

超声引导下冷冻消融术治疗孤立肾肾盂肿瘤 1 例报告及文献复习*

黄道光¹ 连惠波¹ 甘卫东¹

【摘要】 目的:探讨孤立肾肾盂肿瘤的微创治疗方法,延缓疾病进展,避免早期透析,提高患者生活质量。**方法:**对 1 例孤立肾肾盂肿瘤患者行两次超声引导下冷冻消融术,术后定期行血常规、尿常规、肾功能电解质、泌尿系彩超及 CT 检查随访。**结果:**两次冷冻消融术后血尿停止,血红蛋白升高,肾功能电解质无明显变化。第一次消融术后 3 个月复查泌尿系 CT,显示肾盂肿瘤复发;第二次消融术后 5 个月再次复发,但仍未见淋巴结及远处器官转移,为控制肿瘤生长,转行肾动脉栓塞术及血液透析。**结论:**采用超声引导下冷冻消融术治疗孤立肾肾盂肿瘤虽未达到根治性治疗目的,但可以在短期内改善血尿症状,缓解患者焦虑情绪,延缓疾病进展,避免早期透析,提高患者生活质量,是孤立肾肾盂肿瘤患者避免肾切除和延缓透析的可选择方法之一。

【关键词】 孤立肾;肾盂肿瘤;氩氦刀;冷冻消融术

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2015.03.009

【中图分类号】 R737.11 **【文献标识码】** A

Ultrasound-guided cryoablation for renal pelvic tumor in a solitary kidney (A case report and review of literature)

HUANG Daoguang LIAN Huibo GAN Weidong

(Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: GAN Weidong, E-mail: gwd@nju.edu.cn

Abstract Objective: To explore the minimally invasive treatment of renal pelvic tumor in a solitary kidney in order to delay disease progression, avoid early dialysis, and improve the patients' quality of life. **Method:** One case of renal pelvic tumor in a solitary kidney was treated with ultrasound-guided cryoablation twice. Postoperative regular follow-up based on blood, urine, renal electrolyte, urinary tract ultrasound and computed tomography. **Result:** After two procedures hematuria disappeared, and the result of hemoglobin improved. No significant changes in renal electrolyte. Urinary tract CT showed tumor recurrence after three months of first cryoablation, and tumor recurrence was noticed after five months of second cryoablation. However, no lymph node or distant metastasis was found. In order to prevent tumor growth and progression, hemodialysis and renal artery embolization became inevitable. **Conclusion:** Ultrasound-guided cryoablation for renal pelvic tumor in a solitary kidney fails to achieve radical therapeutic purposes, but it can improve the symptoms of hematuria, delay disease progression, relieve anxiety, protect kidney, avoid early dialysis, and improve the patients' quality of life. It can be one of the therapies used in patients with renal pelvic tumor in a solitary kidney.

Key words solitary kidney; renal pelvic tumor; cryocare system; cryoablation

肾盂高级别尿路上皮癌的金标准治疗方式为患侧肾输尿管全切及膀胱袖带切除^[1]。针对孤立肾患者,肾输尿管全切及膀胱袖带切除后需接受透析等肾脏替代治疗,部分患者因主观上的回避及机能条件差的客观条件而难以实行上述治疗方案。因此,寻求一种既能保留肾脏,维持肾功能,又能改善症状,提高生活质量,延缓疾病进展的微创治疗方案尤显重要。近年来,随着医学的不断进步及创

新,孤立肾肾盂肿瘤患者有了更多的选择,如输尿管镜联合激光技术^[2]、经皮肾盂肿瘤电切术等^[3]。相关报道输尿管镜联合激光技术可以短期改善症状,延缓疾病进程,并可多次重复手术,但术后容易复发^[4]。关升等^[5]认为大通道经皮肾盂肿瘤电切术治疗孤立肾肾盂肿瘤安全有效,适用于有根治性肾输尿管切除术手术禁忌证的肾盂癌患者。我院试探性运用超声引导下氩氦刀冷冻消融术治疗了 1 例孤立肾肾盂高级别尿路上皮癌患者,效果良好,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

*基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(编号 BK20131281);国家自然科学基金面上项目(编号 21377052)

¹南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科(南京,210008)
通信作者:甘卫东, E-mail: gwd@nju.edu.cn

患者男,83岁,因“持续性无痛性肉眼血尿1个月余”于2013年6月入院。患者左侧肾盂肿瘤钬激光烧灼术后12个月出现全程无痛性肉眼血尿,伴少许凝血块,有明显焦虑情绪。磁共振尿路水成像显示左肾盂处有团块状等信号影,边界欠清,最大截面大小约为 $3.1\text{ cm}\times 2.4\text{ cm}$,增强后中度强化,DWI相呈稍高信号影(图1)。检查血常规:血红蛋白 85 g/L ;检查尿常规:尿潜血++++;检查肾功能:尿素氮 18.58 mmol/L ,肌酐 233.1 mmol/L 。患者曾于2007年9月因右肾盂肿瘤行右侧输尿管膀胱袖带切除术(病理检查显示高级别尿路上皮癌);2012年5月及6月因左肾盂肿瘤行左侧肾盂肿瘤钬激光烧灼术(活检病理检查显示高级别尿路上皮癌);2013年5月因膀胱肿瘤行经尿道膀胱肿瘤电切术(病理检查显示高级别尿路上皮癌)。有高血压病史10余年,血压控制尚可。

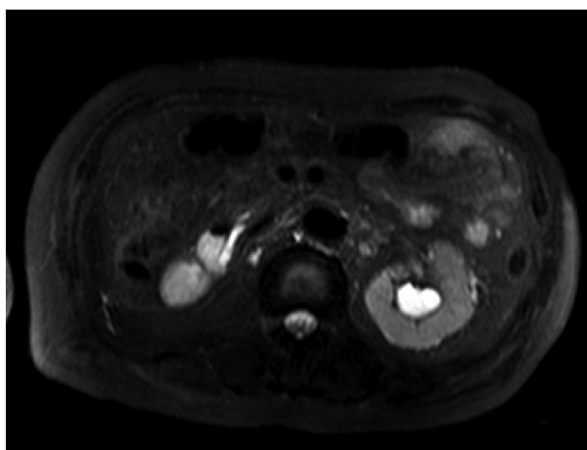


图1 磁共振尿路水成像显示左肾盂肿瘤,大小约为 $3.1\text{ cm}\times 2.4\text{ cm}$

1.2 治疗方法

全麻下行超声引导下左侧肾盂肿瘤氩氦刀冷冻消融术。先行左侧输尿管镜检查,见肾盂处有一大小约 $3.0\text{ cm}\times 2.3\text{ cm}$ 菜花样肿块,用组织活检钳取出一块肿瘤组织送快速病理学检查为高级别尿路上皮癌。留置F₅输尿管双J管及导尿管,患者改俯卧位,B超探查见肿瘤位于左肾盂,大小约 $3.0\text{ cm}\times 1.8\text{ cm}$,内部回声尚均匀(图2①)。行B超引导下左肾穿刺造瘘术,穿刺造瘘管接 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温盐水持续滴入。采用以色列Cryo-HITTM低温冷冻手术系统,非磁共振型,测试探针后,超声引导下于肿瘤上极、中心经皮缓慢置入两根直径为 1.47 mm 的IceSeed冷冻探针(氩氦刀)。接通高压氩气,能量100%,使探针远端急速膨胀,迅速形成冰球,10分钟后接通高压氩气,升温至 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右,维持1~2 min。当肿瘤完全复温后开始第2次冷冻-复温过程,术中采用超声实时监测冰球融合及扩展

动态,并密切监测冰球与肾盂关系,避免冰球冻伤肾盂等集合系统而发生漏尿等并发症。冰球覆盖整个肿瘤瘤体(图2②),冷刀松动后拔除冷冻针,局部加压纱布包扎,术中出血少,手术时间约65 min。

术后复查血常规,肾功能电解质较前无明显变化,住院时间为7 d。术后给予吉西他滨 1 g 加 40 ml 生理盐水,沿造瘘管行缓慢灌注,每周1次,持续8次后改两周1次。3个月后复查泌尿系彩超及CT示左侧肾盂肿瘤复发而终止灌注。于2014年4月再次行超声引导下左侧肾盂肿瘤氩氦刀冷冻消融术,此次手术未行肾造瘘术。冷冻消融术前于输尿管置入F₅输尿管导管,温生理盐水接输尿管导管冲洗,预防冰球冻伤周围组织,减少并发症,手术时间约50 min,住院时间为5 d。术后未给予吉西他滨等药物膀胱灌注。

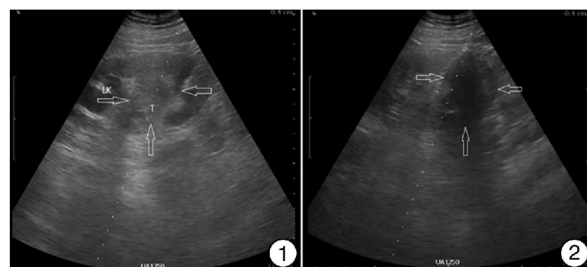


图2 ①B超探查见左肾盂肿瘤,大小约 $3.0\text{ cm}\times 1.8\text{ cm}$; ②B超引导下见冰球包裹整个肿瘤组织

2 结果

两次冷冻消融术后,血尿症状停止,血红蛋白升高,肾功能电解质与术前无明显变化。第一次消融术后3个月复查泌尿系CT,示肾盂肿瘤复发(图3①),无淋巴结及远处器官转移;6个月后再次出现轻度肉眼血尿,10个月后血尿症状加重,再次行冷冻消融术;15个月后再次出现肉眼血尿,查泌尿系CT示肿瘤复发(图3②),但未见淋巴结及远处器官转移。为控制肿瘤生长,转行肾动脉栓塞术及血液透析。

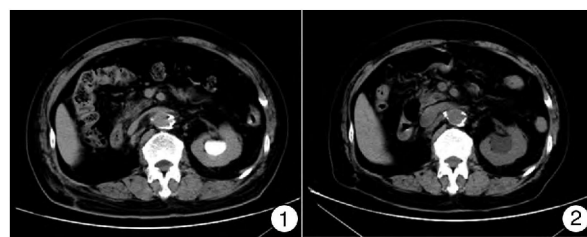


图3 ①术后3个月复查泌尿系CT,示肾盂肿瘤复发,大小约 $3.0\text{ cm}\times 2.0\text{ cm}$;②术后15个月复查泌尿系CT,示肾盂肿瘤复发,大小约 $3.5\text{ cm}\times 2.5\text{ cm}$

3 讨论

冷冻消融术是一种应用冷冻消融靶组织的外科技术,Cooper 和 Lee 于 1961 年首次报道了液氮冷冻治疗系统,随后低温冷冻治疗技术得到了快速发展。1998 年美国 Endocare 公司研制成功了一种新型超低温介入冷热消融氩氦靶向肿瘤治疗设备—美国氩氦刀,并获得美国 FDA 批准和欧盟 CE 认证,投入医疗市场的应用。氩氦刀的问世不但继承和发展了超低温治疗学的基础和临床研究成果,而且萌发了肿瘤微创治疗的新概念,是冷冻治疗技术发展的最新成就。目前氩氦刀已经广泛应用于胰腺肿瘤、脑肿瘤、平滑肌肉瘤、肾肿瘤、盆腔肿瘤、前列腺肿瘤等的治疗,相关文献报道临床疗效满意,冷冻消融术在泌尿外科中相关运用主要针对肾细胞癌及前列腺癌,运用于肾盂肿瘤尚无前例,我们根据肾癌及前列腺癌的治疗经验,试探性的运用于不宜行输尿管膀胱袖带切除术的孤立肾肾盂肿瘤的治疗。

我们应用的 CryoHITTM 低温冷冻手术系统是利用氩气快速降温,氦气快速升温,所以又称氩氦刀治疗系统。其主要原理为:冷冻初期当组织温度降低至 $-4^{\circ}\text{C} \sim -21^{\circ}\text{C}$ 时细胞外形成冰球,细胞外溶质浓度增大,形成高渗环境,细胞内水分进入细胞外。细胞内脱水,失去水分的细胞变得皱缩,细胞膜和细胞器因此而受损。当温度进一步降低至 $-21^{\circ}\text{C} \sim -175^{\circ}\text{C}$ 时,细胞内形成冰球致使如线粒体和内质等细胞器发生不可逆性损伤,继之损伤细胞膜,最终引起细胞死亡。复温过程中细胞内小冰球再结晶或相互融合成大冰球,大冰球对细胞有更强的破坏作用。另外,细胞外间隙为低渗环境,水再进入细胞内引起细胞肿胀导致细胞膜破坏。冷冻消融还可以通过破坏肿瘤周围微血管来达到杀伤肿瘤细胞的目的^[6]。冷冻时导致血管收缩血流减缓冰晶形成,最终血流停止。复温后血小板凝集,微血栓形成阻断血流,组织缺血缺氧引起细胞死亡。冷冻后的原位肿瘤坏死组织还可以作为抗原,诱导机体产生抗肿瘤的免疫反应,包括以 Treg 淋巴细胞减低、 CD_4^+ T 淋巴细胞增多、 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ T 细胞比例升高为主的特异性细胞免疫及以巨噬细胞和自然杀伤 NK 细胞为主的非特异性免疫^[7]。

冷冻消融术临床应用于肾肿瘤及前列腺肿瘤显示了良好的临床疗效。连惠波等^[8]采用冷冻消融治疗激素难治性前列腺癌 17 例,随访 6~30 个月,总有效率为 66.7%,PSA 无进展生存率为 83.3%,主观反应明显改善。郭宏骞等^[9]用冷冻消融治疗局限性前列腺癌 26 例,随访 6~30 个月,PSA $<0.5 \text{ ng/ml}$ 23 例,PSA $\geq 0.5 \text{ ng/ml}$ 3 例;术后 6 个月行前列腺穿刺活检术 20 例,均为阴性。Gill 等^[10]用冷冻消融治疗肾肿瘤 56 例,所有患者未发

生肾功能损伤、出血等并发症,术后随访 3 年,肿瘤体积明显缩小者 75%,完全消失者 8%,穿刺活检证实局部肿瘤残存或复发者 5.6%,3 年生存率为 98%。Aron 等^[11]用腹腔镜下冷冻治疗肾肿瘤 84 例,随访 5 年,5 年总生存率为 83%、肿瘤相关生存率为 95%、无疾病生存率为 78%,10 年 Kaplan-Meier 总生存率为 57%,肿瘤相关生存率为 88%,无疾病生存率为 51%。连惠波等^[12]用腹腔镜下冷冻消融治疗小肾肿瘤 10 例,术后平均随访 16 个月。术后第 1、3 和 6 个月复查 MRI,肾肿瘤冷冻区域呈梗死、无信号增强、逐渐消散等演变过程;冷冻区分别缩小 11%、25% 和 43%。10 例均未发现局部复发或通道种植或远处转移。

我们在冷冻消融术治疗肾癌及前列腺癌经验的基础上试探性的运用冷冻消融治疗孤立肾肾盂肿瘤。方法如前述,手术顺利,两次冷冻消融术后,患者血尿症状停止,血红蛋白升高,焦虑情绪较前明显改善,生活质量有所提高,肾功能与术前无明显变化,血压无较大波动。第二次手术未行肾造瘘术,予输尿管导管接温盐水冲洗,超声实时监测显示两种方式所形成冰球无明显变化,均未损伤肾盂及周围组织;未予吉西他滨等药物行灌注性治疗,术后 5 月肾盂肿瘤复发,未见膀胱等远处器官转移,灌注药物运用的必要性有待进一步验证。第二次手术方式与第一次相比,有时间短,程序简化,穿刺道种植转移风险低、术后恢复快的优势。第一次术后 3 个月复查 CT 示肾盂肿瘤复发,第二次术后 5 个月肾盂肿瘤复发,冷冻消融术未能起到根治性的治疗疗效,但随访至今均未发生淋巴结及远处器官转移,肾功能无明显恶化,说明冷冻消融术在一定程度上可以延缓疾病的进程,避免早日透析。患者两次术后血尿症状明显改善,血红蛋白升高,焦虑情绪缓解,生活质量提高。

我们总结了选择冷冻消融术治疗本例孤立肾肾盂肿瘤患者的原因及优点。原因:①83 岁高龄患者,既往有高血压病史,机能条件差,若选择输尿管全切及膀胱袖带切除术,手术风险高,术后需行透析等肾脏替代治疗,对患者依从性要求高,生活质量相对较低,患者主观上不接受根治术后行肾脏替代治疗;②患者曾两次行肾盂肿瘤钬激光烧灼术,术后血尿症状好转,但出现肿瘤膀胱种植及肾盂肿瘤复发,且本次肿瘤较大,烧灼难度大,损伤集合系统发生漏尿的风险高;③冷冻消融术治疗肾癌及前列腺癌显示了良好的临床疗效,我们积累了冷冻消融术的相关临床经验。综合考虑患者主观愿望及客观条件,我们试探性的选择了创伤相对较小的冷冻消融术。冷冻消融术的优点包括:①冷冻消融术在短期内能改善血尿症状,缓解患者焦虑情绪,延缓疾病进展,保留肾脏,避免早期透析,提高

患者生活质量。②创伤相对较小,并发症低,对肾脏功能影响小,恢复快,住院时间短;③靶向治疗,定位精确;④冰球冻融实时超声监控,组织温度全程监控;⑤探针只在尖端发生冷冻,不损伤穿刺路径的正常组织。

冷冻消融术治疗肾盂肿瘤的并发症可能包括漏尿、严重出血、急性肾功能不全、感染或穿刺道种植转移等。相关研究显示为彻底消融肾肿瘤组织,冰球边缘一般要超过肾肿瘤边缘的1 cm以上。为了更好的达到治疗效果,一方面让冰球完全包裹整个肿瘤组织,另一方面避免冰球冻伤肾盂而发生漏尿和出血,我们在术中给予40℃温盐水持续冲洗,采用超声实时监测冰球融合及扩展动态,密切监测冰球与肾盂关系。两次手术均未发生上述并发症。

孤立肾肾盂肿瘤患者的治疗较为棘手,在患者难以接受肾输尿管全切及膀胱袖带切除术加透析等肾脏替代治疗的情况下可以尝试行输尿管镜联合激光技术,经皮肾盂肿瘤电切术及超声引导下冷冻消融术等保留肾脏的手术,我们对1例孤立肾肾盂高级别尿路上皮癌的临床资料及随访结果显示,超声引导下冷冻消融术治疗孤立肾肾盂肿瘤术后易复发,不能达到根治性的治疗目的,但可以在短期内改善血尿症状,缓解患者焦虑情绪,延缓疾病进展,避免早期透析,提高患者生活质量,是孤立肾肾盂肿瘤患者避免肾切除和延缓透析的可选择方法之一。

[参考文献]

- 1 Giannarini G, Schumacher M C, Thalmann G N, et al. Elective management of transitional cell carcinoma of the distal ureter: can kidney-sparing surgery be advised? [J]. BJU Int, 2007, 100(2): 264-268.
- 2 Bader M J, Sroka R, Gratzke C, et al. Laser therapy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: indications and management[J]. Eur Urol, 2009, 56(1): 65-71.
- 3 Vidal M I, Castillo O, Velasco P A, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: current treatment options and minimally invasive approaches[J]. Arch Esp Urol, 2009, 62(5): 367-375.
- 4 Yamada Y, Inoue Y, Nakamura K, et al. Long-term results and management of ureteral transitional cell carcinoma using the holmium: YAG laser via rigid-ureteroscopy[J]. Oncol Rep, 2009, 21(2): 345-349.
- 5 关升,唐喆,孙卫兵,等. 大通道经皮肾盂肿瘤电切术治疗孤立肾肾盂肿瘤2例报告[J]. 中国微创外科杂志, 2012, 12(6): 565-568.
- 6 Hinshaw J L, Shadid A M, Nakada S Y, et al. Comparison of percutaneous and laparoscopic cryoablation for the treatment of solid renal masses[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(4): 1159-1168.
- 7 Nishida H, Yamamoto N, Tanzawa Y, et al. Cryoimmunology for malignant bone and soft-tissue tumors[J]. Int J Clin Oncol, 2011, 16(2): 109-117.
- 8 连惠波,郭宏骞,甘卫东,等. 经会阴冷冻治疗激素难治性前列腺癌的近期疗效观察[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2010, 2(2): 81-83.
- 9 郭宏骞,连惠波,甘卫东,等. 超声引导下经会阴冷冻治疗局限性前列腺癌[J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30(12): 827-830.
- 10 Gill I S, Remer E M, Hasan W A, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years[J]. J Urol, 2005, 173(6): 1903-1907.
- 11 Aron M, Gill I S. Renal tumor ablation[J]. Curr Opin Urol, 2005, 15(5): 298-305.
- 12 连惠波,郭宏骞,甘卫东,等. 后腹腔镜下冷冻消融治疗小肾肿瘤的初步报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31(6): 369-372.

(收稿日期:2014-12-05)