取卧位,为防止液氮流入呼吸道,喷射冷冻也可采用坐位。如果行局部扩大切除联合冷冻治疗,宜选择全身麻醉。

7.3 有效冷冻的条件

7.3.1 冷冻温度 冷冻的致死温度应达到 -40°C ^[31-32],目前常使用液氮作为冷冻源,能使中心温度降低至 $-160\sim-190^{\circ}\text{C}$,但冷冻区内温度差异较大,冷冻边缘区域温度仅为 0°C 。

7.3.2 冷冻范围 有研究显示, -40°C 等温区与冰球边缘的距离在 $4.1\sim 8.1\text{ mm}$ ^[33]。为保证冷冻边缘区的冷冻效果,需要扩大冷冻范围至少包括肿瘤周围 10 mm 安全边缘。

7.3.3 冷冻速率 动物实验中,快速冷冻治疗的小鼠比慢速冷冻获得更高的存活率(44% vs 17%)。快速冷冻比慢速冷冻可以获得更强的免疫细胞功能,且可以显著延长生存时间^[34]。当冷冻速度当达到 $3\text{ mm}/\text{min}$ 时,细胞死亡的数量要显著高于速度为 $1.5\text{ mm}/\text{min}$ ^[35]。

7.3.4 冷冻时间 一般在冷冻 5 min 后温度迅速降低, 20 min 达到最低^[36]。当冷冻时间达到 20 min 时,细胞死亡数量显著大于 5 min ^[32]。

7.3.5 冷冻循环数 两个循环的冷冻对病变细胞的破坏大于单次冷冻^[32],而三个循环的冷冻与两个循环则基本相似^[37]。单次冷冻能破坏 80% 的肿瘤细胞,而两个循环在同样温度下能摧毁 100% 的肿瘤组织。一般认为,保持 -40°C 以上两个循环的治疗是充分的。

7.3.6 复温方式 缓慢复温能取得良好的冷冻效果,自然复温时间应至少维持 5 min 。而氩氦刀采用的是骤然升温使冰球爆裂的方式。

8 OMM 冷冻治疗的疗效评估

冷冻治疗后,肿瘤组织要经历水肿、坏死、脱落、纤维组织修复的过程,因此通常于冷冻治疗后 $4\sim 6$ 周评价治疗效果。评价标准参照 RECIST1.1 标准,对于表浅的 OMM 经肉眼即可判定冷冻效果,是否有肿瘤残留,而位于深部的肿瘤需根据影像学测量评估疗效。冷冻治疗属于局部治疗,应通过冷冻力争将肿瘤完全消除,对于有肿瘤残留者可再次冷冻,对于肿瘤体积较大者通常需要多次冷冻消融才能达到消除或控制肿瘤的效果。

9 冷冻治疗的不良反应

9.1 疼痛

疼痛常由于病灶区组织血管受冷冻收缩后极度扩张所致,通常持续约 $2\sim 3\text{ h}$ 后消失。对于疼痛严重者,可术后给予 NSAIDS 类药物镇痛。

9.2 肿胀

冷冻 0.5 h 后开始出现组织水肿,肿胀程度与冷冻温度、时间、范围和部位有关,冷冻温度越低、时间越长、范围越大,肿胀越严重。舌、口底和颊等疏松组织肿胀明显,腭部、牙龈等致密组织肿胀较轻。肿胀通常在 $12\sim 24\text{ h}$ 后达到高峰, $5\sim 7\text{ d}$ 后消退。冷冻后 1 周开始,冷冻局部的组织开始坏死,呈灰白色,从边缘开始逐渐脱落,应注意加强口腔护理,预防感染。应注意发生在软腭、舌根、咽侧壁部时可导致呼吸道梗阻,必要时先行预防性气管切开术,其余部位发生者可应用激素等药物对症处理^[23]。

9.3 出血

因冷冻损伤肿瘤及其周围血管导致,发生时可采用压迫、填塞等方式止血。出血量较大时注意监测患者的生命体征,必要时及时补液。在组织坏死脱落期,也容易发生出血,因此需告知患者应进食软食,禁止撕脱坏死组织。

9.4 肿瘤周围正常组织的冻伤及瘢痕形成

通常是 I ~ II 度冻伤,表现为局部的肿胀和水疱,发生在口腔黏膜者无需特殊处理,仅注意口腔清洁即可。氩氦刀深部冷冻消融可伴发相应区域面部皮肤的冻伤,后期可因冻伤程度留下一定的瘢痕。因此,在治疗过程中应局部贴敷 37°C 左右的水囊预防皮肤冻伤。一旦发生可外涂冻伤膏, $1\sim 2$ 周即可痊愈。

9.5 呼吸道梗阻

冷冻术中,因液氮喷射不当或吸引不及时导致冷冻液的误吸误咽,引起呼吸道冻伤继而水肿梗阻。因此治疗时,应保持适当匀速的液氮喷射及通畅的负压吸引。同时指导患者采取鼻吸口呼的呼吸方式。吸呼吸道发生梗阻后可采用糖皮质激素等控制水肿,注意监测血氧,严重者应行气管切开^[23]。

9.6 感觉异常

冷冻区愈合后有局部感觉异常,可表现为针刺样疼痛、麻木等, $0.5\sim 1$ 年后可以恢复,可辅助给予甲钴胺等神经营养药物。

9.7 死骨形成

见于牙槽骨和硬腭区的冷冻后,一般死骨于术后 $2\sim 3$ 个月与正常组织分离而脱落,范围较大者须行死骨清除术。

9.8 继发感染

冷冻创面直接暴露于口腔环境中,患者局部或全

身抵抗力低下时,可发生局部感染,故应叮嘱患者注意口腔卫生,应用含有抗生素的漱口水,必要时用抗生素治疗^[38]。

10 冷冻联合化疗及免疫治疗

冷冻在 MM 的治疗中虽然具有诸多优势,但是在肿瘤较大且形状不规则时容易出现冰球覆盖不全,而造成冷冻边缘区温度不足,肿瘤细胞残留。因而常在冷冻前后辅助化疗。冷冻与化疗之间具有相互协同作用,一方面,化疗药物可增强冷冻的损伤作用,另一方面,冷冻可促进化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用。

冷冻可引起细胞膜蛋白与细胞分离、细胞膜破坏,导致细胞抗原库释放,刺激机体产生抗体,并通过 ADCC 等效应杀伤肿瘤细胞。冷冻消融对免疫治疗的影响是双重性的^[39],因此需要使用恰当的手段诱导其积极面。在一组乙型肝炎病毒阳性的肝癌患者中,冷冻会导致 T 细胞上 PD-1 和肿瘤细胞上 PD-L1 的表达升高。因此冷冻治疗与免疫检查点抑制剂联合应用,可以克服冷冻治疗诱导的适应性免疫抵抗,从而带来有效的抗肿瘤 T 细胞反应。在动物实验中,若给冷冻后的实验动物再次注射肿瘤细胞时,会激发肿瘤特异性免疫应答,阻止肿瘤的发生;若与 CTLA-4 抗体联用,可进一步增强该效果^[40-41]。

目前有关冷冻与免疫治疗联合应用的临床研究已经在黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌等多癌肿的多个疾病阶段开展^[42]。此外,冷冻联合 NK 细胞和 DC-CIK 细胞等免疫治疗手段也被认为可以有效提高患者的生存期。将冷冻与 DC 疫苗、CAR-T、溶瘤病毒等治疗手段相结合的策略有望应用于临床,并带来更广阔的治疗前景。

11 结 语

局部治疗是 OMM 治疗的基础,冷冻消融是 OMM 局部治疗的理想手段之一。充分的冷冻消融范围是获得良好治疗效果的重要保证。按照规范的操作流程、根据肿瘤的 T 分期选择适当的冷冻消融方法,OMM 的原发灶可得到根治性效果。对于局部极晚期或复发性不可切除 OMM,通过冷冻消融治疗,病灶仍能达到良好的控制。

液氮冷冻治疗操作简单、易于推广。在无冷冻喷射器械条件下,也可用接触法冷冻二周期后再行切除手术。氩氦刀冷冻消融更适合瘤体大、侵犯深部组织的 OMM。冷冻消融治疗安全性高、不良反应轻微,对于保护患者口腔功能,提高生活质量发挥重要作用。

冷冻消融的免疫增强效应还可为 OMM 的系统治疗提供更有利条件,使局部根治性治疗和全身辅助性免疫治疗有机地结合、近远期疗效获益最大化。

(声明:本文是参与讨论的专家经验,结合相关指南、文献而撰写,仅作为日常诊疗活动的参考,不作为医疗纠纷及诉讼的法律依据!)

参 考 文 献

- [1] GAGE A A. History of cryosurgery[J]. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14(2): 99-109.
- [2] COOPER I S, LEE A S. Cryostatic congelation: A system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues[J]. *J Nerv Ment Dis*, 1961, 133: 259-263.
- [3] 张积仁. 氩氦刀冷冻消融治疗肿瘤[J]. *中国肿瘤*, 2007, 16(5): 335-337.
- [4] 肖越勇. 氩氦刀肿瘤消融治疗技术[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 5-6.
- [5] LEOPARD P J. Cryosurgery, and its application to oral surgery[J]. *Br J Oral Surg*, 1975, 13(2): 128-152.
- [6] MOHAMMED A, MILLER S, DOUGLAS-MOORE J, et al. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: A review of its use in prostate and renal cancers[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(1): 39.
- [7] FARRANT J, WALTER C A. The cryobiological basis for cryosurgery[J]. *J Dermatol Surg Oncol*, 1977, 3(4): 403-407.
- [8] MULDREW K, MCGANN L E. The osmotic rupture hypothesis of intracellular freezing injury[J]. *Biophys J*, 1994, 66 (2 Pt 1): 532-541.
- [9] 王润湘, 任国欣. 冷冻消融治疗肿瘤进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(16): 3109-3112.
- [10] 徐克成. 肿瘤冷冻治疗学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2007: 20-28.
- [11] RUBINSKY B. Cryosurgery[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2000, 2: 157-187.
- [12] BROWN N J, BAYJOO P, REED M W. Effect of cryosurgery on liver blood flow[J]. *Br J Cancer*, 1993, 68(1): 10-12.
- [13] RUPP C C, HOFFMANN N E, SCHMIDLIN F R, et al. Cryosurgical changes in the porcine kidney: Histologic analysis with thermal history correlation [J]. *Cryobiology*, 2002, 45(2): 167-182.
- [14] RABB J M, RENAUD M L, BRANDT P A, et al. Effect of freezing and thawing on the microcirculation and capillary

- endothelium of the hamster cheek pouch[J]. *Cryobiology*, 1974, 11(6): 508-518.
- [15] NAGLE W A, SOLOFF B L, MOSS JR A J, et al. Cultured chinese hamster cells undergo apoptosis after exposure to cold but nonfreezing temperatures[J]. *Cryobiology*, 1990, 27(4): 439-451.
- [16] AARTS B M, KLOMPENHOUWER E G, RICE S L, et al. Cryoablation and immunotherapy: An overview of evidence on its synergy[J]. *Insights Imaging*, 2019, 10(1): 53.
- [17] EDMUNDS JR T B, SCHULSINGER D A, DURAND D B, et al. Acute histologic changes in human renal tumors after cryoablation[J]. *J Endourol*, 2000, 14(2): 139-143.
- [18] BAUST J G, GAGE A A, BJERKLUND JOHANSEN T E, et al. Mechanisms of cryoablation: Clinical consequences on malignant tumors[J]. *Cryobiology*, 2014, 68(1): 1-11.
- [19] BAUST J G, GAGE A A, ROBILOTTTO A T, et al. The pathophysiology of thermoablation: Optimizing cryoablation [J]. *Curr Opin Urol*, 2009, 19(2): 127-132.
- [20] DELBELLO A, SANDRI P, MUSTACCHI G. Palliative cryosurgery for oral cavity malignant melanoma: A case report[J]. *Tumori*, 1985, 71(1): 89-90.
- [21] ROSALES J, RODRIGUEZ-CUEVAS S, MALEK A, et al. Recurrent melanoma of the hard palate treated by en bloc excision and reconstruction with an autologous palatal bone graft subjected to cryotherapy and a buccal mucosal flap [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1995, 53(10): 1218-1220.
- [22] 周正炎, 邱蔚六, 张锡泽, 等. 口腔颌面恶性黑色素瘤 55 例临床分析[J]. *口腔医学*, 1981, 1(2): 78-82.
- [23] 周国瑜, 张志愿, 林国础, 等. 冷冻治疗口腔恶性黑色素瘤的体会(附 107 例病例分析)[J]. *上海口腔医学*, 1999, 8(2): 92-93.
- [24] 韩如雪, 马旭辉, 李智, 等. 2 种活检方法对 156 例口腔黏膜恶性黑色素患者预后的影响[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2022, 20(3): 235-238.
- [25] 郭伟, 任国欣, 孙沫逸, 等. 中国人口腔黏膜黑色素瘤临床诊治专家共识[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2021, 19(6): 481-488.
- [26] 郭伟, 孙沫逸, 任国欣, 等. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA): 口腔颌面黏膜恶性黑色素瘤[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022: 14-15.
- [27] 梁新华. *口腔物理治疗学*[M]. 成都: 四川大学出版社, 2013: 256.
- [28] WANG C, LU Y, CHEN Y, et al. Prognostic factors and recurrence of hepatitis b-related hepatocellular carcinoma after argon-helium cryoablation: A prospective study [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(7): 839-848.
- [29] ZHANG W, GAO X, SUN J, et al. Percutaneous argon-helium cryoablation for small hepatocellular carcinoma located adjacent to a major organ or viscus: A retrospective study of 92 patients at a single center[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e931473.
- [30] HUANG Q, XU W. Argon-helium cryoablation for cutaneous squamous cell carcinoma in the elderly[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 788490.
- [31] GAGE A A, CARUANA JR J A, MONTES M. Critical temperature for skin necrosis in experimental cryosurgery [J]. *Cryobiology*, 1982, 19(3): 273-282.
- [32] KLOSSNER D P, ROBILOTTTO A T, CLARKE D M, et al. Cryosurgical technique: Assessment of the fundamental variables using human prostate cancer model systems[J]. *Cryobiology*, 2007, 55(3): 189-199.
- [33] MALA T, SAMSET E, AURDAL L, et al. Magnetic resonance imaging-estimated three-dimensional temperature distribution in liver cryolesions: A study of cryolesion characteristics assumed necessary for tumor ablation[J]. *Cryobiology*, 2001, 43(3): 268-275.
- [34] YAKKALA C, DAGHER J, SEMPOUX C, et al. Rate of freeze impacts the survival and immune responses post cryoablation of melanoma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 695150.
- [35] YANG W H, LIAO S T, SHEN S Y, et al. The speed of ice growth as an important indicator in cryosurgery [J]. *J Urol*, 2004, 172(1): 345-348.
- [36] ZHANG A, XU L X, SANDISON G A, et al. A microscale model for prediction of breast cancer cell damage during cryosurgery[J]. *Cryobiology*, 2003, 47(2): 143-154.
- [37] ROBINSON D, HALPERIN N, NEVO Z. Two freezing cycles ensure interface sterilization by cryosurgery during bone tumor resection[J]. *Cryobiology*, 2001, 43(1): 4-10.
- [38] 邱蔚六. *口腔颌面-头颈肿瘤学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 386.
- [39] SABEL M S. Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses[J]. *Cryobiology*, 2009, 58(1): 1-11.
- [40] WAITZ R, SOLOMON S B, PETRE E N, et al. Potent induction of tumor immunity by combining tumor cryoablation with anti-ctla-4 therapy[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(2): 430-439.
- [41] ABDO J, CORNELL D L, MITTAL S K, et al. Immunotherapy plus cryotherapy: Potential augmented abscopal effect for advanced cancers[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 85.
- [42] MCARTHUR H L, DIAB A, PAGE D B, et al. A pilot study of preoperative single-dose ipilimumab and/or cryoablation in women with early-stage breast cancer with comprehensive immune profiling[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5729-5737.