

腹腔镜下冷冻消融治疗肾癌的应用现状

费夏玮^① 综述 李笑弓* 审校

(南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科, 南京 210008)

【内容提要】 作为腹腔镜技术与冷冻消融技术结合的一种治疗肾癌的新型微创手段,腹腔镜下冷冻消融与传统腹腔镜肾部分切除术治疗局限性肾癌相比,手术安全性高、手术时间及住院时间短、术后康复快、疗效可靠、对肾功能影响小,尤其适合于孤立肾癌、术前肾功能不全者,而且腹腔镜下冷冻消融比经皮冷冻消融、经皮射频消融治疗局限性肾癌有更高的肿瘤消融成功率、肿瘤控制率、手术安全性。

【关键词】 冷冻; 肾癌; 腹腔镜; 导管消融术

中图分类号: R737.11

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2012)05-0454-04

腹腔镜下冷冻消融术(laparoscopic cryoablation, LCA)作为腹腔镜与冷冻消融技术的结合体,吸取两者的优势,术中在超声引导下经腹膜后途径腹腔镜下冷冻消融治疗肾脏小肿瘤,无须肾动静脉阻断,能有效避免穿刺造成周围毗邻器官损伤,具有安全、高效、微创的优点,是目前治疗肾癌的重要微创手段之一。随着 LCA 治疗肾癌的初期研究成果陆续报道,这一技术越来越受国内外学者关注与重视,并开展了许多关于术后疗效的临床研究。本文复习国内外有关文献,对 LCA 治疗肾癌的肿瘤学疗效、并发症、术后肾功能影响及与其他微创方式治疗肾癌的比较做一综述。

1 概况

肾癌占全身恶性肿瘤的 2%~3%,在男性泌尿生殖系统恶性肿瘤中占第 2 位,仅次于膀胱癌。据统计全球每年约 271 000 例新发病例被确诊为肾癌,约占全球恶性肿瘤的 2.1%^[1]。2011 年,美国新增肾癌患者 60 920 人,据估计有 13 120 例死于该病^[2]。

近年来,随着影像技术的发展,无症状的隐匿性肾癌的诊断率显著提高,这些肾癌多分期较早,直径 < 4 cm,保留肾单位手术是治疗肾脏小肿瘤的合理选择^[3],如保留肾单位的肾癌根治术或肾脏肿瘤消融技术等。目前,在肾癌治疗的众多微创手段中, LCA 越来越受到国内外学者的关注,取得了令人满

意的短、中期随访结果,被认为是治疗局限性肾脏小肿瘤的有效微创手段之一^[4]。同时,关于腹腔镜肾癌冷冻消融术、经皮冷冻消融术(percutaneous cryoablation, PCA)、经皮射频消融术(percutaneous radiofrequency ablation, PRFA)及腹腔镜肾部分切除术(laparoscopic partial nephrectomy, LPN)疗效比较的临床结果正逐步报道,进一步提示 LCA 治疗局限性肾癌在围手术期疗效、中期肿瘤控制率、生存率等方面有较好前景。

2 腹腔镜肾癌冷冻消融术的适应证和禁忌证

适应证:直径 ≤ 4 cm 的肾外周性或皮质内肿瘤;双侧多发肾肿瘤、肾功能不全及孤立肾肿瘤、伴严重并发症不能接受手术切除肿瘤,为减少肿瘤负荷,改善症状。相对禁忌证:直径 > 4 cm 的中心性或肾内部肿瘤(接近肾蒂血管或集合系统),年轻、伴有不稳定的心血管疾病或感染的肾脏肿瘤患者。绝对禁忌证:不可纠正的凝血功能障碍^[5]。

3 腹腔镜肾癌冷冻消融术

3.1 腹腔镜肾癌冷冻消融术的分子生物学原理

基本原理是在腹腔镜辅助下应用冷冻消融技术对肾脏肿瘤组织进行消融,使肿瘤组织坏死。冷冻消融时细胞内、外水的结冰引起细胞、细胞器、蛋白质、微管系统破坏,组织细胞发生变性坏死,而在亚低温状态下(如冷冻治疗边缘区域),冷冻主要通过

* 通讯作者, E-mail: njlxg6691@126.com

①(东南大学医学院, 南京 210009)

凋亡引起细胞死亡,对减少肿瘤残留具有极其重要的意义^[6]。此外,冷冻坏死的组织细胞释放的自身抗原可诱发自身免疫反应,从而发挥免疫调节的作用^[7]。

3.2 腹腔镜肾癌冷冻消融术的技术路径

腹腔镜下进行冻消融治疗具有明显的优势。一方面,腹腔镜监视下引导穿刺更加精确,对于位置靠近大血管的肿瘤定位优于经皮超声引导下穿刺,尤其适合外生型肿瘤。对于靠近输尿管、肠管等脏器的肿瘤,腹腔镜下可充分暴露瘤体,减少了消融过程中损伤机会。另一方面,腹腔镜下可探查肿瘤侵犯程度,发现 B 超、CT 未发现的肿瘤及必要时行淋巴结清扫及活检。术中腹腔镜超声检查、定位是最常用、方便的手段,对精确损毁肿瘤组织有十分重要的作用,术中超声引导下对病灶冷冻消融可以显著降低术后肿瘤复发率^[8]。全麻下行后腹腔镜探查,明确肿瘤位置并确定穿刺点,充分暴露肿瘤,周边覆盖纱布,与腹膜等脏器隔离。采用穿刺针在腹腔镜监视下对肿瘤行穿刺活检(2~3 针)送病理。将腹腔镜超声探头安放在肾脏肿瘤对侧,然后仔细地将冷冻消融探针在超声图像的引导下缓慢穿刺直到肿瘤深部的边缘进行冷冻消融,使探针远端急速膨胀形成冰球,温度约 -40°C ,持续时间 10~15 min。由于完全冷冻坏死边界要比冰球边缘小几毫米,为彻底对肿瘤组织进行损毁,建议冰球边缘超出肿瘤外缘 10 mm 左右^[9],接着升温至 30°C 缓慢解冻直至冰球完全融化,维持 1~2 min。当肿瘤完全复温后开始第 2 次冷冻-复温过程,探针必须在完全解冻松开后方可取出,切忌使用扭转力或暴力,以免引发肾破裂致大出血。肾脏穿刺表面喷洒止血粉,放置引流管,关闭切口。

4 腹腔镜肾癌冷冻消融术的效果

4.1 腹腔镜肾癌冷冻消融术的肿瘤学疗效、并发症

目前,越来越多的学者致力于腹腔镜肾癌冷冻消融术临床的安全性与疗效的研究,大多数学者认为 LCA 治疗局限性肾癌是安全、有效的,并且在肿瘤控制率及远期生存率方面有不错的随访结果。

Guazzoni 等^[10]对 123 例(131 个 T_{1a} 期肿瘤)进行了 LCA 治疗,肿瘤平均大小为 $2.14\text{ cm}(0.5\sim4.0\text{ cm})$,5 年肿瘤特异生存率和总生存率为 100% 和 93.2%,对这些 LCA 术后患者行 MRI 随访,在术后第 1、6、12、24、36、48、60 个月,肿瘤冷冻灶大小与术前相比缩小了 18%、27%、43%、60%、73%、76%、83%,证实 LCA 治疗局限性肾癌是安全、有效的。

Aron 等^[11]对平均 $2.3\text{ cm}(0.9\sim5.0\text{ cm})$ 的 80 例肾肿瘤行 LCA 治疗的结果进行总结,术后并发症发生率为 10%,平均随访 8 年(5~11 年)后,肿瘤局部复发 5 例,肝脏转移 2 例,其他远处脏器转移 4 例,死于癌症 6 例,5 年和 10 年总生存率、肿瘤特异生存率、无病生存率分别为 84%、92%、81% 和 51%、83%、78%,提示 LCA 治疗局限性肾癌有出色的肿瘤控制率和远期生存率。

2008 年 Lehman 等^[12]针对该技术进行了一项回顾性研究,他们对 44 例肾癌(51 个肿瘤)行 LCA 治疗,根据肿瘤大小分为 2 组:第 1 组 23 例(30 个肿瘤),肿瘤平均大小为 $1.8\text{ cm}(0.7\sim2.8\text{ cm})$,术后平均随访 9 个月,无复发及并发症发生;第 2 组 21 例(21 个肿瘤),肿瘤平均大小为 $4\text{ cm}(3.0\sim7.5\text{ cm})$,有 13 例(62%)发生了术后并发症,其中出血(38%)为其最常见的并发症,术后随访 11 个月,1 例(4.8%)复发。通过对 2 组疗效的分析对比得出,LCA 治疗 $<3\text{ cm}$ 的肾脏肿瘤是安全有效的,但对于较大的肿瘤则疗效降低,提示腹腔镜肾癌冷冻消融术的疗效与肿瘤大小存在一定的相关性。2010 年 Tsivian 等^[13]通过实验研究对这种相关性进行了量化,得出肿瘤每增加 1 cm ,肿瘤复发的可能性将增大 40%。LCA 治疗肾脏多发性小肿瘤也是相对安全的^[14],但较大、内生型^[13]、肿瘤基底与肾窦广泛接触的肿瘤^[15],LCA 治疗可能有增加肿瘤复发的危险性、手术失败率。

4.2 腹腔镜肾癌冷冻消融术后的肾功能变化

血肌酐(serum creatinine, sCr)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)作为评价肾功能的主要指标,是评价 LCA 治疗肾癌手术安全性的重要手段。国外学者认为腹腔镜肾癌冷冻消融术对患者肾功能影响较小。Beemster 等^[16]对 73 例肾癌行 LCA 治疗前及治疗后 1 年 eGFR、sCr 进行研究,术前及术后 1 年 eGFR 中位数分别为 $82(32\sim112)\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 、 $73(20\sim106)\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$,sCr 中位数分别为 $78(37\sim172)\mu\text{mol/L}$ 、 $83(45\sim250)\mu\text{mol/L}$,虽然 LCA 前后 sCr 变化有统计学差异,但是术后 sCr 仍在正常范围内,而且 84.5% 患者的 eGFR 维持在术前正常水平。Bourne 等^[17]也得出了相同的结论,肾功能不全患者在行 LCA 前后肾功能改变不大。由此可见,术前肾功能不全并非是 LCA 的手术禁忌证。Tsivian 等^[18]报道 67 例肾癌行 LCA,其中肾功能正常 45 例,慢性肾功能不全 22 例,肿瘤平均大小分别为 2.5 、 2.0 cm 。在术后第 6、12、24 个月对患者进行随访,慢性

肾功能不全组 eGFR 下降了 $4.2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, sCr 上升 0.1 mg/ml ; 肾功能正常组 eGFR 上升了 $8.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, sCr 无变化, 2 组患者手术前后 eGFR、sCr 差异有统计学意义。由此可见, LCA 治疗肾癌不但对患者肾功能影响很小, 而且其在保护慢性肾功能不全患者肾功能方面有出色的表现。

5 LCA 与其他肾癌微创治疗方法的比较

5.1 腹腔镜肾癌冷冻消融术与腹腔镜肾部分切除术的比较

腹腔镜肾部分切除术治疗局限性肾癌有保留正常肾单位、并发症少、住院时间短、术中出血少的优点。但国内外医疗中心的研究结果显示, 腹腔镜肾癌冷冻消融术与腹腔镜肾部分切除术相比在某些方面有相似甚至更好的临床治疗效果。Haber 等^[19]报道 78 例微创保留肾单位手术治疗孤立肾肿瘤, 其中 48 例 (48 个肿瘤) 行腹腔镜肾部分切除术 (LPN 组), 30 例 (35 个肿瘤) 行 LCA (LCA 组)。2 组在年龄、肿瘤分期、肿瘤体积、术前心肺功能方面均无统计学差异。术前 LCA 组的血清肌酐与慢性肾功能不全分期均高于 LPN 组, 而 eGFR 则相对较低。术后 LPN 组 1 例需要临时血液透析, 2 例需要长期透析, 而 LCA 组无患者需要血液透析, 2 组发生肾功能不全分别为 19 例 (39.5%)、4 例 (13.3%), 肿瘤局部复发为 0 例 (0%)、4 例 (13.3%), 对 LPN 组和 LCA 组第 3、5、7 年生存率进行组间比较: 肿瘤特异生存率 (100% vs. 93%)、(100% vs. 88%)、(100% vs. 82%); 肿瘤控制率 (100% vs. 92%)、(100% vs. 86%)、(100% vs. 86%), 2 组比较均有统计学意义。因此, 提出 LCA 在术中出血、住院时间、术后并发症发生率、保护肾功能方面比 LPN 更有优势, 但肿瘤疗效较 LPN 差。

另外, 国内外其他医疗中心的临床研究提示 LCA 和 LPN 对肾功能影响、中期肿瘤特异生存率相似^[20-22], 但 LCA 有术中出血少、住院时间短、围手术期并发症少的优势^[20, 21, 23, 24]。鉴于目前仍缺乏较为远期 (5 年) 疗效比较的报道, 故在手术病例的选择上仍需要非常谨慎。

5.2 腹腔镜肾癌冷冻消融术与经皮肾癌冷冻消融术的比较

这 2 种治疗方法都是通过冷冻消融将肿瘤组织破坏, LCA 的主要优势是在腹腔镜直视且在影像设备辅助定位下对冷冻探针进行准确定位, 可确保冰

球能够充分覆盖肿瘤, 保证治疗效果。PCA 是通过影像定位将消融冷冻探针经皮肤插入肿瘤组织进行消融, 使冷冻消融技术进一步微创。

Mues 等^[25]对 81 例 (97 个肿瘤) LCA, 90 例 (99 个肿瘤) PCA 治疗局限性肾肿瘤进行疗效比较, 肿瘤平均大小 1.9、2.1 cm, 手术成功率 99%、90.9%, 2 组患者随访 18 个月肿瘤特异生存率均为 100%, 在住院时间、术中出血、并发症方面 PCA 治疗肾癌比 LCA 有优势, 两者在术后肾功能变化方面无显著性差异, 这与国外其他学者得出的结论相似^[26-28]。但值得注意的是, 经皮肾癌冷冻消融术有较高的手术失败率^[25-27, 29]。也有学者报道经皮肾癌冷冻消融术有较高的肿瘤局部复发率^[29]。

5.3 腹腔镜肾癌冷冻消融术与经皮肾癌射频消融术的比较

Kunkle 等^[30]对 1375 例行冷冻消融和射频消融的肾脏小肿瘤进行 Meta 分析, 在肿瘤大小, 患者年龄上 2 组无明显差异, 其中 LCA 占冷冻消融总数的 65%, 射频消融术中经皮射频消融占 94%。术后随访相同时间, 与冷冻消融相比, 射频消融治疗的患者有更高的肿瘤局部复发率 (12.29% vs. 5.2%, $P < 0.0001$), 而且有更高的再次消融治疗率 (8.5% vs. 1.3%, $P < 0.0001$)。

Hegarty 等^[31]对 164 例 LCA 和 82 例 PRFA 治疗局限性肾癌进行疗效比较。2 组血清肌酐水平在手术前后无统计学差异, 术后 LCA 组和 PRFA 组随访 3 年和 1 年, 影像学上冷冻消融后病灶持续性缩小, 术后第 2 年, 约有 32% 的病灶已完全消失, 但所有射频消融灶依旧在 MRI 上可见。LCA 组和 PRFA 组肿瘤特异生存率为 98% 和 100%, 影像学提示 2 组患者肿瘤复发和残留分别为 3 例 (1.8%) 和 9 例 (11.1%)。Hegarty 等^[31]认为虽然在术后并发症、肾功能保护、肿瘤控制率方面 2 种手术方式都有不错的疗效, 但是由于 PRFA 术中缺乏实时监控, 无法确保肿瘤组织完全被破坏, 且更容易损伤集合系统和肾实质, 所以建议如果患者自身条件适合腹腔镜手术, 那么 LCA 较 PRFA 更值得采用。

6 总结与展望

综上所述, LCA 治疗局限性肾癌安全、有效、微创, 与传统腹腔镜肾部分切除相比出血少、并发症发生率低、住院时间短, 而且在保护肾功能方面有出色的表现^[32]。短、中期随访结果显示其对于最大直径 $< 4 \text{ cm}$ 的局限性肾肿瘤具有良好的肿瘤控制率^[10], 但要成为局限性肾癌的有效替代治疗, 尚需

要更多的前瞻性随机对照研究和多中心大宗病例证明其远期疗效。

参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008: Estimates of world burden of cancer in 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127 (12) : 2893 – 2917.
- 2 Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics 2011. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61 : 212 – 236.
- 3 Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011, 60 : 662 – 672.
- 4 Klatte T, Grubmuller B, Waldert M, et al. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies. *Eur Urol*, 2011, 60 (3) : 435 – 443.
- 5 Raman JD, Hall DW, Cadeddu JA. Renal ablative therapy: radiofrequency ablation and cryoablation. *J Surg Oncol*, 2009, 100 : 639 – 644.
- 6 Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*, 2002, 60 : 40 – 49.
- 7 Mouraviev V, Joniau S, Van Poppel H, et al. Current status of minimally invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumors. *Eur Urol*, 2007, 51 (2) : 328 – 336.
- 8 Polascik TJ, Nosnik I, Mayes JM, et al. Short term clinical outcome after laparoscopic cryoablation of the renal tumor ≤ 3.5 cm. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6 (6) : 621 – 624.
- 9 Goel RK, Kaouk JH. Probe ablative treatment for small renal masses: cryoablation vs radiofrequency ablation. *Curr Opin Urol*, 2008, 18 : 467 – 473.
- 10 Guazzoni G, Gestari A, Buffi N, et al. Oncologic results of laparoscopic renal cryoablation for clinical T1a tumors: 8 years of experience in a single institution. *Urology*, 2010, 76 (3) : 624 – 629.
- 11 Aron M, Kamoi K, Remer E, et al. Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes. *J Urol*, 2010, 183 (3) : 889 – 895.
- 12 Lehman DS, Hruby GW, Phillips CK, et al. First Prize (tie) : Laparoscopic renal cryoablation: efficacy and complication for larger renal masses. *J Endourol*, 2008, 22 (6) : 1123 – 1127.
- 13 Tsivian M, Lyne JC, Maye JM, et al. Tumor size and endophytic growth pattern affect recurrence rates after laparoscopic renal cryoablation. *Urology*, 2010, 75 (2) : 307 – 310.
- 14 DeCastro GJ, Gupta M, Badani K, et al. Synchronous cryoablation of multiple renal lesions: short-term follow-up of patient outcomes. *Urology*, 2010, 75 (2) : 303 – 306.
- 15 Yoost TR, Clarke HS, Savage SJ. Laparoscopic cryoablation of renal masses: which lesions fail? *J Endourol*, 2010, 75 (2) : 311 – 314.
- 16 Beemster PW, Barwari K, Mamoulakis C, et al. Laparoscopic renal cryoablation using ultrathin 17-gauge cryoprobes: mid-term oncological and functional results. *BJU Int*, 2011, 108 (4) : 577 – 582.
- 17 Bourne AE, Kramer BA, Steiner HL, et al. Renal insufficiency is not a contraindication for cryoablation of small renal masses. *J Endourol*, 2009, 23 (7) : 1195 – 1198.
- 18 Tsivian M, Caso J, Kimura M, et al. Renal function outcomes after laparoscopic renal cryoablation. *J Endourol*, 2011, 25 (8) : 1287 – 1291.
- 19 Haber GP, Lee MC, Crouzet S, et al. Tumor in Solitary Kidney: Laparoscopic Partial Nephrectomy vs Laparoscopic Cryoablation. *BJU Int*, 2012, 109 : 118 – 124.
- 20 Lin YC, Turna B, Frota R, et al. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for multiple ipsilateral renal tumors. *Eur Urol*, 2008, 53 (6) : 1210 – 1216.
- 21 连惠波, 郭宏莺, 甘卫东, 等. 腹腔镜下冷冻消融与肾部分切除术治疗肾细胞瘤的临床效果比较. *中华外科杂志*, 2010, 48 (11) : 834 – 837.
- 22 Desai MM, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology*, 2005, (Suppl 5 A) : S23 – S28.
- 23 Lughezzani G, Cestari A, Buffi N, et al. Nephron sparing surgery for the treatment of small renal masses: Comparison between open partial nephrectomy, laparoscopic partial nephrectomy and laparoscopic cryoablation. *Eur Urol Suppl*, 2009, 8 (4) : 126.
- 24 Safwat A, Bissada N, Kumar U, et al. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic renal cryoablation: Comparison of operative and oncologic outcome. *Urology*, 2009, 74 (Suppl 4 A) : S82.
- 25 Mues AC, Okhunov Z, Haramis G, et al. Comparison of percutaneous and laparoscopic renal cryoablation for small (≤ 3.0 cm) renal masses. *J Endourol*, 2010, 24 (7) : 1097 – 1100.
- 26 Malcolm JB, Berry TT, William MB, et al. Single center experience with percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Endourol*, 2009, 23 (6) : 907 – 911.
- 27 Crouzet S, Goel RK, Haber GP, et al. Laparoscopic Versus Percutaneous Renal Cryoablation. *Journal of Endourology*, 2009, 23 : (6) 1070 – 1071.
- 28 Finley DS, Beck S, Box G, et al. Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Urol*, 2008, 180 (2) : 492 – 498.
- 29 Strom KH, Derweesh I, Stroup SP, et al. Second prize: Recurrence rates after percutaneous and laparoscopic renal cryoablation of small renal masses: does the approach make a difference? *J Endourol*, 2011, 25 (3) : 371 – 375.
- 30 Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*, 2008, 113 : 2671 – 2680.
- 31 Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM, et al. Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation. *Urology*, 2006, 68 : 7 – 13.
- 32 Malcolm JB, Logan JE, Given RW, et al. Renal functional outcomes after cryoablation of small renal masses. *J Endourol*, 2010, 24 (3) : 479 – 482.

(收稿日期: 2011 – 12 – 23)

(修回日期: 2012 – 02 – 08)

(责任编辑: 李贺琼)