

微波消融治疗肾癌的研究进展

洪保安¹ 张小东¹ 邢念增¹ 张宁^{1△}

[摘要] 微波消融术治疗人体肾癌起自 2007 年,尚未广泛开展。它是治疗肾脏肿瘤的一种微创、能量治疗方法,为了明确其特点、适应症和治疗效果,本文对该技术进行回顾性分析。通过在 Medline 和 PubMed 上以“kidney neoplasm”和“microwave ablation”为关键词对 1970~2013 年期间的文献进行检索。共检出文献 53 篇,与主题相关的论文 26 篇,对其中 21 篇全文进行了分析和总结。根据文献报道,目前研究显示该项技术治疗肾癌速度快、有效率高、复发率及并发症的发生率低。微波消融术治疗肾癌的疗效和安全性良好,但仍缺乏大样本的随机对照研究,尚需进一步研究明确微波消融术的优势与不足。

[关键词] 肾癌;微波消融;微创

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.05.029

[中图分类号] R737.11 **[文献标识码]** A

Research progression of microwave ablation in the treatment of kidney neoplasm

HONG Baoan ZHANG Xiaodong XING Nianzeng ZHANG Ning

(Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

Corresponding author: ZHANG Ning, E-mail: niru7429@126.com

Abstract Microwave ablation hasn't been widely used in the treatment of kidney neoplasm until 2007. It's a kind of minimally invasive and thermal treatment of kidney neoplasm. We collected and analyzed the relative data of microwave ablation in order to evaluate the characteristics, indications and efficacy. Articles which published in English on microwave ablation as a treatment of kidney neoplasm from 1970 to 2013 were searched by Medline and PubMed. Fifty-three articles were included, 26 of them are related to the theme. We analyzed 21 of them. The reports indicate that microwave ablation is an effective treatment with high speed and low incidence of recurrence and complication. For kidney neoplasm microwave ablation is effective and safe. However, large quantities of randomized study are needed in order to explore the advantages and disadvantages of the therapy.

Key words kidney neoplasm; microwave ablation; minimally invasive

肾癌是泌尿系统最常见的、恶性度最高的肿瘤之一,其发病率占我国泌尿系肿瘤的第二位,占全身恶性肿瘤的 3%。根据文献报道,2011 年美国有将近 60 000 的新发肾脏肿瘤患者。在过去的 50 年中,肾脏肿瘤的发病率上升了一倍^[1]。随着肾脏肿瘤发病率的升高、现代诊断技术及人们健康意识的提高,很多肾癌被早期发现,其治疗方法也逐渐从根治性肾切除术逐步倾向于保留肾单位的手术治疗。Kim 等^[2]对肾癌根治性和保留肾单位的手术治疗效果进行了荟萃分析,结果显示保留肾单位手术的患者生存率高,术后引起慢性肾功能不全的风险小。这种手术变化可以更好地保护肾功能,减少了对患者的创伤。近年来随着肿瘤能量消融技术的发展,射频、冷冻、微波、激光、高能聚焦超声等技术逐渐应用于肾脏肿瘤的微创治疗,成为一种新

的保留肾单位手术的治疗方式。微波消融术作为肿瘤能量治疗方法的一种,已广泛用于肝癌、肺癌、子宫肌瘤、胰腺癌、前列腺癌、骨肿瘤、甲状腺癌、乳腺癌等实体肿瘤的临床治疗,并已显现出良好的治疗效果^[3]。肾脏肿瘤也是实体肿瘤,然而关于应用微波消融治疗肾癌的研究较少。为了明确微波消融治疗肾癌的现状和特点,我们对现有的文献进行了回顾和分析。

1 微波应用的发展

微波是一种高频电磁波,波长 1 mm~1 m。微波加热属于内生热,组织吸收微波后,组织内的极性分子(主要是水分子)随微波频率高速运动、互相摩擦产生热量,它使物体内部、外部几乎同时加热升温,大大缩短了常规加热中的热传导时间,从而使组织温度升的更快、更高。微波的本质为电磁波,它能克服血流的冷却效应而且对组织的加热不受电阻和传导性的影响和制约。

在 20 世纪 70 年代,微波技术应用于临床,开

¹首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科(北京,100020)

[△]审校者

通信作者:张宁, E-mail: niru7429@126.com

始主要用于外科术中止血。1988年日本久留米大学第二外科首先试用微波凝固灭活肿瘤治疗,取得成功,在日本全国推广。日本福冈市国立医院九州医疗中心对300多例肝癌微波凝固治疗后,3年生存率为81%,5年生存率为69%,与手术切除效果相差无几。高必有等(1989年)报道中国人民解放军总医院在国内率先开展了植入式微波治疗肝癌的临床研究,研究报道了植入式微波治疗肝癌的手术方法,简化了切肝技术,在不阻断肝门的情况下,解决了半肝切除不出血、减少医源性扩散,将中、晚期肝癌切除率从20.0%~42.5%提高到74.7%。经过治疗,患者半年以上生存率为75%,延长了患者生命,为中、晚期肝癌提供了一种新而有效的治疗手段。于晓玲等(1998年)通过改变了辐射电极芯线的材料和裸露长度,不仅使凝固体积显著增大,凝固形态接近球形,并使电极的组织匹配性等技术指标大大改进。实验结果提示,在功率60 W作用时间300 s条件下,可形成稳定的3.7 cm×2.6 cm×2.6 cm的凝固体,这一组合至今仍广泛应用于临床治疗,为经皮微波凝固治疗(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)在临床中的广泛应用奠定了基础。如今的冷循环技术可以在微波天线里内置循环冷媒,使微波天线杆温度降至37℃以下,防止烫伤皮肤,降低患者术中痛苦,提高了手术的安全性。

目前因心、肺、肝功能不全等原因不能实施手术的原发性肿瘤(尤其是肝、肺等实质性肿瘤)、转移性癌灶、术后复发性癌灶和多发性癌灶、因位置原因不能手术切除或术中不能完全切除的肿瘤,已经越来越广泛的应用微波消融治疗。此外,对于拒绝传统手术治疗或者是为提高生存质量、延长晚期肿瘤生存时间的患者也可以通过微波消融治疗而获益。

2 微波消融治疗肿瘤的基本原理

医用微波频率主要包括2 450 MHz、915 MHz、433 MHz三种。但目前对治疗不同组织肿瘤的最佳使用频率还没有确定的研究结果^[4]。通过超声或CT引导、腹腔镜或开放下将连有微波发生器的微波消融针准确定位到肿瘤内,利用高频电磁波使组织中的极性分子旋转震荡,高速运动摩擦产生热量,由于肿瘤细胞对热的耐受能力比正常细胞差,在60~100℃下组织蛋白出现变性凝固,导致肿瘤细胞不可逆的坏死,从而达到治疗的目的。此外,微波消融还可使肿瘤周围的微血管和动脉闭塞,从而形成一缺血反应带,使之不能向肿瘤组织供血,从而可能在治疗时达到防止肿瘤转移的目的。

从机体的整体来看,热疗破坏的细胞还可以作为抗原刺激机体产生抗体,提高免疫能力。Duan

等^[5]报道了对10例脾功能亢进患者行微波消融治疗并监测其外周血免疫功能的变化,结果示B细胞、CD3(+)和CD4(+)的淋巴细胞比例增加,CD8(+),CD4(+)/CD8(+)的淋巴细胞和NK细胞未增加。Dong等^[6]对82例肝癌患者行微波消融治疗,术前和术后对肿瘤组织进行免疫组织化学研究示:消融组织区及其周围组织中有CD3⁺T细胞、CD56⁺NK细胞及巨噬细胞的浸润,未发现B细胞浸润。Torigoe等^[7]报道热疗可以促进机体的热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)的合成,从而刺激并增强机体的先天和获得性免疫力,促进机体杀灭肿瘤细胞。Youn等(1992年)报道热损伤可引起机体内的巨噬细胞释放多种细胞因子和炎症介质包括白细胞介素-1、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子等。Heisterkamp等(1999年)报道高能热量治疗还可引起P53的变化,从而诱导肿瘤细胞的凋亡。这些结果提示我们,微波消融治疗肿瘤时并不单单是通过组织局部的消融作用,同时还可能诱导机体全身的免疫反应而对肿瘤细胞产生杀伤作用。而这对放、化疗反应不佳、但对免疫治疗有效的肾细胞癌来说,可能尤为重要。

3 微波消融治疗肾癌的研究

目前针对微波消融治疗肾癌的基础与临床研究均较少。2009年Zhang等^[8]报道将VX-2肿瘤细胞植入26只兔肾,制作肾癌动物模型,然后将其分为微波消融治疗、根治性切除治疗和不处理三组,结果示微波治疗的有效率为83%(10/12),微波治疗组的生存率和根治性治疗组无明显差别但显著高于未治疗组,血清肌酐值在微波治疗组未增加但根治性治疗组明显上升。Hope等^[9]对活体猪的肾脏进行微波消融研究,应用微波频率为915 MHz,以消融的能量和时间为变量,能量强度分别为20、30、40、45、50、60 W,时间为2、4、6、8、10、15、20 min,结果显示45 W、10 min组的消融范围最理想。2011年Sommer等^[10]报道了组织灌注对微波消融范围的影响,以猪的肾脏为模型,利用温度控制装置将微波消融的温度控制在110℃,保持80 s,结果示中断肾血流的一组消融的体积为(6.7±1.0) cm³,而未阻断的一组为(3.3±1.2) cm³。

2007年Clark等^[11]首次发表了有关微波消融术应用于人体肾癌研究结果。此项研究利用1~3根水冷循环微波针在60 W的能量下对肾癌组织消融10 min,然后测量被消融肿瘤组织的大小。结果显示利用1根和3根微波针消融的平均范围分别是4.1 cm×2.7 cm×2.2 cm和5.7 cm×4.7 cm×3.8 cm,然而利用1根和3根射频探针消融得到的范围只有1.4~2.4 cm和2.2~6.3 cm,后者明显小于前者。射频和冷冻需进行多个序贯治疗才能达到微波消融产生的消融范围。组织病理

显示微波消融的区域无残留的肿瘤组织。2008 年 Liang 等^[12]发表了对 12 例经过严格筛选的肾细胞

的患者微波消融治疗尤为适宜^[17]。此外,曾行肾部分或根治性肾切除的患者、移植肾肿瘤、Von

制良好而且体积变小。2010 年 Carratiello 等^[13]总结了 12 例接受微波治疗的肾癌患者资料,肿瘤直径平均为 2.0(1.7~2.9) cm,所有患者经过平均 6 个月的随访,结果显示临床有效率为 100%,未发生严重的并发症或副作用,影像学检查也未显示肿瘤的复发。2011 年 Castle 等^[14]对 10 例接受微波消融治疗的肾癌患者做了 18 个月的随访调查,肿瘤直径平均为 3.7(2.0~5.5) cm,使用的微波为 915 MHz,45 W,结果显示肿瘤复发率为 38%(3/8),术中和术后的并发症发生率分别为 20%和 40%。此项研究中,肿瘤直径较大,其中 50%的肿瘤侵犯了肾脏的集合系统而且肿瘤位置较深。2011 年 Muto 等^[15]报道了将腹腔镜与微波消融联合应用于肾肿瘤的治疗。对肿瘤直径平均 2.8(1.3~4.2) cm 的 10 例患者,首先利用微波对肿瘤进行消融,然后在腹腔镜下切除消融后的肿瘤组织。手术过程中未出现明显出血,术后组织病理示消融区的肿瘤组织完全坏死,无残留。术中和术后未出现明显并发症。2012 年 Yu 等^[16]对 46 例接受微波消融治疗的肾癌患者做了中期回顾性分析,肿瘤直径为 0.6~7.7 cm,平均(3.0±1.5) cm,消融的频率为 2 450 MHz,功率为 50 W,平均消融时间为 10 min,结果显示治疗的有效率为 98%(48/49),3 年的总生存率为 97.8%,未出现严重并发症。上述各项临床研究的具体资料见表 1。

综上所述,根据目前有限的随访研究显示,微波消融治疗对于经过选择的肾癌患者有效率很高、肿瘤复发率和并发症发生率均低。对于肾癌的最大直径<8 cm(尤其是小肾癌,直径<4 cm)、无远处转移及肾静脉瘤栓形成;双侧肾癌;孤立肾;肾功能不全;肾癌复发;腹腔粘连严重难以行外科手术

致肾周血肿和脾包膜的损伤。上述并发症均与误穿刺、能量作用范围控制不佳有关。这也是今后微波消融治疗肾癌中需要注意并且努力改进的问题之一。

4 微波治疗中操作途径的比较

微波消融术治疗肾癌的穿刺途径有很多种,包括经皮途径、腹腔镜或开放性操作等,各有其优缺点。我们可以根据患者的病情、肿瘤的特点(位置、数量、大小及生长方式)和操作者的倾向进行选择。经皮途径可以在患者有意识或深度镇静下进行操作,尤适于那些对手术耐受差的患者。同时,这种方式可以缩短住院时间,便于重复治疗,对比增强扫描还可以在手术中监测肿瘤是否完全消融。但经皮途径不能很清楚的显示小肿瘤或深部肿瘤,可能会损伤消融组织周围的脏器。对于开放性和腹腔镜操作下穿刺来说,这种方式可以提供清晰的手术视野和大的操作范围,适用于靠近肾门、输尿管、大血管及周围器官的肿瘤。与开放手术相比较,腹腔镜手术具有对患者的创伤小,且气腹可使血管压缩,减少肿瘤的血流供应,降低对血管周围肿瘤进行消融的冷却效应等优点^[19,20]。综上所述,微波消融术治疗肾癌穿刺的方法多样,临床应用中需要根据肿瘤的位置、患者的自身情况及器械、设备的状态综合考虑,以选择合适的穿刺途径进行治疗。

5 结论与展望

肿瘤能量消融技术以其安全性、微创性、有效性,成为肿瘤微创治疗领域的热点。微波消融术虽然应用时间尚短,但作为一种微创治疗肾癌的有效方法,具有很多优势。它可以很好的保护患者肾功能,对于早期的小肾癌,微波消融术可作为手术的替代治疗,对于晚期的大肿瘤、肾癌术后复发及转

表 1 微波消融治疗肾癌的临床研究

研究者	引导途径	病例数 (肿瘤数)	肿瘤平均大小 (范围)/cm	随访时间 /月	治疗有效 率/%	复发率 /%	并发症 /%	功率(W)/ 频率(Hz)
Liang 等 ^[12]	US	12(12)	2.5(1.3~3.8)	11	100	0	0	50/2 450
Carratiello 等 ^[13]	US	12(12)	2.0(1.7~2.9)	6	100	0	0	45/915
Castle 等 ^[14]	CT	10(10)	3.7(2.0~5.5)	18	无	38%	30	45/915
Muto 等 ^[15]	CT	10(10)	2.8(1.3~4.2)	13	100	0	0	45/915
Yu 等 ^[16]	US	46(49)	3.0(0.6~7.7)	20	98	0	0	50/2 450

注:US为超声引导

移者可作为姑息治疗,减轻症状,提高生活质量,延长生存时间。然而,微波消融术用于肾癌临床研究仍处于初步阶段,尚需进一步研究明确微波消融术最佳的使用功率、频率及消融时间、术后对全身抗肿瘤免疫的影响、治疗前后机体中炎症介质的变化、远期治疗效果等,以明确其治疗的地位和作用。

[参考文献]

- 1 Venkatesan A M, Wood B J, Gervais D A. Percutaneous ablation in the kidney[J]. *Radiology*, 2011, 261(2): 375-391.
- 2 Kim S P, Thompson R H, Boorjian S A, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Urol*, 2012, 188(1): 51-57.
- 3 Lubner M G, Brace C L, Hinshaw J L, et al. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(8 Suppl): S192-203.
- 4 Prakash P. Theoretical modeling for hepatic microwave ablation[J]. *Open Biomed Eng J*, 2010, 4: 27-38.
- 5 Duan Y Q, Gao Y Y, Ni X X, et al. Changes in peripheral lymphocyte subsets in patients after partial microwave ablation of the spleen for secondary splenomegaly and hypersplenism: a preliminary study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(5): 467-472.
- 6 Dong B W, Zhang J, Liang P, et al. Sequential pathological and immunologic analysis of percutaneous microwave coagulation therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2003, 19(2): 119-133.
- 7 Torigoe T, Tamura Y, Sato N. Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2009, 25(8): 610-616.
- 8 Zhang D, Dong B, Wang Y, et al. Percutaneous microwave ablation or nephrectomy for VX-2 carcinoma in rabbit kidney[J]. *J Urol*, 2009, 182(4): 1588-1593.
- 9 Hope W W, Schmelzer T M, Newcomb W L, et al. Guidelines for power and time variables for microwave ablation in an in vivo porcine kidney[J]. *J Surg Res*, 2009, 153(2): 263-267.
- 10 Sommer C M, Koch V, Pap B, et al. Effect of tissue perfusion on microwave ablation: experimental in vivo study in porcine kidneys[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2011, 22(12): 1751-1757.
- 11 Clark P E, Woodruff R D, Zagoria R J, et al. Microwave ablation of renal parenchymal tumors before nephrectomy: phase I study[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(5): 1212-1214.
- 12 Liang P, Wang Y, Zhang D, et al. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation for small renal cancer: initial experience[J]. *J Urol*, 2008, 180(3): 844-848; discussion 848.
- 13 Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, et al. Single-antenna microwave ablation under contrast-enhanced ultrasound guidance for treatment of small renal cell carcinoma: preliminary experience[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(2): 367-374.
- 14 Castle S M, Salas N, Leveillee R J. Initial experience using microwave ablation therapy for renal tumor treatment: 18-month follow-up[J]. *Urology*, 2011, 77(4): 792-797.
- 15 Muto G, Castelli E, Migliari R, et al. Laparoscopic microwave ablation and enucleation of small renal masses: preliminary experience[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(1): 173-176.
- 16 Yu J, Liang P, Yu X L, et al. US-guided percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma: intermediate-term results[J]. *Radiology*, 2012, 263(3): 900-908.
- 17 Zagoria R J. Imaging-guided radiofrequency ablation of renal masses[J]. *Radiographics*, 2004, 24 Suppl 1: S59-S71.
- 18 Atwell T D, Farrell M A, Leibovich B C, et al. Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors[J]. *J Urol*, 2008, 179(6): 2136-2140; discussion 2140-2141.
- 19 Shah D R, Green S, Elliot A, et al. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2013, 5(4): 71-80.
- 20 张宁,王鲁,汤钊猷.肝癌行射频消融术后残癌侵袭转移潜能及机体免疫功能变化的相关研究[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(8): 152-154.

(收稿日期:2013-10-29)

本刊优先刊登基金课题文章

为了推进医学科技的发展,促进“转化医学”的进步,作为“以临床研究为主”的杂志,将优先刊登基金课题类实验研究和临床研究型文章,尤其是省级以上基金课题文章。基金文章将直接进入绿色通道刊发。投递基金文章时,请附基金课题证明文件,在文章左下角注明基金类型及其编号即可。