

小肾肿瘤的冷冻消融治疗

顾晓^{1,2} WONG Carson²

【摘要】 目的:回顾分析小肾肿瘤冷冻消融治疗的临床资料并总结经验。**方法:**2004 年 8 月~2010 年 11 月行腹腔镜下(腹腔镜组, $n=7$)或经皮穿刺(经皮组, $n=24$)冷冻消融治疗小肾肿瘤患者 30 例(31 个肿瘤)。31 个肿瘤中 7 个位于肾上极, 12 个位于肾中极, 12 个位于肾下极。冷冻治疗前均行肿瘤穿刺活检病理检查, 术后定期随访。**结果:**平均手术时间腹腔镜组(142.1 ± 32.9)min 明显长于经皮组(103.8 ± 29.9)min, 差异有统计学意义($P=0.009$)。中位出血量腹腔镜组为 55 ml 明显多于经皮组的 5 ml, 差异有统计学意义($P<0.001$)。病理结果显示 19 个(61.3%)肾细胞癌, 4 个(12.9%)嗜酸细胞瘤, 5 个(16.1%)良性肿瘤, 3 个(9.7%)穿刺标本中未见肿瘤组织。随访 3~60(19.2 ± 16.1)个月, 术前平均血肌酐浓度 $141.5 \mu\text{mol/L}$ 与术后 3 个月复查浓度 $176.8 \mu\text{mol/L}$ 差异无统计学意义($P=0.212$)。1 例(3.2%)患者术后出现肉眼血尿, 1 例(3.2%)肾细胞癌患者术后 6 个月复发。**结论:**冷冻消融是治疗小肾肿瘤安全有效的方法, 适用于高危患者。

【关键词】 肾肿瘤; 冷冻外科治疗; 腹腔镜; 经皮穿刺

【中图分类号】 R737.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2012)11-0814-04

Cryoablation for small renal masses

GU Xiao^{1,2} WONG Carson²

(¹Department of Urology, First Clinical Medical College at Yangzhou University, Yangzhou, 225001, China; ²Department of Urology, University of Oklahoma Medical Center)

Corresponding author: GU Xiao, E-mail: guxiao222@hotmail.com

Abstract Objective: Review our experience with percutaneous and laparoscopic cryoablation for treating small renal masses. **Method:** We retrospectively analyzed renal cryoablation procedures performed between August 2004 and November 2010. 30 consecutive patients underwent laparoscopic (laparoscopy group, $n=7$) or percutaneous (percutaneous group, $n=24$) cryoablation for 31 tumors. 7, 12 and 12 tumors were located in upper pole, mid pole and lower pole, respectively. Biopsy was taken before cryoablation procedure started. Patients were followed up regularly. **Result:** Seven tumors were treated by laparoscopic cryoablation and the remaining 24 were treated by percutaneous cryoablation, mean operative time were significantly different (142.1 ± 32.9 vs. 103.8 ± 29.9 mins, $P=0.009$). Median estimated blood loss in laparoscopic group was significantly greater than in percutaneous group (55 vs 5ml, $P<0.001$). Pathologic results showed 19(61.3%) of renal cell carcinoma, 4(12.9%) of oncocytoma, 5(16.1%) of benign tumors and 3(9.7%) of no tumor tissue. Mean follow up interval was 19.2 ± 16.1 (3-60) months. There was no significant difference in serum creatinine level between preoperative and 3 months postoperative (141.5 vs $176.8 \mu\text{mol/L}$, $P=0.212$). 1(3.2%) patient had post-operative gross hematuria and 1 (3.2%) patient was found recurrence 6 months after cryoablation. **Conclusion:** Cryoablation is a safe and effective option for treating small renal mass, feasible for high risk patients with comorbidity.

Key words renal mass; cryotherapy; laparoscopy; percutaneous

随着世界人口老龄化和影像诊断技术的不断发展, 70% 肾肿瘤被发现时为直径 <4 cm 的小肿瘤^[1]。CHAWLA 等^[2]研究发现 92% 小肾肿瘤为肾细胞癌, 1% 未行治疗的小肾肿瘤在随访 3 年中发生转移。冷冻消融技术于 1995 年首次成功应用于治疗小肾肿瘤^[3], 已发展成为小肾肿瘤治疗的主要方法之一, 并显示了良好的中长期疗效^[4,5]。2004 年 8 月~2010 年 11 月笔者于美国俄克拉荷马大学泌尿外科收治 30 例小肾肿瘤患者, 均行冷冻消融治疗, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

经医学中心伦理委员会审核同意, 回顾分析经冷冻消融治疗的 30 例患者的 31 个小肾肿瘤治疗资料。记录病史、体格检查、辅助检查和随访资料。所有患者通过 CT 诊断为 T_{1c} 肾肿瘤(直径 ≤ 4.0 cm), 为有增强效应的实质性肿瘤和(或)Bosniak III 或 IV 类肾囊肿, 高度怀疑为恶性且无远处转移证据。30 例患者中男 22 例, 女 8 例, 中位年龄 64 (40~86) 岁。11 例(36.7%)有吸烟史, 21 例(70.0%)有高血压冠心病史, 15 例(50.0%)有糖尿病史, 5 例(16.7%)为孤立肾, 均因一侧肾细胞癌行根治性肾切除术, 6(20.0%)例有慢性肾功能

¹扬州大学第一临床医学院泌尿外科(江苏扬州, 225001)

²美国俄克拉荷马大学医学中心泌尿外科

通信作者: 顾晓, E-mail: guxiao222@hotmail.com

不全,其中 2 例为孤立肾患者。31 个肿瘤中右侧 15 例,左侧 14 例,双侧 1 例;7 个肿瘤位于肾上极,12 个位于肾中极,12 个位于肾下极;31 个肿瘤中 6 个为中央型,25 个为外生型(10 个位于肾前部,12 个位于肾后部和 3 个位于肾侧缘)。采用腹腔镜下或经皮穿刺冷冻消融治疗,术前均未行其他肿瘤相关治疗,术中常规行穿刺病理检查。将冷冻治疗分成腹腔镜组($n=7$)与经皮组($n=24$),比较肿瘤平均直径,手术时间、术中出血量和住院时间。腹腔镜组术中出血量为吸引瓶中的血量,经皮组术中出血量为皮肤和肾脏肿瘤穿刺点的出血量,后者通过比较术前和术后的 CT 片来估算。

1.2 手术方法

本组 30 例均采用以色列 Galil Medical 公司的氩气冷却和氮气复温系统进行冷冻消融手术。

腹腔镜下冷冻消融术^[6]:全身麻醉下行腹腔镜探查,肾蒂未阻断,分离暴露肿瘤,术中超声辅助定位肿瘤,确定肿瘤大小及所需冷冻探针数量。以 22G 穿刺活检针在腹腔镜监视下对肿瘤行穿刺活检 2~3 针,送病理检查。在直视与超声引导下将 1~4 根 17 号直径 1.47 mm 冷冻探针分别经皮穿刺进入肿瘤,接通高压氩气使探针远端迅速形成冰球并超出肿瘤边缘 5~10 mm,冰球边缘温度达 -40°C ,10 min 后接通高压氮气复温至 30°C ,维持 8 min,通过超声监测其冻融;再进行第二次 10 min 冷冻和 6~8 min 的复温。拔出探针根据肾脏表面出血情况可喷洒生物蛋白止血胶,关闭切口前通常不需放置引流管。

经皮穿刺冷冻消融术^[7]:全身麻醉下超声或 CT 定位,同以上方法先行穿刺活检,再进行冷冻治疗,术中监测探针位置与冰球大小与变化。治疗结束时留取影像资料作为疗效评估与随访参照。

治疗后第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2 年为每 6 个月 1 次,其后每年 1 次。随访时进行体格检查,血生化检测,胸片与腹部 CT 检查。原肾肿瘤部位体积增大或出现 CT 强化效应提示肿瘤复发,可再行穿刺活检病理检查与进一步治疗。

1.3 统计学处理

计数资料以率表示,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数表示,手术前后比较采用配对 t 检验或非参数检验;以双侧 $\alpha=0.05$ 为显著性检验水平, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

患者体重指数(BMI)为 $22\sim 49(32.3\pm 6.4)\text{ kg/m}^2$,美国麻醉学会评分为 $2\sim 3(2.6\pm 0.5)$ 。31 个肿瘤采用 4 针 4(12.9%)例,3 针 11(35.5%)例,2 针 16(51.6%)例。初期 7 个肿瘤在腹腔镜下进行,余 24 个瘤通过经皮穿刺进行,其中 7 例为超声引导,17 例为 CT 引导。肿瘤直径腹腔镜组为

$1.5\sim 2.9(2.2\pm 0.5)\text{ cm}$,经皮组为 $1.5\sim 4.0(2.5\pm 0.9)\text{ cm}$,差异无统计学意义($P=0.477$);手术时间腹腔镜组为 $110\sim 210(142.1\pm 32.9)\text{ min}$,经皮组为 $60\sim 160(103.8\pm 29.9)\text{ min}$,差异有统计学意义($P=0.009$);中位出血量腹腔镜组为 $55(20\sim 700)\text{ ml}$ 明显多于经皮组的 $5(5\sim 50)\text{ ml}$,($P<0.001$)。无术中输血或中转开放手术病例。腹腔镜组与经皮组的住院时间分别为 $24\sim 72(34.3\pm 18.9)\text{ h}$ 和 $24\sim 72(26.4\pm 10.7)\text{ h}$,差异无统计学意义($P=0.367$)。31 个肿瘤均于冷冻治疗前进行穿刺活检,病理结果显示 19 个(61.3%)为肾细胞癌,4(12.9%)个为嗜酸细胞瘤,包括 1 例双侧肿瘤,5(16.1%)个为良性病变,3(9.7%)个穿刺标本中未见肿瘤组织(肿瘤直径分别为 1.5、1.8 和 2.0 cm)。术前平均血肌酐浓度 $141.5\pm 70.7(70.7\sim 344.8)\mu\text{mol/L}$ (正常值 $80\sim 115\mu\text{mol/L}$)与术后 3 个月复查浓度 $176.8\pm 159.1(70.7\sim 716.1)\mu\text{mol/L}$ 的差异无统计学意义($P=0.212$)。

本组随访 3~60(19.2 ± 16.1)个月,术后 3、6 和 12 个月 CT 检查示 30 个肾肿瘤冷冻区无信号增强,该区域平均直径均为 2.5 cm,比手术前肿瘤平均直径 2.7 cm 有所减小,但差异无统计学意义($P>0.05$)。1 例(3.2%)经皮组患者冷冻治疗术后立即出现肉眼血尿伴血凝块,经膀胱冲洗和药物止血治疗后好转。1 例(3.2%)腹腔镜组患者术前伴有慢性肾功能不全(血肌酐 $168\mu\text{mol/L}$),术前左肾肿瘤直径为 2.6 cm,穿刺活检病理为肾细胞癌;术后 6 个月 CT 复查时肿瘤直径为 4.0 cm 伴强化效应,再次穿刺活检病理证实肿瘤复发,血肌酐值为 $309\mu\text{mol/L}$,因患者全身情况差,未行进一步治疗,12 和 18 个月随访时肿瘤大小无明显变化。其余 30 个肿瘤均未发现局部复发、种植转移或远处转移。

3 讨论

随着超声与 CT 检查的广泛应用和保健意识的增强,越来越多的无症状低分期小肾肿瘤被早期诊断,偶发小肾肿瘤的诊断率从上世纪 70 年代的 7%~13%提高到近年的 48%~66%^[8,9]。肾部分切除术与消融(冷冻和射频)技术为当今治疗小肾肿瘤的主要方法,但对于偶发小肾肿瘤是否需要治疗 and 如何治疗仍无统一的规定。临床荟萃分析报道与保留肾单位的肾部分切除相比,消融治疗之后肿瘤局部复发的可能性较大,但远处转移的发生率在两种治疗方法及随访观察之间没有显著性差异^[10]。长期随访研究结果显示小肾肿瘤冷冻治疗 5 年和 10 年后疾病特异生存率(disease specific survival rate)为 92%和 83%^[5]。目前,这一治疗选择主要适用于高危小肾肿瘤患者,如不能耐受肾部分切除术、预期寿命有限、孤立肾和肾功能不全

需要最大限度保护肾功能者。不可逆转的出血性疾病为冷冻射频治疗的唯一绝对禁忌证。

冷冻消融治疗包括冰冻与复温两个过程。冷冻过程之初,细胞外间隙形成冰晶,渗透压增高,细胞内液外流,细胞脱水,其损伤机制与低渗的细胞内环境,pH 值改变和蛋白变性有关。细胞外冰晶可造成对细胞膜的机械性损伤,细胞内冰晶使细胞器发生不可逆损伤,细胞发生死亡。复温时细胞外冰晶融化,细胞外间隙为低渗环境,水分进入细胞内,引起细胞肿胀和细胞膜破坏,使一些冷冻期末损伤的细胞在复温过程中被破坏。由于微血管损伤、低灌注和细胞凋亡导致的组织延迟损伤可发生在冷冻治疗之后的数小时或数天^[11]。研究表明冷冻时间 5 min 不足以导致靶组织坏死,而 15 min 又会使肾组织发生破裂,因此推荐冷冻时间为 10 min,一次治疗两个冻融循环能够产生最佳的治疗效果^[12]。冷冻消融治疗可以通过腹腔镜或经皮穿刺实施,后者可在超声或 CT 引导下完成。本组患者的最初 7 例在腹腔镜下完成,这一方式的主要优点为可准确放置冷冻探针并通过超声和直视监测冰球的形成;可将贴近冷冻部位的器官组织与之分离避免损伤,若遇穿刺点明显出血可在腹腔镜直视下处理。经皮穿刺方式在冷冻治疗中出现相对较晚,要求精确的经皮靶向穿刺技术,与腹腔镜方式相比,创伤更小,术中可以 CT 监测冰球大小,患者住院时间更短,费用相对较低,患者术后恢复更快。本组资料显示,经皮组与腹腔镜组相比,平均手术时间明显缩短,中位出血量明显减少。本组患者中 7 例采用超声引导下的冷冻治疗,超声设备普及且在治疗中能够实时监测探针的置入,但由于冰球后方的声影及其对超声的衰减限制了超声在冷冻过程中的监测作用。CT 能够准确测量冰球的大小,确保冰球超过肿瘤边缘 5~10 mm,但与超声实时连续监测不同,CT 在治疗中只能间歇扫描监测,患者将反复暴露于 X 线。尽管经皮穿刺冷冻治疗可以在局麻加镇静剂下完成,我们仍建议采用全麻,以确保患者不移动并在需要时能有效控制患者呼吸,以达到精确置入冷冻探针;对于肾脏前部肿瘤,通过改变体位,使肾脏旋转,肠袢移行离开肿瘤表面,以安全置入冷冻探针。YOUNG 等^[13]研究发现距离冷冻探针远端 5 mm 处的肾脏组织温度为 19~27℃,因而置入探针时远端需超出肿瘤边缘数毫米,并建议使用多向温度感应探针监测冷冻温度以防止肿瘤残留。

本组仅有 1 例(3.2%)术后即出现肉眼血尿伴血凝块,经保守治疗治愈,无患者出现尿瘘和周围器官损伤,无明显腹膜后血肿。随访中 1 例(3.2%)出现肿瘤复发,该复发患者因全身情况差,在继续随访 1 年中肿瘤大小无明显变化,遂未行进一

步治疗。一项多中心研究报道 70% 治疗失败(发现残留或复发病灶)出现于术后 3 个月内,冷冻消融的失败率为 3.9%,射频消融的失败率为 13.4%^[14]。与射频消融相比,冷冻消融术后对肾肿瘤复发的监测更直观,CT 显示冷冻治疗区域出现强化效应或直径增大提示治疗失败或肿瘤复发。WEIGHT 等报道 46.6% 射频消融术后复发肿瘤并未在 CT 或 MRI 显示增强效应^[15]。

冷冻消融是治疗小肾肿瘤的安全有效的方法之一,创伤小,保护肾功能,术后恢复快,尤其适用于不能耐受手术的高危患者。对于治疗失败的患者可以再次行冷冻消融治疗,但对于年轻或健康状况良好的患者仍需慎重选择这一治疗方式,因为冷冻治疗将造成肾周广泛粘连与瘢痕,将给因复发可能需要的手术切除带来很大困难。对于直径大于 4 cm,肾内靠近集合系统或肾门部位的肿瘤也需谨慎选择这一治疗方式。尚需研究如何优化随访,达到既能及时发现肿瘤复发,又能最大限度减少患者的 X 线照射次数。对于不同肾肿瘤病理类型是否有不同的最佳冷冻温度也有待进一步研究。

参考文献

- [1] BERGER A, KAMOI K, GILL I S, et al. Cryoablation for renal tumors: current status[J]. *Curr Opin Urol*, 2009, 19:138-142.
- [2] CHAWLA S N, CRISPEN P L, HANLON A L, et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature[J]. *J Urol*, 2006, 175: 425-431.
- [3] UCHIDA M, IMAIDE Y, SUGIMOTO K, et al. Percutaneous cryosurgery for renal tumours[J]. *Br J Urol*, 1995, 75:132-136.
- [4] CAVIEZEL A, TERRAZ S, SCHMIDLIN F, et al. Percutaneous cryoablation of small kidney tumours under magnetic resonance imaging guidance: medium-term follow-up[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2008, 42: 412-416.
- [5] ARON M, KAMOI K, REMER E, et al. Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes[J]. *J Urol*, 2010; 183: 889-895.
- [6] DERWEESH I H, MALCOLM J B, DIBLASIO C J, et al. Single center comparison of laparoscopic cryoablation and CT-guided percutaneous cryoablation for renal tumors[J]. *J Endourol*, 2008, 22: 2461-2467.
- [7] MALCOLM J B, BERRY T T, WILLIAMS M B, et al. Single center experience with percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses[J]. *J Endourol*, 2009, 23: 907-911.
- [8] VOLPE A, PANZARELLA T, RENDON R A, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses[J]. *Cancer*, 2004, 100: 738-745.

导尿管留置平均 3 天,留置膀胱造瘘管平均为 11 天,术后复查均未见结石残留。

3 讨论

膀胱结石多为继发于下尿路梗阻,如前列腺增生、尿道狭窄、膀胱憩室等^[1];神经源性膀胱由于排尿功能障碍,膀胱尿液长时间潴留导致尿盐沉积形成结石。常用的治疗方法有 ESWL,大力碎石钳,膀胱镜下钬激光碎石,开放取石。

我科目前使用的瑞士 EMS 公司第四代气压弹道联合超声碎石系统,能在高效碎石同时,主动负压吸引清除结石,既可单独使用,也可以联合使用,碎石效能强大^[2]。本组病例使用该系统均取得了很好的效果。

近年来,有学者采用经尿道联合肾镜下联合超声碎石清石术治疗膀胱结石,也取得较好的效果^[3,4]。但我们在实际工作中发现,该手术在插入肾镜外鞘时容易引起尿道前列腺部黏膜出血,特别是巨大前列腺及中叶明显抬高的患者,更易引起黏膜损伤及穿孔,而且,由于腺体增生堵塞尿道,肾镜在尿道内活动受限,对于膀胱底部的结石碎石困难,影响手术治疗效果。对于尿道狭窄的患者,即使行尿道内切开术,也不一定能顺利置入肾镜外鞘。

实际工作中,对于小于 1 cm 的膀胱结石,由于所需碎石时间不长,我们多采用膀胱镜下钬激光碎石术,本组所选病例,结石多为多发,且结石均大于 1.5 cm,因此,使用耻骨上经皮气压弹道联合超声碎石治疗膀胱结石,优点尤为突出。我们认为其优点有:①肾镜活动度大,从膀胱顶部可窥清膀胱全貌,避免结石遗漏,即使前列腺中叶明显突入膀胱,也不会影响视野和操作。②对尿道无影响,不会引起尿道出血、狭窄。③持续水循环,主动吸引,能使手术视野始终保持清晰状态。④超声操作杆能主动吸引结石,减少吸引膀胱黏膜的损伤,减少出血。

⑤超声碎石的同时小碎石同时被吸出,减少清石时间,较其他腔内碎石,手术时间明显缩短。⑥由于前列腺增生行电切手术时需要行耻骨上膀胱穿刺造瘘,本手术方式并没有增加患者损伤。

术中我们应注意以下几点:①对于较大和较硬的结石,可以先用气压弹道将其击碎后再行超声碎石吸引,既可减少手术时间,也可减少超声操作杆的损伤。②合理设置气压弹道频率及超声吸引能量:我们将气压弹道气压弹道能量 90%,频率设为 10~12 Hz,超声能量设为 80%~90%,效果佳。③术中要保持合适的灌注速度,保证视野清晰,避免膀胱充盈过度或不足,减少冲洗液外渗或超声吸引时黏膜出血,而且,有效的水循环还可以促进小碎石的吸出。④超声碎石时应采用间断输出方式,踏板每隔 10~30 s 应抬起 1~2 s,否则会引起操作杆因长时间工作引起发热断裂。同时应保持吸引通畅,如吸引管堵塞也会引起操作杆发热断裂。

总之,耻骨上经皮气压弹道联合超声碎石治疗膀胱结石,损伤小,操作简单,尤其对于体积大、多发膀胱结石,是一种高效、安全的微创治疗方法。

参考文献

- [1] 叶章群,邓耀良,董诚. 泌尿系结石[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:326-327.
 - [2] OLBERT P, WEBER, HEGELE A, et al. Combining Lithoclast and ultrasound power in one device for percutaneous nephrolithotomy: in vitro results of a novel and highly effective technology [J]. *Urology*, 2003, 61(1):55-59.
 - [3] 李宗武,王岳勇,贾妹丽,等. 经尿道肾镜下气压弹道碎石治疗大膀胱结石[J]. *中国内镜杂志*, 2005, 11(11):1189-1190.
 - [4] 陈建华,陈俊,陈方,等. 经尿道气压弹道/超声碎石清石术联合 TURP 治疗 BPH 合并膀胱结石[J]. *中国男科学杂志*, 2007, 21(5):35-36.
- (收稿日期:2012-05-13)
-
- (上接第 816 页)
- [9] 庄乾元,曾晓勇. 肾脏小肿块的治疗选择[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2009, 1(5):257-259.
 - [10] KUNKLE D A, EGLESTON B L, UZZO R G. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review [J]. *J Urol*, 2008, 179:1227-1233.
 - [11] WOOLLEY M L, SCHULSINGER D A, DURAND D B, et al. Effect of freezing parameters (freeze cycle and thaw process) on tissue destruction following renal cryoablation[J]. *J Endourol*, 2002, 16:519-522.
 - [12] AUGER B K, SANTA-CRUZ R W, POLASCIK T J. Effect of freeze time during renal cryoablation: a swine model[J]. *J Endourol*, 2006, 20:1101-1105.
 - [13] YOUNG J L, CLAYMAN R V. Cryoprobe isotherms: a caveat and review[J]. *J Endourol*, 2010, 24:673-676.
 - [14] MATIN S F, AHRAR K, CADEDDU J A, et al. Residual and recurrent disease following renal energy ablation therapy: a multi-institutional study [J]. *J Urol*, 2006, 176:1973-1977.
 - [15] ATWELL T D, FARRELL M A, LEIBOVICH B C, et al. Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors[J]. *J Urol*, 2008, 179:2136-2140.
- (收稿日期:2012-06-14)